

# LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES

---

<b>ACTH</b>	: Hormone adr�no-corticotrope
<b>AgHBc</b>	: Antig�ne HBc
<b>AgHBe</b>	: Antig�ne HBc
<b>AgHBs</b>	: Antig�ne HBs
<b>AINS</b>	: Anti inflammatoire non st�ro�dien
<b>ARA2</b>	: Antagoniste de l'angiotensine 2
<b>CAM</b>	: Complexe d'attaque membranaire
<b>CNI</b>	: Inhibiteurs de la calcineurine
<b>CYC</b>	: Cyclophosphamide
<b>DFGe</b>	: D�bit de filtration glom�rulaire estim�
<b>EPO</b>	: �rythropo�tine
<b>GEM</b>	: Glom�rulon�phrite extra-membraneuse
<b>GNEC</b>	: Glom�rulon�phrite extra-capillaire
<b>GNMP</b>	: Glom�rulon�phrite membranoprolif�rative
<b>HSF</b>	: Hyalinose segmentaire et focale
<b>IEC</b>	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
<b>IF</b>	: Immunofluorescence
<b>IPP</b>	: Inhibiteur de la pompe � protons
<b>IRA</b>	: Insuffisance rénale aiguë
<b>IRC</b>	: Insuffisance rénale chronique
<b>IRCT</b>	: Insuffisance rénale chronique terminale
<b>IS</b>	: Immunosuppresseur
<b>KDIGO</b>	: Kidney diseases improving global outcomes
<b>LB</b>	: Lymphocyte B
<b>LDL</b>	: Low density lipoprotein
<b>LGM</b>	: Lésion glomérulaire minime
<b>MBG</b>	: Membrane basale Glomérulaire
<b>MMF</b>	: Mycophénolate mofétil
<b>MO</b>	: Microscopie optique
<b>MRC</b>	: Maladie rénale chronique
<b>NELL-1</b>	: Nerve epidermal growth factor like-1

**NEP** : Neutral endopeptidase  
**PAS** : Pression artérielle systolique  
**PLA2R** : Récepteur de la phospholipase A2  
**PSA** : Prostatic specific antigen  
**SN** : Syndrome néphrotique  
**THSD7A** : Thrombospondin type- 1 domain containing 7A

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : anatomie moléculaire du cytosquelette et du diaphragme de fente.....	7
<b>Figure 2</b> : microscopie optique d'une GEM .....	11
<b>Figure 3</b> : IF d'une GEM.....	12
<b>Figure 4</b> : algorithme de prise en charge .....	22
<b>Figure 5</b> : prise en charge des rechutes .....	23
<b>Figure 6</b> : diagramme de flux des patients.....	29
<b>Figure 7</b> : évolution de la protéinurie des 24h de chaque patient avant l'administration du rituximab (M0), à 3 mois et à 6 mois après l'administration du rituximab. ....	35
<b>Figure 8</b> : évolution de la PU24h moyenne avant l'administration du rituximab, à 3 mois et à 6 mois de l'administration du Rituximab. ....	36
<b>Figure 9</b> : évolution de l'albuminémie de chaque patient à M0, M3, M6.....	37
<b>Figure 10</b> : évolution de l'albuminémie moyenne avant l'administration du rituximab (M0), à 3 mois et à 6 mois de l'administration du Rituximab .....	38
<b>Figure 11</b> : évolution de la créatinine chez chaque patient avant l'administration du rituximab, à 3 mois et à 6 mois après le rituximab .....	39
<b>Figure 12</b> : évolution de la créatininémie moyenne avant l'administration du rituximab, à 3 mois et à 6 mois de l'administration du Rituximab. ....	40

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : causes de GEM secondaires.....	6
<b>Tableau II</b> : critères Cliniques de risque de perte de la fonction rénale (KDIGO 2020) .....	16
<b>Tableau III</b> : répartition des 5 patients selon les données cliniques, biologique et histologiques.....	31
<b>Tableau IV</b> : répartition des patients selon les types de prémédication .....	32
<b>Tableau V</b> : répartition des 5 patients selon la prise de diurétiques.....	33
<b>Tableau VI</b> : répartition des 5 patients selon les données cliniques des patients à M3, M6, M12 .....	34
<b>Tableau VII</b> : évolution des données cliniques avant et à 3 mois de l'administration du Rituximab. ....	42
<b>Tableau VIII</b> : évolution des données cliniques avant et à 6 mois de l'administration du Rituximab. ....	42
<b>Tableau IX</b> : évolution des données biologiques avant et à 3 mois de l'administration du rituximab .....	43
<b>Tableau X</b> : évolution des données paracliniques avant et à 6 mois de l'administration du rituximab .....	43

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : LA GLOMERULONEPHRITE EXTRAMEMBRANEUSE .....</b>	<b>5</b>
1. Définition et épidémiologie .....	6
1.1. Définition .....	6
1.2. Épidémiologie .....	6
2. Anatomie de la barrière de filtration glomérulaire et physiopathologie .....	7
2.1. Anatomie de la barrière de filtration glomérulaire .....	7
2.2. Pathogénie .....	8
3. Diagnostic positif .....	10
3.1. Circonstances de découverte et signes clinique .....	10
3.2. Signes paracliniques .....	10
3.2.1. Biochimie .....	10
3.2.2. Hématologie .....	10
3.2.3. Sérologies .....	10
3.2.4. Urines .....	11
3.3. Histologie et classification .....	11
3.3.1. Microscopie optique .....	11
3.3.2. Immunofluorescence (IF) .....	12
4. Complications .....	13
4.1. Complications thrombo-emboliques .....	13
4.2. Complications infectieuses .....	13
4.3. Autres complications .....	13
5. Diagnostic différentiel .....	13
6. Évolution et pronostique .....	14
6.1. Évolution .....	14
6.2. Pronostique .....	15
6.2.1. Facteurs pronostiques .....	15
6.2.2. Rechutes après rémissions .....	17
7. TRAITEMENT .....	17
7.1. But du traitement .....	17
7.2. Moyens .....	17
7.2.1. Moyens non médicamenteux .....	17

7.2.2. Moyens médicamenteux .....	18
7.2.2.1. Moyens non spécifiques (traitement conservateur).....	18
7.2.2.2. Traitement spécifique (traitement immunosuppresseur) .....	19
7.2.2.2.1. Corticoïdes .....	19
7.2.2.2.2. Corticoïdes associés aux agents cytotoxiques.....	19
7.2.2.2.3. Inhibiteurs de la calcineurine (CNIs) .....	20
7.2.2.2.4. Mycophenolate mofetil (MMF) .....	21
7.2.2.2.5. Rituximab.....	21
7.2.2.2.6. Hormone adreno-corticotrope (ACTH) .....	22
7.2.3. Indications.....	22
7.2.3.1. Prise en charge des rechutes .....	23
7.2.3.2. Prise en charge des résistances .....	23
7.2.3.3. Prise en charge chez le transplanté.....	24
7.2.3.4. Prise en charge des formes secondaires .....	24
<b>DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL.....</b>	<b>25</b>
1. Méthodologie.....	26
1.1. Cadre d'étude.....	26
1.1.1. Structure du service .....	26
1.1.1.1. Personnel .....	26
1.1.1.2. Formation.....	26
1.2. Schéma d'étude.....	26
1.3. Population d'étude .....	27
1.3.1. Critère d'inclusion.....	27
1.3.2. Critère d'exclusion .....	27
1.4. Recueil de l'information .....	27
1.4.1. Données recueillies .....	27
1.4.2. Définitions des paramètres opérationnelles .....	28
1.5. Analyses statistiques .....	28
1.6. Considérations éthiques .....	28
2. Résultats .....	29
2.1. Résultats descriptifs .....	29
2.1.1. Données socio démographiques.....	29
2.1.1.1. Diagramme de flux des patients.....	29
2.1.1.2. Age .....	29

2.1.1.3. Genre .....	29
2.1.1.4. Antécédents et comorbidités .....	29
2.1.2. Données cliniques avant l'administration du Rituximab.....	30
2.1.2.1. Pression artérielle .....	30
2.1.2.2. Œdème .....	30
2.1.2.3. Thrombose veineuse et embolie pulmonaire .....	30
2.1.3. Données biologiques avant l'administration du Rituximab.....	30
2.1.3.1. Albuminémie .....	30
2.1.3.2. Créatininémie .....	30
2.1.3.3. Protéinurie des 24h (PU24h).....	30
2.1.3.4. Anticorps anti-PLA2R (Ac anti-PLA2R).....	30
2.1.3.5. Anticorps anti-nucléaire .....	30
2.1.3.6. Histologie.....	31
2.1.4. Données thérapeutiques.....	32
2.1.4.1. Données sur le Rituximab.....	32
2.1.4.1.1. Protocole .....	32
2.1.4.1.2. Origine du rituximab .....	32
2.1.4.1.3. Prémédication.....	32
2.1.4.2. Autres traitements immunosuppresseurs reçus.....	32
2.1.4.3. Autres traitements .....	32
2.1.4.3.1. Traitement par IEC/ARA2 .....	32
2.1.4.3.2. Traitement anticoagulant .....	33
2.1.4.3.3. Traitement par statines.....	33
2.1.4.3.4. Traitement par diurétiques .....	33
2.1.4.3.5. Antibioprophylaxie et antiviroprophylaxie.....	33
2.1.5. Évolution.....	34
2.1.5.1. Données cliniques à M3, M6 et M12 (pression artérielle et œdèmes) .....	34
2.1.5.2. Données paracliniques à M3, M6 et M12 .....	35
2.1.5.2.1. PU24h.....	35
2.1.5.2.2. Albuminémie.....	37
2.1.5.2.3. Créatininémie .....	39
2.1.5.2.4. CD19.....	41
2.1.5.2.5. PLA2R .....	41

2.1.5.3. Rémission biologique .....	41
2.1.5.4. Rémission immunologique .....	41
2.1.5.5. Complications .....	41
2.2. Résultats analytiques.....	42
2.2.1. Évolution des paramètres cliniques à 3 mois.....	42
2.2.2. Évolution des paramètres cliniques à 6 mois.....	42
2.2.3. Évolution des données biologiques à 3 mois.....	43
2.2.4. Évolution des données biologiques à 6 mois.....	43
3. Discussion .....	44
3.1. Données socio-démographiques.....	44
3.1.1. Age .....	44
3.1.2. Genre .....	44
3.2. Données cliniques avant l'administration du rituximab .....	44
3.2.1. Pression artérielle .....	44
3.2.2. Œdèmes .....	44
3.2.3. Thrombose veineuse et embolie pulmonaire .....	45
3.3. Données biologiques avant l'administration du Rituximab.....	45
3.3.1. Albuminémie.....	45
3.3.2. Créatininémie.....	46
3.3.3. Protéinurie des 24h (PU24h).....	46
3.3.4. Anticorps anti-PLA2R (Ac anti-PLA2R).....	46
3.3.5. Anticorps anti-nucléaire .....	46
3.4. Histologie .....	47
3.5. Données thérapeutiques .....	47
3.5.1. Données sur le Rituximab.....	47
3.5.2. Prémédication .....	47
3.5.3. Autres traitements immunosuppresseurs administrés .....	48
3.5.4. Autres traitements .....	48
3.5.4.1. Traitement par IEC/ARA2.....	48
3.5.4.2. Traitement anticoagulant.....	48
3.5.4.3. Les statines.....	48
3.5.4.4. Diurétiques.....	49

3.6. Évolution .....	49
3.6.1. Données cliniques à M3, M6 et M12 (pression artérielle et œdèmes) .....	49
3.6.2. Évolution des paramètres biologiques à M3, M6 et M12 .....	49
3.6.2.1. PU24h .....	49
3.6.2.2. Albuminémie .....	50
3.6.2.3. Créatininémie et débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) .....	50
3.6.2.4. Anti-PLA2R .....	51
3.6.2.5. CD19 .....	51
3.6.2.6. Rémission biologique .....	52
3.6.2.7. Rémission immunologique .....	52
3.7. Complications .....	52
3.8. Difficultés et faiblesses de cette étude .....	52
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>54</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>57</b>
<b>ANNEXES</b>	

# **INTRODUCTION**

La glomérulonéphrite extra membraneuse (GEM) est une lésion décrite par David Jones en 1957 caractérisée par un épaissement de la membrane basale glomérulaire (MBG), elle-même liée à des dépôts granuleux d'immunoglobulines (IgG) le long de cette dernière. Elle représente environ 20% des syndromes néphrotiques (SN) de l'adulte [1]. Dans une étude rétrospective réalisée au Sénégal entre 2011 et 2015, elle représentait environ 33% des lésions glomérulaires chez les personnes âgées [2]. Dans une autre étude rétrospective réalisée au Maroc[3] en 2014, la GEM représentait 9,3% de l'ensemble des lésions glomérulaires, après la néphropathie lupique et la néphropathie à lésion glomérulaire minimale (LGM). Soixante-dix à 80% des GEM sont primitives et seules 20% sont secondaires.

La compréhension de la physiopathologie de la GEM a nettement progressé depuis sa première caractérisation en 1959 par Heymann, jusqu'à nos jours. Les principaux mécanismes physiopathologiques sont liés soit à des dépôts de complexes antigènes (Ag) anticorps (IgG) sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire : c'est le cas des GEM secondaires ; soit à la reconnaissance d'auto Ag podocytaires par le système immunitaire et la production d'IgG contre ces dernières, dans le cas des GEM primitives. Plusieurs Antigènes ont été répertoriés, le plus fréquent était le récepteur M de la phospholipase A2 [4,5] (PLA2R). D'autres protéines cibles ont plus récemment été découvertes, notamment le domaine 7A de la thrombospondine type-1 (THSD7A), le facteur de croissance neuro-épidermique (NELL-1)[6,7].

Malgré l'origine auto-immune de la GEM primitive, le traitement optimal des GEM primitives reste un sujet à controverse. Ainsi le traitement comporte les antiprotéïnuriques, les anticoagulants et les hypolipémiants en première ligne. Le traitement spécifique n'est introduit qu'après au moins 6 mois d'évolution, ou bien lorsque le patient est à haut risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) [8,9].

Les corticoïdes et les alkylants augmentent la fréquence des remissions et ralentissent la dégradation de la fonction rénale [10,11]. A cause de la toxicité des agents alkylants ou des contrindications à ces derniers, d'autres immunosuppresseurs (IS) ont été testés notamment les inhibiteurs de la calcineurine (CNIs). Malheureusement en plus de leur toxicité rénale avérée le taux de rechute chez les patients sous inhibiteurs de la calcineurine est de l'ordre de 50% limitant parfois leur prescription [12,13]. C'est ainsi que de nouvelles stratégies thérapeutiques ont été entreprises depuis quelques années.

Il a été démontré que le lymphocyte B est mis en cause dans la pathogénie de la maladie [14], d'où l'intérêt porté à certaines molécules ayant une action anti lymphocyte B (LB) élective à l'instar du rituximab.

Le rituximab est un anticorps monoclonal murin/humain, dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes B. Une fois lié à cet antigène il induit une lyse du LB par différents mécanismes (cytotoxicité dépendante du complément) aboutissant à une déplétion exclusive et quasi constante des lymphocytes B pendant 6 à 9 mois chez plus de 80% des patients [15]. Depuis son utilisation en 1997 pour le traitement des lymphomes non Hodgkiniens [15], il a été progressivement utilisé dans le traitement des maladies auto-immunes [16] ; c'est dans ce contexte qu'il a plusieurs fois été introduit comme alternative thérapeutique dans le traitement de certaines néphropathies glomérulaires primitives et secondaires d'origine auto-immunes [17,18]. Dès 2002 l'équipe de Remuzzi a réussi à montrer dans une étude de cas que l'administration du rituximab à la dose de 375mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines chez 8 patients atteints de GEM idiopathique, était associé à l'obtention d'une rémission chez 2/3 des patients à 6 mois, puis à 12 mois [17]. Par ailleurs les effets secondaires associés à cette molécule sont minimes en dehors de quelques cas de réactions anaphylactiques et de rares cas de complications infectieuses bien que dans ces derniers cas les patients avaient reçu quelques mois avant l'introduction du rituximab d'autres immunosuppresseurs [19]. L'étude GEMRITUX a montré l'efficacité du Rituximab associé au traitement anti protéinurique dans l'obtention d'une rémission durable [20]. Une étude plus récente publiée en 2019, a montré qu'en plus de ces résultats satisfaisants il améliorerait partiellement la fonction rénale des patients ayant un DFG inférieur à 30ml/min/1,73m<sup>2</sup> [21].

En Afrique subsaharienne notamment au Sénégal, la plupart des protocoles thérapeutiques incluant les immunosuppresseurs sont difficilement réalisables pour plusieurs raisons parmi lesquelles le bas niveau socio-économique, et la difficulté dans le suivi des patients à cause de l'éloignement des centres de prise en charge, augmentant ainsi le nombre de perdus de vue. Par ailleurs la toxicité à long terme de ces IS (surtout chez des patients n'ayant pas un suivi régulier), les effets secondaires liés à la prise prolongée des corticoïdes, la polymédication (pouvant entraîner un problème d'observance), sont d'autres obstacles, d'où l'intérêt thérapeutique probable du rituximab dans ce contexte particulier.

C'est ainsi que nous avons formulé la question de recherche suivante « Quel est l'impact du rituximab dans le traitement des patients atteints de GEM primitive au Sénégal ».

Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer :

- L'efficacité du Rituximab pour l'obtention d'une rémission biologique à 3 mois, 6 mois et 12 mois dans le traitement de la GEM primitive ;
- L'évolution de la protéinurie, de l'albuminémie, de la créatininémie et du DFG à 3 mois, 6 mois et 12 mois de l'administration du Rituximab ;
- La fréquence des effets indésirables et complications infectieuses induits directement ou indirectement par le rituximab.

**PREMIERE PARTIE : LA  
GLOMERULONEPHRITE  
EXTRAMEMBRANEUSE**

## 1. Définition et épidémiologie

### 1.1. Définition

La GEM est une glomérulopathie chronique définie par la présence de dépôts granuleux (non linéaires) d'IgG sur la face externe, épithéliale de la MBG où ils sont détectés par immunofluorescence (IF) ; des dépôts de C3 leurs sont souvent associés.

### 1.2. Épidémiologie

La GEM est actuellement la deuxième étiologie principale du syndrome néphrotique de l'adulte. Elle est identifiée chez 7 à 20% dans les séries biopsiques [1,22]. L'incidence de la GEM reste néanmoins mal connue. Elle touche préférentiellement les hommes avec un sexe ratio de 2/1 [23]. Dans une étude rétrospective réalisée au Sénégal entre 2011 et 2015 elle représentait environ 33% des affections glomérulaires chez les personnes âgées [2]. Dans une étude rétrospective réalisée au Maroc, la GEM représentait environ 9,3% de l'ensemble des affections glomérulaires après la néphropathie lupique et la néphropathie à lésion glomérulaire minimale (LGM) [3]. Un pic de fréquence survient classiquement entre 30 et 50 ans. Soixante-dix [70] à 80% des GEM sont primitives [4]. Seules 20% sont secondaires, car elles surviennent chez des patients ayant une infection (syphilis, hépatites virales, lèpre), un lupus ou une maladie apparentée, un cancer, une intoxication médicamenteuse (sels de métaux lourds, D-pénicillamines) (voir tableau I).

**Tableau I** : causes de GEM secondaires

---

#### *Maladies auto-immunes*

- Lupus érythémateux disséminé – Syndrome de Goujerot-Sjögren – Thyroïdite d'Hashimoto
- Cirrhose biliaire primitive
- Sarcoïdose

#### *Infections*

- Hépatite B - Hépatite C -Syphilis- VIH
- Lèpre
- Filariose
- Paludisme

#### *Médicaments*

- Sels d'or
- D pénicillamines – Captopril
- Sels de mercure - AINS

#### *Néoplasies*

- Adénocarcinome (sein, poumon, prostate, côlon, estomac, pancréas, foie) – Mélanome
  - Lymphome non hodgkinien
-

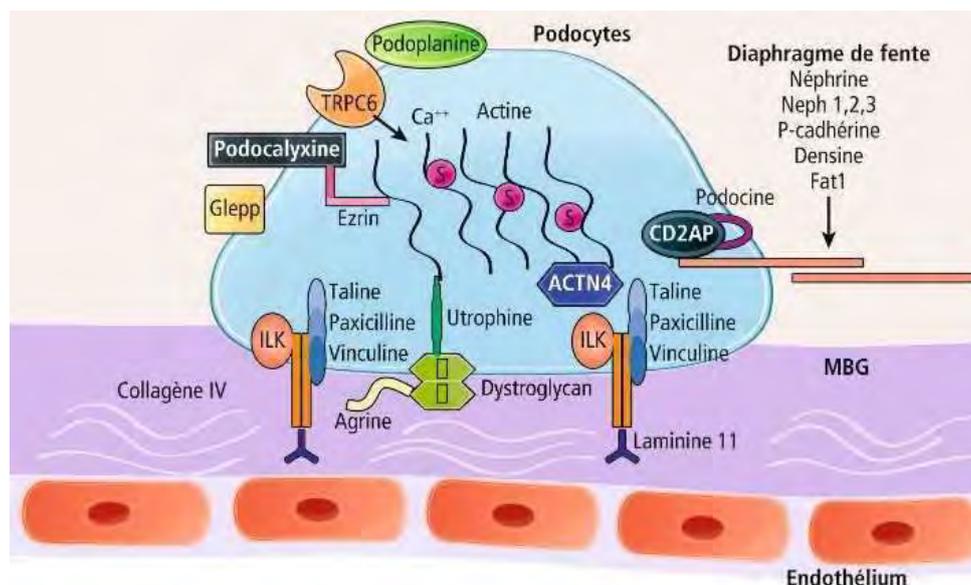
Les GEM idiopathiques sont habituellement considérées comme des maladies auto-immunes, tandis que les formes secondaires impliqueraient des antigènes étrangers au glomérule comme dans le cas des GEM induites par le virus de l'hépatite B (VHB).

## 2. Anatomie de la barrière de filtration glomérulaire et physiopathologie

### 2.1. Anatomie de la barrière de filtration glomérulaire

La barrière de filtration glomérulaire est constituée de trois éléments : l'endothélium fenêtré des capillaires glomérulaires, la MBG, et des cellules viscérales différenciées appelées podocytes encrés à la MBG par des expansions appelées pédicelles. L'espace entre deux pédicelles adjacents forme une fente d'environ 40 nm constituant la fente de filtration, qui est recouverte sur son versant externe par une membrane protéique hautement spécialisée appelée diaphragme de fente. Lequel constitue l'ultime barrière de filtration qui s'oppose au passage des protéines et des substances de haut poids moléculaire [24].

On peut schématiquement distinguer trois structures dynamiques qui contrôlent l'intégrité de la barrière de filtration : 1) le diaphragme de fente qui est une jonction adhérente unique formée de certaines protéines telles que la néphrine, la p-cadhérine la densine, 2) le domaine basal qui permet l'encrage des podocytes à la MBG par l'intermédiaire de protéines d'adhésion comme les intégrines, 3) le cytosquelette des pédicelles qui interagit avec ces structures par l'intermédiaires de certaines protéines, comme la podocine et la CD2AP (figure 1)



**Figure 1** : anatomie moléculaire du cytosquelette et du diaphragme de fente podocytaire [77]

## 2.2. Pathogénie

La GEM est caractérisée par des dépôts sur le versant externe de la MBG. La cible antigénique se situe sur le podocyte [25]. La protéinurie apparaît après l'apparition des dépôts qui s'associent à l'aplatissement des podocytes puis à leur effacement. Par la suite la MBG s'épaissit avec accumulation de la matrice extra cellulaire.

La néphrite de Heymann constitue le modèle expérimental de la GEM chez le rat [25] Dans ce modèle les cibles antigéniques sont la mégaline et le complexe protéique associé à la mégaline (*receptor associated protein* [RAP]). La mégaline est une protéine de plus de 600KD, récepteur d'endocytose fixant de multiples ligands tels que le calcium, l'apoprotéine E J et B100, le complexe inhibiteur activateur du plasminogène urinaire, des antibiotiques, la lactoferrine, l'albumine, le complexe Trans cobalamine vitamine B12, et possiblement l'insuline [26,27]. L'injection d'un anticorps dirigé contre un épitope de cette protéine a permis de reproduire des dépôts de complexe immuns. De nombreux autres épitopes sont cependant nécessaires pour la formation de complexes immuns. L'ensemble mégaline et RAP est considéré comme le complexe antigénique de la néphrite de Heymann.

La néphrite de Heymann peut être induite par l'injection intraveineuse de mégaline ou de RAP ou par l'injection directe d'anticorps anti mégaline et anti RAP. Les dépôts se forment en général quelques minutes après l'injection, et la protéinurie apparaît 5 à 6 jours plus tard. Les dépôts se forment au départ dans les puits recouverts de clathrine situés à la base des pieds des podocytes, puis s'étendent sur le versant externe de la MBG. Les mécanismes de cette extension sur la MBG elle-même dépourvue de mégaline restent inconnus. La formation des complexes immuns sur la surface des podocytes active la voie classique du complément avec la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) C5b-9 dans la membrane podocytaire via le récepteur à la vitronectine [28]. CAM joue un rôle central dans les lésions podocytaire et dans l'apparition de la protéinurie. Son rôle a été mis en évidence chez l'homme.

Le premier antigène caractérisé chez l'homme, 20 ans après la caractérisation de la mégaline était l'endopeptidase neutre (NEP). En effet un premier cas de GEM a été décrit en 2002 consécutif à une immunisation materno-fœtale dirigée contre NEP présente à la surface des podocytes, chez une mère qui avait un déficit constitutionnel en cette protéine [29]. Néanmoins le déficit en NEP est très rare (5 familles identifiées). Le NEP comme la mégaline ne semblent pas être impliqués dans la GEM idiopathique.

Une publication nord-américaine en 2009 a identifié le premier antigène impliqué dans l'auto-immunisation responsable de la GEM idiopathique de l'adulte. En effet dans ce travail portant sur 37 patients présentant une GEM idiopathique, 70% des patients avaient un anticorps dirigé

contre un antigène podocytaire, le récepteur de type M à la phospholipase de type A2 (PLA2R) [4]. Ces résultats suggèrent que comme dans la néphrite de Heymann et la GEM allo-immune néonatale, les dépôts extra membraneux des GEM idiopathiques sont formés in situ à la suite de la fixation des anticorps anti PLA2R sur l'antigène présenté à la surface du podocyte. Par la suite plusieurs publications ont confirmé ces résultats avec une prévalence de séropositivité fluctuant entre 50 et 80% selon les populations étudiées [30,31]. En outre la recherche d'anti-PLA2R directement dans la biopsie rénale permet d'augmenter la sensibilité de la détection d'auto-immunisation au-delà de 80%, et plus encore de porter ce diagnostic de façon rétrospective en l'absence de sérum, ou en cas de prélèvement sérique tardif [32].

D'autres antigènes localisés sur le podocyte et la MBG ont par la suite été mis en évidence. En 2014 Nicolas Thomas et coll ont identifié comme autre cible antigénique, le domaine 7A de la thrombospondine (THSD7A) [6]. Les anticorps anti THSD7A sont positifs dans 1 à 5% des cas de GEM. Trois [3] autres antigènes ont été découverts en 2019, l'exostosine 1/2 [33] et le facteur de croissance neurotrophique d'origine épidermique (NELL1) [7]. L'exostosine 1/2 apparaît associée à des maladies auto-immunes [33], et dans 30% NELL1 est associée aux cancers [7].

En fin de compte le mécanisme principal quel qu'en soit l'origine (idiopathique ou secondaire) est la constitution du CAM au niveau du versant externe de la MBG. Les antigènes cibles peuvent être directement localisés sur la MBG ou le podocyte (GEM idiopathiques) ou être circulants, traverser la MBG et s'incruster sur son versant externe. Les anticorps produits en réaction de type (IgG4) vont se fixer sur leurs cibles antigéniques, et vont par la suite activer la voie classique du complément qui aboutira à la constitution de son produit final qui est le CAM C5b-9. Ce dernier crée un trou au niveau de la membrane cytoplasmique du podocyte. Il en résulte un effacement des pieds des pédicelles ou un détachement de ces derniers. Ceci sera à l'origine d'une perte de la sélectivité de la MBG entraînant une fuite massive de protéines se traduisant cliniquement par un syndrome néphrotique (SN).

### **3. Diagnostic positif**

#### **3.1. Circonstances de découverte et signes clinique**

En général les patients présentent un syndrome de néphropathie glomérulaire : présenté par un syndrome œdémateux de type rénal. C'est un œdème mou blanc indolore bilatéral et prenant le godet. Il prédomine dans les territoires déclives (chevilles et jambes en position debout, lombes et dos chez un patient en décubitus dorsal) et il est également retrouvé dans les zones où la pression extravasculaire est faible, particulièrement au niveau des yeux.

Il peut exister un épanchement des séreuses (plèvre, péricarde, péritoine ou bourses) réalisant ainsi un état d'anasarque. L'hypertension artérielle (HTA) peut être présente au moment du diagnostic. Les urines peuvent être mousseuses du fait de la protéinurie importante, détectée à la bandelette urinaire (en général supérieure à trois croix). La bandelette urinaire peut parfois détecter une hématurie. Parfois l'affection peut se révéler par une complication (voir chapitre complications) notamment thrombo-emboliques.

#### **3.2. Signes paracliniques**

##### **3.2.1. Biochimie**

Il existe en général une hypo albuminémie pouvant s'intriquer dans un SN lorsqu'elle est inférieure à 30g/l et associée à une protéinurie > 3g/24h. La natrémie est en général basse et est liée à une dilution secondaire à l'hyperhydratation, ou elle peut être liée à l'hyperlipidémie. Une hyperkaliémie peut être présente s'il existe un certain degré d'insuffisance rénale. Il existe en général une perturbation du bilan lipidique avec une augmentation du taux de cholestérol, des triglycérides et des LDL. La créatininémie varie en fonction de l'association possible à une insuffisance rénale organique ou fonctionnelle.

##### **3.2.2. Hématologie**

Les signes hématologiques sont non spécifiques, une anémie peut être retrouvée pouvant être liée à une fuite urinaire d'EPO ou dans le cadre d'une IRC évolutive.

##### **3.2.3. Sérologies**

Le dosage des anticorps anti-PLA2R est positif dans 50 à 80% des cas étudiés [30,31] ; les anticorps anti-THSD7A sont retrouvés dans environ 1 à 5% des cas. Il existe une prédominance des IgG4 dans les formes primitives [30,34].

Par ailleurs faire des sérologies virales : VIH, agHBs, Ac anti VHC, afin d'éliminer une cause infectieuse.

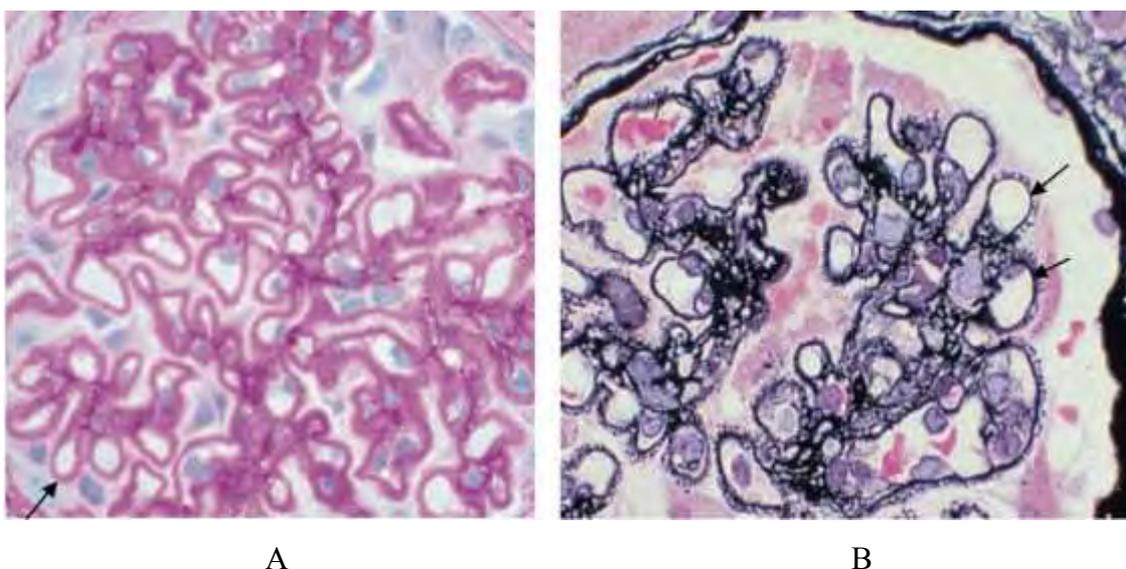
### 3.2.4. Urines

La protéinurie est présente et en général non sélective après électrophorèse des protéines urinaires. Elle est en général néphrotique, >3g/24h. Parfois elle peut être sélective. L'analyse du sédiment urinaire est non spécifique. Une hématurie microscopique avec présence de cylindres hématiques peut être retrouvée dans environ 30% des cas. La B2-microglobuline est souvent détectée et sa quantité dans les urines à une valeur pronostique.

## 3.3. Histologie et classification

### 3.3.1. Microscopie optique

À la microscopie optique (MO) les signes sont discrets, en effet les glomérules sont optiquement normaux, il n'existe pas de dépôts. Les MBG semblent épaissies et peuvent donner un aspect en chaînette ou en double contour (figure 2). Cet épaississement des MBG est bien mis en évidence par la coloration argentée et traduit la présence des dépôts sur ces dernières. L'épaississement de la MBG est le signe principal de la GEM en MO, permettant une classification histologique en 3 stades : le stade I, II et III. Dans le stade I la MBG paraît normale ou un peu épaissie avec la coloration argentique, dans le stade II elle présente des expansions en forme de massue sur son versant externe. Dans le stade III la MBG est très épaissie, les massues se réunissent et entourent les dépôts ces massues vont par la suite se réunir donnant un aspect en chaînettes. Parfois des lésions de GNEC et d'HSF secondaires peuvent y être associées.

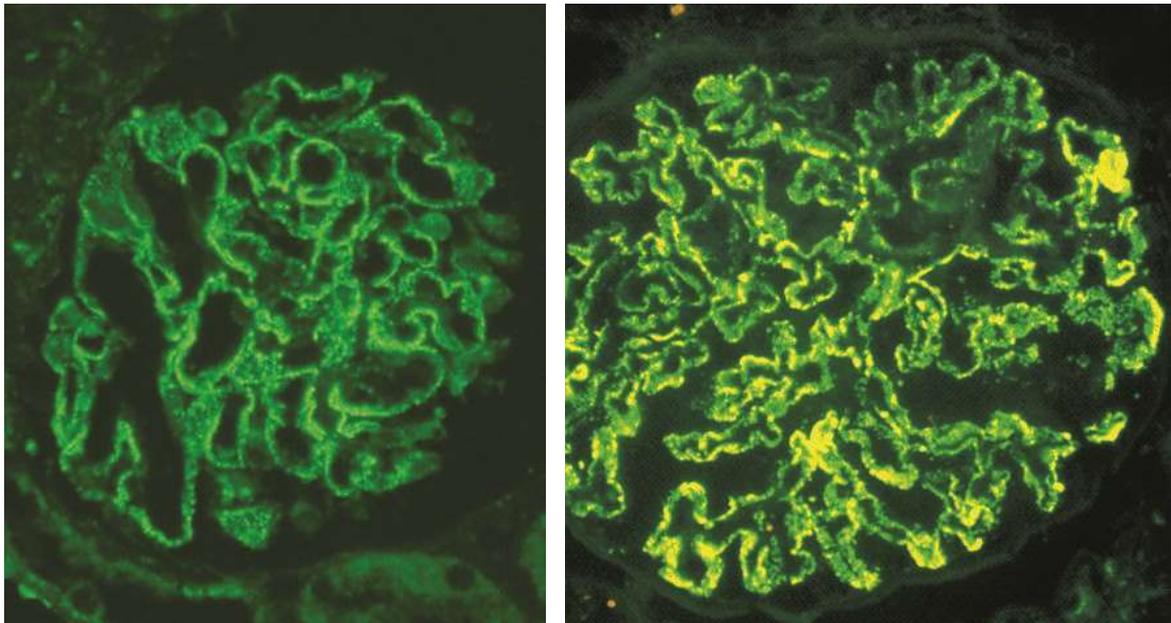


**Figure 2 :** microscopie optique d'une GEM [39]

- (A) GEM avancée stade 2, Periodic acid-Schiff (PAS) grossissement×400 (Courtesy C. E. Alpers.)  
(B) GEM stade 3 avec présence de massues émergentes de la MBG se réunissant en formant des chaînettes (flèche). Coloration argentée; grossissement ×400;

### 3.3.2. Immunofluorescence (IF)

Il est impératif pour le diagnostic de la GEM. En IF on note des dépôts granuleux tout au long de la MBG, après marquage par un sérum anti IgG. Les dépôts d'IgG4 sont prédominants : En effet la présence de dépôts d'IgG 1,2,3 doit faire rechercher une forme secondaire [35,36]. À ces dépôts d'IgG sont associés des dépôts des fractions du complément, comme le C3 après marquage au sérum anti-C3. Les dépôts peuvent avoir un aspect pseudo linéaire au stade I dû à la petite taille de ces derniers. L'IF permet également de détecter les antigènes PLA2R directement dans les dépôts extra membraneux, et sont Co localisés avec les dépôts extra membraneux d'IgG augmentant ainsi la spécificité du diagnostic de GEM idiopathique (figure 3). Par ailleurs la fluorescence des antigènes PLA2R a une valeur pronostique. La présence d'antigène PLA2R permet de poser le diagnostic de GEM même en l'absence d'anti-PLA2R sérique, permettant un diagnostic à posteriori.



**Figure 3** : IF d'une GEM. [39]

- (A) dépôts d'IgG diffus granuleux le long de la MBG,  
(B) dépôts diffus d'antigènes PLA2R le long de la MBG, ayant une distribution similaire aux IgG le long de la MBG. (Courtesy C. E. Alpers.) (grossissement original  $\times 400$ )

## **4. Complications**

### **4.1. Complications thrombo-emboliques**

Elles sont fréquentes et le risque varie entre 3% et 48% des patients atteints de GEM [37]. Elles sont plus fréquentes chez les adultes que chez les enfants. Le territoire le plus souvent concerné, est la veine rénale [38]. Le tableau clinique est celui de douleurs lombaires uni ou bilatérales associées parfois à une hématurie pouvant être macroscopique et l'installation ou l'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante. Parfois une simple dégradation de la fonction rénale peut faire suspecter une thrombose des veines rénales (TVR). Le diagnostic repose sur l'angioscanner ou l'angio-IRM des veines rénales. L'embolie pulmonaire et les thromboses du sinus caverneux peuvent compliquer le SN. Le traitement repose sur la mise sous anticoagulants à dose curative.

### **4.2. Complications infectieuses**

Elles sont favorisées par l'hypogammaglobulinémie notamment par des bactéries encapsulées et sont plus fréquentes chez l'enfant [8,9]. Les tableaux cliniques les plus fréquents sont :

- Une infection cutanée (dermohypodermite bactérienne) qui peut prendre très vite l'aspect d'une cellulite accompagnée d'un sepsis grave, notamment chez les patients ayant un syndrome œdémateux majeur. Les érosions cutanées spontanées ou les points de ponction veineuse sont des portes d'entrée usuelles ;
- La péritonite primitive qui s'observe chez les enfants présentant un SN : se manifeste par des douleurs abdominales aiguës fébriles, avec un liquide de ponction d'ascite de type exsudatif et dont la culture mettra en évidence le germe.

### **4.3. Autres complications**

L'hyperlipidémie majeure de type athérogène augmentant le risque cardiovasculaire global, l'insuffisance rénale pouvant être responsable de troubles hydro électrolytiques sévères.

## **5. Diagnostic différentiel**

Si le tableau clinique est celui d'un SN alors les principales pathologies glomérulaires à éliminer sont : la LGM, la HSF, la glomérulonéphrite membrano proliférative (GNMP)

A l'histologie : la principale lésion à éliminer est la LGM. L'immunofluorescence permettra de différencier les deux lésions, par l'absence de dépôts dans l'un et la présence de dépôts granuleux d'IgG et de complément le long de la MBG dans l'autre.

Les GEM secondaires représentent environ 20 à 30% des glomérulonéphrites de l'adulte (voir tableau1). Les causes les plus fréquentes sont le lupus érythémateux disséminé, l'hépatite B, les cancers et les toxiques. Une attention particulière sera faite sur l'histoire de la maladie, les antécédents, l'examen physique à la recherche de signes extrarénaux qui orienteront les examens paracliniques. Les examens paracliniques doivent inclure une radiographie du thorax de face, une sérologie hépatite, la recherche d'anticorps anti-nucléaire, un Hemocult, dosage des PSAt, mammographie chez les femmes de plus de 50 ans [39].

Chez les femmes comprises entre 20 et 50 ans, il faut absolument rechercher une maladie lupique [36]. Ce diagnostic peut être difficile car le tableau rénal peut ne pas être associé aux signes extra-rénaux du lupus.

Chez les adultes de plus de 50 ans un cancer est à rechercher en priorité. Ce sont des cancers solides le plus souvent (poumon, rein, colon, prostate, sein). Le bilan paraclinique doit inclure une radiographie du thorax, un hémocult, et une mammographie.

L'hépatite B est une cause fréquente de GEM secondaire, surtout dans les pays où elle est endémique. Les porteurs chroniques (AgHBs, AgHBc, AgHBe) sont le plus souvent atteints. Chez l'enfant la présentation clinique la plus fréquente est le SN et celui-ci peut précéder le tableau hépatique [40,41].

Les GEM secondaires aux toxiques disparaissent en général après l'arrêt de la substance causale. Les substances en cause les plus retrouvées sont les AINS les IPP, les sels d'or et les D- penicillamine.

## **6. Évolution et pronostique**

### **6.1. Évolution**

L'évolution des GEM varie largement. La rémission spontanée a été rapportée chez environ 23,4% des patients [35]. La sévérité de la protéinurie initiale diminue la fréquence des rémissions spontanées. Le genre féminin et les patients avec une protéinurie à faible débit initial sont associés à une augmentation du taux de rémission spontanée [42]. Mais ceci pourrait probablement conduire à des biais dans l'analyse globale de la courbe de survie des patients non traités sur 10 ans car la plupart des études incluent des patients avec une protéinurie non néphrotique [43]. En somme les patients qui présentent une protéinurie non néphrotique, sans hématurie, ni HTA, ni insuffisance rénale et sans autres signes systémiques (suggérant une cause secondaire), ont un pronostique relativement meilleur. Cependant ces patients doivent

être surveillés car 50% développeront probablement une protéinurie néphrotique dans les deux premières années après le tableau clinique initial. En résumé la GEM bien que le pronostic à long terme des patients soit en général bon, elle reste la deuxième (ou la troisième) glomérulopathie primitive responsable d'IRCT. Dans certaines conditions le risque de perte de la fonction rénale est plus grand. Ces conditions sont : la présence d'une néphrite interstitielle aiguë toxique secondaire aux médicaments, la présence de croissants avec la présence d'anticorps anti MBG, et l'existence d'une TVR.

Les patients qui atteignent le stade terminal sont généralement des candidats pour la transplantation rénale, bien que la maladie récidive dans environ 50% des cas. La récurrence peut être asymptomatique et dans ce cas elle est généralement mise en évidence grâce à une biopsie protocolaire du greffon. Les patients faisant une récurrence avec cliniquement un SN ont un haut risque de perte du greffon. De même un titre très élevé d'anti-PLA2R sérique en pré-transplantation est annonciateur d'une récurrence précoce [44,45,46].

## **6.2. Pronostique**

### **6.2.1. Facteurs pronostiques**

Le sexe masculin et l'âge sont associés à un risque d'évolution vers l'IRC [47]. Mais ces facteurs ont des limites comme facteurs pronostic : en effet l'âge est souvent plus associé à la présence d'un processus secondaire sous-jacent plutôt qu'à la sévérité de la maladie. L'âge n'influence pas la rapidité de la dégradation de la fonction rénale. Le genre est plus associé à la sévérité de la protéinurie initiale, plutôt qu'un réel facteur de risque de progression de la maladie. La sévérité des lésions chroniques sur la pièce biopsique est associée à un mauvais pronostic [48]. Le degré d'insuffisance rénale initial est aussi corrélé à la survie rénale. L'un des éléments de prédiction de la survie rénale à long terme est la vitesse de la perte de la fonction rénale mesurée par la baisse de la clairance de la créatinine dans le temps [48]. Un des modèles pour calculer le risque de GEM [49] est de considérer : le DFG initial, la pente du DFG sur une période donnée, et la chute de la protéinurie durant cette période. Ce score a rapporté une sensibilité de 80% et une spécificité de 92% avec une objectivité globale de 87%. Le modèle prédit que les patients avec une créatininémie initiale normale et stable sur 6 mois, une protéinurie persistante de moins de 4g/j sur la même période, ont moins de 5% de chance de progresser vers l'IRCT justifiant l'utilisation d'un traitement non spécifique dans cette catégorie. Par contre les patients ayant une protéinurie de 4 à 8g/j sur la même période ont 55% de chance d'évoluer vers l'IRCT et ceux ayant une protéinurie supérieure à 8g/j ont 66% à 80%

de chance de progresser vers l'IRCT dans les 10 prochaines années. Certaines études suggèrent qu'une réduction de plus de 50% de la protéinurie de base à un an, est un marqueur indépendant de rémission spontanée. D'autres biomarqueurs (tableau 2) plus récents incluant l'alpha 1 microglobuline urinaire, la beta 2 microglobuline urinaire sont fortement associés à la progression de la maladie mais n'ont pas encore été validés comme facteurs indépendants. Le taux d'anti-PLA2R en plus de faire le diagnostic, est un facteur de prédiction de rémission spontanée, et permet un monitoring de l'activité de la maladie, et permet d'identifier les patients à risque de progression vers l'IRCT, et ceux qui répondent au traitement [50].

**Tableau II** : critères Cliniques de risque de perte de la fonction rénale (KDIGO 2020)

Faible risque	Risque modéré	Haut risque	Très haut risque
DFG normal	DFG normal, PU>4g/j et pas de baisse de plus de 50% après 6 mois de traitement conservateur.	DFG<60ml/min/1,73m <sup>2</sup> PU>8g/j pendant 6 mois	Complications vitales du SN
PU<3,5g/j	PLA2R<50RU/ml	PLA2R>150RU/ml	Détérioration rapide inexplicée de la fonction rénale
Albumine sérique >30g/l	Bas niveau de protéinurie de bas poids moléculaire	Taux élevé de protéinurie de bas poids moléculaire	Taux très élevé de protéines de bas poids moléculaire collectés dans 2 échantillons d'urines à un intervalle de 6 à 12 mois.
	Index de sélectivité<0,5 IgG urinaire <250mg/j	IgG urinaire>250mg/j Index de sélectivité>0,2	

### **6.2.2. Rechutes après rémissions**

La rémission complète se définit par une protéinurie des 24h inférieure à 0,3g/j avec une albuminémie stable, supérieure à 30g/L ; la rémission partielle se définit comme une réduction de la protéinurie comprise 0,3 et 3,5g/j ou une réduction de plus de 50% de la valeur de base. La rechute se définit par une protéinurie > 3,5g/j après rémission complète ou partielle. Les rechutes sont fréquentes, mais le temps d'apparition est difficilement prédictible. Les rechutes sont souvent rapportées 20 ans après la première rémission. Cependant la majorité des patients rechuteront avec une protéinurie modérée et maintiendront une fonction rénale stable sous traitement conservateur uniquement [51]. A contrario la fréquence des rechutes est élevée, à plus de 50% chez ceux qui ont obtenu seulement une rémission partielle. Peu importe qu'elle soit partielle ou complète, la rémission ralentit significativement la progression de la maladie et augmente la survie rénale [52].

## **7. Traitement**

### **7.1. But du traitement**

Le but du traitement est de pouvoir obtenir une rémission partielle ou complète sur une longue période, prévenir et prendre en charge les complications.

### **7.2. Moyens**

Il existe des moyens médicamenteux et non médicamenteux.

#### **7.2.1. Moyens non médicamenteux**

Les moyens non médicamenteux reposent sur les mesures hygiéno-diététiques : la réduction des apports en sel et en eau. Un apport de 1,5 à 2g de sodium/j est recommandé afin de limiter la rétention hydro sodée et de diminuer la protéinurie [8,9]. Par ailleurs pour optimiser cette réduction de la protéinurie il est recommandé de réduire les apports en protéines à environ 0,8 à 1g/kg/j [8,9]. La dyslipidémie chez les patients présentant un syndrome de néphropathie glomérulaire peut refléter l'impact de la diète, la présence d'un SN, les prédispositions génétiques ou les effets secondaires liés au traitement spécifique. La réduction des graisses et du cholestérol dans l'alimentation est conseillée même si elle n'a que des effets inconstants et minime, surtout chez les patients présentant un SN [9].

## **7.2.2. Moyens médicamenteux**

Les moyens médicamenteux sont scindés en deux catégories : les moyens non spécifiques et les moyens spécifiques.

### **7.2.2.1. Moyens non spécifiques (traitement conservateur)**

Le traitement conservateur est utilisé pour la réduction des œdèmes, le contrôle de l'HTA, de l'hyperlipidémie et de la protéinurie. Le contrôle de la pression artérielle systolique (PAS) est important pour la protection cardiovasculaire et rénale. Chez les patients ayant une protéinurie > 1g/j, la PAS doit être < 120mmHg [9]. La plupart des études montrent que les IEC et les ARA2 sont cardio-protecteurs et diminuent la protéinurie et ralentissent la progression de la MRC chez les patients diabétiques ou non [8,9]. L'efficacité des IEC et ARA2 apparaît en général dans les 3 premiers mois suivant le début du traitement. La protéinurie est aussi un facteur de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire. Quand cette dernière a une note néphrotique, il y'a une augmentation claire du risque cardiovasculaire au triple et de la mortalité globale [9]. Il est donc recommandé chez les patients même à faible risque de progression (protéinurie < 3,5g/j) un traitement par IEC ou ARA2. Une réduction des apports en sels de l'ordre de 1,5 à 2g/j est nécessaire pour potentialiser les effets des IEC et ARA2 et ainsi réduire la protéinurie [8].

Les patients avec une protéinurie ont presque toujours un niveau élevé de cholestérol total et de triglycérides. La prise en charge repose sur les mesures hygiéno-dietétique et les statines. Les statines en général sont bien tolérées et ont une efficacité au moins partielle dans la correction de la dyslipidémie induite par le SN. Bien qu'il n'ait pas été établi que les statines ralentissaient la chute du DFG, certaines données suggèrent que des statines comme l'atorvastatine en particulier, réduiraient l'albuminurie [8,9]. Certaines mesures doivent être prises lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments comme les CNI car le risque de rhabdomyolyse est élevé, et une surveillance devrait être mise en place.

Le risque d'évènements thromboemboliques est important chez les patients atteints de GEM d'autant plus que le taux d'albumine sérique est bas (entre 20 et 25g/l) ou s'il existe une protéinurie majeur >10g/j. Plusieurs études rétrospectives ont montré le bénéfice des anticoagulants dans la prévention des évènements thromboemboliques, sans augmentation substantielle du risque d'accident hémorragique. A ce jour la prescription d'anticoagulant à pleine dose est indiquée chez les patients ayant eu un évènement thromboembolique ou chez des patients à haut risque thromboembolique et avec un faible risque hémorragique [8,9].

### **7.2.2.2. Traitement spécifique (traitement immunosuppresseur)**

Il existe plusieurs protocoles associant différents immunosuppresseurs capables d'induire au moins de façon partielle une rémission. Mais le problème est de choisir le traitement induisant non seulement une rémission longue mais aussi de choisir celui le moins toxique. Les données actuelles suggèrent l'utilisation du traitement spécifique chez les patients ayant une protéinurie >4g/j après une observation d'au moins 6 mois chez des patients ayant été sous traitement conservateur, ou bien l'absence d'une réduction d'au moins 50% de la protéinurie de base. La présence de complications liées au syndrome néphrotique comme les manifestations thromboemboliques, une augmentation de plus de 30% de la créatininémie de base dans les 12 mois suivant le début de la maladie ou encore la présence d'une IRA, sont des éléments indiquant la mise en route d'un traitement spécifique. Par ailleurs d'autres éléments comme le taux initial d'anti PLA2R circulant ou encore la quantité de protéines de bas poids moléculaire dans les urines peuvent également permettre d'orienter la décision de mise en route d'un traitement immunosuppresseur ou pas [9].

#### **7.2.2.2.1. Corticoïdes**

Plusieurs études randomisées contrôlées n'ont pas montré de bénéfice à long terme sur la protéinurie et sur la survie rénale lors de l'usage des corticoïdes en monothérapie [53,54]. De ce fait l'utilisation des corticoïdes en monothérapie n'est pas recommandée. Exception faite chez les populations d'Asie du sud-est (Japonais) où des études ont montré une efficacité des corticoïdes en monothérapie dans la réduction de la protéinurie et la préservation de la fonction rénale [55].

#### **7.2.2.2.2. Corticoïdes associés aux agents cytotoxiques**

Il y a un bénéfice chez les patients à risque de progression lorsqu'on combine les corticoïdes avec des agents cytotoxiques (alkylants) selon le schéma de 1g de méthylprednisolone pendant 3 jours à M1, M3, M5 suivi de la prise orale de prednisone per os à la dose de 0,4mg/kg/j pendant 27 jours, chaque cycle étant suivi par un traitement d'un mois par cyclophosphamide (CYC) ou chlorambucil [10,11]. La rémission partielle ou complète du SN a été observée chez 80% des patients traités comparé au groupe contrôle. La survie rénale et la progression de la maladie rénale ont été améliorées. Trente pour cent (30%) des patients ont développé des rechutes dans les 2 ans suivant le début du traitement. Des résultats similaires ont été observés dans un essai randomisé contrôlé (n=93) chez des patients asiatiques [56]. Une méta-analyse a montré que l'utilisation d'agents alkylant était associée à une plus grande fréquence des

remissions (partielles ou complètes) [57]. Le CYC diminuerait également le risque de survenue d'insuffisance rénale [8].

En résumé, les agents cytotoxiques (CYC et chlorambucil) utilisés en combinaison avec les corticoïdes semblent être efficaces dans le traitement des patients à risque de progression, surtout si la fonction rénale est bien préservée à l'initiation du traitement et même chez ceux ayant une altération modérée de la fonction rénale. Mais cette combinaison est associée à de nombreux effets secondaires réduisant ainsi son bénéfice, surtout chez les patients ayant une altération sévère de la fonction rénale [58]. Les effets favorables sont maintenus au-delà de la première année après le début du traitement, malgré un taux de rechute approchant les 35% à partir de 2 ans. Les effets secondaires à long terme du CYC et du chlorambucil sont les principaux facteurs limitant l'utilisation de ces molécules. Ils sont nombreux, dont un risque de cancer même pour des doses d'environ 100mg/j [58].

#### **7.2.2.2.3. Inhibiteurs de la calcineurine (CNI)**

Les études les plus précoces suggèrent un bénéfice initial mais un fort taux de rechute. La cyclosporine peut réduire la protéinurie non pas seulement par son action immunosuppressive, mais également par ses effets directs sur le podocyte. Dans une étude randomisée contrôlée en mono-aveugle comportant 51 patients avec une résistance aux corticoïdes, certains ont été traités pendant 6 mois par cyclosporine à la dose de 2 à 5 mg/kg/j associée à de faibles doses de prednisone comparé avec un groupe sous placebo et prednisone, les rémissions partielles et complètes étaient présentes chez 75% des patients du groupe cyclosporine contre 22% du groupe placebo [59]. La cyclosporine était bien tolérée sans effets secondaires nécessitant un arrêt du traitement. Les résultats similaires étaient obtenus dans une autre étude où les patients avaient une forte protéinurie et une altération de la fonction rénale. On notait une rémission précoce et un ralentissement de l'insuffisance rénale dans le groupe cyclosporine [12]. Ceci suggère que si l'on n'obtient pas de rémission dans les 3 à 4 mois suivant le début du traitement ou tout au moins une réduction d'au moins 25% de la protéinurie il faudrait envisager l'arrêt du traitement. Les effets secondaires sont nombreux et dépendent de la dose du médicament : HTA, hyperplasie gingivale, troubles gastro intestinaux, crampes et surtout la néphrotoxicité.

En résumé les CNI sont efficaces dans la réduction de la protéinurie au cours des GEM. Bien que les rechutes soient fréquentes après une courte exposition, de longues expositions avec de faibles doses peuvent être nécessaires pour maintenir une rémission partielle. Les effets secondaires sont nombreux dont le plus important est la néphrotoxicité. Elle survient le plus

souvent lorsque le médicament n'est pas introduit à doses progressives. La néphrotoxicité est plus fréquente chez les patients ayant un DFG altéré (< 40% de la normale) et aussi s'il existe un haut niveau de lésions interstitielles ou vasculaires associées à la GEM [8,60].

#### **7.2.2.2.4. Mycophenolate mofetil (MMF)**

Les études utilisant le MMF ne sont pas concluantes bien que dans l'étude la plus optimiste le taux de réponse initial était élevé (MMF associé à la prednisonne), le taux de rechute dans les mois suivant le début du traitement approchait les 50%. L'étude la plus pessimiste ne montrait pas de différence dans la fréquence des remissions entre le MMF et le placebo [61,62]. Cependant dans une étude rétrospective chez les patients cortico-résistants Asiatique, on observait une bonne réponse au MMF avec un taux de rémission partielle avoisinant les 50%. Ceci était probablement lié aux caractéristiques ethniques de la population étudiée. En somme l'efficacité du MMF dans le traitement des GEM primitives n'est pas démontrée.

#### **7.2.2.2.5. Rituximab**

Dans des études pilotes malgré quelques variations dans les doses et le timing d'administration des doses, on observait une réduction d'environ 60 à 70% de la protéinurie [17,18,19]. La fréquence des réponses au rituximab chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement immunosuppresseur antérieur est similaire à ceux recevant le rituximab en première intention. Le délai de réponse au rituximab est similaire à celui des agents cytotoxiques et avec une rémission qui peut persister plus de 12 mois après l'arrêt du traitement. Les anti-PLA2R étaient mesurés dans la cohorte de la Mayo clinique et on observait une réduction du titre d'anti-PLA2R qui précédait la réduction de la protéinurie avec un délai d'environ 3 mois, qui elle-même précédait la survenue d'une rémission partielle ou complète [63]. Bien que la première étude randomisée contrôlée comparant le rituximab associé au traitement conservateur contre traitement conservateur seul n'ait pas montré de différence significative dans la réduction de la protéinurie après 6 mois d'observation, le niveau d'anti-PLA2R était significativement plus bas dans le bras rituximab et la rémission était obtenue après un délai moyen de 17 mois d'observation (20). On notait alors une augmentation de 65% du taux de rémission dans le bras rituximab contre 34% dans le bras traitement conservateur seul. Ces résultats concordent avec ceux de la mayo clinique [63] qui objectivait une rémission immunologique avant la rémission clinique. L'étude MENTOR a comparé le rituximab et la cyclosporine et a montré la supériorité du rituximab après un délai de 24 mois dans l'obtention d'une rémission et il y'avait moins d'effets secondaires liés au rituximab comparé à la cyclosporine [64]. Une étude plus récente n'a pas montré de supériorité du rituximab comparé au CYC [65].

### 7.2.2.2.6. Hormone adreno-corticotrope (ACTH)

Deux petites études ont rapporté l'utilisation intra musculaire d'ACTH dans le traitement des GEM primitives. Le mécanisme d'action de cette molécule est inconnu, mais il doit être différent de celui des corticoïdes sachant que ces derniers n'ont pas d'efficacité en usage unique. Dans une étude randomisée contrôlée (n=32) l'ACTH était comparée aux agents alkylants. Les taux de rémission étaient similaires dans les deux groupes, 80 à 90% mais les effets secondaires étaient plus faibles dans le groupe ACTH et incluaient des troubles du sommeil, des œdèmes, des hypokaliémies et une hyperpigmentation cutanée [66]. Mais une autre étude plus récente a montré des résultats moins satisfaisants avec une incidence des effets secondaires très élevés, atteignant les 95% et motivant les auteurs à suggérer de ne pas utiliser cette molécule dans le traitement des GEM idiopathiques [67].

### 7.2.3. Indications

La réduction de la protéinurie, notamment l'obtention d'une rémission partielle ou complète, du SN est associée à une prolongation probable de la survie rénale et à un risque plus faible de progression de la maladie rénale chez les patients atteints de GEM primitive. Le traitement conservateur doit être administré à tous les patients, dans ce traitement sont inclus les diurétiques, les anti-HTA (IEC et ARA2) statines et anticoagulants si le risque thromboembolique est important. Le traitement spécifique ne sera envisagé qu'après une période d'observation d'au moins 6 mois ou bien si le patient présente au moins un facteur de risque de progression (figure 4).

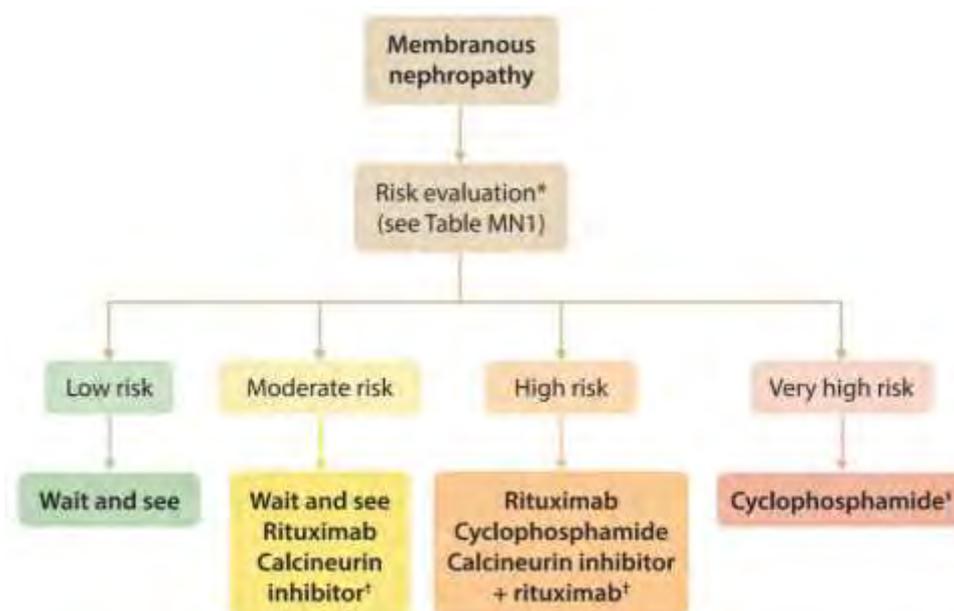


Figure 4 : algorithme de prise en charge (KDIGO2020)

Le monitoring des anti-PLA2R doit se faire au troisième et au sixième mois après le début du traitement afin d'évaluer la réponse à ce dernier et d'ajuster les doses.

### 7.2.3.1. Prise en charge des rechutes

En cas de rechute, le cyclophosphamide peut être utilisé ou répété mais en prenant en compte la dose maximale tolérée : s'il existe un besoin de préservation de la fertilité la dose cumulée ne doit pas dépasser 10g et pour limiter le risque de néoplasie elle doit être inférieure à 25g. Le rituximab pourra être également réutilisé s'il y avait eu une rémission sous cette molécule. Par contre les CNIs devront être associés au rituximab ou bien tout simplement remplacés (figure 5).

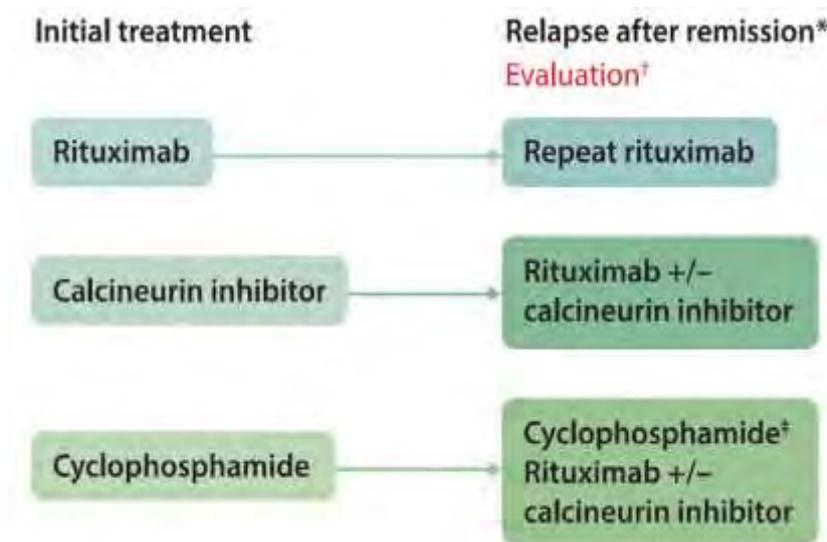


Figure 5 : prise en charge des rechutes (KDIGO2020)

### 7.2.3.2. Prise en charge des résistances

La résistance au traitement est définie par la persistance du SN malgré un traitement de 6 mois par immunosuppresseurs. Il est important d'attendre au moins 6 à 12 mois après la disparition des PLA2R pour apprécier la réponse au traitement. En parallèle une persistance de la protéinurie associée à une augmentation ou à la persistance de la présence des d'anti-PLA2R définit également la résistance au traitement.

Il est suggéré de prendre en compte la cinétique de l'albuminémie [9]. En effet si un patient a une protéinurie persistante malgré une remontée vers la normale de l'albumine sérique il se pourrait que ce patient ait des lésions d'HSF secondaires plutôt qu'une véritable résistance et ce d'autant plus qu'il y ait une disparition d'anticorps anti-PLA2R.

Il est important d'évaluer la compliance au traitement et de revoir les doses de médicaments ou de rechercher des anticorps anti rituximab. Le traitement repose sur le CYC et le rituximab qui peut être associé aux CNIs. S'il n'y a toujours pas de rémission il faudra orienter le patient vers un centre spécialisé ou des thérapies expérimentales sont en cours d'évaluation (belimumab, anti CD38, bortezomib).

#### **7.2.3.3. Prise en charge chez le transplanté**

Chez ces patients le risque de récurrence sur le greffon dépend du statut sérologique 3 mois avant la greffe chez les patients porteurs de GEM PLA2R positifs. Si le titre d'anti-PLA2R est élevé, le risque de récurrence augmente également. Une surveillance mensuelle des anti-PLA2R et de la protéinurie doit être effectuée dans les 3 premiers mois. S'il existe une augmentation du titre d'anti-PLA2R il faudrait envisager une biopsie rénale, par contre si le taux d'anti-PLA2R reste négatif elle n'est pas nécessaire sauf si le centre procède à des biopsies protocolaires.

Chez les patients qui présentent une récurrence avec une protéinurie  $>1\text{g/j}$  il est recommandé un traitement par rituximab ; par contre si elle est  $< 1\text{g/j}$  il faut juste optimiser le traitement immunosuppresseur habituel et mettre en place une surveillance rapprochée [9].

#### **7.2.3.4. Prise en charge des formes secondaires**

La prise en charge des formes secondaires dépendra de la prise en charge de la maladie causale. Ainsi le traitement infectieux adapté en cas de GEM infectieuse. Le traitement de l'affection tumorale en cas de GEM d'origine néoplasique, l'arrêt des toxiques en cas de GEM d'origine toxique.

## **DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL**

## **1. Méthodologie**

### **1.1. Cadre d'étude**

L'HALD est un établissement public de santé de référence nationale de niveau III. Il reçoit une population hétéroclite représentant les différentes couches sociales quel que soit leurs origines géographiques. Il abrite le seul service de référence en néphrologie au Sénégal. Il a une vocation de soins, de formation et de recherche.

#### **1.1.1. Structure du service**

Le service comprend différentes divisions :

- Le secteur d'hospitalisation avec une capacité totale de 13 lits.
- L'unité d'hémodialyse ayant une capacité totale de 24 générateurs avec 3 branchements Lundi, les Mercredi et les Vendredi dans l'une des unités. Environ 1400 branchements y sont réalisés par mois. La séance d'hémodialyse est gratuite pour le patient
- L'unité de dialyse péritonéale qui est annexée au service de pédiatrie de l'HALD. Elle compte environ 55 patients.
- Le secteur des consultations externes qui reçoit environ 1000 nouveaux malades par an (archives). Les consultations externes se font 3 jours dans la semaine.

##### **1.1.1.1. Personnel**

Il est composé d'un professeur titulaire en néphrologie, de 2 maîtres de conférences titulaires, d'un maître de conférences assimilées, de 11 internes des hôpitaux. Il y'a également des paramédicaux avec 2 surveillants de service, des infirmiers et techniciens supérieurs de santé en néphrologie, de 2 secrétaires médicales, d'un archiviste et de 2 brancardiers.

##### **1.1.1.2. Formation**

L'HALD est un centre hospitalier universitaire. Le service de néphrologie reçoit des étudiants de la deuxième à la septième année de médecine. Il reçoit également des étudiants en formation pour l'obtention du DES de néphrologie venant de 15 pays d'Afrique. Il assure également la formation d'infirmiers d'état et de techniciens supérieurs de santé en néphrologie.

### **1.2. Schéma d'étude**

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective de type descriptive et analytique.

### **1.3. Population d'étude**

#### **1.3.1. Critère d'inclusion**

Étaient inclus les patients :

- Atteints de GEM primitive anticorps anti-PLA2R positifs.
- Ayant reçu au moins une cure de Rituximab.

#### **1.3.2. Critère d'exclusion**

Étaient exclus les patients dont les dossiers sont inexploitable.

### **1.4. Recueil de l'information**

Le recueil des données était fait à l'aide d'une fiche préétablie à partir des dossiers médicaux des patients. Des appels téléphoniques permettaient de recueillir certaines données manquantes dans les dossiers.

#### **1.4.1. Données recueillies**

Les données sociodémographiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des patients à travers leurs dossiers ont été collectées.

- Données sociodémographiques : genre ; âge.
- Données cliniques : Tabagisme ; diabète ; hypertension artérielle ; exposition à des toxiques (phytothérapie) ; complications cardiovasculaires ; complications thromboemboliques ; complications infectieuses.
- Données paracliniques : protéinurie des 24h ; albuminémie ; créatininémie ; DFG ; numération formule sanguine, sédiment urinaire, profil lipidique, agHBS, sérologies VIH, Ac anti VHC.
- Données thérapeutiques : traitement anti hypertenseur ; statines ; anticoagulant ; utilisation antérieur (avec un délai d'au moins 6 mois) d'un autre traitement immunosuppresseur ; effets indésirables liés au Rituximab ; survenue d'infections opportunistes.
- Données évolutives : rémission complète ou partielle ; absence de rémission ; rechutes et variations du DFG.

#### **1.4.2. Définitions des paramètres opérationnelles**

**La rémission partielle** était définie par une albuminémie  $> 30\text{g/L}$  et une protéinurie  $< 3,5\text{g/j}$  ou une baisse de plus de 50% de la protéinurie de base, avec une fonction rénale stable (KDIGO) [8].

**La rémission complète** était définie par une protéinurie  $< 300\text{mg/j}$  avec albuminémie  $> 30\text{g/L}$  (KDIGO) [8].

**Effets indésirables liés au Rituximab** était défini comme toute manifestation nocive et non voulue se produisant à la posologie normalement utilisée de cette molécule pour le traitement de la maladie.

**Rechutes** : augmentation de la protéinurie  $> 3\text{g/j}$  après l'obtention d'une rémission partielle ou complète.

#### **1.5. Analyses statistiques**

Les données collectées ont été saisies dans le logiciel Excel et analysées avec les logiciels suivants : Excel 2010 et SPSS (statistical package for social sciences) V21.

Lors de l'analyse descriptive, les variables qualitatives ont été décrites par des tableaux de fréquence, des diagrammes en barres. Les variables quantitatives ont été décrites par leurs paramètres de position (Moyenne) et de dispersion (Écart-type).

L'analyse bi-variée, nous a permis de rechercher des associations entre les données avant et après l'administration du Rituximab. Le test exact de Fisher était utilisé pour les comparaisons de proportions, et le test t de Student pour les comparaisons des moyennes, suivant leurs conditions d'applicabilité. Le risque d'erreur alpha était fixé à 5% et l'IC à 95%.

#### **1.6. Considérations éthiques**

Le protocole a reçu l'approbation du comité d'éthique de la recherche de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontologie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar. Il a été enregistré sous le numéro de référence CER/UCAD/AD/MSN/06/2020 (annexe). Tous les patients avaient signé un consentement écrit, libre et éclairé (annexe) après une explication de l'étude (lettre d'information annexe 1)

## 2. Résultats

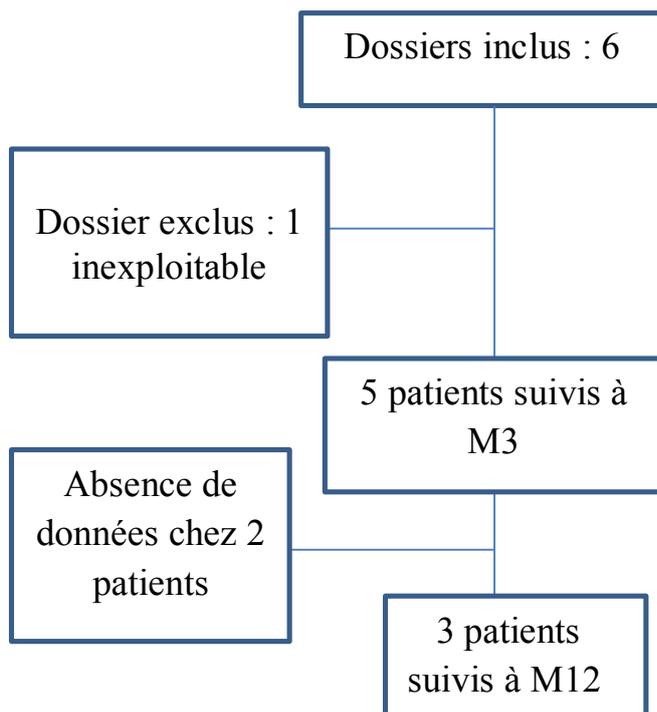
### 2.1. Résultats descriptifs

#### 2.1.1. Données socio démographiques

##### 2.1.1.1. Diagramme de flux des patients

Six patients ont été inclus dans l'étude.

Un patient a été exclu de l'étude pour dossier inexploitable. La figure 6 représente le diagramme de flux de l'étude.



**Figure 6** : diagramme de flux des patients

##### 2.1.1.2. Age

L'âge moyen des patients était de  $44,20 \pm 23,14$  ans. Les extrêmes étaient de 18,00 et 75,00 ans (tableau 3).

##### 2.1.1.3. Genre

Les patients étaient de sexe masculin dans 80% soit un sexe ratio de 4 (tableau 3).

##### 2.1.1.4. Antécédents et comorbidités

Il y avait 2 patients qui présentaient des antécédents médico-chirurgicaux. Un patient présentait une HTA et un eczéma de contact chronique et un autre rapportait une vagotomie pour ulcère gastroduodénal.

## **2.1.2. Données cliniques avant l'administration du Rituximab**

### **2.1.2.1. Pression artérielle**

La pression artérielle systolique (PAS) moyenne était de  $130 \pm 27,38$  mmHg et la pression artérielle diastolique (PAD) moyenne de  $82 \pm 13,5$  mmHg. Un patient présentait une hypertension artérielle.

### **2.1.2.2. Œdème**

Tous les patients présentaient des œdèmes (tableau 3). Trois (3) patients (P1, P3 et P4) étaient en état d'anasarque (tableau 3).

### **2.1.2.3. Thrombose veineuse et embolie pulmonaire**

Aucun patient n'avait de complications thromboemboliques.

## **2.1.3. Données biologiques avant l'administration du Rituximab**

### **2.1.3.1. Albuminémie**

L'albuminémie moyenne était de  $15,56 \pm 5,27$  g/L avec des extrêmes de 8g/L et 21,5g/L (tableau 3).

### **2.1.3.2. Créatininémie**

La créatininémie moyenne était de  $17,3 \pm 7,60$  mg/L avec des extrêmes de 6mg/L et 22,1mg/L (tableau 3). La fonction rénale était normale chez 2 patients soit 40%.

### **2.1.3.3. Protéinurie des 24h (PU24h)**

La PU24h moyenne était de  $6,54 \pm 1,13$  g/24h avec des extrêmes de 5,37g/24h et 8,27g/24h (tableau 3).

### **2.1.3.4. Anticorps anti-PLA2R (Ac anti-PLA2R)**

Tous les patients avaient des anti-PA2R positifs. Le taux moyen était de 204 UI avec des extrêmes de 10 et 800 (tableau 3).

### **2.1.3.5. Anticorps anti-nucléaire**

Les anticorps anti-nucléaires étaient positifs chez un patient (P1).

### 2.1.3.6. Histologie

Tous les patients avaient une GEM de type 2. Deux (2) parmi eux avaient une atteinte tubulaire à type de nécrose tubulaire aigüe associée à une fibrose interstitielle (GEM2tFi), 1 avait respectivement une infiltration interstitielle sans atteinte tubulaire (GEM2i), et une atteinte tubulaire chronique à type d'atrophie tubulaire associée à une fibrose interstitielle (GEM2Fiat) (tableau III). Un patient (P1) avait des lésions de glomérulonéphrite extra capillaire (GNEC).

**Tableau III** : répartition des 5 patients selon les données cliniques, biologique et histologiques.

	P1*	P2	P3	P4	P5	M/E
<b>Genre</b>	F	M	M	M	M	80% (M)
<b>Age</b>	29	39	75	18	60	44,20 ± 23,14
<b>Œdème</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	5/5
<b>Anasarque</b>	Oui	Non	Oui	Oui	Non	3/5
<b>PAS (mmHg)</b>	100	140	170	110	130	130 ± 27,38
<b>PAD (mmHg)</b>	80	85	95	60	90	82 ± 13,5
<b>Anti PLA2r (UI)</b>	10	100	800	10	100	204
<b>PU24 (g/24h)</b>	5,37	8,27	7	6,10	5,99	6,54 ± 1,13
<b>Albuminémie (g/L)</b>	19,5	14,8	8	14	21,5	15,56 ± 5,27
<b>Créatininémie (mg/L)</b>	22,1	13	24	6	21,4	17,30 ± 7,60
<b>Histologie</b>	GEM2t Fi Cr	GEM2i	GEM2t Fi	GEM2	GEM2 Fiat	

\*AAN positifs F= féminin ; M= masculin ; PAS=pression artérielle systolique ; PAD = pression artérielle diastolique PU24h= protéinurie des 24h ; GEM=glomérulonéphrite extramembraneuse ; tFi=nécrose tubulaire et fibrose interstitielle ; i= infiltration interstitielle sans fibrose ; Fiat = fibrose interstitielle et atrophie tubulaire ; P= patient ; Cr=croissant fibro-cellulaire.

## 2.1.4. Données thérapeutiques

### 2.1.4.1. Données sur le Rituximab

#### 2.1.4.1.1. Protocole

Tous les patients avaient reçu le Rituximab selon le protocole de NICE. Un patient (P3) avait reçu une troisième dose à M6.

#### 2.1.4.1.2. Origine du rituximab

Le Rituximab provenait de la pharmacie de l'hôpital Aristide le Dantec. Il s'agissait d'un biosimilaire.

#### 2.1.4.1.3. Prémédication

Tous les patients ont eu une prémédication préalable. Le tableau IV renseigne sur la répartition des 5 patients selon les types de prémédication.

**Tableau IV** : répartition des patients selon les types de prémédication

	P1	P2	P3	P4	P5	Effectif (n/N)
<b>Paracétamol</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	5/5
<b>Méthylprédnisolone</b>	Oui	Non	Non	Non	Non	1/5
<b>Hydrocortisone</b>	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	4/5
<b>Antiémétique</b>	Oui	Non	Non	Oui	Non	2/5

*P= patient*

### 2.1.4.2. Autres traitements immunosuppresseurs reçus

Un patient sur 5 (P5) avait reçu un traitement par protocole de Ponticelli modifié avant l'administration du Rituximab.

### 2.1.4.3. Autres traitements

#### 2.1.4.3.1. Traitement par IEC/ARA2

Les IEC ou ARA2 étaient utilisés chez tous les patients. Tous les patients avaient reçu des IEC, chez trois patients les IEC avaient été remplacés par des ARA2 (P2, P4 et P5).

#### 2.1.4.3.2. Traitement anticoagulant

Les anticoagulants étaient utilisés chez 80% des patients soit 4 patients sur 5. Trois ont reçu de l'acenocoumarol (P1, P3, P5) dont un en association temporaire avec de l'énoxaparine (P3), l'autre patient (P4) a reçu du rivaroxaban.

#### 2.1.4.3.3. Traitement par statines

Les statines étaient utilisées chez 2 patients sur 5 (P1, P3) soit 40% des patients.

#### 2.1.4.3.4. Traitement par diurétiques

Tous les patients avaient reçu des diurétiques (soit 100%). Le tableau V renseigne sur la répartition des 5 patients selon la prise de diurétiques.

**Tableau V** : répartition des 5 patients selon la prise de diurétiques.

	P1	P2	P3	P4	P5	Proportion (n/N)
<b>Furo seul</b>	Non	Non	Non	Non	Oui	1/5
<b>Furo + anti-aldostérone</b>	Oui	Non	Oui	Oui	Non	3/5
<b>Furosémide + HCTZ</b>	Non	Oui	Non	Non	Non	1/5

*HCTZ= hydrochlorothiazide ; furo= furosémide ; P= patient*

#### 2.1.4.3.5. Antibioprophylaxie et antiviroprophylaxie

Les antiviraux et les antibiotiques étaient utilisés chez tous les patients. L'antibiotique utilisé était le cotrimoxazol+thrimétoprine. L'antiviral utilisé était le valaciclovir.

## 2.1.5. Évolution

### 2.1.5.1. Données cliniques à M3, M6 et M12 (pression artérielle et œdèmes)

Les œdèmes étaient présents chez deux patients à M3 et à M6, l'HTA était présente chez un patient à M3 et à M6.

A M12, trois patients (P1, P2, P3) présentaient des œdèmes ; un patient (P3) présentait une HTA. Ces données sont présentées dans le tableau 6.

**Tableau VI** : répartition des 5 patients selon les données cliniques des patients à M3, M6, M12

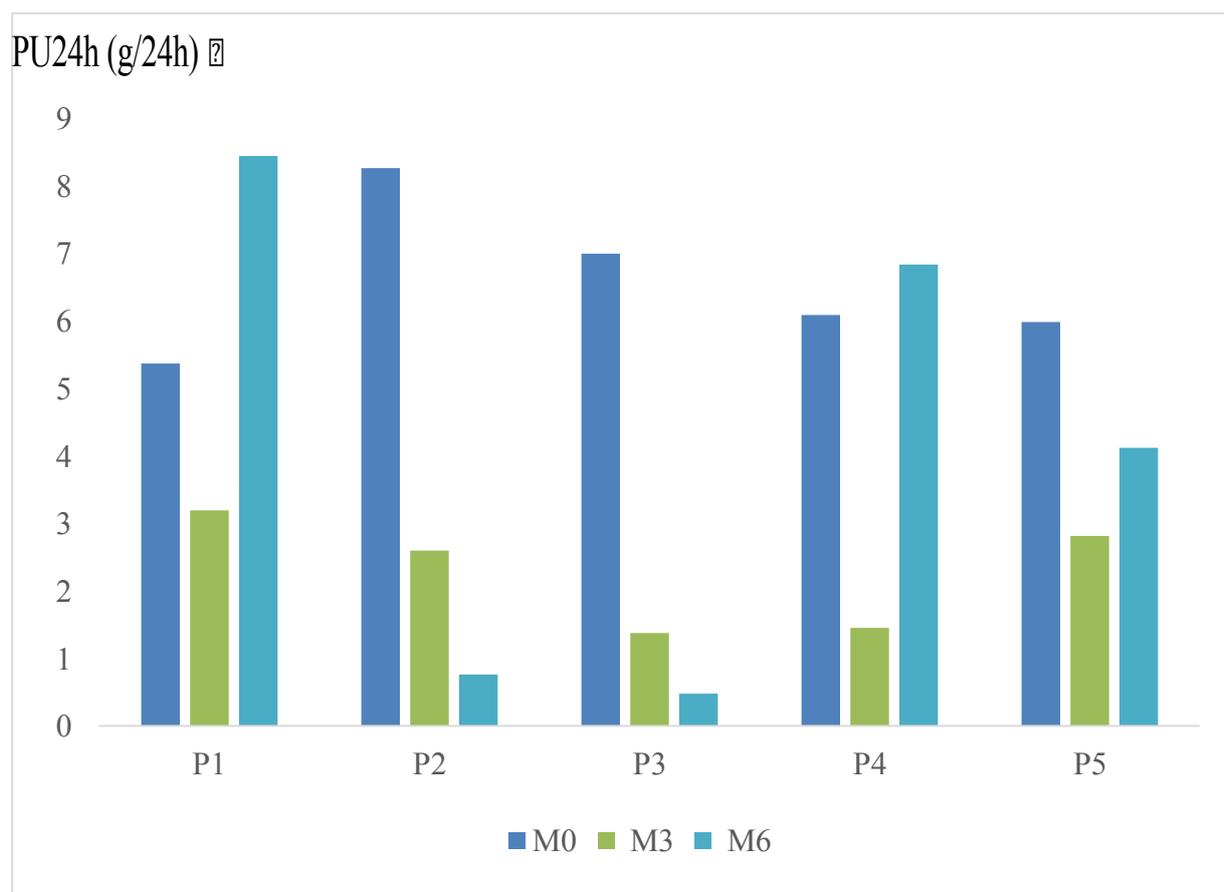
	<b>P1</b>	<b>P2</b>	<b>P3</b>	<b>P4</b>	<b>P5</b>
A M3					
<b>Œdèmes</b>	Oui	Non	Oui	Non	Non
<b>HTA</b>	Non	Non	Oui	Non	Non
<b>PAS</b>	115	120	150	110	127
<b>PAD</b>	78	80	100	60	85
A M6					
<b>Œdèmes</b>	Oui	Non	Non	Non	Oui
<b>HTA</b>	Non	Non	Oui	Non	Non
<b>PAS</b>	112	110	180	135	140
<b>PAD</b>	82	70	110	60	79
A M12					
<b>Œdèmes</b>	Oui	Oui	Oui	ND	ND
<b>HTA</b>	Non	Non	Oui	ND	ND
<b>PAS</b>	130	142	180	ND	ND
<b>PAD</b>	70	75	100	ND	ND

*M= mois ; P= patient ; PAS= pression artérielle systolique ; PAD= pression artérielle diastolique ; ND = non déterminé.*

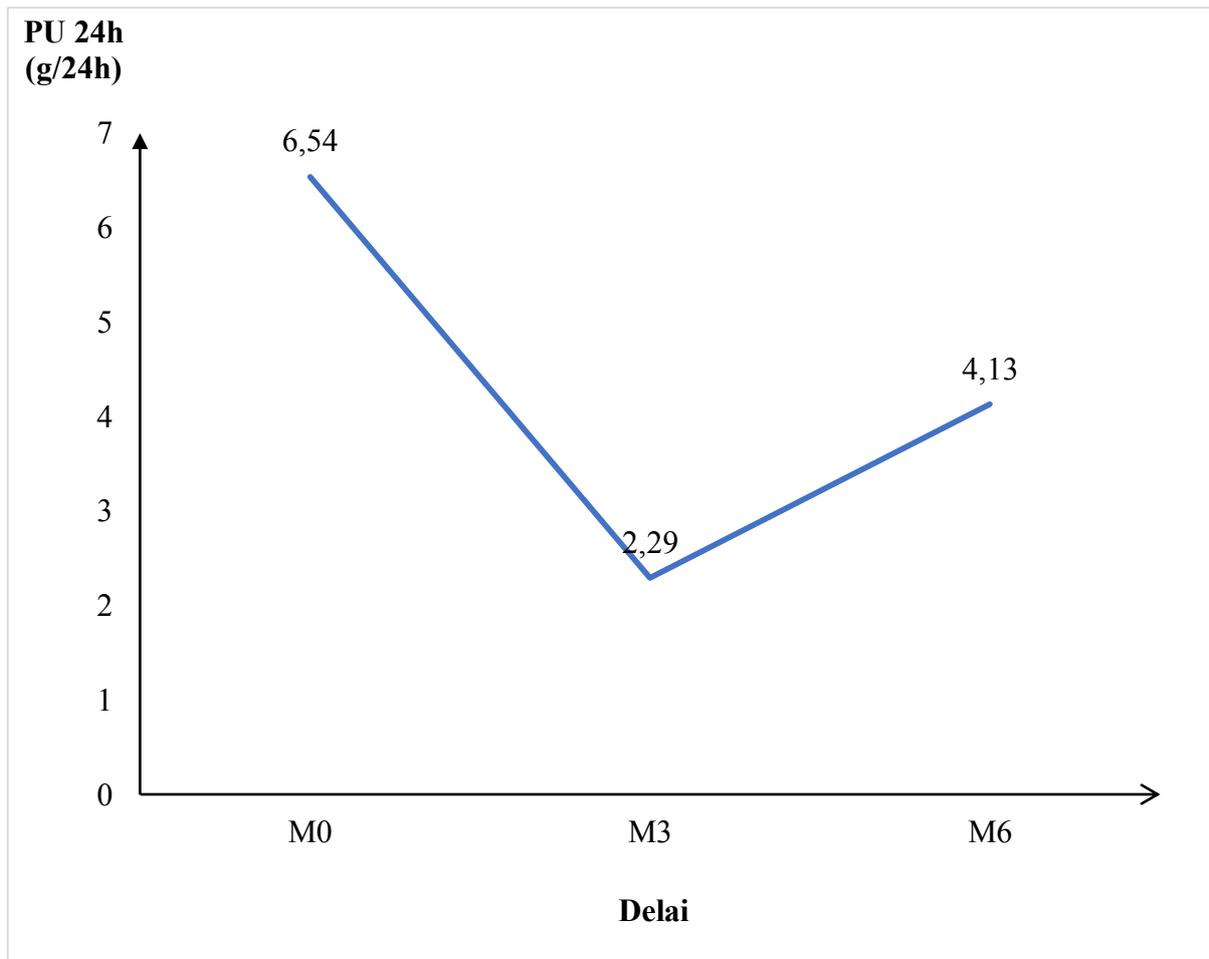
## 2.1.5.2. Données paracliniques à M3, M6 et M12

### 2.1.5.2.1. PU24h

La PU24h moyenne était de  $2,29 \pm 0,82$  g/24h après 3 mois de traitement et  $4,13 \pm 3,56$  g/24h après 6 mois. La figure 7 renseigne sur la protéinurie de chaque patient avant l'administration du rituximab, à 3 mois et à 6 mois après l'administration du rituximab. La figure 8 renseigne sur l'évolution de la PU24h moyenne avant l'introduction du rituximab, à 3 mois et à 6 mois après l'administration du Rituximab.



**Figure 7** : évolution de la protéinurie des 24h de chaque patient avant l'administration du rituximab (M0), à 3 mois et à 6 mois après l'administration du rituximab.

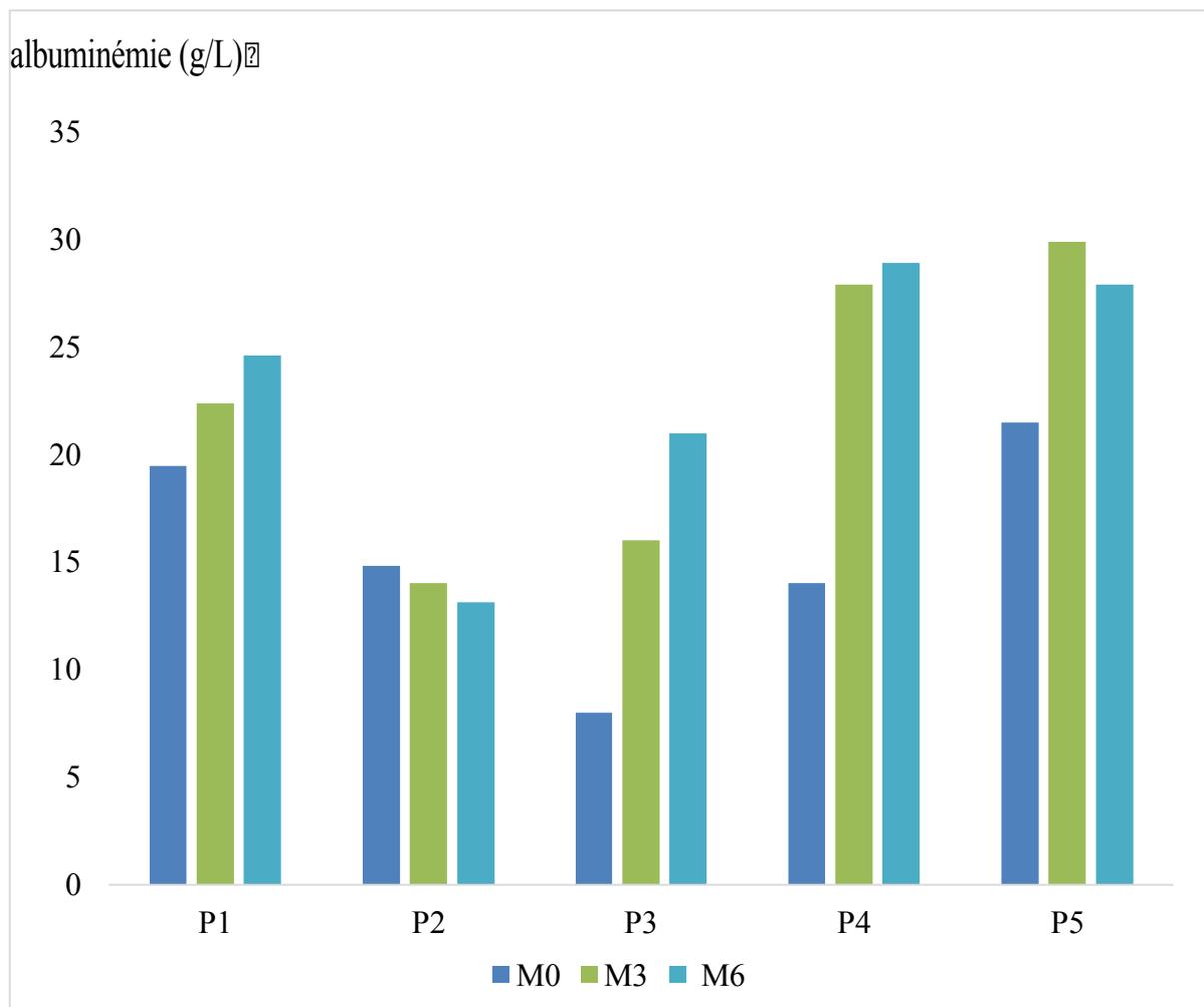


**Figure 8 :** évolution de la PU24h moyenne avant l'administration du rituximab, à 3 mois et à 6 mois de l'administration du Rituximab.

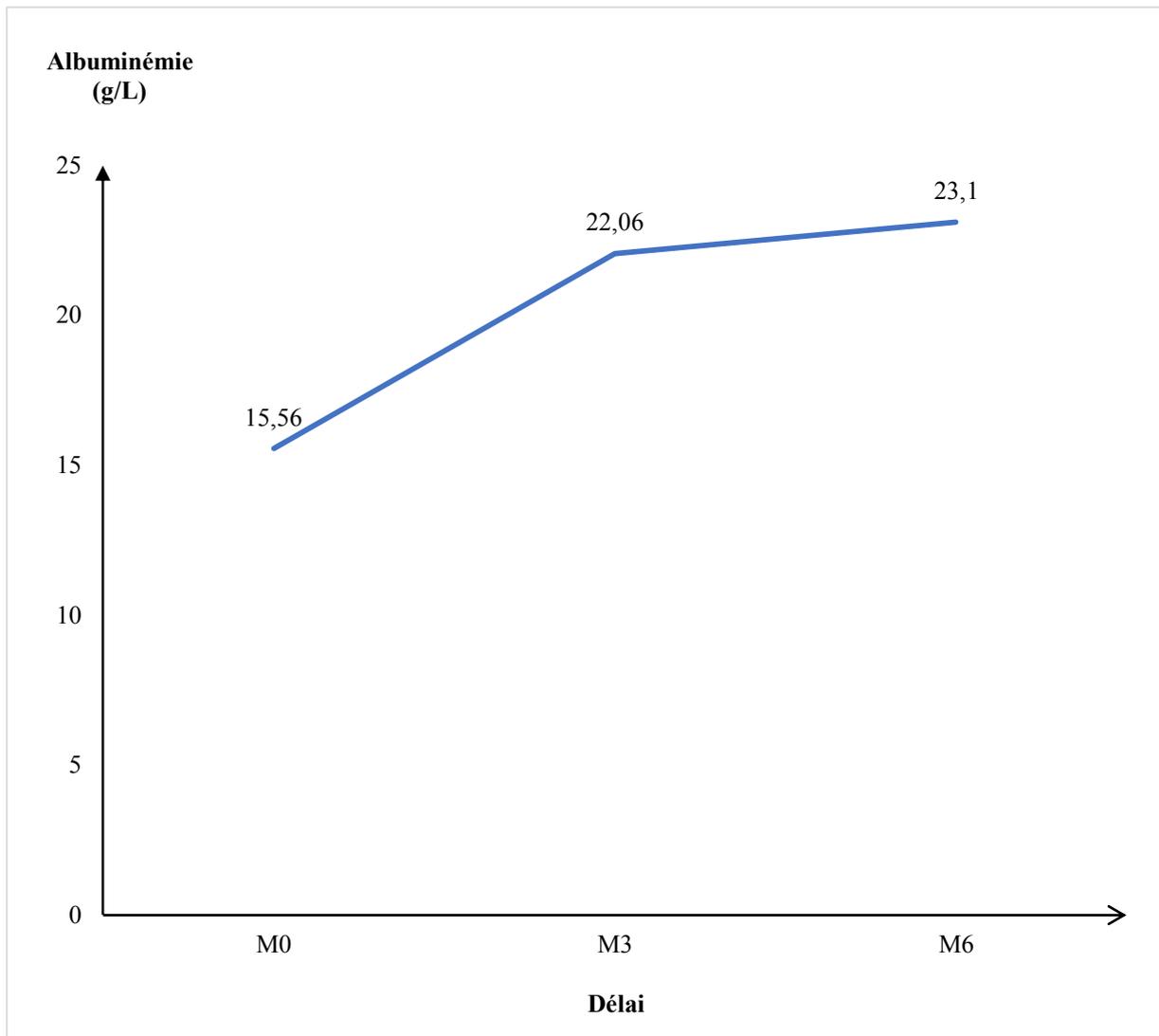
A 12 mois, les protéinuries étaient renseignées chez deux patients et étaient respectivement de 4,69g/24h pour le patient 2 (P2) et de 9,9g/24h pour le patient 3 (P3).

### 2.1.5.2.2. Albuminémie

L'albuminémie moyenne était de  $22,06 \pm 7,02$  g/dl après 3 mois de traitement et  $23,10 \pm 6,39$  g/dl après 6 mois de traitement. La figure 9 renseigne sur l'évolution de l'albuminémie de chaque patient à M0, M3, M6. La figure 10 renseigne sur l'évolution de l'albuminémie moyenne avant l'administration du rituximab, à 3 mois et à 6 mois de l'administration du rituximab. Une augmentation d'environ 41,77% à M3 et de 48,45% à M6 de la valeur de base a été notée.



**Figure 9** : évolution de l'albuminémie de chaque patient à M0, M3, M6

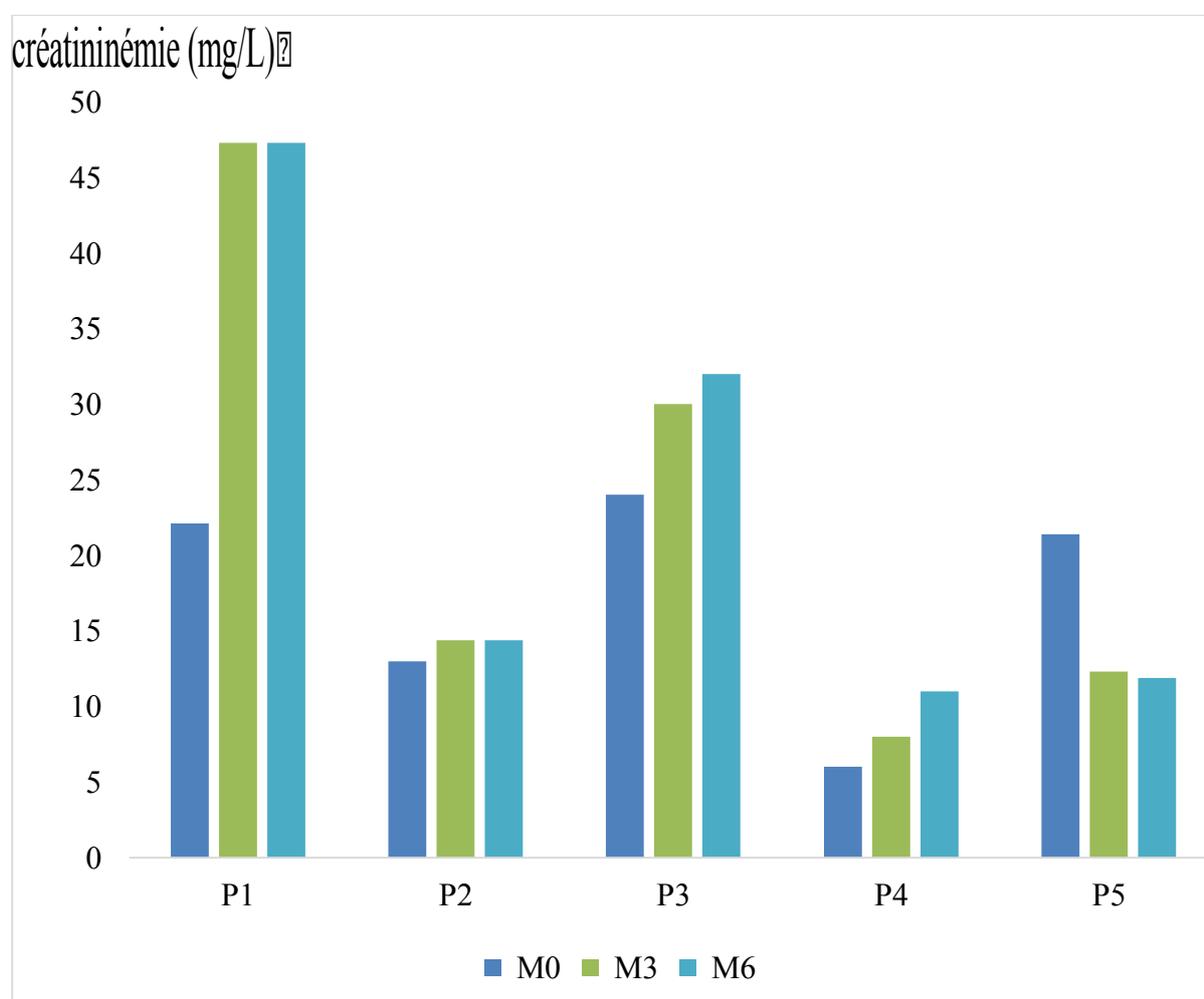


**Figure 10 :** évolution de l'albuminémie moyenne avant l'administration du rituximab (M0), à 3 mois et à 6 mois de l'administration du Rituximab

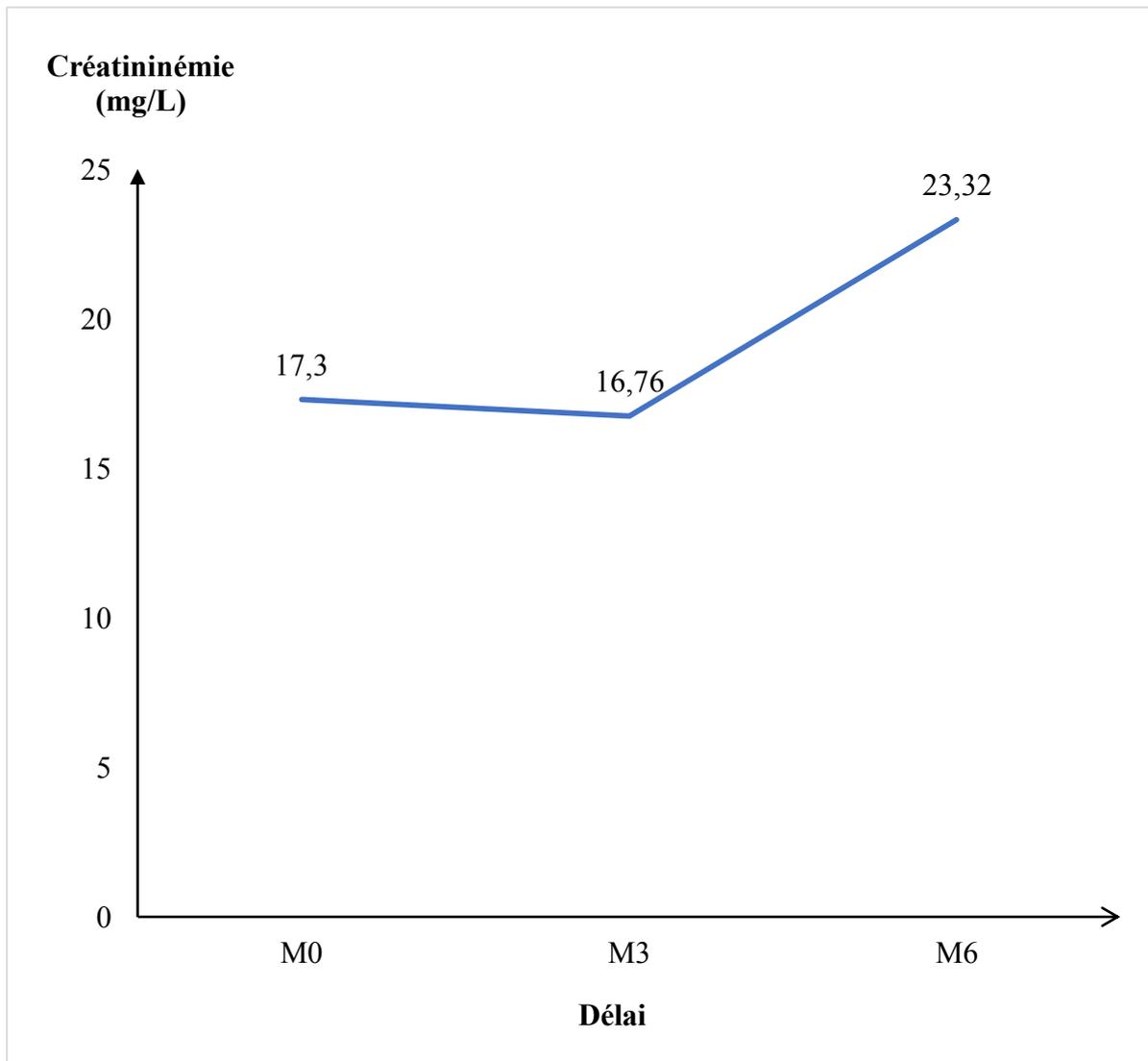
Les albuminémies des patients, disponibles à 12 mois de traitement, étaient de 19,2 g/l (P2) et 13g/l (P1).

### 2.1.5.2.3. Créatininémie

La créatininémie moyenne était de  $16,76 \pm 11,76$  mg/L après 3 mois de traitement et  $23,32 \pm 15,90$  mg/L après 6 mois. La fonction rénale était altérée chez 2 patients (P1, P3) à 3 mois soit 40%, chez 2 patients (P1, P3) à 6 mois soit 40% et chez 3 patients (P1, P2, P3) soit 60% à 12 mois de l'administration du Rituximab. La figure 11 renseigne sur l'évolution de la créatinine chez chaque patient avant l'administration du rituximab, à 3 mois et à 6 mois après le rituximab. Chez le P5, une baisse de 42% de la créatininémie à M3 a été observée et maintenue jusqu'à M6. Une augmentation de la créatininémie de 25% avec une baisse du DFGe de  $7,77$ ml/min (de  $34,21$ ml/min à  $26,44$ ml/min) chez le P3 a été observée à M3 et maintenue jusqu'à M6. La figure 12 renseigne sur l'évolution de la créatininémie moyenne avant, à 3 mois et à 6 mois de l'administration du Rituximab.



**Figure 11 :** évolution de la créatinine chez chaque patient avant l'administration du rituximab, à 3 mois et à 6 mois après le rituximab



**Figure 12 :** évolution de la créatininémie moyenne avant l'administration du rituximab, à 3 mois et à 6 mois de l'administration du Rituximab.

A 12 mois, la créatininémie était renseignée chez trois patients. Elle était de 117mg/l chez P1 ; 22,4mg/l chez P2 ; et 40mg/l chez P3.

#### **2.1.5.2.4. CD19**

Le taux de CD19 a été mesuré chez le P2 à M6 et était de 63/mm<sup>3</sup>, soit 3% de CD19 circulant.

#### **2.1.5.2.5. PLA2R**

Le taux d'anticorps anti-PLA2R a été mesuré à M3 chez le P3 et était supérieur à 800 UI.

#### **2.1.5.3. Rémission biologique**

Aucun patient n'a eu de rémission biologique durant tout le suivi. Une baisse d'au moins 50% de la protéinurie a été notée chez 4 patients (P2, P3, P4, P5) sur 5 à M3. Cette baisse persistait chez 2 patients à M6 (P2 et P3).

#### **2.1.5.4. Rémission immunologique**

Elle a été renseignée chez un patient sur les 5. Elle était absente chez ce patient à M3.

#### **2.1.5.5. Complications**

Les patients, P1 et P3, ont eu une MRC à M6, respectivement au stade 5 et au stade 4.

Le P1 était au stade de dialyse à M12.

Le P2 a présenté à M12 une gastro-entérite fébrile. Le P5 avait présenté des rectorragies par surdosage aux anti vitamine K.

Le P4 a présenté des crises convulsives et un prurit tout juste après l'administration de la première dose de rituximab

## 2.2. Résultats analytiques

### 2.2.1. Évolution des paramètres cliniques à 3 mois

Il n'y avait pas de différence significative entre les PAS et PAD d'avant et à M3 de l'administration du Rituximab (tableau VII).

**Tableau VII** : évolution des données cliniques avant et à 3 mois de l'administration du Rituximab.

Données cliniques		M0	M3	P
PAS (mmHg)		130±27,38	124,4±15,63	0,70
PAD (mmHg)		82±13,50	80,6±14,38	0,87
Œdème	Oui	5	2	0,17
	Non	0	3	

*PAS= pression artérielle systolique ; PAD= pression artérielle diastolique*

### 2.2.2. Évolution des paramètres cliniques à 6 mois

Il n'y avait pas de différence significative entre les PAS d'avant et à M6 de l'administration du Rituximab (tableau VIII).

**Tableau VIII** : évolution des données cliniques avant et à 6 mois de l'administration du Rituximab.

Variables cliniques		M0	M6	P
PAS (mmHg)		130±27,38	135,4±28,29	0,76
PAD (mmHg)		82±13,50	80,2±18,74	0,86
Œdème	Oui	5	2	0,17
	Non	0	3	

*PAS= pression artérielle systolique ; PAD= pression artérielle diastolique*

### 2.2.3. Évolution des données biologiques à 3 mois

Une baisse significative de la protéinurie à M3 a été notée, mais pas de différence concernant les autres paramètres biologiques, comme le montre le tableau IX.

**Tableau IX** : évolution des données biologiques avant et à 3 mois de l'administration du rituximab

Variables paracliniques		M0	M3	P
PU24h (g/24H)		6,54±1,13	2,29±0,82	<0,001
Albuminémie (g/L)		15,56±5,27	22,06±7,02	0,13
Créatininémie (mg/L)		17,3±7,60	16,76±11,66	0,30
DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )		73,41±67,15	90,13±71,35	0,75
DFG > 60 ml/min	Oui	2	3	0,85
	Non	3	2	

*PU24= protéinurie des 24H ; DFG= débit de filtration glomérulaire par MDRD*

### 2.2.4. Évolution des données biologiques à 6 mois

Il n'y avait pas de différence significative entre les données biologiques d'avant et à M6 de l'administration du Rituximab (tableau X).

**Tableau X** : évolution des données paracliniques avant et à 6 mois de l'administration du rituximab

Variables paracliniques		M0	M6	P
P24h (g/24h)		6,54±1,13	4,13±3,56	0,18
Albuminémie (g/L)		15,56±5,27	23,10±6,39	0,07
Créatininémie (mg/L)		17,3±7,60	23,32±15,82	0,47
DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )		73,41±67,15	60,22±40,50	0,71
DFG > 60 ml/min	Oui	2	3	0,85
	Non	3	2	

*PU24= protéinurie des 24H ; DFG= débit de filtration glomérulaire par MDRD*

### **3. Discussion**

#### **3.1. Données socio-démographiques**

##### **3.1.1. Age**

L'âge moyen des patients dans notre série était de  $44,20 \pm 23,14$  ans avec des extrêmes étaient de 18,00 et 75,00 ans. Ce résultat est similaire aux données rapportées dans une étude Marocaine où l'âge moyen était de  $41,24 \pm 15,98$  ans avec des extrêmes de 19 à 90 ans [68]. Dans l'étude de Ruggenti et al., l'âge moyen était de  $51 \pm 5,9$  ans [69]. Cette légère différence pourrait être expliquée, d'une part, par une certaine homogénéité des âges des individus dans la population de cette étude comme le montre l'écart-type peu élevé, la seconde hypothèse pourrait être liée à la taille faible de notre étude.

##### **3.1.2. Genre**

La GEM idiopathique atteint préférentiellement les hommes par rapport aux femmes avec un ratio de H/F de 2,1. Dans l'étude de Ruggenti et al., 72% des patients étaient des hommes [69]. Dans notre étude, 80% des patients étaient des hommes concordant ainsi avec les données de la littérature. En effet la GEM est plus fréquente chez l'homme par rapport aux femmes.

#### **3.2. Données cliniques avant l'administration du rituximab**

##### **3.2.1. Pression artérielle**

Dans la littérature, l'HTA est présente chez seulement 10 à 30% des patients [35,70]. Dans notre étude un patient présentait une HTA, et il était hypertendu connu, avant le diagnostic de GEM.

La PAS moyenne était de  $130 \pm 27,38$  mmHg et la PAD moyenne de  $82 \pm 13,5$  mmHg dans notre étude. Ce résultat est comparable à celui de l'étude de Ruggenti et al [69]. Ou la PAS moyenne était de  $134,3 \pm 17,8$  et la PAD qui était de  $82,1 \pm 10,1$ . Ceci montre bien que l'HTA est rare au moment du diagnostic des GEM primitives. La présence d'une HTA peut être expliquée soit par : l'existence d'une HTA antérieure au diagnostic de GEM, l'existence des lésions tubulo interstitielles et vasculaires sévères associées à la lésion glomérulaire initiale, ou alors l'existence des lésions d'HSF secondaires constituées, ou lorsqu'il existe déjà un certain degré d'insuffisance rénale au moment du diagnostic [48].

##### **3.2.2. Œdèmes**

Les œdèmes étaient présents chez tous nos patients, dont trois en état d'anasarque. Dans la littérature, le syndrome néphrotique est présent chez environ 80% des patients porteurs d'une

GEM idiopathique, et il est associé à des œdèmes parfois à un état d'anasarque [39]. Ceci peut s'expliquer par la perte importante d'albumine et une réabsorption accrue du sodium au niveau des tubules collecteurs rénales par hyper activation des pompes Na/K/ ATPases baso latérales [71].

### **3.2.3. Thrombose veineuse et embolie pulmonaire**

Aucun patient n'avait de complications thromboemboliques. Le risque de complications thromboembolique est deux à trois fois plus élevé chez les patients néphrotiques par rapport à la population générale [37,38]. Un taux d'albumine sérique inférieur à 25 g/L augmente le risque de complications thromboemboliques indépendamment du degré de la protéinurie et du type histologique [8,9]. D'autres facteurs additionnels comme la présence d'anticorps anti phospholipides, l'obésité, la sédentarité, l'hypovolémie [8,9,38] augmentent le risque thromboembolique. Dans notre étude, bien que le taux d'albumine sérique moyen soit inférieur à 25 g/L (15,56 g/L), aucun patient n'a présenté de complications thromboemboliques. Ceci peut s'expliquer par le fait que la plupart des patients avaient été mis systématiquement sous anticoagulants. Par ailleurs aucun des patients n'était obèse.

## **3.3. Données biologiques avant l'administration du Rituximab**

### **3.3.1. Albuminémie**

L'albuminémie moyenne était de  $15,56 \pm 5,27$  g/L avec des extrêmes de 8g/L et 21,5g/L. Ce résultat est inférieur à ceux de l'étude de Remuzzi et al [17] qui était de  $26 \pm 2$  g/L. Dans l'étude de Dahan [20] et al la médiane était de 22 g/L (19-26). Les hypothèses pouvant expliquer cette différence sont les suivantes :

- Un intervalle de temps important entre la date de la première consultation et l'apparition des premiers symptômes retardant ainsi la prise en charge du syndrome néphrotique. Nous avons peu de données sur l'intervalle de temps moyen avant la première consultation, mais nous avons pu noter chez certains patients un écart d'au moins 3 mois entre le début des premiers symptômes et leur transfert au service de néphrologie.
- la sévérité des lésions histologiques associées ;
- le milieu tropical.

### **3.3.2. Créatininémie**

La fonction rénale était normale chez 2 patients soit 40%. Dans la littérature, la fonction rénale initiale au moment du diagnostic est peu ou pas altérée [35,48,70]. La créatininémie moyenne était de  $17,3 \pm 7,60$  mg/L avec des extrêmes de 6mg/L et 22,1mg/L dans notre série. Ces chiffres sont plus élevés que ceux rapportés par Remuzzi et al qui étaient de  $124 \pm 26$  micromol/L (14mg/L) [17]. L'équipe de Ponticelli avait rapporté une moyenne de  $93 \pm 21,5$  micromol/L (10,52mg/L) [10]. Cette différence peut s'expliquer, d'une part, par le retard de prise en charge. La deuxième hypothèse est celle de la sévérité des lésions histologiques [48]. En effet dans notre étude la plupart des patients avaient des atteintes tubulo-interstitielles aiguës ou chroniques, un autre patient avait en plus de ces lésions, des lésions de GNEC. La phytothérapie traditionnelle pourrait être incriminée dans ces lésions tubulo-interstitielles.

### **3.3.3. Protéinurie des 24h (PU24h)**

Dans notre série, la PU24h moyenne était de  $6,54 \pm 1,13$  g/24h avec des extrêmes de 5,37 g/24h et 8,27 g/24h. Ce résultat est comparable à celui de l'étude de Ponticelli [10] et al qui était de  $6,18 \pm 2,18$  g/24h mais différente de celle de Remuzzi et al qui était plus élevé :  $8,6 \pm 1,5$  [17]. Cette différence peut s'expliquer par une albuminémie moyenne plus basse dans notre série par rapport à celle sus citée. Par ailleurs, la légère baisse du DFG moyen dans notre étude peut expliquer une baisse de la fraction d'excrétion des protéines. L'autre explication possible serait un retard dans la prise en charge des patients liée à un délai long entre le début des symptômes et la première consultation au service de néphrologie. Ce retard de prise en charge pourrait avoir contribué à une plus grande perte urinaire de protéines plasmatique, reflétée par le niveau bas d'albumine.

### **3.3.4. Anticorps anti-PLA2R (Ac anti-PLA2R)**

Le taux d'ac anti-PLA2R moyen était de 204 UI avec des extrêmes de 10 et 800 UI.

### **3.3.5. Anticorps anti-nucléaire**

Dans la littérature, des cas de GEM primitive avec des AAN positifs et ac anti-PLA2R positif ont été décrits bien qu'ils soient rares. Nous avons un patient dans notre série avec des AAN positifs. Il s'agissait d'une femme. Ces patients ont souvent des lésions rénales sévères à type de GNEC [72] et de ce fait un pronostic rénal sombre.

### **3.4. Histologie**

La PBR avait été réalisée chez tous nos patients. Cent pour cent (100%) des patients avaient une GEM de stade 2. C'était également le type majoritaire dans l'étude de Ponticelli et al. [10]. La fibrose interstitielle était présente chez 3 patients soit 60% des patients dans notre étude, ce qui est comparable aux résultats d'une étude marocaine réalisée en 2017 qui retrouvait une fibrose interstitielle dans 57,5% sur l'ensemble des prélèvements [68]. Dans la même étude, l'atrophie tubulaire était présente chez 7 patients soit 21% de l'ensemble des prélèvements ce qui se rapproche des résultats de notre étude ou un patient avait une atrophie tubulaire. Un patient (P1) avait des lésions de glomérulonéphrite extra-capillaire (GNEC) associées. Cette association est très rare dans les GEM idiopathiques, elle est en effet plus fréquente dans les GEM secondaires, mais peut également être retrouvée dans les formes primitives. L'hypothèse d'une association avec une néphropathie lupique était possible chez cette patiente [72,73].

### **3.5. Données thérapeutiques**

#### **3.5.1. Données sur le Rituximab**

Tous nos patients avaient reçu au moins deux doses de 1g de rituximab à J0 et à J14. Un patient avait reçu une troisième dose à 6 mois après la première. Le même protocole était appliqué dans l'étude de Fervenza et al où les patients recevaient deux injections de rituximab à j0 et j14 [64]. Dans l'étude de Dahan [20] et al, les doses étaient légèrement réduites : en effet les patients avaient reçu deux doses de rituximab à la dose de  $375\text{mg}/\text{m}^2$  à J0 et à J8 et ceux avec un taux de PLA2R élevé ou bien ceux en rechute ou rémission partielle ou en absence de rémission avaient reçu une troisième dose 6 mois après la dose initiale. Le contraire était observé dans l'étude de Remuzzi [17] et al où les patients recevaient une dose de rituximab chaque 4 semaines. Les sociétés savantes [9] recommandent l'utilisation du rituximab selon les schémas suivants : 1g toutes les deux semaines ou bien  $375\text{mg}/\text{m}^2$  une à 4 fois par semaines. L'administration d'une dose supplémentaire est fonction de la réponse immunologique (taux d'anti-PLA2R) [9,20].

#### **3.5.2. Prémédication**

Dans notre étude, tous les patients ont eu une prémédication préalable avant l'introduction du rituximab. Tous nos patients avaient reçu du paracétamol en prémédication. Quatre (4) patients soit 80% des cas avaient reçu également de l'hydrocortisone et un patient du solumédrol. Les molécules utilisées pour la prémédication étaient similaires à celles rapportées dans la

littérature, à la différence d'une préférence pour le solumédrol comme corticoïdes. Dans l'étude de Ruggenenti et al les corticoïdes étaient administrés en cas d'effets secondaires [69].

Un patient a présenté des effets indésirables mineurs à type de prurit de vertiges et convulsions tout juste après l'injection de rituximab pris en charge par l'administration d'hydrocortisone. Ces effets indésirables sont en effet décrits dans la littérature et sont également peu fréquents [20].

### **3.5.3. Autres traitements immunosuppresseurs administrés**

Dans notre étude, un patient avait été mis sous protocole Ponticelli dont la dernière dose avait été faite 6 mois avant l'utilisation du rituximab, délai plus court que dans la plupart des études où le délai moyen entre la prise d'immunosuppresseurs (IS) et l'introduction de rituximab était d'au moins 6 mois [73].

### **3.5.4. Autres traitements**

#### **3.5.4.1. Traitement par IEC/ARA2**

Tous nos patients avaient été mis sous IEC ou ARA2 avant l'introduction du Rituximab. En effet les sociétés savantes recommandent l'utilisation des IEC / ARA2 en première intention et doivent être maintenus au moins 6 mois sans être associés aux IS, sauf si le patient présente des facteurs de risque d'évolution vers l'IRCT [8]. Les IEC avaient été remplacés par les ARA2 chez trois patients. Ce retrait pourrait probablement être lié à la présence d'effets indésirables liés aux IEC comme la toux.

#### **3.5.4.2. Traitement anticoagulant**

Les anticoagulants sont recommandés dès que le taux d'albumine est inférieur à 25g/L [8,9] Dans notre étude, le taux d'albumine sérique moyen était de 15,57 g/L. Quatre (4) patients /5 avaient été mis sous anticoagulants. L'anticoagulant le plus utilisé était l'acénocoumarol : il avait été utilisé chez trois patients dont 1 en association avec l'énoxaparine et un patient avait été mis sous rivaroxaban.

#### **3.5.4.3. Les statines**

Deux patients /5, ont été mis sous statines. L'un avait une hyperlipidémie et un taux de LDL cholestérol très élevé (2,53g/l), l'autre avait plusieurs facteurs de risque cardio vasculaire incluant en plus de la protéinurie majeure, l'HTA et une altération de la fonction rénale. Les statines auraient en effet un anti-protéinurique et réduiraient l'albuminurie, mais ses effets sur

la prévention de la survenue d'une altération de la fonction rénale ne sont pas clairs [8]. Il est recommandé [8] de baisser le taux de LDL à moins de 2mmol/l soit 100mg/dl.

#### **3.5.4.4. Diurétiques**

Les diurétiques étaient utilisés chez tous nos patients. Ils sont recommandés en cas d'œdèmes [8]. Tous les patients avaient reçu du furosémide, dont 3 en association avec de l'aldactone et un patient en association avec de l'hydrochlorothiazide (HTZ). Ces 4 patients étaient en état d'anasarque d'où la combinaison de deux diurétiques différents.

### **3.6. Évolution**

#### **3.6.1. Données cliniques à M3, M6 et M12 (pression artérielle et œdèmes)**

Les PAS des patients étaient normales. Les PAS moyennes à 3 mois puis 6 mois après l'administration du rituximab étaient de 124,4±15,63mmHg et 135,4± 28,29mmHg. Il n'y avait pas de différence significative entre les valeurs de la PAS avant la mise sous rituximab et à 3 mois après l'administration du Rituximab (p=0,70), ni à 6 mois (p=0,76). Ces résultats sont comparables à ceux de Remuzzi [17] et al : 129(4) mmHg à 3 mois et 130 (5) mmHg à 6 mois. L'HTA était présente chez le P3, 12 mois après l'administration du Rituximab. En effet ce patient était connu hypertendu.

#### **3.6.2. Évolution des paramètres biologiques à M3, M6 et M12**

##### **3.6.2.1. PU24h**

Une baisse significative de plus de 50% de la PU24h à 3 mois après l'administration du rituximab (P<0,001) a été notée. Les mêmes résultats ont été rapportés par Remuzzi et al à 16 semaines après l'administration du rituximab [17]. La baisse de la protéinurie était également précoce dans l'étude de Ruggenti et al où dès le premier mois on notait une baisse significative de la protéinurie [69]. Malgré le faible échantillon de notre étude, l'hypothèse que cette baisse significative de la protéinurie soit spontanée nous semble improbable. En effet, ces patients avaient été pour la plupart suivis pendant au moins 6 mois avant l'administration du rituximab et présentaient tous une protéinurie néphrotique. Par ailleurs, le fait que cette baisse de la protéinurie apparaisse de façon uniforme et à un intervalle de temps précis chez tous nos patients nous conforte dans cette hypothèse. Six (6) mois après l'administration du rituximab deux patients seulement avaient maintenu une protéinurie basse. Ce résultat diffère de celui de Remuzzi et al [17] qui rapportait une protéinurie significativement basse 20 semaines après le

début du traitement. A 12 mois, les deux patients chez qui nous avons pu avoir les résultats (P2, P3) avaient de nouveau une protéinurie massive. Ceci peut s'expliquer soit par une perte d'efficacité du rituximab avec le temps, soit par une augmentation graduelle de l'albuminémie entraînant une baisse de la réabsorption tubulaire de protéines [17,74], soit par la constitution de lésions d'HSF secondaire : en effet l'augmentation de l'albuminémie avec une persistance de la protéinurie peut faire évoquer la constitution de lésions de HSF secondaires [9].

### **3.6.2.2. Albuminémie**

Dans notre série, une augmentation non significative de l'albuminémie moyenne a été notée à M3 (P=0,17) et M6 (P=0,07), respectivement de 41,77% et de 48,45% de la valeur de base. Dans l'étude de Remuzzi [17] et al, une augmentation plus faible à 3 mois, d'environ 26 % de l'albuminémie de base a été rapportée. Cette augmentation de l'albuminémie perdurait 6 mois après l'administration du rituximab. Une augmentation de plus de 20% de l'albuminémie était rapportée dans l'étude de Dahan [20] et al à 3 mois puis 6 mois après l'administration du rituximab. Cela pourrait s'expliquer par l'albuminémie de départ qui était bien plus faible dans notre étude que dans celles sus citées. En effet, le Rituximab induit une augmentation de l'albumine sérique via une augmentation de la synthèse hépatique. La vitesse de cette synthèse dépend de la profondeur de l'hypoalbuminémie initiale [20,75].

Douze (12) mois après l'administration du Rituximab, le P1 avait une baisse du taux d'albumine sérique par rapport à son taux à M6 après l'administration du Rituximab. Cette baisse serait probablement liée à l'augmentation parallèle de la protéinurie. Le P2 avait une baisse légère du taux d'albumine sérique comparée à sa valeur à M6.

### **3.6.2.3. Créatininémie et débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)**

La baisse de la créatininémie n'était pas significative à M3 (P=0,3), ni à M6 (P=0,47). Parallèlement il n'y avait pas d'augmentation significative du DFG ni à M3 (P=0,75) ni à M6 (P=0,71). La créatininémie restait stable jusqu'à M6 après l'administration du Rituximab. Ces résultats concordaient avec ceux de l'équipe de Remuzzi [17]. Le P1 avait doublé sa créatininémie à M3 (de 22,7mg/l à 47,3mg/l) après l'administration du rituximab. Ce patient présentait des lésions histologiques sévères à type de fibrose interstitielle, d'atteinte tubulaire à type de nécrose tubulaire, et des lésions de GNEC. Bien qu'il ait été démontré que la réponse rénale au traitement notamment sur la réduction de la protéinurie ne dépend pas de la sévérité

des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires associées à la GEM, l'association histologique GEM et GNEC prédit une altération progressive de la fonction rénale malgré le traitement [48,72]. Le P1 a atteint le stade de dialyse 12 mois après le début du traitement. Chez le P5, une baisse de 42% de la créatininémie à M3 a été observée et maintenue jusqu'à M6. En effet plusieurs études ont objectivé une amélioration de la fonction rénale des patients sous rituximab y compris ceux ayant une altération sévère de la fonction rénale [20,21]. Une augmentation de la créatininémie de 25% avec une baisse du DFGe de 7,77ml/min (de 34,21ml/min à 26,44ml/min) chez le P3 a été observée à M3 et maintenue jusqu'à M6. Ce patient avait un taux de PLA2R initial très élevé et qui a augmenté à M3. En effet les patients avec des taux de PLA2R initiaux très élevés et qui n'obtiennent pas de rémission immunologique sont à risque d'évolution vers l'IRCT.

#### **3.6.2.4. Anti-PLA2R**

Le P3 présentait un titre d'anti-PLA2R très élevé (>800), trois mois après l'administration du Rituximab. Ce résultat contraste avec les données de la littérature où une baisse précoce du titre d'anti-PLA2R est observée dès les 3 premiers mois après l'administration du Rituximab [20]. Le cas de ce patient est particulier car il avait à ce moment une baisse importante de la protéinurie et une légère augmentation de l'albumine sérique. Ceci pourrait d'avantage confirmer l'hypothèse selon laquelle il existerait une perte d'efficacité du rituximab avec le temps probablement soit via une perte urinaire massive soit via une immunisation anti rituximab, cette dernière hypothèse étant la plus plausible car ce patient a fait une rechute de la protéinurie 12 mois après l'administration de la première dose, malgré le fait qu'il ait reçu une troisième dose de Rituximab au sixième mois.

#### **3.6.2.5. CD19**

Le taux de CD19 a été mesuré chez le P2 à M6. Il était de 63/mm<sup>3</sup>, soit 3% de CD19 circulant chez ce patient. En effet il a été démontré que le rituximab entraînait une baisse importante et prolongée des lymphocytes CD19-CD20 jusqu'à des valeurs indétectables les jours suivant l'administration du rituximab et que cet effet perdure jusqu'à 6 mois voir 12 mois après l'administration du Rituximab [17,20]. Ce patient avait également maintenu une protéinurie basse à M6 mais a fait une rechute à M12. Ce qui se rapproche des résultats de l'étude de Remuzzi et al où la baisse du taux de CD20 était associée à une baisse importante de la protéinurie. Mais on sait de nos jours que le taux de CD19-20 n'est pas associé à l'obtention d'une rémission [20].

### **3.6.2.6. Rémission biologique**

Bien qu'ayant observé une baisse significative ( $P < 0,001$ ) de la protéinurie de plus de 50% chez 80% des patients à M3 et qui a persisté chez deux patients à M6, et une relative augmentation de l'albuminémie à M3 et M6, aucun des patients n'a atteint une rémission partielle ou complète. En effet cela peut s'expliquer par le fait que la durée de l'étude ait été courte et que nous n'avions pas les données de tous les patients au douzième mois. La rémission survient en moyenne à M7 d'après certains auteurs [20]. Par ailleurs le taux d'albumine sérique initial était plus bas dans notre série que dans certaines études [17,20]. Néanmoins la baisse de plus de 50% de la protéinurie était associée à une augmentation non significative d'environ 41% de l'albuminémie au troisième mois.

### **3.6.2.7. Rémission immunologique**

Elle n'a été renseignée que chez un patient sur les 5, du fait du coût financier élevé de cet examen. Elle était absente chez ce patient à M3. Ce qui diffère des données de la littérature où on observe une baisse du titre d'anticorps anti- PLA2r dans les 3 mois suivant l'administration de la première dose. Dans l'étude de Dahan [20] environ 56% des patients avaient une réduction du taux d'anti PLA2R 3 mois après la première dose de rituximab.

## **3.7. Complications**

Les patients, P1 et P3 ont eu une MRC à M6, respectivement au stade 5 et au stade 4.

Le P1 était au stade de dialyse à M12.

Le P2 a présenté à M12 une gastro-entérite fébrile entraînant une altération de sa fonction rénale (créatinine à 22,4 mg/l et DFG à 42,3 ml/min). L'immunodépression induite par le rituximab peut être un facteur favorisant la survenue d'infection digestives. Sa fonction rénale était revenue à sa valeur de base après la prise en charge de l'infection.

## **3.8. Difficultés et faiblesses de cette étude**

À notre connaissance il n'existe quasiment pas de données sur l'évaluation de l'efficacité du Rituximab dans la prise en charge des GEM primitives en Afrique sub-saharienne, bien que cette molécule soit utilisée dans quelques pays d'Afrique sub-saharienne comme au Nigeria [76]. De ce fait la nécessité de réaliser une étude pour évaluer son efficacité nous semblait nécessaire.

Plusieurs études antérieures avaient démontré son efficacité conduisant ainsi à plusieurs recommandations encadrant son utilisation. La plupart d'entre elles avaient été menées hors du continent Africain. Ceci s'explique probablement par le coût important de cette molécule. En effet à l'absence de couverture maladie universelle dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne cette molécule n'est pratiquement pas utilisée.

La principale faiblesse de cette étude est la faible taille de l'échantillon, en plus de son caractère rétrospectif.

La principale difficulté rencontrée dans notre étude était la mauvaise tenue des dossiers. En effet, toutes les informations cliniques et paracliniques n'étaient pas notifiées dans les dossiers.

# **CONCLUSION**

La GEM idiopathique est l'une des glomérulopathies les plus fréquentes et responsable d'environ 20% des syndromes néphrotiques dans le monde. Au Sénégal elle représente environ 33% des glomérulopathies. Cliniquement elle se présente par un syndrome de néphropathie glomérulaire non proliférative. Les complications sont celles du syndrome néphrotique. Le risque d'accident thromboembolique est 3 fois plus important chez les patients atteints de GEM. L'évolution dépend de plusieurs paramètres biologiques, immunologiques, et histologiques. Le traitement dépend des facteurs de risque d'évolution vers l'IRCT. Le traitement immunosuppresseur est introduit en cas de présence de facteurs de risque d'évolution vers l'IRCT. Les corticoïdes associés aux agents cytotoxiques, les CNIs, et le rituximab sont les molécules recommandées.

Le rituximab entraîne une rémission partielle ou complète prolongée et ses effets secondaires sont minimes. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'efficacité du rituximab dans la prise en charge des GEM primitives au Sénégal. Les objectifs secondaires de ce travail étaient d'évaluer :

- L'efficacité du Rituximab pour l'obtention d'une rémission biologique à 3 mois, 6 mois et 12 mois dans le traitement de la GEM primitive ;
- L'évolution de la protéinurie, de l'albuminémie, de la créatininémie et du DFG à 3 mois, 6 mois et 12 mois de l'administration du Rituximab.
- La fréquence des effets indésirables et complications infectieuses induits directement ou indirectement par le Rituximab.

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective de type descriptive et analytique. Étaient inclus tous les patients atteints de GEM primitive avec anti PLA2R positifs et ayant reçu au moins une cure de rituximab, étaient exclus les patients dont les dossiers étaient inexploitable.

### **Les résultats sont les suivants :**

L'âge moyen des patients était d'environ  $44,20 \pm 23,14$  ans. Le genre masculin était prédominant avec 4 hommes /5 patients. Tous les patients présentaient un syndrome néphrotique à l'admission.

Tous les patients étaient au stade 2 de la GEM.

Tous les patients avaient reçu au moins deux doses de rituximab soit 1g tous les 15 jours. Un patient en avait reçu au sixième mois. Les effets secondaires étaient présents chez un patient. Ils étaient minimes, à type de prurit, de neuropathie et de convulsions ayant rapidement disparu après prise en charge.

On notait une baisse significative de la protéinurie à M3 après l'administration du rituximab, puis une remontée à M6. Parallèlement on notait une augmentation (mais non significative) de l'albuminémie à M3 et à M6.

Un patient avait évolué vers l'IRCT, ayant nécessité sa mise en hémodialyse à M12.

Aucun patient n'avait eu de rémission clinique, ni immunologique.

## **Recommandations**

### **➤ A l'endroit du personnel médical : aspects cliniques**

- Faire une étude longitudinale prospective afin de mieux évaluer l'efficacité du rituximab sur les patients atteints de GEM primitive.
- Améliorer la qualité de la tenue des dossiers pour faciliter la collecte des données.
- Instaurer un protocole standardisé concernant la prise en charge globale des patients mis sous rituximab : ce protocole devra inclure les fréquences des consultations ainsi que les éléments de surveillances recommandés par les sociétés savantes. Le patient devra en être informé avant le début du traitement.

### **➤ A l'endroit des décideurs : politiques sanitaires nationales, aspects réglementaires et accessibilité des soins.**

- Renforcer les laboratoires de nos CNHU afin de réduire le cout de certains examens biologiques importants pour le suivi des malades, notamment le dosage des anticorps anti-PLA2R.
- Subventionner le prix du rituximab ;
- Informatiser les dossiers médicaux des patients.

# **BIBLIOGRAPHIE**

**1. Polito MG, de Moura LAR, Kirsztajn GM.**

An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2010;25(2):490-6.

**2. Lemrabott AT, Dial CM, Faye M, Cissé MM, Diawara MS, Fall K, et al.**

Profil anatomoclinique d'après les biopsies des néphropathies du sujet âgé au Sénégal. *Néphrologie Thérapeutique.*2017;13(5):401-2.

**3. Bourial M, Bennani Guebessi N, Taieb S, Bouhaja M, Rezzaki A, Naoufal M, et al.**

Registre des glomérulopathies au Maroc et transition épidémiologique. *Néphrologie Thérapeutique.*2017 sept 1;13(5):349.

**4. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al.**

M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009 jul 2;361(1):11-21.

**5. Lwezaula BF, Ameh OI, Ekrikpo UE, Botha FC, Okpechi-Samuel US, Wearne N, et al.**

Diagnostic performance of glomerular PLA2R and THSD7A antibodies in biopsy confirmed primary membranous nephropathy in South Africans. *BMC Nephrol.* 2021 jan 7;22(1):15.

**6. Tomas NM, Beck LH, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al.**

Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014 déc 11;371(24):2277-87.

**7. Sethi S, Debiec H, Madden B, Charlesworth MC, Morelle J, Gross L, et al.**

Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2020 jan;97(1):163-74.

**8. Chapter 7**

Idiopathic membranous nephropathy.

*Kidney Int Suppl.* 2012 jun 1;2(2):186-97.

- 9. KDIGO-GN-GL-Public-Review-Draft\_(consulté le 10 mars 2021). pdf.**  
Disponible sur: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-GN-GL-Public-Review-Draft\\_1-June-2020](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-GN-GL-Public-Review-Draft_1-June-2020).
- 10. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cagnoli L, Cesana B, Pozzi C, et al.**  
A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy.  
N Engl J Med. 1989 jan 5;320(1):8-13.
- 11. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B.**  
Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group.  
N Engl J Med. 1992 aug 27;327(9):599-603.
- 12. Cattaran DC, Greenwood C, Ritchie S, Bernstein K, Churchill DN, Clark WF, et al.**  
A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group.  
Kidney Int. 1995 apr ;47(4):1130-5.
- 13. Praga M, Barrio V, Juárez GF, Luño J, Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa.**  
Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial.  
Kidney Int. 2007 may;71(9):924-30.
- 14. Wang B, Zuo K, Wu Y, Huang Q, Qin W-S, Zeng C-H, et al.**  
Correlation between B Lymphocyte Abnormality and Disease Activity in Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy.  
J Int Med Res. 2011 feb 1;39(1):86-95.
- 15. Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al.**  
Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment.  
J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2000 Sept;18(17):3135-43.

- 16. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al.**  
B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab.  
Arthritis Rheum.2004 Aug;50(8):2580-9.
- 17. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenti P.**  
Rituximab for idiopathic membranous nephropathy.  
Lancet Lond Engl.2002 Sep 21;360(9337):923-4.
- 18. Cravedi P, Ruggenti P, Sghirlanzoni MC, Remuzzi G.**  
Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy.  
Clin J Am Soc Nephrol.2007 Sep;2(5):932-7.
- 19. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, Specks U, Herzenberg AM, Dillon JJ, et al.**  
Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy.  
Kidney Int. 2008 Jan ;73(1):117-25.
- 20. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al.**  
Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up.  
J Am Soc Nephrol. 2017 Jan;28(1):348-58.
- 21. Hanset N, Esteve E, Plaisier E, Johanet C, Michel P-A, Boffa J-J, et al.**  
Rituximab in Patients With Phospholipase A2 Receptor–Associated Membranous Nephropathy and Severe CKD.  
Kidney Int Rep. 2020 Mar ;5(3):331-8.
- 22. Swaminathan S, Leung N, Lager DJ, Melton LJ, Bergstralh EJ, Rohlinger A, et al.**  
Changing incidence of glomerular disease in Olmsted County, Minnesota: a 30-year renal biopsy study.  
Clin J Am Soc Nephrol. 2006 May;1(3):483-7.

- 23. Wang Y, Wang GP, Li BM, Chen QK.**  
Clinicopathological analysis of idiopathic membranous nephropathy in young adults.  
Genet Mol Res. 2015 May 4 ;14(2):4541-8.
- 24. Néphrologie - 6e édition [Internet]. [consulté le 10 mars 2021].**  
Disponible sur: <https://www.editions-ellipses.fr/accueil/7415-nephrologie-6e-edition-9782340001657.html>
- 25. Kerjaschki D, Neale TJ.**  
Molecular mechanisms of glomerular injury in rat experimental membranous nephropathy (Heymann nephritis).  
J Am Soc Nephrol.1996;7(12):2518-26.
- 26. Orlando RA, Rader K, Authier F, Yamazaki H, Posner BI, Bergeron JJ, et al.**  
Megalin is an endocytic receptor for insulin.  
J Am Soc Nephrol. 1998;9(10):1759-66.
- 27. Yamazaki H, Ullrich R, Exner M, Saito A, Orlando RA, Kerjaschki D, et al.**  
All four putative ligand-binding domains in megalin contain pathogenic epitopes capable of inducing passive Heymann nephritis.  
J Am Soc Nephrol.1998;9(9):1638-44.
- 28. Ogawa T, Yorioka N, Yamakido M.**  
Immunohistochemical studies of vitronectin, C5b-9, and vitronectin receptor in membranous nephropathy.  
Nephron. 1994;68(1):87-96.
- 29. Debiec H, Guignon V, Mougnot B, Decobert F, Haymann J-P, Bensman A, et al.**  
Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies.  
N Engl J Med.2002;346(26):2053-60.

- 30. Hoxha E, Kneißler U, Stege G, Zahner G, Thiele I, Panzer U, et al.**  
Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2012;82(7):797-804
- 31. Qin W, Beck LH, Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, et al.**  
Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.*2011;22(6):1137-43.
- 32. Svobodova B, Honsova E, Ronco P, Tesar V, Debiec H.**  
Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2013;28(7):1839-44.
- 33. Sethi S, Madden BJ, Debiec H, Charlesworth MC, Gross L, Ravindran A, et al.**  
Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.*2019;30(6):1123-36.
- 34. Larsen CP, Messias NC, Silva FG, Messias E, Walker PD.**  
Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2013;26(5):709-15.
- 35. Noel LH, Zanetti M, Droz D, Barbanel C.**  
Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients. *Am J Med.* janv 1979;66(1):82-90.
- 36. Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG.**  
Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int.*1983;24(3):377-85.

- 37. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, Levin A, Hladunewich MA, Nachman PH, et al.**  
Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis.  
Kidney Int 2012;81(2):190-5.
- 38. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, Barbour S, Lee T, Hladunewich M, et al.**  
Venous Thromboembolism in Patients with Membranous Nephropathy.  
Clin J Am Soc Nephrol.2012;7(1):43-51.
- 39. David J Salant, Daniel C. Cattran**  
Membranous nephropathy in John Feehally, Jürgen Floege, Marcello Tonelli, Richard J Johnson's editors comprehensive clinical nephrology 6<sup>th</sup> ed Sydney 2019; P. 240-252
- 40. Ayalon R, Beck LH.**  
Membranous nephropathy: not just a disease for adults.  
Pediatr Nephrol Berl Ger. 2015;30(1):31-9.
- 41. Wang L, Ye Z, Liang H, Zhang B, Xu L, Feng Z, et al.**  
The combination of tacrolimus and entecavir improves the remission of HBV-associated glomerulonephritis without enhancing viral replication.  
Am J Transl Res. 2016;8(3):1593-600.
- 42. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J. Registry for the MTG, Cattran DC**  
The Natural History of the Non-Nephrotic Membranous Nephropathy Patient.  
Clin J Am Soc Nephrol.2009;4(9):1417-22.
- 43. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, et al.**  
Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy.  
N Engl J Med. 1993;329(2):85-9.

- 44. Seitz-Polski B, Payré C, Ambrosetti D, Albano L, Cassuto-Viguié E, Berguignat M, et al.**  
Prediction of membranous nephropathy recurrence after transplantation by monitoring of anti-PLA2R1 (M-type phospholipase A2 receptor) autoantibodies: a case series of 15 patients.  
Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2014;29(12):2334-42.
- 45. Kattah A, Ayalon R, Beck LH, Sethi S, Sandor DG, Cosio FG, et al.**  
Anti-phospholipase A<sub>2</sub> receptor antibodies in recurrent membranous nephropathy.  
Am J Transplant.2015;15(5):1349-59.
- 46. Quintana LF, Blasco M, Seras M, Pérez NS, López-Hoyos M, Villaruel P, et al.**  
Antiphospholipase A2 Receptor Antibody Levels Predict the Risk of Posttransplantation Recurrence of Membranous Nephropathy.  
Transplantation. 2015;99(8):1709-14.
- 47. Cattran DC, Reich HN, Beanlands HJ, Miller JA, Scholey JW, Troyanov S, et al.**  
The impact of sex in primary glomerulonephritis.  
Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2008;23(7):2247-53.
- 48. Troyanov S, Roasio L, Pandes M, Herzenberg AM, Cattran DC.**  
Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective.  
Kidney Int. 2006;69(9):1641-8.
- 49. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, Ponticelli C, Passerini P, Honkanen E.**  
Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications.  
Kidney Int.1997;51(3):901-7.
- 50. Francis JM, Beck LH, Salant DJ. Membranous Nephropathy**  
A Journey From Bench to Bedside.  
Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.2016;68(1):138-47.

- 51. Cattran DC, Kim ED, Reich H, Hladunewich M, Kim SJ.**  
Toronto Glomerulonephritis Registry group. Membranous Nephropathy: Quantifying Remission Duration on Outcome.  
J Am Soc Nephrol.2017;28(3):995-1003.
- 52. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC.**  
Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission.  
Kidney Int.2004;66(3):1199-205.
- 53. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, et al.**  
A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy.  
N Engl J Med.1989;320(4):210-5.
- 54. CAMERON JS, HEALY MJR, ADU D, ON BEHALF OF THE MRC GLOMERULONEPHRITIS WORKING PARTY.**  
The Medical Research Council Trial of Short-term High-dose Alternate Day Prednisolone in Idiopathic Membranous Nephropathy with Nephrotic Syndrome in Adults.  
QJM Int J Med.1990;74(2):133-56.
- 55. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, et al.**  
Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan.  
Kidney Int. 2004;65(4):1400-7.
- 56. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al.**  
A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy.  
J Am Soc Nephrol. 2007;18(6):1899-904.
- 57. Perna A, Schieppati A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G.**  
Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review.  
Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2004;44(3):385-401.

- 58. Van den Brand JA, van Dijk PR, Hofstra JM, Wetzels JFM.**  
Cancer risk after cyclophosphamide treatment in idiopathic membranous nephropathy.  
Clin J Am Soc Nephrol.2014;9(6):1066-73.
- 59. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al.**  
Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial.  
Kidney Int. 2001;59(4):1484-90.
- 60. Alexopoulos E, Papagianni A, Tselashvili M, Leontsini M, Memmos D.**  
Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome.  
Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2006;21(11):3127-32.
- 61. Dussol B, Morange S, Burtey S, Indreies M, Cassuto E, Mourad G, et al.**  
Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial.  
Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.2008;52(4):699-705.
- 62. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, Wetzels JF.**  
Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide.  
Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2007;50(2):248-56.
- 63. Beck LH, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RGB, Malik FA, Erickson SB, et al.**  
Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy.  
J Am Soc Nephrol JASN. août 2011;22(8):1543-50.
- 64. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al.**  
Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy.  
N Engl J Med.2019;381(1):36-46.

- 65. Scolari F, Delbarba E, Santoro D, Gesualdo L, Pani A, Dallera N, et al.**  
Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy: The RI-CYCLO Randomized Trial.  
J Am Soc Nephrol. 2021 Mar 1
- 66. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, Manno C, Viola BF, Pasquali S, et al.**  
A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy.  
Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2006;47(2):233-40.
- 67. Van de Logt A-E, Beerenhout CH, Brink HS, van de Kerkhof JJ, Wetzels JF, Hofstra JM.**  
Synthetic ACTH in High Risk Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy: A Prospective, Open Label Cohort Study.  
PLoS ONE [Internet]. 2015 [cité 10 mars 2021];10(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4642982/>
- 68. Ilham Lagsyer.**  
La glomerulonephrite extramembraneuse : profil epidemiologique clinique etiology et evolutif : à propos de 33 cas.  
Thèse de doctorat Med : université Caddi Ayyad Marrakech : 2017 ; 119
- 69. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, Perna A, Ruggiero B, Gaspari F, et al.**  
Rituximab in idiopathic membranous nephropathy.  
J Am Soc Nephrol JASN. 2012;23(8):1416-25.
- 70. Donadio JV, Torres VE, Velosa JA, Wagoner RD, Holley KE, Okamura M, et al.**  
Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients.  
Kidney Int. 1988;33(3):708-15.
- 71. Deschênes G, Feraille E, Doucet A.**  
Mechanisms of oedema in nephrotic syndrome: old theories and new ideas.  
Nephrol Dial Transplant. 2003;18(3):454-6.

- 72. Rodriguez EF, Nasr SH, Larsen CP, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD.**  
Membranous nephropathy with crescents: a series of 19 cases.  
Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2014;64(1):66-73.
- 73. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, et al.**  
Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy.  
J Am Soc Nephrol. 2015;26(10):2545-58.
- 74. Wagner MC, Campos-Bilderback SB, Chowdhury M, Flores B, Lai X, Myslinski J, et al.**  
Proximal Tubules Have the Capacity to Regulate Uptake of Albumin.  
J Am Soc Nephrol. 2016;27(2):482-94.
- 75. Ruggenti P, Mise N, Pisoni R, Arnoldi F, Pezzotta A, Perna A, et al.**  
Diverse effects of increasing lisinopril doses on lipid abnormalities in chronic nephropathies.  
Circulation. 2003;107(4):586-92.
- 76. Adelowo OO, Umeizudike T, Olaosebikan H, Awobusuyi JO.**  
Nephritis as an initial diagnosis of lupus in Nigerian patients.  
Afr J Med Med Sci.2014;43(2):99-105.
- 77. Eric Thervet. Traité de néphrologie. Paris: Lavoisier 2017. Anatomie moléculaire du cytosquelette et du diaphragme de fente podocytaire; p.161.**

# **ANNEXES**

## **Annexe 1 : Lettre d'information et formulaire de consentement éclairé**

### **Fiche d'information du patient**

Je m'appelle Fabrice Arnold Tcheumagam Tiako, je suis médecin de nationalité Camerounaise et je suis actuellement en spécialisation en Néphrologie au département de néphrologie dialyse et transplantation rénale du CHU Aristide Le Dantec, sous couvert de la faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie de l'université Cheikh Anta Diop de Dakar. Nous menons actuellement une étude visant à évaluer l'efficacité du Rituximab (qui est un médicament immunosuppresseur utilisé dans le traitement de certaines affections auto-immunes touchant les reins, les articulations et certaines tumeurs malignes du sang), dans le traitement de la glomérulonéphrite extra membraneuse.

Le glomérule est une partie de l'unité structurale et fonctionnelle du rein appelée le néphron. Il est constitué d'un réseau capillaire contenu dans une sorte de loge appelé la chambre urinaire où est filtré le plasma sanguin à travers une membrane constituée d'un versant interne et d'un versant externe. Ce plasma constituera l'urine primitive qui après modification lors de son trajet dans les tubules rénales (deuxième partie du néphron) constituera l'urine définitive. Le versant externe de cette membrane glomérulaire peut être chez certaines personnes aux profils génétiques particuliers, la cible du système immunitaire qui produira des auto anticorps (de type IgG) contre des protéines constituant cette membrane : c'est la glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM). Cette maladie si elle n'est pas traitée elle peut évoluer vers l'insuffisance rénale chronique terminale à long terme.

Plusieurs médicaments ont été utilisés dans le traitement de cette affection. Actuellement une molécule appelée le Rituximab déjà utilisée dans le traitement de plusieurs autres affections auto immunes (maladie dont la cause est liée à un dérèglement du système immunitaire qui détruit certaines cellules du soi) et de certains cancers a été récemment indiqué dans le traitement des formes graves, à risque d'évolution vers le stade terminal de la maladie rénale chronique. Ce médicament a prouvé son efficacité d'après plusieurs études. La simplicité du schéma thérapeutique associé à cette molécule et le faible pourcentage d'effets indésirables en comparaison avec les autres médicaments immunosuppresseurs, ont poussé plusieurs centres à l'adopter comme molécule de référence.

Au Sénégal aucune étude n'avait jusqu'à présent évalué son impact dans le traitement de cette affection. C'est dans ce contexte que nous avons décidé de mener une étude afin d'évaluer l'efficacité de ce traitement dans la prise en charge de la glomérulonéphrite extra membraneuse.

**Titre du projet de recherche : l'efficacité du Rituximab dans le traitement de la GEM idiopathique au Sénégal.**

Investigateur principal : Moustapha Faye

Objectif de l'étude : l'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité du Rituximab pour l'obtention d'une rémission clinique à 3 mois, 6 mois et 12 mois dans le traitement de la GEM primitive.

Procédure : Après votre consentement nous collecterons sous anonymat dans votre dossier médical certaines données sociodémographiques, cliniques et paracliniques à partir du moment où vous avez eu à recevoir la première dose du Rituximab jusqu'au moment de l'arrêt de l'étude. Ces données seront analysées grâce à des logiciels informatiques et nous pourront à la fin donner une interprétation de ces résultats.

Risque / inconfort : Aucun risque ni inconfort ne sera encouru, à l'exception des consultations qui se feront dans le cadre normal du suivi de l'évolution de la maladie.

Bénéfices : ressortir les facteurs pouvant influencer la survenue de la rémission chez les patients, et ceux pouvant influencer la rechute de la maladie afin de pouvoir les prévenir ou les modifier à l'avenir.

Confidentialité : Les fiches collectées seront codifiées pour respecter l'anonymat.

Caractère volontaire de la participation : La participation à cette étude est volontaire et que le refus de participation à cette étude n'entraînera aucune perte d'avantages quelconque d'ailleurs ce dernier pourra à tout moment suspendre sa participation de l'étude sans que cela puisse lui causer un préjudice quelconque.

Personnes à contacter en cas de besoin :

- Investigateur principal : Fabrice Arnold Tcheumagam Tiako
- Le Directeur : El hadji Fary Ka
- Le Co- Directeur : Moustapha Faye

## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

**Titre de l'étude :** L'efficacité du Rituximab dans la prise en charge des GEM idiopathiques au Sénégal.

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous avez été sélectionné pour participer à notre étude visant à comprendre le lien entre le portage nasal du *Staphylococcus aureus* et les complications infectieuses en hémodialyse.

Veillez lire (ou vous faire lire) attentivement la lettre d'information qui vous a été remise afin de prendre connaissance des modalités de l'étude.

Il est important que vous preniez connaissance du déroulement de l'étude, des examens cliniques et des prélèvements qui seront effectués avant et tout au long de l'étude. La lettre d'information est obligatoire pour votre information et nécessaire pour vous permettre de prendre votre décision sur la participation à cette étude de façon libre et éclairée.

Notre équipe reste à votre disposition pour vous donner tout complément d'information que vous jugeriez nécessaire.

**Je soussignée,** Madame/Mademoiselle/Monsieur.....

Certifie avoir pris connaissance de la lettre d'information de l'étude qui sera réalisée par le Dr Moustapha Faye et avoir reçu des réponses satisfaisantes à mes questions concernant cette étude.

Ma décision de participer à l'étude, matérialisée par ma signature ci-dessous, est volontaire et gratuite.

## Annexe 2 Fiche de recueil N°

### ➤ Données socio démographiques

Numéro du dossier : ...../.....

Age..... ans ; genre : M  F  ; Nationalité..... ; Ethnie.....

Profession..... ; Résidence.....

### ➤ Antécédents et comorbidités

### ➤ Données cliniques avant mise sous rituximab

Diabète : oui  non  ; HTA : oui  non  ; sédentarité : oui  non

Obésité : oui  non  ; Phytothérapie : oui  non

Autre toxique.....

OMI rénal: oui  non  ; Ascite : oui  non  ; anasarque oui  non

PA : ...../.....mmHg ; T° : ..... ; FC : .....ppm ; diurèse : .....cc

Bandelette urinaire : PU  HU  leucocyte  nitrites

Atteinte cardiaque: oui  non  ; si oui, nature de l'atteinte : .....

..... complications thromboemboliques : oui  non  ; si oui, nature de

l'atteinte : TVP  ; EP  ;

autres : .....

Complications infectieuses : oui  non

Nature : pulmonaire  urinaire  gastro intestinal  Autre

### ➤ Données paracliniques avant mise sous rituximab

#### ▪ Sang

GB : .....mm<sup>3</sup> ; taux d'Hb : .....g/dL ; PLQ : ..... mm<sup>3</sup> CRP : .....mg/L ; **PLA2R : positif**  négatif  , si positif, titre .....

Albuminémie : .....g/L ; protidémie : .....g/L ; LDL : .....g/L ; cholestérol total : .....g/L ; Triglycérides : .....g/L ; urée : .....g/L ; créatininémie : .....g/L ; ionogramme sanguin (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>) : ...../.....mEq/L

#### ▪ Urines

PU : .....g/24h ; leucocyturie : oui  non  ; si oui : ...../min ; hématurie : oui  non  ; si oui : ...../min ou champs ; cylindre hématiques : oui  non  ; ECBU stérile : oui  non  ; si non, germe(s) : .....

### ➤ Données thérapeutiques

#### ▪ Données sur le rituximab

Protocole utilisé : NICE  GEM ritux  autre protocole :  ; si autre lequel : .....

Nombre d'injection : 2 injections  3 injections

Origine du rituximab : pharmacie HALD  officine

**Effets secondaires :**

Pendant la première injection : oui  non ; si oui, lesquels : .....

Pendant la deuxième injection : oui  non ; si oui, lesquels : .....

Pendant la troisième injection : oui  non ; si oui, lesquels : .....

Prémédication avant injection du rituximab : hydrocortisone  solumedrol  antiémétique   
paracétamol

▪ **Autres traitements immunosuppresseurs reçus**

Durée	Dose régulière	dose cumulée avant le rituximab	délais avant Rituximab
-------	----------------	---------------------------------	------------------------

**Prednisonne** oui  non

**Solumedrol** oui  non

**Cyclophosphamide** oui   
non

**Ciclosporine** oui  non

**Autres** oui  non

▪ **Autres traitements**

DCI	dose	durée	Effets secondaires (1)	Si (1), lesquels
-----	------	-------	------------------------	------------------

**IEC** oui  non

**ARA2** oui  non

**Statine** oui  non

**Diurétique** oui  non

**Héparine** oui  non

**AVK** oui  non

**Bactrim** oui  non

**Antiviraux** oui  non

**Autres** oui  non

➤ **Evolution**

▪ **Données cliniques à M3, M6 et M12**

	M3-M6	M6-M12	Après M12
OMI	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
HTA	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
PA			
T°			
Autres	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
	si oui .....	si oui .....	si oui .....
	.....	.....	.....

▪ **Données paracliniques à M3, M6 et M12**

	M3-M6	M6-M12	Après M12
Albumine			
PU24h			
Rémission complète			
Rémission partielle			
Absence de rémission			
Rechute			
Triglycérides			
Créatininémie			
LDL			
PLA2R			
Taux CD19			
Taux d'hémoglobine			
Natrémie			
Kaliémie			
IEC/ARA dose mg			
CRP			
Créatininémie			
Azotémie			

▪ **Complications à M3, M6 et M12**

	M3-M6	M6-M12	Après M12
Thrombose VP	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
EP	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Infection pulmonaire	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Infection urinaire	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Autres infections	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
MRC 3-5	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Besoin de TSR	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Autres	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
	si oui.....	si oui.....	si oui.....
	.....	.....	.....

Delais pour rémission complète :

Délais pour rémission partielle :

Rechute :

## Annexe 3 : Approbation éthique de la recherche



**Université Cheikh Anta Diop de Dakar**  
**Comité d'Éthique de la Recherche (CER)**

Dakar le 14 Janvier 2021

**A Monsieur Moustapha FAYE**  
**Maitre de Conférences Assimilé de Néphrologie**

**Service de Néphrologie Dialyse-Transplantation Rénale**  
**CHU A. Le Dantec**

**Réf. : CER/UCAD/AD/MsN/06/2020**

**Object : Protocole 045/ 2021/CER/UCAD : L'efficacité du Rituximab dans la prise en charge des GEM idiopathiques au Sénégal**

### **Approbation Ethique de la Recherche**

Votre protocole a été examiné selon les règles édictées par le Comité National d'Éthique pour la Recherche en Santé (CNERS) du Sénégal et conformément aux procédures établies par l'Université Cheikh Anta DIOP de Dakar (UCAD) pour l'approbation éthique de toute recherche impliquant des participants humains.

J'ai le plaisir de vous informer que, sur la base des informations fournies dans le protocole, le Comité d'Éthique de la Recherche (CER) de l'UCAD considère que la recherche proposée, respecte les normes éthiques appropriées et en conséquence, approuve son exécution.

Le CER attire votre attention sur tout changement ultérieur dans la recherche qui soulèverait des questions éthiques non incluses dans le protocole original. Ces changements devront être soumis au Comité d'Éthique de la Recherche pour approbation.

**Le Président,**

**Professeur Alioune DIEYE**

  
**COMITE D'ETHIQUE DE LA RECHERCHE**  
Université Cheikh Anta DIOP de Dakar  
**Le Président**

## RESUME

### Objectif :

Évaluer l'efficacité du Rituximab pour l'obtention d'une rémission clinique à 3 mois, 6 mois et 12 mois dans le traitement de la GEM primitive au Sénégal ; évaluer l'évolution de la protéinurie, de l'albuminémie, de la créatininémie et du DFG à 3 mois, 6 mois et 12 mois de l'administration du Rituximab ; évaluer la fréquence des effets indésirables et complications infectieuses induits directement ou indirectement par le Rituximab.

### Patients et méthode :

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective de type descriptive et analytique. Étaient inclus, les patients atteints de GEM primitive confirmée à l'histologie, avec des anticorps anti-PLA2R plasmatiques positifs, et ayant reçu au moins une dose de rituximab. Les patients dont les dossiers étaient inexploitable n'étaient pas inclus.

### Résultats :

Au total 5 patients avaient été inclus. L'âge moyen des patients était de  $44,20 \pm 23,14$  ans. Les patients étaient de sexe masculin dans 80% (4/5). La pression artérielle systolique (PAS) moyenne était de  $130 \pm 27,38$  mmHg et la pression artérielle diastolique (PAD) moyenne de  $82 \pm 13,5$  mmHg. L'albuminémie moyenne était de  $15,56 \pm 5,27$  g/L. La PU24h moyenne était de  $6,54 \pm 1,13$  g/24h. Le taux moyen des anticorps anti-PLA2R était de 204 UI avec des extrêmes de 10 et 800. La créatininémie moyenne était de  $17,3 \pm 7,60$  mg/L. Tous les patients avaient une GEM stade 2. Tous les patients étaient sous IEC ou ARA2. Il n'y avait pas de différence significative entre les PAS d'avant et celles à M3 :  $124,4 \pm 15,63$  (P= 0,7) et à M6 :  $135,4 \pm 28,29$  (P= 0,76) de l'administration du Rituximab. Une baisse significative de la protéinurie à M3 a été notée  $PU=2,29g/24h \pm 0,82$  (P<0,001). On notait une augmentation de celle-ci à M6 :  $PU=4,13g/24h \pm 3,56$  sans différence avec la PU initiale (P=0,18). On notait une augmentation non significative de l'albuminémie à M3 :  $22,06 \pm 7,02$  (P=0,13) et à M6 :  $23,10 \pm 6,39$  (P=0,07). À M12, l'albuminémie était renseignée chez 2 patients, elles étaient respectivement de : 19,2 g/l et 13g/l. Le DFG moyen restait stable, avec une augmentation non significative à M3 :  $90,13 \pm 71,35$  (P= 0,75). À M12 un patient a été mis en dialyse. Des effets secondaires mineurs du rituximab ont été rapportés chez un patient.

### Conclusion :

Le rituximab entraîne une baisse significative de la protéinurie trois mois après son administration. Aucun patient n'était en rémission clinique.

<b>Président :</b>	M. El Hadj Fary	KA	Professeur
<b>Membres :</b>	M. Ahmed Tall M. Mohamed Sidy	LEMABOTT SECK	Professeur Professeur
<b>Directeur de Mémoire :</b>	M. El Hadji Fary	KA	Professeur
<b>Co-directeur de Mémoire :</b>	M. Moustapha	FAYE	Maître-Assistant

**Mots-clés :** GEM - Rituximab – rémission clinique - Sénégal

**E-mail :** [fabricetiako33@yahoo.fr](mailto:fabricetiako33@yahoo.fr)