



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE-RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 439

TRAITEMENT PAR ANTI CD20 DANS LA GLOMÉRULONÉPHRITE EXTRA MEMBRANEUSE IDIOPATHIQUE

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le : .../.../2021

Par :

Mr Hamza ERRAJI CHAHID

Né le 03/09/1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots clés : Syndrome néphrotique, Glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive,
traitement anti-CD20, Rituximab

Membres du Jury :

Mme. OUZEDDOUN NAIMA
Professeur de Néphrologie

Président

Mr. EL KABBAJ DRISS
Professeur de Néphrologie

Rapporteur

Mme. HASSANI KAWTAR
Professeur assistant de Néphrologie

Co-Rapporteur

Mme. MONTASSER DINA
Professeur de Néphrologie

Juge

Mr. AATIF TAOUFIQ
Professeur de Néphrologie

Juge



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Matern. des Orang.
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie Dir. du Centre National PV Rabat
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOUHA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BENRAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale – Directeur du CHIS
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

****Enseignant militaire***

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed	Urologie Inspecteur du SSM
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie Directeur HMI MohammedV

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. TOUFIQ Jallal	Psychiatrie Directeur Hôp.Ar-razi Salé
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI	Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale

***Enseignant militaire**

Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enf. Rabat**
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur Hôp. Univ. Intern. (Cheikh Khalifa)**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D charg. Aff. Acad. Estud.**
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

***Enseignant militaire**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L

**Enseignant militaire*

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leïla
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhousain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

**Enseignant militaire*

Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire **Directeur Hôp. Ibn Sina Marr.**
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie-Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houada
 Pr. OUKABLI Mohamed*

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L

***Enseignant militaire**

Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, Santé Publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, Santé Publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, Santé Publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, Santé Publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

****Enseignant militaire***

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIE NE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophthalmologie
Pr. NAQUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, Santé Publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie V-D chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

**Enseignant militaire*

DÉDICACES

Je dédie cette thèse : ...

A mes parents adorés,

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Vous avez su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Votre patience sans fin, votre compréhension et votre encouragement sont pour moi le soutien indispensable que vous avez toujours su m'apporter. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour vous représenter de la meilleure des manières et de ne jamais vous décevoir. Que dieu vous garde et vous donne santé et longue vie.

A ma petite sœur,

Qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille. Mon plus grand souhait c'est de te voir réussir ta vie et d'être toujours heureuse et entouré de personnes qui t'aiment. Courage ma sœur, tu as opté comme moi pour ce domaine qui nécessite tant d'efforts et de sacrifice. J'espère être là pour t'accompagner et te guider dans ce long chemin qu'on a tous les deux choisis.

A mes très chers amis,

Présents dans les quatre coins du monde. Sans vous citer, je suis heureux de partager mon parcours de vie avec vous. J'espère qu'on sera toujours ensemble pour le meilleur et pour le pire. Vous pouvez toujours compter sur ma foi en vous. Je vous souhaite un avenir radieux plein de réussite et de bonheur.

REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse

Madame OUZEDDOUN NAIMA

Professeur de Néphrologie

CHU Ibn Sina Rabat

Votre accord pour la présidence du jury de cette thèse est une immense fierté. Encore une fois, vous faites preuve d'excellente qualité professionnelle et humaine reconnue par tous les étudiants et les résidents qui ont eu le privilège d'apprendre à vos côtés. Ce petit mot ne pourra certes jamais faire suffisamment d'éloges pour tous les efforts réguliers que vous fournissez pour eux et surtout pour le bien être des malades. La néphrologie est bien chanceuse de vous avoir. Veuillez agréer cher maître et président dans ce travail, l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur EL KABBAJ DRISS

Professeur de Néphrologie

Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat

Il y a un an de cela vous n'avez pas hésité à me confier ce sujet de thèse d'actualité. Aujourd'hui est marqué par l'aboutissement de notre travail guidé par vos directives et conseils ciblés. Veuillez trouver dans ce travail, cher rapporteur, mes sincères remerciements et ma profonde gratitude.

A notre maître et Co-rapporteur de thèse

Madame HASSANI KAWTAR

Professeur de Néphrologie

Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat

Pendant mes stages d'externats aussi bien que tout au long de l'élaboration de ce travail, je vous suis profondément reconnaissant pour votre encadrement infailible, vos efforts et votre temps consacré. Les informations précises ainsi que l'excellente communication dont tous les étudiants attestent m'ont été d'une aide précieuse. Veuillez accepter, cher Maître, ma sincère reconnaissance et mon respect.

A notre maître et juge de thèse

Madame MONTASSER DINA

Professeur de Néphrologie

Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat

Je tiens à vous remercier d'avoir eu l'amabilité de juger cette thèse.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur ATIF TAOUFIQ

Professeur de Néphrologie

Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V Rabat

Je tiens à vous remercier d'avoir eu l'amabilité de juger cette thèse.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AC	: anticorps
ACTH	: hormone corticotrope (adenocorticotropic hormone)
ADCC	: cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps
AMM	: autorisation de mise sur le marché
ANCA	: anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ARAI	: antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
BSA	: sérum albumine bovine
CD	: cluster de différenciation
CDC	: cytotoxicité dépendante du complément
CNI	: inhibiteur de la calcineurine
CSS	: corticoïde à usage systémique
CYC	: Cyclophosphamide
DFG	: débit de filtration glomérulaire
dl	: décilitre
ECG	: électrocardiogramme
EI	: effets indésirables
ELISA	: dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (enzyme linked immunosorbent assay)
EPN	: endopeptidase neutre
EXT1 et EXT2	: Exostosine 1 et 2
FDA	: Food and drug administration

GEM	: glomérulonéphrite extra-membraneuse
HAS	: haute autorité de santé
HBPM	: héparine de bas poids moléculaire
HIV	: virus de l'immunodéficience humaine
HLA	: antigène de leucocyte humain
HTRA1	: sérine protéase
IEC	: inhibiteur de l'enzyme de conversion
IF	: Immunofluorescence
Ig	: Immunoglobuline
IR	: Insuffisance rénale
IV	: intra-veineux
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
LB	: Lymphocyte B
LDL	: lipoprotéine de basse densité
LEMP	: leuco-encéphalopathie multifocale progressive
LLC	: leucémie lymphoïde chronique
LNH	: Lymphome non hodgkinien
LT	: Lymphocyte T
MBG	: Membrane basale glomérulaire
MDRD	: modification of the diet in renal disease

MMF	: Mycophenolate Mofetil
MO	: microscope optique
NCAM1	: molécule d'adhésion cellulaire neurale 1
NELL1	:facteur de croissance épidermique neural comme 1 protéine (neural epidermal growth factor like 1 protein)
NYHA	: New York Heart Association
PAC	: pain à cacheter
PAS	: periodic acid schiff coloration
PCDH7	: protocadhérine 7
PLA2R1	: récepteur de type M de la phospholipase A2
PLEX	: plasmaphérèse
PO	: per os
PTI	: purpura thrombopénique immunologique
RC	: rémission complète
RP	: rémission partielle
RTX	: rituximab
RU / ml	: unité relative par millilitre
SEMA3B	: sémaphorine 3B
TA	: tension artérielle
THSD7A	: Thrombospondine de type 1 contenant le domaine 7A
TNF	: facteur de nécrose tumorale

VHB	: virus de l'hépatite B
VHC	: virus de l'hépatite C
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
α 1M	: alpha 1 microglobuline
β 2M	: bêta 2 microglobuline

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Liste des Figures

Figure 1 : Evolution des paramètres biologiques sous Rituximab du patient numéro 1	11
Figure 2 : Evolution des paramètres biologiques sous Rituximab du patient numéro 2	13
Figure 3 : Evolution des paramètres biologiques sous Rituximab du patient numéro 3	15
Figure 4 : Evolution des paramètres biologiques sous Rituximab du patient numéro 4	17
Figure 5 : Evolution des paramètres biologiques sous Rituximab du patient numéro 5	19
Figure 6 : Mécanisme de formation des dépôts extra-membraneux	24
Figure 7 : Schématisation d'un glomérule en microscopie optique au cours d'une GEM stade 1,2 et 3	29
Figure 8 : Schématisation d'un glomérule au microscope optique au cours d'une GEM stade 1	30
Figure 9: Allure subnormale des glomérules avec épaisseur légèrement augmentée de la membrane basale glomérulaire(x400)	31
Figure 10 : GEM stade II, Trichrome de Masson	32
Figure 11 : GEM stade II, coloration au PAS	32
Figure 12 : GEM Stade III, Coloration au trichrome de Masson	33
Figure 13 : Coupe d'un glomérule en immunofluorescence à l'aide d'un anticorps dirigé contre l'IgG sur le versant externe de la MBG	34
Figure 14: Schématisation d'un glomérule normal au microscope électronique	35
Figure 15 : Section d'un capillaire glomérulaire au cours d'une GEM montrant les dépôts denses aux électrons (correspondant aux dépôts d'IgG) sur le versant externe de la MBG, sous les pieds des podocytes	36
Figure 16 : Expression du CD19 et CD20 dans les différents stades de maturation du globule blanc	43
Figure 17 : Le CD20 membranaire cible du Rituximab	44
Figure 18 : Les principales molécules anti CD20	45
Figure 19 : Chronologie de l'évolution des traitements anti CD20	48
Figure 20 : Mécanisme d'action des traitements anti CD20	49
Figure 21 : Suivi des AC anti PLA2R chez les 5 cas	63

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Les antigènes cibles établis dans la GEM primitive	26
Tableau 2 : l'AMM des thérapies pouvant être utilisées au cours des GEM de l'adulte (Commission de transparence HAS)	41
Tableau 3 : Principaux effets indésirables de chaque molécule.....	42
Tableau 4 : les principales molécules anti CD20, leurs effets comparés au Rituximab ainsi que leurs indications.....	46
Tableau 5 : Principales indications du Rituximab chez l'adulte.	50
Tableau 6 : Comparaison des effets indésirables du Rituximab d'un côté et du Cyclophosphamide associé aux corticoïdes de l'autre côté	53
Tableau 7 : Les principes de traitement de la GEM primitive.	57
Tableau 8 : Critères cliniques d'évaluation du risque de perte progressive de la fonction rénale	58
Tableau 9 : Stratification du risque d'évolution vers l'IR des patients atteints d'une glomerulonephrite extra- membraneuse	59
Tableau 10 : Rémission obtenue post RTX chez les 5 patients.	62

Table des matières

DÉDICACES	xiv
REMERCIEMENTS	xvii
LISTE DES ABREVIATIONS	xxiii
LISTE DES ILLUSTRATIONS	xxviii
INTRODUCTION	1
MATÉRIELS & MÉTHODES	4
I. Type d'étude.....	5
II. Critères d'inclusion	5
RÉSULTATS	8
DISCUSSION	20
I. Epidémiologie.....	21
II. Physiopathologie	22
III. Diagnostic.....	27
1) Les Glomérules	28
2) Tubes et Interstitium.....	28
3) Vaisseaux	28
4) Evolution des lésions glomérulaires	28
A. Microscopie optique	29
a) Stade I	29
b) Stade II	31
c) Stade III	33
d) Stade IV	33
B. Immunofluorescence	33
C. Microscopie électronique	35
D. Recherche de la PLA2R dans la biopsie rénale	36
IV. Traitement	38
1) Traitement initial pendant 6 mois	39

2) Poursuite du traitement après 6 mois	40
3) Traitement anti CD20.....	43
A. Physiopathologie	43
B. Le Rituximab	47
a) Histoire	47
b) Mécanisme d'action	48
c) Principales indications du Rituximab chez l'adulte	50
d) Contre-Indication & Interaction médicamenteuse du Rituximab	51
e) Effets indésirables	51
4) Concentration des AC anti-PLA2R	54
5) Place du RTX dans le traitement	55
6) Discussion des résultats de notre travail.....	61
CONCLUSION	64
RÉSUMÉS	66
ANNEXES	70
REFERENCES	74

INTRODUCTION

La Glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) représente la première cause de syndrome néphrotique de l'adulte.

Elle est définie histologiquement par un épaissement uniforme de la paroi du capillaire glomérulaire en microscopie optique, causé par des dépôts extra membraneux électron-denses en microscopie électronique. L'immunofluorescence montre des dépôts d'Immunoglobuline G (IgG) et de fraction du complément C3 sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire [1].

La glomérulonéphrite extra-membraneuse peut être primitive ou secondaire à diverses pathologies. Plus de 75 % des GEM sont primitives. Au cours des dernières années, la découverte de deux anticorps présents sur les podocytes, l'un contre le récepteur de la phospholipase A2 de type M (AC anti-PLA2R) et l'autre contre la thrombospondine THSD7A (AC anti-THSD7A), a permis une avancée majeure dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie. En effet, parmi les patients atteints d'une GEM primitive, près de 70 à 80% présentent des taux détectables d'AC anti-PLA2R et 2 à 5 % présentent des taux détectables d'AC anti-THSD7A. Ces anticorps sont très rarement présents dans les GEM secondaires. [2]

Le principe du traitement de la GEM primitive repose d'abord sur une thérapie conservatrice avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARAII), médicaments visant le contrôle de la pression artérielle, de la dyslipidémie, et de l'œdème, cessation tabagique, diète réduite en sel et protéines, etc ... Selon les dernières lignes directrices du *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) sur la GEM primitive, cette thérapie doit se faire pendant six mois au minimum [2]. Au-delà de cette période, s'il y a persistance d'une protéinurie significative ou lors de la présence de symptômes sévères, il est nécessaire d'entreprendre un traitement immunosuppresseur visant l'induction de la rémission. Parmi ses traitements, l'anti CD20 a fait l'objet de nombreuses études récentes. Le plus utilisé reste le RITUXIMAB du fait de son large recul en hématologie ainsi qu'en rhumatologie. L'OBINUTUZUMAB et l'OCRELIZUMAB sont encore en cours d'études. [3]

L'objectif du travail est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du RITUXIMAB dans le traitement de cette pathologie à travers des cas de GEM primitive du service de néphrologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat.

MATÉRIELS & MÉTHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, menée au service de Néphrologie Dialyse et Transplantation Rénale de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, ayant inclus tous les patients atteints de GEM primitive ayant reçu un traitement par Rituximab.

II. Critères d'inclusion

Tout patient adulte, diagnostiqué pour GEM primitive, prouvée histologiquement, ayant reçu un protocole immunosuppresseur à base de Rituximab, en première ou deuxième ligne.

La collecte d'informations a été effectuée à partir des dossiers de patients que nous avons regroupés dans une fiche d'exploitation. Il s'agit de données :

- **Démographiques** (Age, sexe).
- **Cliniques** (antécédents, comorbidités, présentation clinique, protocole thérapeutique antérieur).
- **Biologiques** (la protéinurie sur créatinurie ratio, l'albuminémie, le débit de filtration glomérulaire (DFG en ml/mn/1,73m²) selon la formule de MDRD, taux des anticorps Anti PLAR2 et des CD 19 avant traitement).
- **Histologiques** : reposant sur l'examen anatomopathologique à partir de la ponction biopsie rénale. Les éléments histologiques observés à la microscopie optique sont : épaissement de la paroi du capillaire glomérulaire, les spicules, massues, chainettes de la MBG, la MBG irrégulière ainsi que les signes de chronicité (nombre de pains à cacheter, degré de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire). L'étude en immunofluorescence (IF) quant à elle a permis de distinguer des dépôts des types des Ig (IgG, IgA, IgM), de C3 et du C1q. La GEM est classée ainsi en 4 stades : [4]

➤ Stade 1 : absence d'anomalie glomérulaire en MO ou simple épaissement de la MBG.

➤ Stade 2 : expansions de la MBG au contact des dépôts donnant un aspect en spicules.

➤ Stade 3 : épaissement irrégulier de la MBG lié à l'incorporation des dépôts en son sein donnant un aspect en chaînette.

➤ Stade 4 : Les glomérules se distinguent par des parois épaisses avec des lésions fibreuses segmentaires. Le mésangium est épaissi, et les « pains à cacheter » sont nombreux.

Nous avons relevé les données du bilan pré-thérapeutique du Rituximab :

- Statut viral des hépatites virales B et C et de l'HIV.
- Un électrocardiogramme.
- Un dosage des taux des immunoglobulines : IgM, IgG, IgA et des gammaglobulines.
- Le taux initial des CD 19.

Enfin, nous avons recueilli les indications du traitement par Rituximab, le protocole thérapeutique, l'évolution clinico-biologique avant et après instauration du traitement ainsi que les effets indésirables relevés chez ces patients.

Nous avons effectué un suivi de la fonction rénale des patients, et de leur évolution générale (effets indésirables, complications ...).

Ainsi l'évolution a permis de classer les patients selon la réponse au traitement en: [5]

* Rémission complète (RC) est définie par l'obtention d'une protéinurie < 0,3 g/j et une albuminémie > 30 g/l.

* Rémission partielle (RP) est définie par une albuminémie > 30 g/l et une protéinurie persistante $>0,3$ g/j ou une diminution de plus de 50% ou plus de la valeur de la protéinurie initiale.

* Absence de rémission est définie par la persistance ou l'aggravation de la protéinurie et/ou de l'insuffisance rénale voire l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

RÉSULTATS

Cinq patients ont été colligés au total.

❖ Cas n°1 :

Patient de sexe masculin âgé de 46 ans sans antécédent particulier qui a présenté en janvier 2012, un syndrome néphrotique impur, avec hématurie et une protéinurie à 9g/g.

Le patient initialement avait :

1. TA=110/60mmHg.
2. Albuminémie=11g/l.
3. DFG (MDRD)=86mL /min /1.73m²
4. AC anti PLA2R : négatif.

Le diagnostic de GEM a été posé histologiquement par un examen anatomopathologique qui a retrouvé :

- Au microscope optique : GEM Stade 2 avec 2 PAC sur un total de 18 glomérules sans fibrose interstitielle ni atrophie tubulaire.
- A l'immunofluorescence : Présence d'IgG et de C3 en extra membraneux.

Le patient a bénéficié du traitement symptomatique pendant 6 mois à base d'IEC, diurétique et statines. Devant la persistance du syndrome néphrotique, le protocole Ponticelli modifié a été instauré, à base de l'alternance de cycles mensuels d'une corticothérapie (perfusions intraveineuses de méthylprednisolone à 1g/j pendant trois jours successifs, puis prednisone 0,5 mg/kg/j per os pendant 27 jours) et d'un agent alkylant type cyclophosphamide à la dose de 2.5mg /kg/j.

Evolution :

Au cours de ce traitement le patient a présenté 2 rechutes.

* La première en Janvier 2016 sans facteur déclenchant avec protéinurie à 8g/g, albuminémie à 23g/l sans insuffisance rénale et AC anti PLA2R négatif.

Une deuxième cure du protocole Ponticelli modifié a été reconduite avec l'obtention d'une rémission complète 6 mois après.

* La 2^{ème} rechute en 2019 sans facteur déclenchant aussi avec une protéinurie à 9g/g, albuminémie à 28g /l, sans insuffisance rénale et AC anti PLA2 toujours négatif.

- Devant cette deuxième rechute du syndrome néphrotique et la dose cumulée de Cyclophosphamide qui a dépassé 950 mg, l'indication d'un traitement par du Rituximab a été retenue.

- Date de début : **Octobre 2019.**

- Protocole : Rituximab 1g à J1 et J15.

Un bilan pré-thérapeutique a été réalisé et a retrouvé :

1. ECG : normal.
2. Sérologie VHB VHC VIH : négative.
- 3.

IgM (g/l)	1.5
IgG (g/l)	6.07
IgA (g/l)	1.78
γ globulines (g/l)	7

4. Taux des CD19: 461/mm³.

Sous Rituximab le patient a obtenu une rémission complète au troisième mois soutenue jusqu'à deux ans.

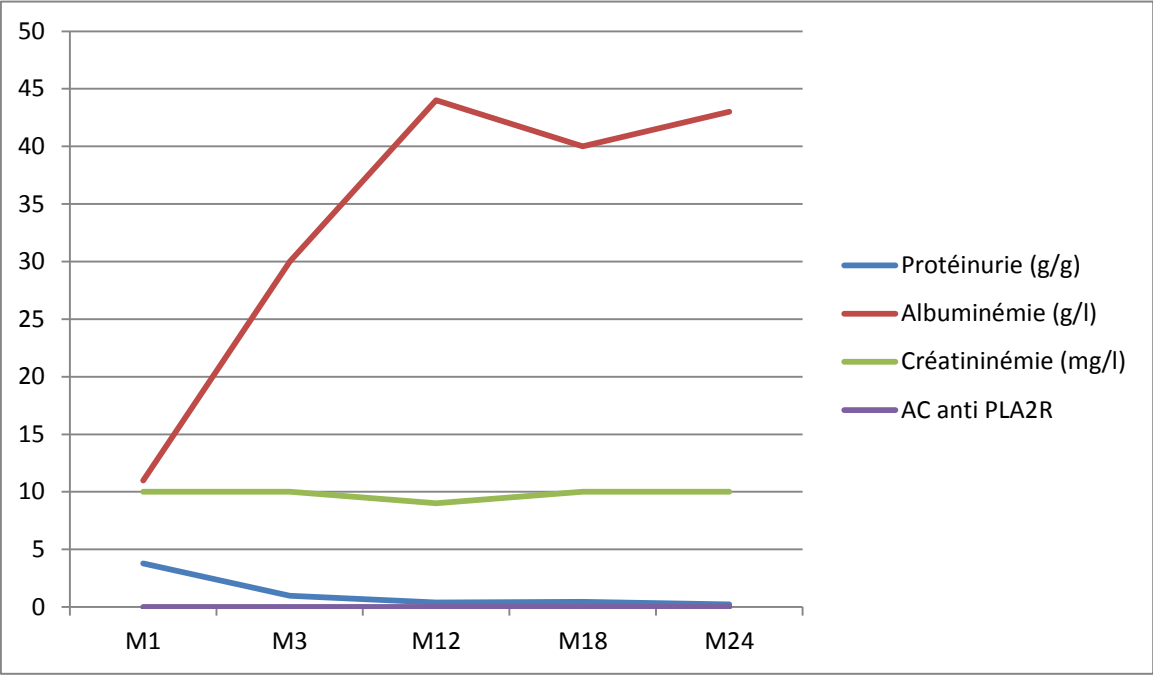


Figure 1 : Evolution des paramètres biologiques sous Rituximab du patient numéro 1

❖ **Cas n°2 :**

Patiente de sexe féminin âgée de 43ans sans antécédents particuliers qui a présenté un syndrome néphrotique impur diagnostiqué en Décembre 2018.

La patiente initialement avait :

1. TA=120/70mmHg.
2. Protéïnurie à 7.74g/g, Protidémie= 53g/L.
3. Albuminémie=27g/l, hématurie microscopique.
4. Créatinine = 6mg/l, DFG (MDRD)=116mL /min /1.73m²
5. AC anti PLA2 : négatif.

La biopsie rénale a montré :

- Au microscope optique : GEM stade 1. En ce qui concerne les lésions histologiques de chronicité on note la présence de pains à cacheter au nombre de 3 sur 13 glomérules avec une fibrose interstitielle minime.
- A l'immunofluorescence : Présence de dépôts extra-membraneux d'IgG et de C3.

La patiente a bénéficié d'un traitement symptomatique pendant 6 mois à base d'IEC, de diurétique ainsi que de statine et d'antiagrégant plaquettaire.

- Après six mois du traitement symptomatique et devant la persistance du syndrome néphrotique, l'indication du Rituximab a été posée.
- Date de début : **Novembre 2019.**

Un bilan pré-thérapeutique a été réalisé et a retrouvé :

1. ECG : normal.

2. Sérologie VHB VHC VIH : négative.

3.

Ig M (g/l)	1.06
Ig G (g/l)	0.53
Ig A (g/l)	1.47
γ globulines (g/l)	3

4. Taux des CD19: 314 /mm³.

Evolution :

La patiente a présenté une rémission partielle au sixième mois soutenue pendant un an.

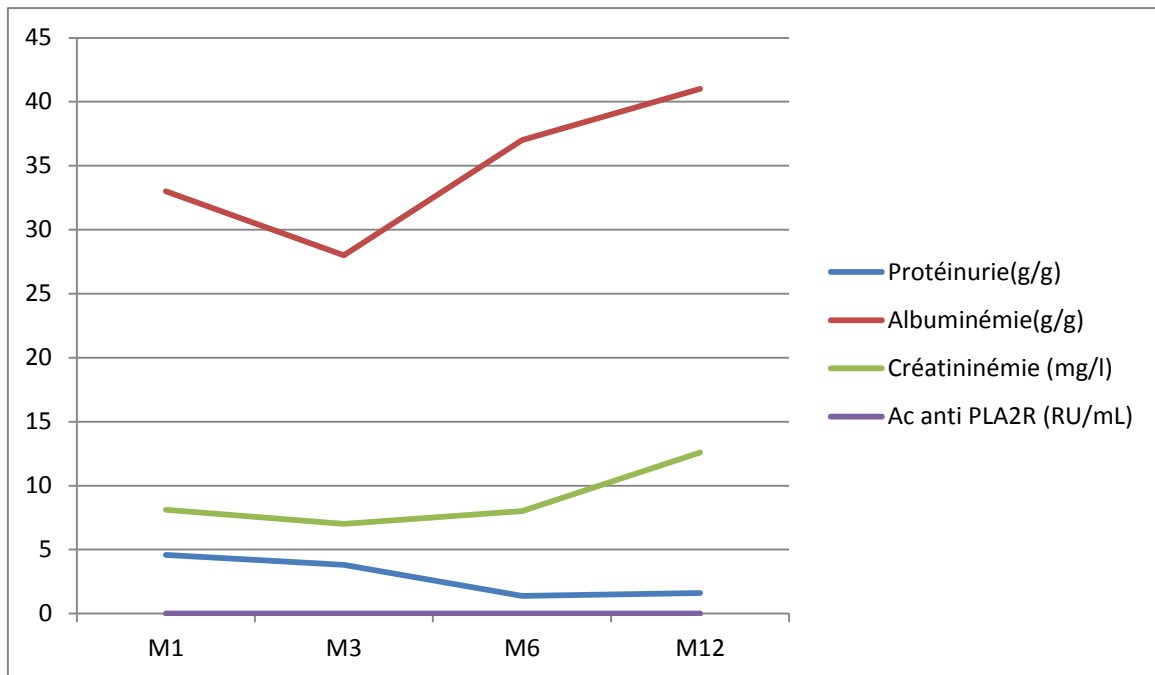


Figure 2 : Evolution des paramètres biologiques sous Rituximab du patient numéro 2

❖ Cas n°3 :

Patient de sexe masculin âgé de 17ans sans antécédents particuliers qui a présenté un syndrome néphrotique impur diagnostiqué en Septembre 2018.

Le patient initialement avait :

1. TA=150/80mmHg.
2. Albuminémie=21g/l, une protéinurie à 5,7g/g avec hématurie.
3. Créatinine = 6,6mg/l, DFG (MDRD)=161mL /min /1.73m²
4. AC anti PLA2 positif avec un titre à 100Ru/ml.

Le diagnostic de GEM—a été posé histologiquement par un examen anatomopathologique qui a retrouvé :

- Au microscope optique : GEM stade 1 sans pains à cacheter ni fibrose interstitielle ou atrophie tubulaire.
- A l'immunofluorescence : Présence d'IgG et C3.

Le patient a bénéficié du traitement symptomatique pendant 6 mois à base d'IEC de diurétique ainsi que de statine et d'anticoagulant avec persistance du syndrome néphrotique.

- L'indication d'un traitement immunosuppresseur a été posée. Le Rituximab a été choisi vu l'âge jeune du patient, le désir de préservation de la fertilité, la présentation initiale sans IR ni forme sévère du syndrome néphrotique.
- Date de début : **Aout 2019.**

Un bilan pré-thérapeutique a été réalisé et a retrouvé :

1. ECG: normal.
2. Sérologie VHB VHC VIH : négative.

3.

IgM (g/l)	1.53
IgG (g/l)	3.59
IgA (g/l)	1.15
γ globulines (g/l)	6

4. Taux des CD19: 660/mm³

Evolution :

Sous Rituximab le patient a présenté une rémission partielle au sixième mois soutenue apres une réinjection de 1 g de Rituximab au sixième mois.

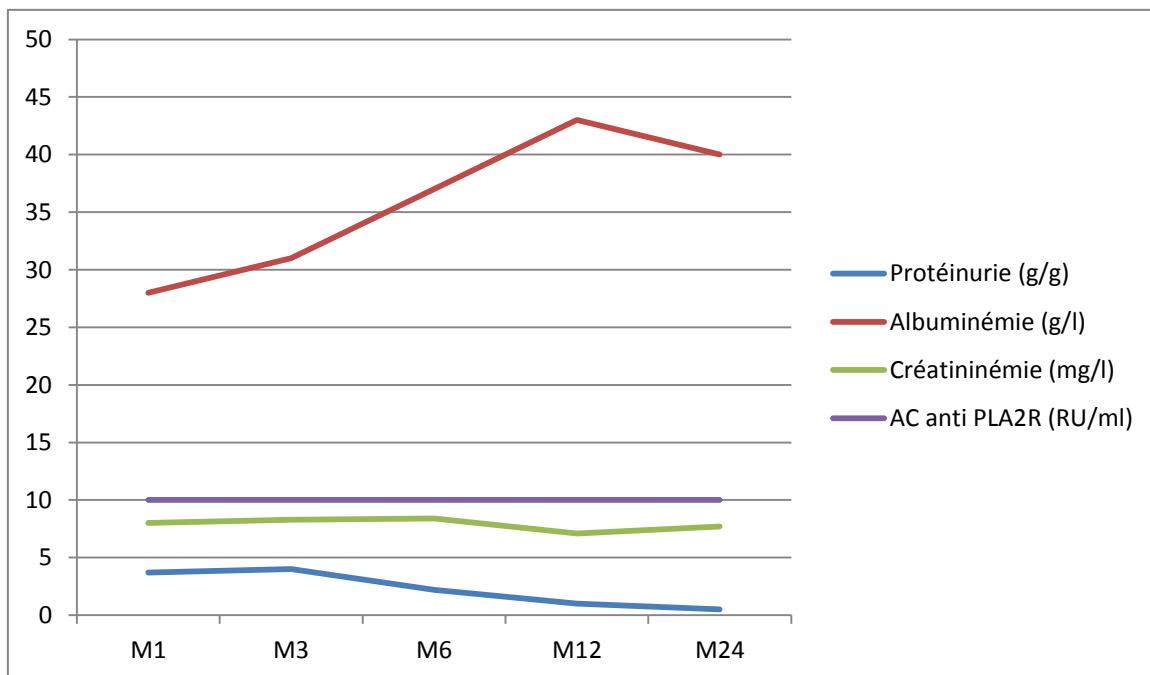


Figure 3 : Evolution des paramètres biologiques sous Rituximab du patient numéro 3

❖ **Cas n°4 :**

Patient de sexe masculin âgé de 54 ans sans antécédents particuliers qui a présenté un syndrome néphrotique impur diagnostiqué en Juin 2020.

Le patient initialement avait :

1. TA=120/80 mmHg.
2. Albuminémie=26g/l, avec hématurie et protéinurie à 6,6g/g.
3. Créatinine = 7mg/l, DFG (MDRD)=119mL /min /1.73m²
4. AC anti PLA2R : positif avec un titre limite à 10RU /ml.

Le diagnostic de GEM primitive a été posé histologiquement par un examen anatomopathologique qui a retrouvé :

- Au microscope optique : GEM stade 1 sans PAC ni atrophie tubulaire ou fibrose interstitielle.
- A l'immunofluorescence : Présence d'IgG et C3.

Le patient a bénéficié du traitement symptomatique pendant 7 mois à base d'IEC sans obtention de rémission du syndrome néphrotique.

- L'indication du Rituximab a été retenue vu la fonction rénale normale et le syndrome néphrotique non compliqué.
- Date de début : **Janvier 2021.**

Un bilan pré-thérapeutique a été réalisé et a retrouvé :

1. ECG : normal.
2. Sérologie VHB VHC VIH : négative.

3.

IgM (g/l)	0.02
IgG (g/l)	5.56
IgA (g/l)	1.31
γ globulines (g/l)	5.1

4. Taux de CD19 non disponible.

Evolution :

Le patient a présenté une rémission partielle au troisième mois soutenu jusqu'au sixième mois. Une réinjection d'une dose supplémentaire de Rituximab est prévue.

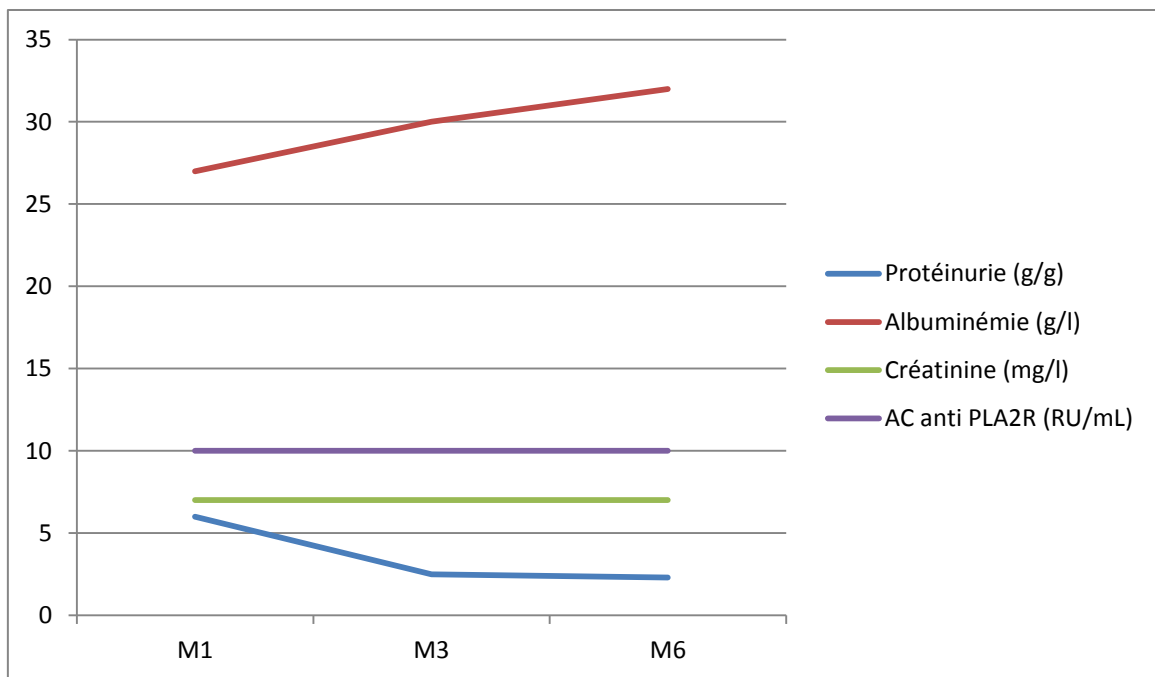


Figure 4 : Evolution des paramètres biologiques sous Rituximab du patient numéro 4

❖ Cas n°5 :

Patiente de sexe féminin âgée de 45 ans ayant comme antécédents une insuffisance rénale chronique sur néphropathie indéterminée pour laquelle elle a été transplantée en Janvier 2020 avec un suivi post greffe sans incident majeur et une bonne reprise de la fonction rénale. Neuf mois après la greffe, elle a présenté un syndrome néphrotique impur sans hématurie.

La patiente initialement avait :

1. TA=140/80 mmHg.
2. Albuminémie=36,9 g/l, protéinurie=6g/g.
3. Créatinine = 14,8mg/l.
4. DFG (MDRD)=41mL /min /1.73m²
5. AC anti PLA2 : négatif.

Le diagnostic de GEM a été posé histologiquement par un examen anatomopathologique qui a retrouvé :

- Au microscope optique : GEM stade 1 avec deux PAC sur 10 glomérules et une fibrose interstitielle minime.
- A l'immunofluorescence : Présence d'IgG et C3.

L'indication d'un traitement immunosuppresseur de sa GEM a été retenue et notamment le Rituximab devant la présentation peu sévère et le désir de fertilité de cette jeune transplantée.

Date de début : Novembre 2020.

Un bilan pré-thérapeutique a été réalisé et a retrouvé :

1. ECG : normal.

2. Sérologie VHB VHC VIH : négative.

3.

IgM (g/l)	0.5
IgG (g/l)	4.2
IgA (g/l)	1
γglobulines (g/l)	4.8

4. Taux de CD19: 361/mm³

Evolution:

La patiente a présenté une rémission partielle au sixième mois.

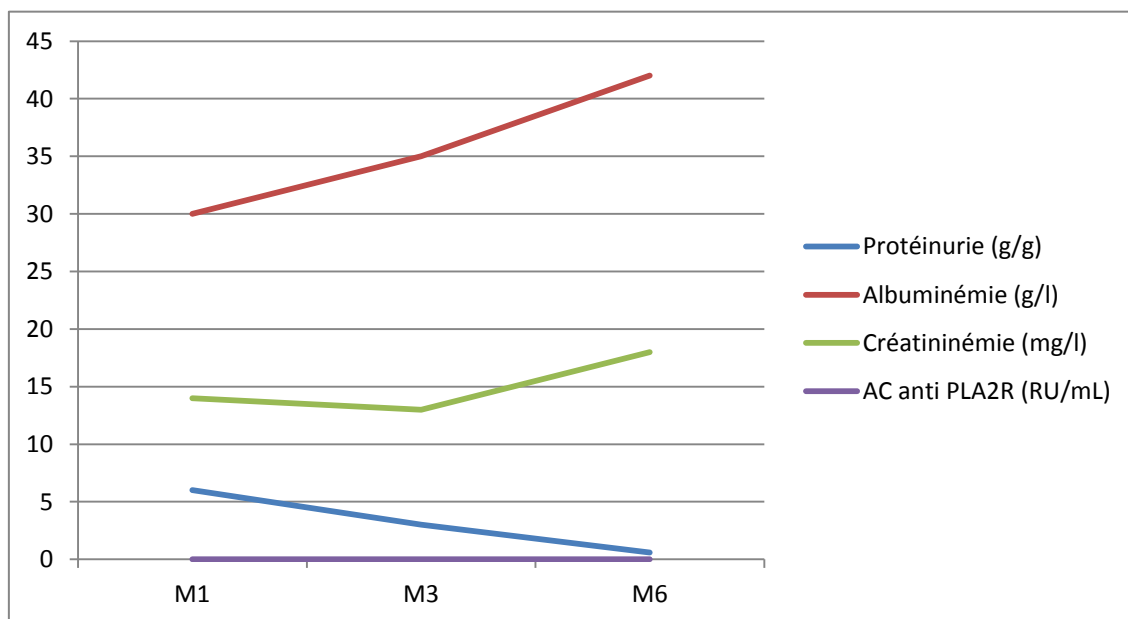


Figure 5 : Evolution des paramètres biologiques sous Rituximab du patient numéro 5.

Aucun effet secondaire n'a été observé ni lors des cures (aucune réaction allergique notamment) ni durant le suivi des cinq patients hormis un cas d'infection modérée au Covid 19 chez le cas numéro deux.

DISCUSSION

I. Epidémiologie

L'incidence de l'ensemble des glomérulonéphrites extra membraneuses (GEM) est environ de 1/100 000, dont 80 % sont des GEM primitives. La maladie peut se voir à tout âge, avec un pic d'incidence entre 30 et 50 ans. Les hommes sont deux fois plus touchés que les femmes. La GEM primitive est rare chez l'enfant [6]. La variation des taux d'incidence en fonction des ethnies et des régions demeure difficile à apprécier car la plupart des données proviennent d'Amérique du Nord et d'Europe. La GEM primitive est la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique chez les adultes non diabétiques dans le monde, représentant 20 à 37% dans la plupart des séries de biopsies rénales et atteignant jusqu'à 58 % chez les adultes de plus de 65 ans [7,8].

L'incidence et la prévalence de la GEM primitive restent tout de même difficiles à déterminer car nombreuses sont les personnes qui présentent une protéinurie asymptomatique. En outre l'absence d'AC Anti PLA2R et AC Anti THSD7A ne permet en aucun cas d'éliminer le diagnostic d'une GEM primitive [6].

Selon une revue de littérature néerlandaise incluant 40 études réalisées entre 1980-2010 sur les GEM en Europe, Amérique du Nord & du Sud, Australie et Moyen Orient, l'incidence de la GEM chez l'adulte retrouvée est de 1.2/100000 avec une fréquence plus élevée chez la population caucasienne de l'ordre de 2/100000. [9]

Dans une étude rétrospective réalisée sur des biopsies de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat de Janvier 2008 à Janvier 2012 se basant sur 130 biopsies rénales, la GEM représentait 12,3% des glomérulonéphrites primitives. [10]

L'absence d'un registre biopsique national ne permet pas de déterminer la situation épidémiologique de cette pathologie Au Maroc.

II. Physiopathologie

Les glomérulonéphrites-extra membraneuses (GEM) sont des maladies rénales induites par le dépôt de complexes immuns et de complément sur le versant externe de la paroi des capillaires glomérulaires. Elles sont responsables de fuites de protéines dans les urines et d'insuffisance rénale. Durant les 10 dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension de la maladie, conduisant à la description de trois mécanismes distincts. Dans la forme allo-immune du nouveau-né, les anticorps sont dirigés contre l'endopeptidase neutre (EPN), une protéine du podocyte, absente chez les mères qui s'immunisent pendant la grossesse contre cet antigène présenté par les cellules placentaires. Cette enzyme a été le premier antigène du podocyte décrit dans les GEM.

Un autre mécanisme implique l'immunisation contre une protéine étrangère, le sérum albumine bovine (BSA) cationique, qui est responsable de rares formes de GEM chez le jeune enfant. La maladie se développe car l'antigène qui porte des charges positives se plante dans la paroi du capillaire glomérulaire chargée négativement où il sert de cible aux anticorps anti-BSA circulants. Cette observation met en lumière un rôle possible des antigènes alimentaires et de l'environnement dans les GEM [11].

Les formes de l'adulte les plus fréquentes sont des maladies auto-immunes sans cause identifiée, caractérisées par la production d'anticorps dirigés contre un autre antigène du podocyte, le récepteur de type M de la phospholipase A2 (PLA2R1). Les anticorps anti-PLA2R1 sont détectés chez 70 à 80 % des patients avant traitement immunosuppresseur, et occasionnellement dans les formes secondaires de GEM. Des variants des gènes *PLA2R1* et *HLA-DQAI* sont associés de façon très significative à la GEM primitive chez les patients caucasiens, répondant ainsi à la définition de gènes de prédisposition.

Bien que le rôle exact de PLA2R1 dans la pathogénie des GEM primitives reste inconnu, la présence dans la circulation d'anticorps anti-PLA2R1 est hautement spécifique des GEM primitives. Une prévalence faible de ces anticorps a été observée dans les formes secondaires de GEM [12,13], cependant on ne peut exclure une coïncidence dans ces cas. Les patients ayant d'autres causes de syndrome néphrotique ou les sujets normaux n'ont pas de

taux détectable d'anticorps anti- PLA2R1, si bien que leur présence peut être considérée comme absolument spécifique du diagnostic de GEM. Ces constatations remettent en cause dans certains cas l'indication de la ponction biopsie rénale pour le diagnostic de cette pathologie. Au total, la spécificité des anticorps anti-PLA2R pour le diagnostic de GEM est de 100 %, leur sensibilité comprise entre 70 et 80 % [14].

Plusieurs études indiquent que les anticorps anti-PLA2R1 sont en corrélation avec la protéinurie et l'activité de la maladie, car ils disparaissent en cas de rémission spontanée ou induite par le traitement et réapparaissent en cas de rechute [15,16,17]. Le taux des anticorps semble également avoir une valeur pronostique : un taux élevé est associé à un risque plus faible de rémission spontanée [18] et à un risque plus élevé de détérioration de la fonction rénale [16]. Un test de détection de ces anticorps par immunofluorescence et un dosage ELISA sont maintenant commercialisés [19,20], on peut penser que la surveillance du taux des anticorps permettra de titrer les traitements sur la base de l'activité immunologique de la maladie.

En particulier, il semble que les anticorps disparaissent avant la protéinurie chez les malades traités par Rituximab [21], ce qui pourrait inciter à arrêter le traitement immunosuppresseur avant d'obtenir la rémission du syndrome néphrotique chez les patients n'ayant plus d'activité immunologique.

Formation *in situ* des dépôts immuns

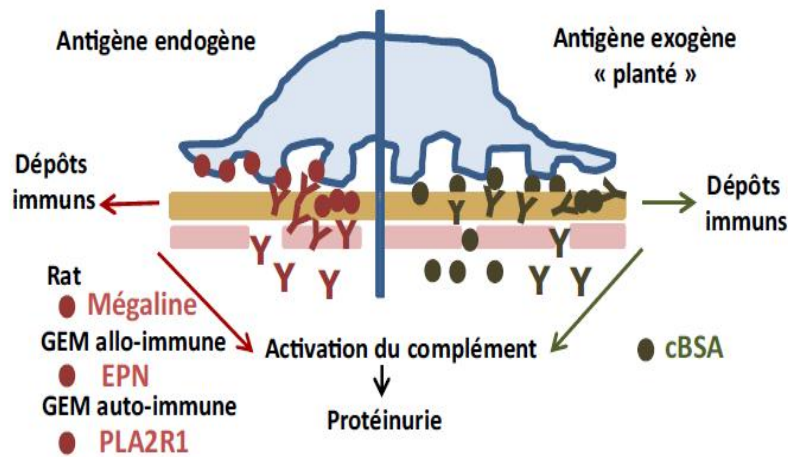


Figure 6 : Mécanisme de formation des dépôts extra-membraneux

Les anticorps anti-mégaline (rat), anti-EPN ou anti-PLA2R1 (homme) traversent l'endothélium fenêtré (couleur parme rose) et la membrane basale glomérulaire (MBG, couleur jaune moutarde), et atteignent leur cible antigénique (ronds rouges) à la surface des podocytes (couleur bleue, moitié gauche de la figure). La fixation de l'anticorps entraîne une redistribution de l'antigène (clustering) suivie du relargage des complexes immuns qui adhèrent à des composants de la MBG. Les complexes immuns augmentent en taille et activent le complément, induisant une cascade d'évènements qui augmentent la perméabilité de la paroi capillaire aux protéines et provoquent l'apparition d'un syndrome néphrotique. La moitié droite de la figure présente le cas d'un antigène circulant étranger à l'organisme (exogène) qui se plante dans la paroi du capillaire glomérulaire porteuse de charges négatives pour des raisons physico-chimiques (antigène chargé positivement). Cet antigène, ici, sérum albumine bovine cationique (ronds vert-bronze), sert ensuite de cible aux anticorps circulants, ce qui entraîne une protéinurie selon un mécanisme analogue à celui décrit ci-dessus pour les antigènes endogènes. [11]

La THSD7A : Thrombospondine de type 1 contenant le domaine 7A(THSD7A) est une glycoprotéine transmembranaire multidomaine exprimée par le podocyte qui sert d'auto-antigène chez 2 à 3 % des patients atteints de GEM primitive. Similaire au PLA2R, il a été identifié en effectuant la spectrométrie de masse native, déglycosylé ou protéolysé en bandes de protéines détectables par les auto-anticorps humains. La présence dans le glomérule n'a pas été démontrée avant sa découverte en tant qu'antigène cible de la GEM primitive, bien qu'il est maintenant reconnu comme une composante basale conservée de la podocyte, se localisant directement entre le diaphragme à fente et la MBG [22]. Aucun épitope immuno-dominant n'a été découvert et les auto-anticorps semblent cibler plusieurs régions de la protéine, y compris la terminaison N62 [23,24]. Il y a moins de données sur l'utilisation d'anticorps THSD7A que sur les anticorps PLA2R pour la surveillance de la maladie mais les anticorps THSD7A, sont similaires aux anticorps PLA2R, et ont tendance à diminuer avec les immunosuppresseurs et leur disparition est associée avec une éventuelle rémission clinique [25,26,27].

L'Exostosine 1 (EXT1) et EXT2, protéine de liaison à la protéine kinase C, NELL1 (également connue sous le nom de facteur de croissance épidermique neural comme 1 protéine), sémaphorine 3B (SEMA3B), molécule d'adhésion cellulaire neurale 1 (NCAM1), protocadhérine 7 (PCDH7) et sérine protéase HTRA1 [28,29]. Ces antigènes, comme PLA2R et THSD7A, peuvent être associés à la GEM primitive ou à une cause spécifique de la GEM comme le lupus, une autre maladie auto-immune ou le cancer, reconnaissant que le lien de causalité n'est pas établi dans de nombreux cas. La découverte de différents antigènes remet donc en cause la classification qui oppose la GEM primitive et la GEM secondaire et conduit à une discussion d'une classification basée sur l'antigène dans laquelle chaque GEM associée à l'antigène aurait son profil immunologique spécifique (sous-classe IgG), son schéma de maladies associées et son évolution propre. Les études futures devraient évaluer si la prise en charge doit être guidée par la spécificité antigénique, comme c'est le cas pour la GEM associée à PLA2R.

Tableau 1 : Les antigènes cibles établis dans la GEM primitive

<i>Antigène</i>	<i>Taille (amino-acides)</i>	<i>Compartiment</i>	<i>Preuve pour expression par podocyte</i>	<i>Présence de dépôts en sous épithélial</i>	<i>Anticorps circulant</i>	<i>Sous classe prédominante dans les dépôts</i>	<i>Association distinctive</i>
Antigènes établis							
PLA2R [30]	1,463	Glycoprotéine transmembranaire	oui	Oui	Oui	IgG4	GEM primitive
THSD7A [31,32]	1,657	Glycoprotéine transmembranaire	oui	Oui	Oui	IgG4	Malignité dans certains cas
Antigènes nouveaux et putatifs							
NELL1 [33,24]	810	Sécrété	Faible	Oui souvent segmentaire	Oui	IgG1	Malignité dans certains cas
SEMA3B [35]	749	Sécrété	non-déTECTÉ	Oui	Oui	IgG1, pas d'IgG4	GEM pédiatrique : début précoce
PCDH7 [36]	116	Transmembranaire glycoprotéine	Pas clair	Oui	Oui	IgG1 et autres sous-classes	Malignité dans certains cas
NCAM1 [37]	858	Transmembranaire glycoprotéine	Faible, le cas échéant	Oui	Oui	IgG1 ± autres sous-classes	Lupus
EXT1 and EXT2 [38,39]	746 and 718	Glycosyltransférase dans le Golgi et sécrété	Faible (EXT2>EXT1)	Oui	Non	Ig G1	Lupus et autres maladies auto-immunes
HTRA1 [40]	480	Membrane cellulaire, peut-être cytosquelette	Oui	Oui	Oui	Ig G4	Rien

III. Diagnostic

La GEM primitive se manifeste par une protéinurie, le plus souvent néphrotique (associée à des œdèmes des membres inférieurs ou généralisés, de l'hypo albuminémie et une hyperlipidémie), une fonction rénale normale ou diminuée et parfois une hématurie microscopique accompagnée de cylindres érythrocytaires.

Le diagnostic de la GEM repose principalement sur une biopsie rénale qui montre des changements caractéristiques de la MBG dus à cette maladie. Néanmoins la biopsie rénale demeure un geste invasif et peut entraîner des complications majeures hémorragiques notamment chez les sujets âgés [41,42]. Compte tenu de la haute spécificité des anticorps PLA2R chez les patients atteints de la GEM primitive et le fait que les anticorps PLA2R n'ont pas été détecté dans d'autres maladies glomérulaires ou chez des individus sains. Le report d'une biopsie rénale a été suggéré chez les patients qui ont un syndrome néphrotique sans insuffisance rénale chez qui les anticorps PLA2R sont positifs [43,44]. Cette proposition a été soutenue par une étude qui a montré que, chez les patients ayant une fonction rénale préservée (DFG >60 ml/min/1,73 m²), aucune preuve de cause secondaire et pas de diabète, un titre sérique positif d'anticorps PLA2R, la probabilité de diagnostiquer la GEM primitive est de 100%. Donc une méthode non invasive pour le diagnostic de GEM primitive [45]. Pour ces patients, la biopsie rénale n'a fourni aucune information qui aurait abouti à un changement du traitement. Cette approche non-invasive de diagnostic pourrait être particulièrement intéressante pour les personnes à haut risque de complications ou chez qui la biopsie rénale serait contre-indiquée ou difficile à réaliser [46]. Cette dernière approche est soutenue par les dernières recommandations du Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) de 2021 des glomérulopathies [47].

Les GEM primitives et secondaires se définissent par la présence anormale de dépôts immuns localisés sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire [48]. Ces dépôts sont plus ou moins faciles à identifier suivant le stade évolutif de la maladie. Pour reconnaître cette néphropathie à son stade initial, il est nécessaire de réaliser une étude histologique rénale complète, en microscopie optique et immunofluorescence. [49]

1) Les Glomérules

En règle générale, l'atteinte glomérulaire est diffuse. L'importance des lésions varie selon le stade évolutif de la GEM [50]. La présence d'autres anomalies glomérulaires doit faire suspecter des GEM secondaires, ainsi, en présence d'une hyper-cellularité mésangiale, de foyers de sclérose glomérulaire, de cellules inflammatoires dans les anses capillaires, de nécrose ou de thrombose, il faut évoquer la possibilité d'une GEM secondaire notamment au lupus érythémateux disséminé, un diabète ou une hépatite virale B [49].

2) Tubes et Interstitium

Dans l'interstitium apparaît assez fréquemment, une fibrose diffuse sans infiltration cellulaire et sans atrophie tubulaire. Les tubes généralement ne sont pas lésés [49]. Ce retentissement tubulo-interstitiel peut être un facteur pronostique majeur quand il est prédominant.

3) Vaisseaux

Ils sont habituellement normaux. Il n'y a pas de signes de vascularite à moins que la GEM soit une manifestation d'une maladie systémique [49].

4) Evolution des lésions glomérulaires

Les lésions de la GEM varient au cours du temps en raison de deux phénomènes :

- Les dépôts augmentent progressivement de taille, puis se stabilisent.
- Ils vont être enrobés par du matériel membranoïde, qui a sur des coupes transversales un aspect spiculé entourant les dépôts et sur les coupes tangentielles, un aspect de cratère sera réalisé [49,50,51].

A. Microscopie optique [49] [50] [51] [52] [76]

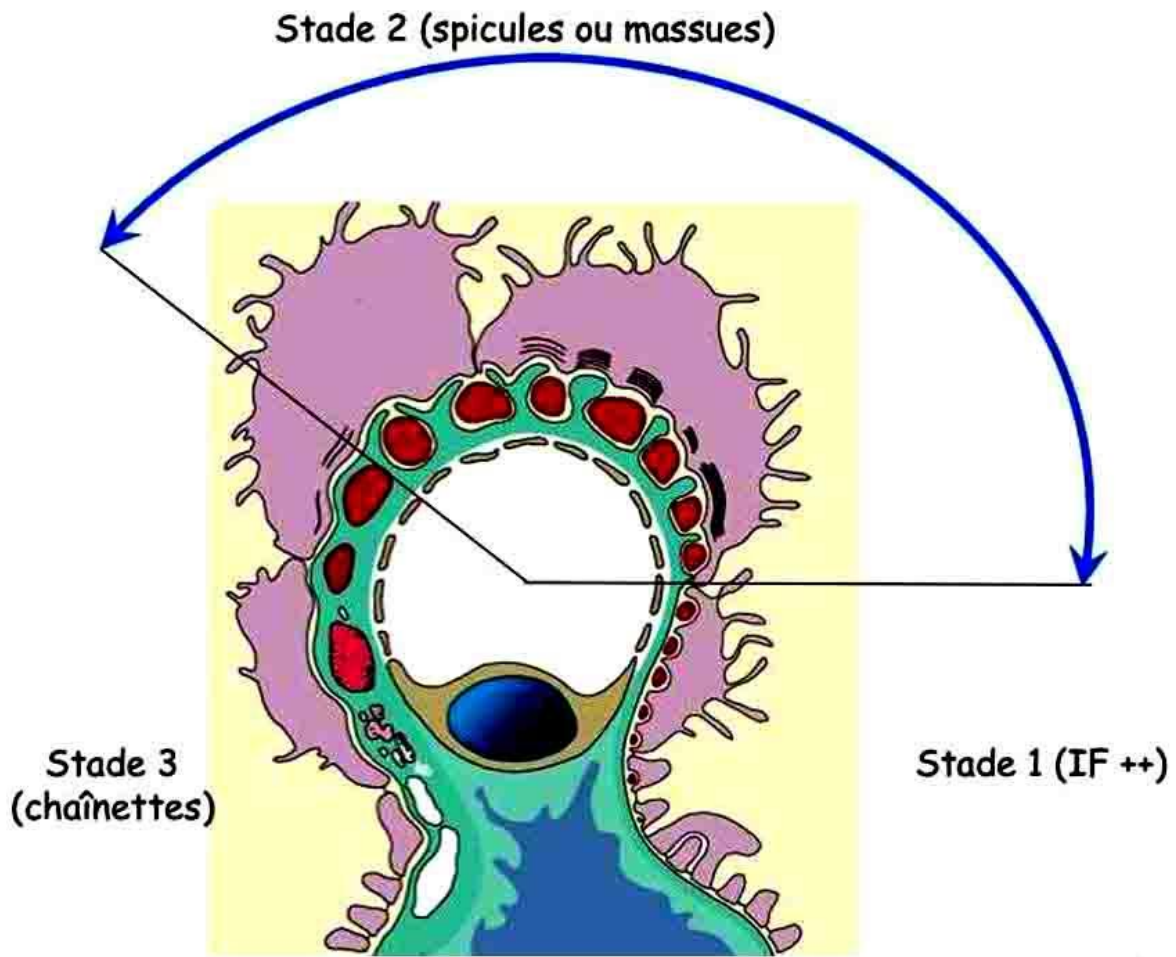


Figure 7 : Schématisation d'un glomérule en microscopie optique au cours d'une GEM stade 1, 2 et 3 [51]

a) Stade I :

Les glomérules apparaissent normaux. Tout au plus, est noté un léger épaissement segmentaire des parois capillaires. Après imprégnation par l'argent, la majorité des parois capillaires semblent normales, toutefois certaines anses sont finement ponctuées ou hérissées de petites spicules sur le versant externe de la MBG.

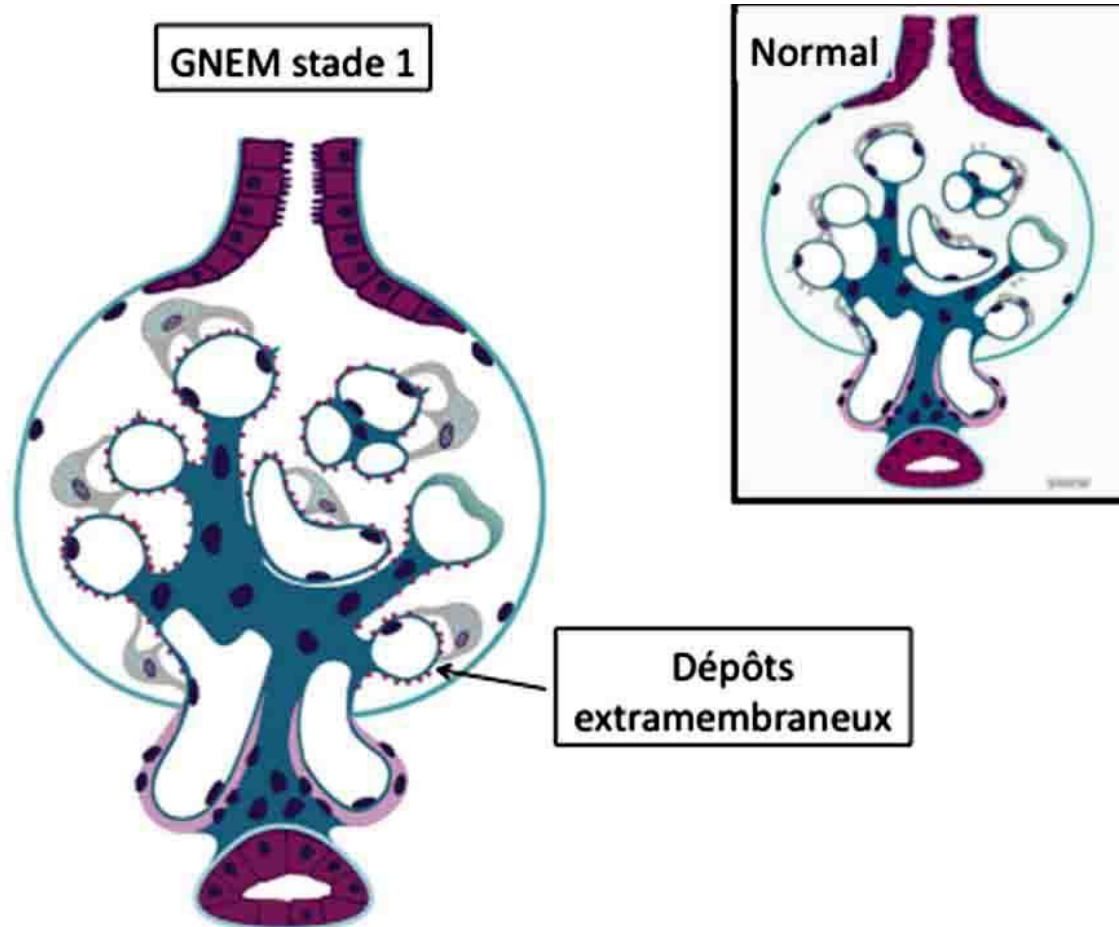


Figure 8 : Schématisation d'un glomérule au microscope optique au cours d'une GEM stade 1 [51]

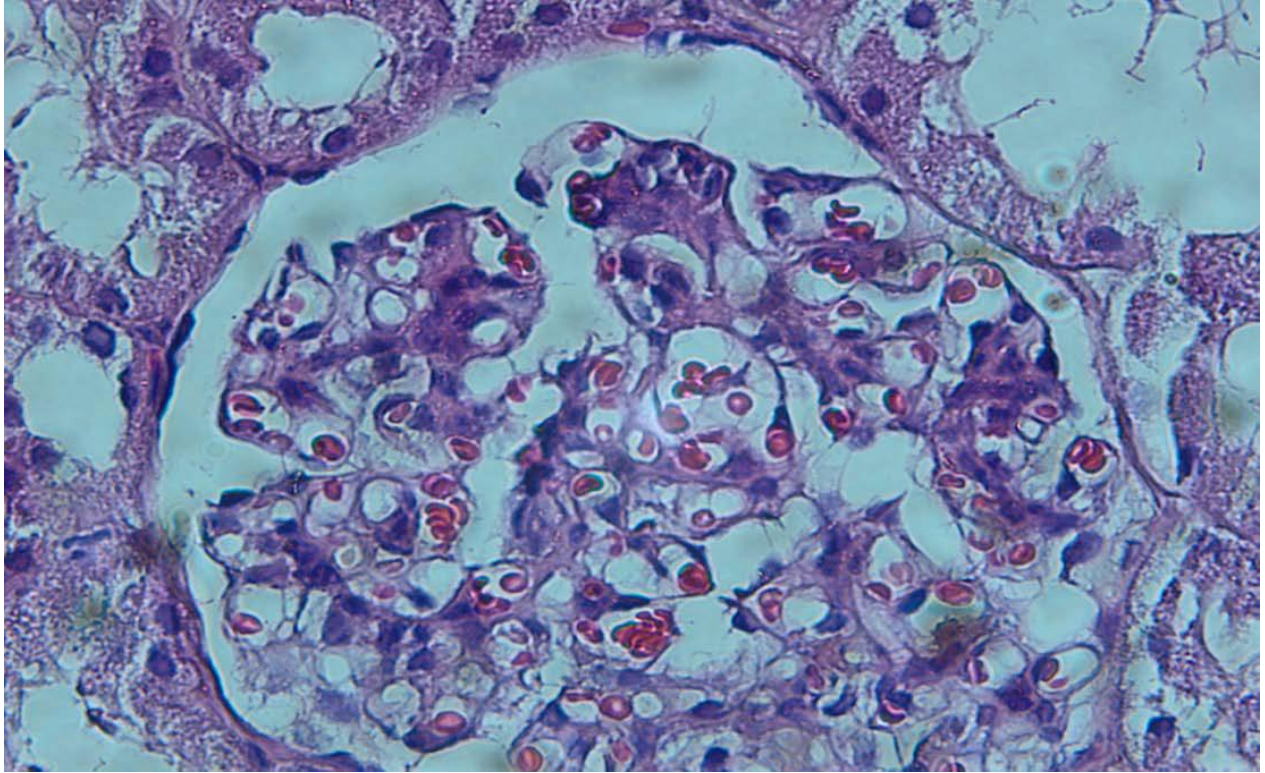


Figure 9: Allure subnormale des glomérules avec épaisseur légèrement augmentée de la membrane basale glomérulaire(x400) [52].

b) Stade II :

Il représente l'allure classique et coutumière de la GEM. Dans ce stade, les parois capillaires de tous les glomérules paraissent épaissies de façon diffuse et régulière.

Les dépôts peuvent être bien visualisés sur la coloration du trichrome de Masson et le

PAS. Les spicules, particules apparaissant comme des massues à extrémité externe et perpendiculaires à la paroi capillaire, sont aisément mises en évidence sur les imprégnations argentiques.

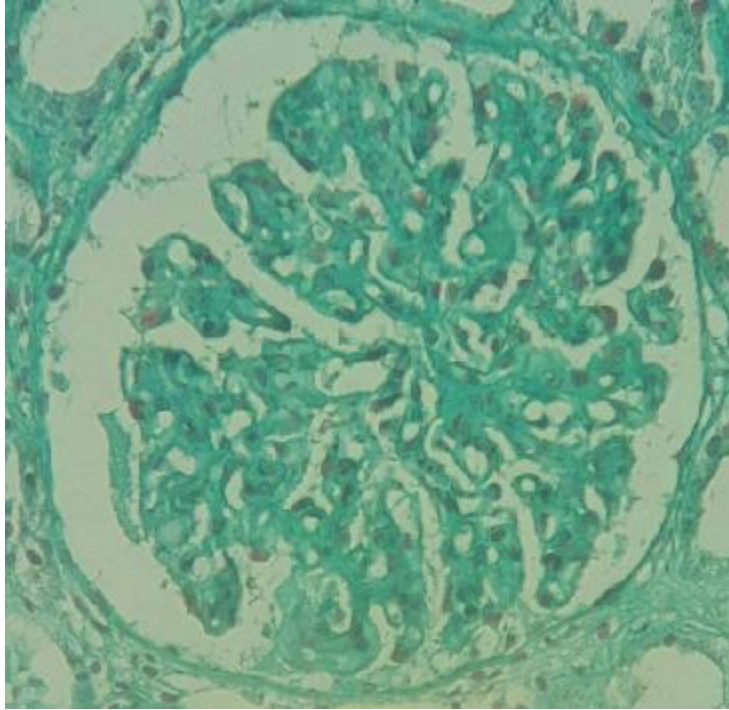


Figure 10 : GEM stade II, Trichrome de Masson

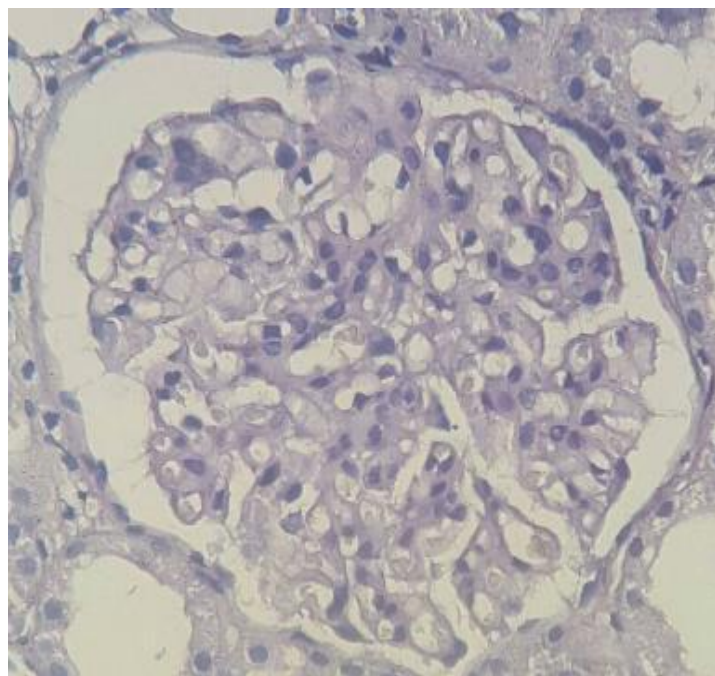


Figure 11 : GEM stade II, coloration au PAS

c) Stade III :

Les coupes colorées au trichrome de Masson dévoilent des parois capillaires épaissies de manière irrégulière. Après imprégnation par l'argent, l'aspect pathognomonique de la GEM est mis en évidence avec des massues hérissées sur le versant externe des parois capillaires et des aspects complexes en chaînettes suite au remaniement de la MBG.

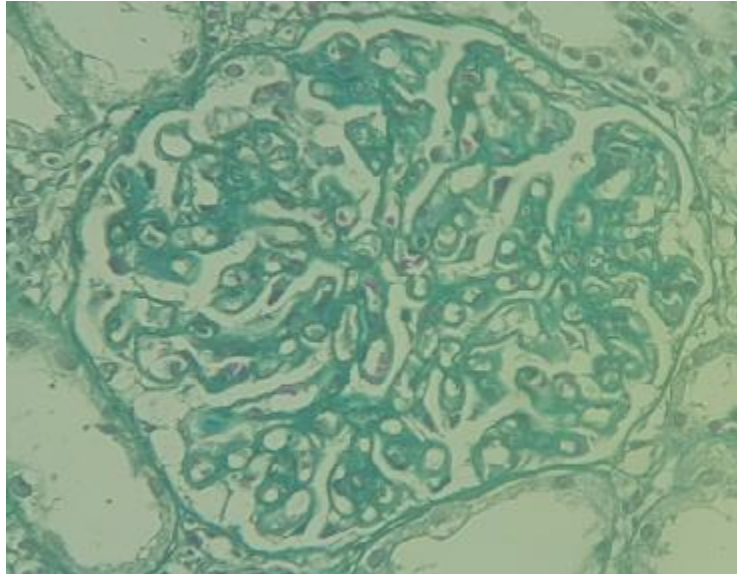


Figure 12 : GEM Stade III, Coloration au trichrome de Masson

d) Stade IV :

Les glomérules se distinguent par des parois épaissies et de fréquentes lésions fibreuses segmentaires. Les dépôts ne peuvent plus être identifiables, et même à l'IF qui est souvent négative à ce stade. Le mésangium est épaissi, et les « pains à cacheter » sont nombreux.

B. Immunofluorescence [48] [49]

L'IF est indispensable au diagnostic. Les dépôts contiennent fréquemment des IgG et du C3. Ces dépôts fixent de façon moins intense les IgM, les IgA et C1q. La coloration des sous-classes d'Ig G peut aider à différencier la GEM primitive des formes secondaires. En

effet, les IgG1, IgG2 et IgG3 prédominent dans la néphrite lupique de classe V, alors que l'IgG4 est la sous-classe prédominante associée à des quantités variables d'IgG1 dans la GEM primitive associée au PLA2R et associée à THSD7A. [53,54,55]

Cependant, une étude n'a trouvé aucune différence dans la distribution des sous-classes d'IgG entre les patients avec GEM primitive et ceux avec une malignité associée à la GEM [56]. De plus, les niveaux d'IgG4 spécifiques des anticorps n'étaient pas différents entre la GEM primitive et les GEM associées à la malignité et le taux de toutes les sous-classes d'IgG ne différaient pas entre ces groupes.

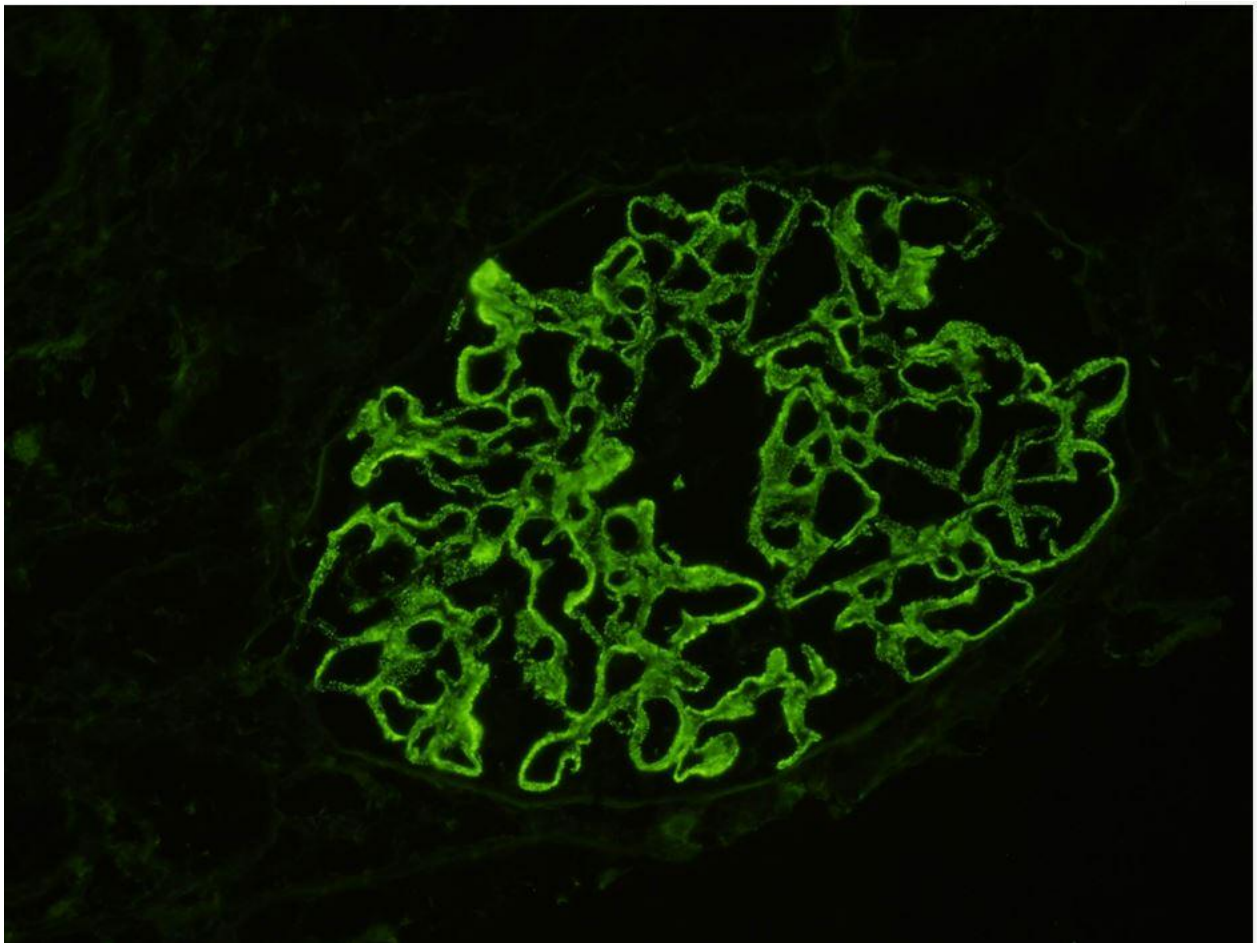


Figure 13 : Coupe d'un glomérule en immunofluorescence à l'aide d'un anticorps dirigé contre l'IgG sur le versant externe de la MBG [51].

C. Microscopie électronique [50] [52]

Cet examen n'est pas indispensable au diagnostic de la maladie. S'il est pratiqué, il permet de mettre en évidence les dépôts denses aux électrons (qui correspondent aux dépôts d'immunoglobulines) sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire.

Si dans la majorité des cas, l'atteinte des glomérules paraît assez homogène en microscopie optique, en microscopie électronique d'importantes disparités sont observées d'une anse capillaire à l'autre.

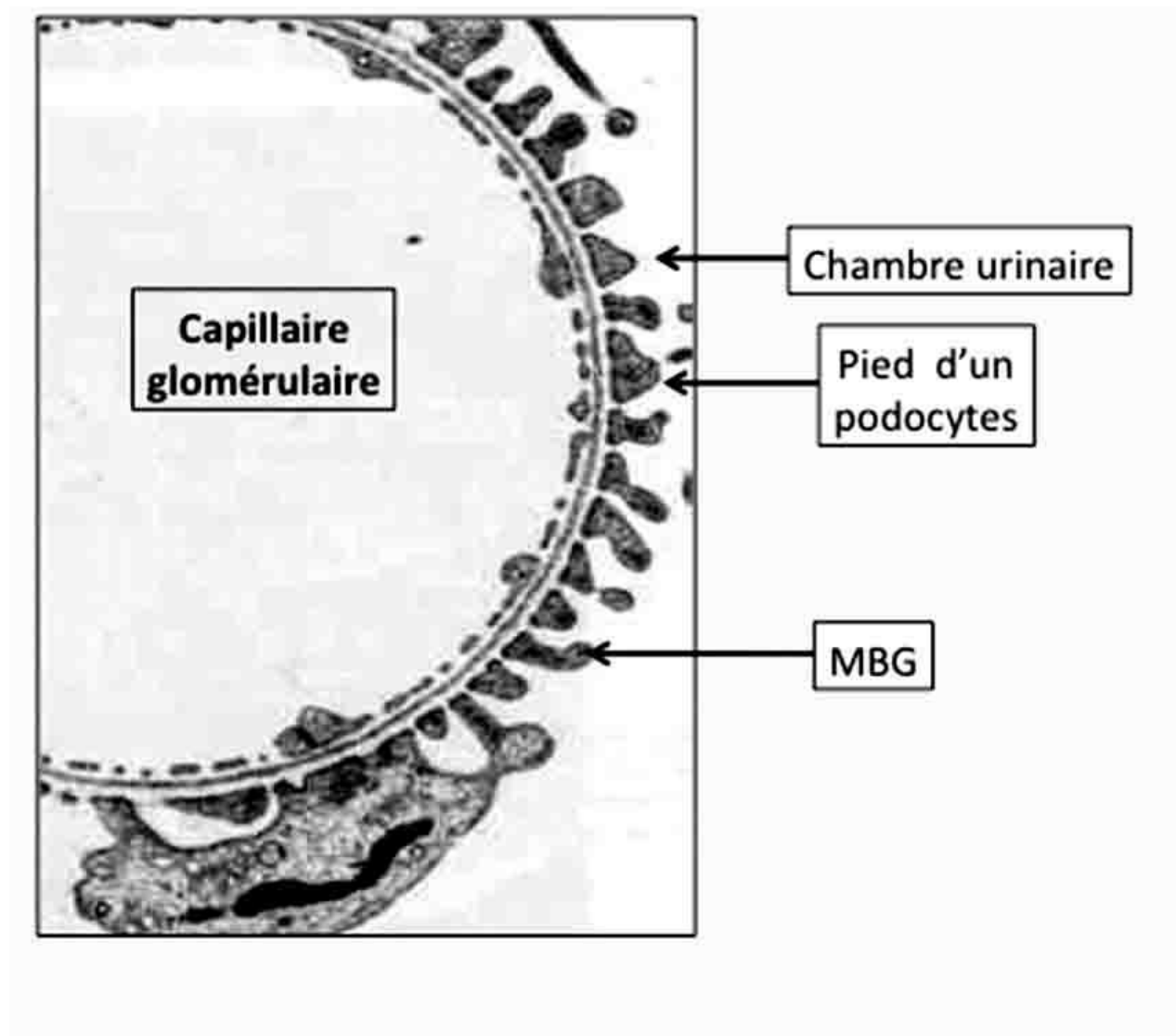


Figure 14: Schématisation d'un glomérule normal au microscope électronique

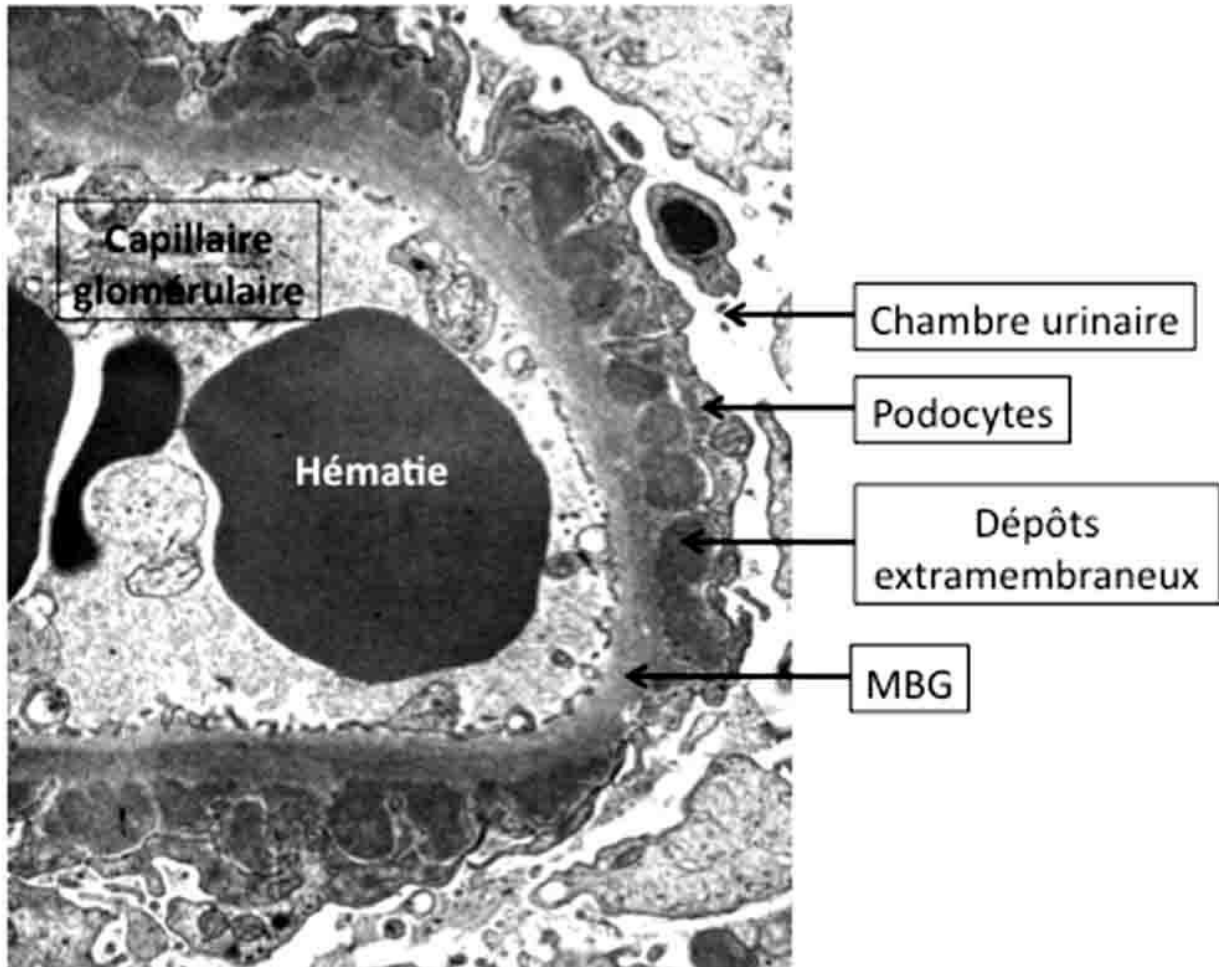


Figure 15 : Section d'un capillaire glomérulaire au cours d'une GEM montrant les dépôts denses aux électrons (correspondant aux dépôts d'IgG) sur le versant externe de la MBG, sous les pieds des podocytes [51]

D. Recherche de la PLA2R dans la biopsie rénale [48]

L'existence de l'antigène PLA2R dans les dépôts extra-membranaires glomérulaires mis en évidence par technique immuno-histochimique permet de poser rétrospectivement le diagnostic de GEM primitive associée à PLA2R chez les patients traités par immunosuppresseurs chez qui les anticorps circulants ne sont plus retrouvables.

Ce test offre par la même occasion la possibilité d'étudier la présence de l'antigène PLA2R dans les reins natifs chez les patients qui vont bénéficier d'une transplantation rénale, ce qui est important pour l'appréciation du risque de récurrence de la maladie sur le greffon.

Il est à signaler que la présence des anticorps anti- PLA2R est très spécifique de la GEM et très suggestive de son caractère primitif.

IV. Traitement

Le traitement de la GEM primitive a pour objectif : [57]

- L’obtention de la rémission du syndrome néphrotique et l’éviction de ses complications par diminution de la protéinurie.
- La réduction du risque de progression vers l’insuffisance rénale chronique.

La décision de commencer un traitement spécifique d’une GEM tient compte des connaissances acquises sur l’histoire naturelle des GEM dites primitives. Ainsi, une rémission spontanée peut survenir dans 6,1 et 32,2 % des cas selon les études, ce qui justifie la non indication d’un traitement immunosuppresseur d’emblée en l’absence de critères de sévérité (voir plus bas). Une étude faite récemment portant sur 328 patients ne prenant pas de traitement immunosuppresseur mais uniquement néphroprotecteur, pour les 2/3 d’entre eux, a montré une rémission spontanée chez 32% des patients après un délai moyen de 14,7 mois (1 à 66 mois) [58].

Par ailleurs, l’incidence de l’insuffisance rénale chronique, compliquant l’évolution d’une GEM primitive, est d’environ 14 % à 5 ans, 35 % à 10 ans et 41 % à 15 ans. Par conséquent, en prenant en considération l’évolution bénigne de la maladie chez certains patients, la mise en route d’un traitement spécifique reposant sur des molécules éventuellement toxiques, est le plus fréquemment envisagée chez des patients ayant des facteurs de risque de progression rapide vers l’insuffisance rénale chronique.

Les objectifs doivent être comparés aux risques associés au traitement.

La balance bénéfice-risque de chaque option thérapeutique n’a pas permis d’avoir un consensus concernant la première ligne thérapeutique surtout en ce qui concerne le traitement immunosuppresseur de la GEM primitive.

1) Traitement initial pendant 6 mois

✓ **IEC ou ARA2** : Pour tous les patients, de façon à réduire au maximum le débit de protéinurie, tout en maintenant des chiffres tensionnels inférieurs à 130/80 mmHg, avec surveillance de la fonction rénale et de la protéinurie [59,60].

✓ **Les diurétiques** : En cas d'œdèmes, le régime désodé à lui seul est insuffisant et l'usage de diurétiques s'avère indispensable. Ils permettent en plus de potentialiser l'effet anti-protéinurique des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone [59,60].

✓ **Les statines** : Un traitement hypo-lipémiant doit être envisagé. L'objectif du traitement est fixé en fonction du risque cardiovasculaire global. L'hypercholestérolémie du syndrome néphrotique répond rarement aux mesures hygiéno-diététique. L'emploi de posologies élevées de statine est associé à une diminution moyenne de 35-40 % de la fraction LDL du cholestérol [59,60].

✓ **Les anticoagulants** : Les complications thrombotiques ont une incidence accrue au cours de la GEM d'où l'indication d'un traitement anticoagulant dès que l'albumine est inférieure à 25g/l, contrairement aux autres glomérulopathies avec syndrome néphrotique. En effet, l'anticoagulation préventive des complications thrombo-emboliques des autres syndromes néphrotiques est initiée devant un taux d'albumine à moins de 20 g/l.

L'emploi des HBPM est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG inférieur à 30ml/mn), dans cette situation, l'héparine non fractionnée peut être utilisée avec relai par les anticoagulants oraux. L'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux est possible mais hors AMM, notamment l'apixaban [59,60].

2) Poursuite du traitement après 6 mois

Après 6 mois, trois groupes de patients sont à définir et pour lesquels seront proposées des protocoles thérapeutiques distincts :

* **Groupe 1** : Faible risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique, inférieur à 5% après 5 ans d'évolution.

Il comprend les patients ayant un DFG >60 ml/min et une protéinurie < 3g/j sur 6 mois d'observation et /ou une albuminémie supérieure à 30 g/l.

* **Groupe 2** : Risque moyen d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique.

Il comprend les patients ayant un DFG > 60ml/min et une protéinurie > 3 g/j et/ou une albuminémie < 30g/l.

* **Groupe 3** :

3A : Patients présentant une dégradation progressive de la fonction rénale ayant un DFG > 30 ml/min.

3B : Patients présentant une IR sévère DFG < 30 ml/min.

Actuellement plusieurs thérapies font l'objet d'études pour le traitement de la GEM chez l'adulte parmi eux :

– **Cyclophosphamide (Endoxan®)** : le plus utilisé dans cette entité, dans le cadre du protocole de Ponticelli modifié (l'ancien étant à base de Chlorambucil). Il est fait d'alternance de cycles mensuels à base de corticoïdes (Bolus de méthylprednisolone à 1g trois jours successifs suivis de prednisone à 0,5 j/kg pendant 27 jours) et du cyclophosphamide oral à la dose de 2,5 mg/kg/j pendant un mois le tout pendant six mois au total.

– **Cyclosporine (Neoral®)** : à la posologie de 3 à 4 mg/kg/j en association avec la prednisone (0,15 mg/kg/j) pour 6 mois au moins, permet l'obtention d'une rémission

complète ou partielle chez 75% des patients traités, mais le taux de rechute à l'arrêt du traitement demeure élevé (50% des cas). La durée totale est difficile à définir, un traitement prolongé à 12 mois avec une diminution progressive des doses chez les répondeurs peut réduire le risque de rechutes.

- **Mycophenolate Mofetil (Cellcept®)** : Sa place dans le traitement de la GEM ne peut être établie. De nos jours le MMF peut être discuté comme traitement de deuxième intention en cas d'inefficacité du traitement de première ligne. La dose optimale et la durée du traitement restent à définir [61,62,63,64,65].

- **ACTH** : Deux essais retrouvent également des résultats encourageant avec un traitement par ACTH mais il s'agit encore une fois de petites séries de moins de 15 patients [66].

- **Rituximab** : Il fait l'objet de notre travail et sera détaillé ci-dessous.

Tableau 2 : l'AMM des thérapies pouvant être utilisées au cours des GEM de l'adulte (Commission de transparence HAS) [5]

TRAITEMENT/UTILISATION	AMM	HORS AMM
Cyclophosphamide ENDOXAN*	+	
Ciclosporine NEORAL*		+
Rituximab MABTHERA*		+
Mycophenolate Mofetil CELLCEPT*		+
ACTH		+

Le tableau suivant résume les principaux effets indésirables : [5]

Tableau 3 : Principaux effets indésirables de chaque molécule.

	Corticothérapie	Cyclophosphamide	Ciclosporine	Mycophénolate Mofétil
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ulcère gastro duodéal ✓ Nécrose aseptique des têtes fémorales ✓ Ostéoporose ✓ Diabète ✓ Psychose dépression ✓ Infection ✓ Myopathie ✓ Cataracte 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Leucopénie réversible à l'arrêt du traitement ✓ Cystite hémorragique ✓ Gonado-toxicité : l'utilisation du Cyclophosphamide chez l'adulte jeune doit faire proposer une cryopréservation du sperme ✓ Néoplasie (risque éventuel pour une dose cumulative totale au dessus de 200 mg/kg). ✓ Chez la femme en âge de procréer, en cas d'utilisation du cyclophosphamide, une contraception efficace est nécessaire, mettant les ovaires au repos, avec en particulier le chloremadinone (1 cp/j en continu) ou les analogues de la LHRH (triptoréline-Décapeptyl®) (hors AMN). Il est souhaitable de réaliser une cryopréservation de sperme chez l'homme ou d'ovaire/ovocytes chez la femme en âge de procréer (ou des embryons pour les couples) avant de débiter le traitement. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hypertrophie gingivale ✓ Tremblement ✓ Hypertrichose ✓ Néphro-toxicité éventuelle au-delà de 24 mois de traitement ininterrompu. L'apparition d'une insuffisance rénale impose l'arrêt de la ciclosporine. Une biopsie rénale peut être utile pour clarifier son mécanisme. L'arrêt doit être transitoire s'il survient dans le cadre d'une insuffisance rénale fonctionnelle ou définitif s'il correspond à une néphro-toxicité chronique de l'anti-calcineurine 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diarrhées ✓ Infections opportunistes ✓ Malformations fœtales (en particulier de l'oreille) en cas de prise pendant la grossesse

3) Traitement anti CD20

A ce jour, de nombreuses études ont été réalisées afin de définir la place du Rituximab dans le traitement de la GEM primitive.

A. Physiopathologie :

Le CD20, marqueur très spécifique des lymphocytes B (LB), est exprimé majoritairement à la surface des lymphocytes pré-B et des LB matures. Néanmoins, il n'est pas retrouvé à la surface des souches hématopoïétiques, des cellules pro-B ni des plasmocytes excepté pour une petite partie ou dans des situations pathologiques (telles que pour certains plasmocytes myélomateux). Effectivement, à peu près de 22,3% des plasmocytes de donneurs sains peuvent exprimer des quantités variables de CD20. Ce pool lymphocytaire pourrait correspondre à des plasmocytes moins matures de type plasmoblastes qui ont une capacité particulière de synthétiser des IgM (figure 15). [67]

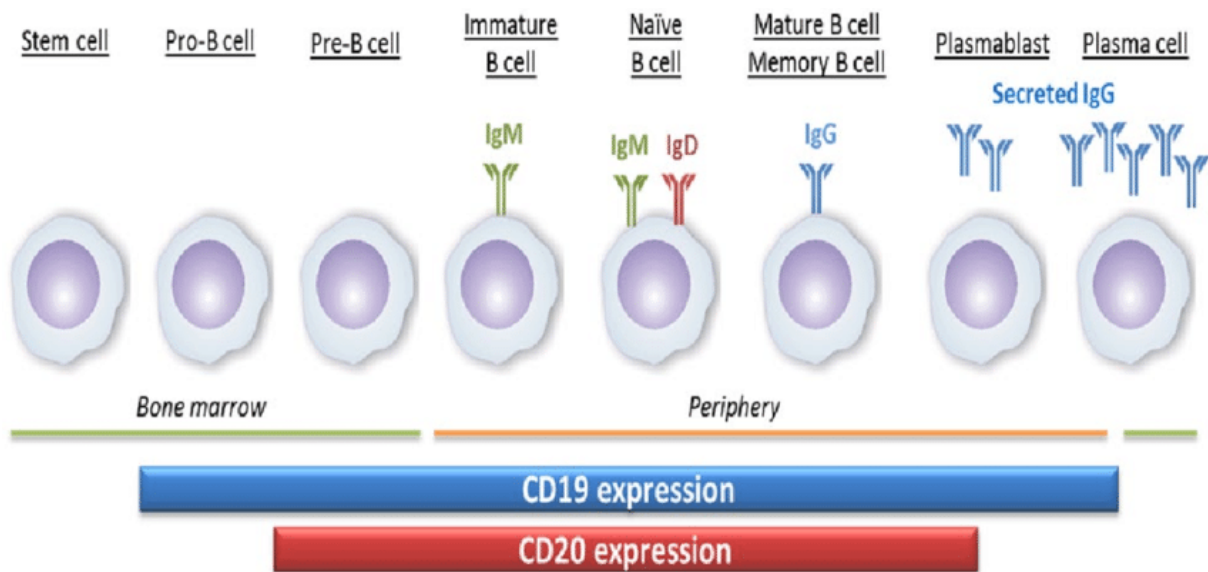


Figure 16 : Expression du CD19 et CD20 dans les différents stades de maturation du globule blanc

Chez l'être humain, son expression à la surface des LB mémoire reste un sujet de controverse, mais il est possible qu'au moins une partie d'entre eux exprime le CD20. Il est également exprimé pour une faible quantité de LT (25%).

Exprimé suffisamment à la surface cellulaire, le CD20 n'est pas sécrété ni libéré dans le sang par protéolyse membranaire.

Une fois lié avec un anti-CD20, le composé CD20/antiCD20 est parfois internalisé, n'entraînant pas cependant sa disparition définitive (figure 16). Il a été démontré récemment que la fixation du RITUXIMAB peut entraîner une disparition réversible du CD20 membranaire. Cependant, ce phénomène n'a été observé qu'in vitro et reste à confirmer in vivo [68,69].

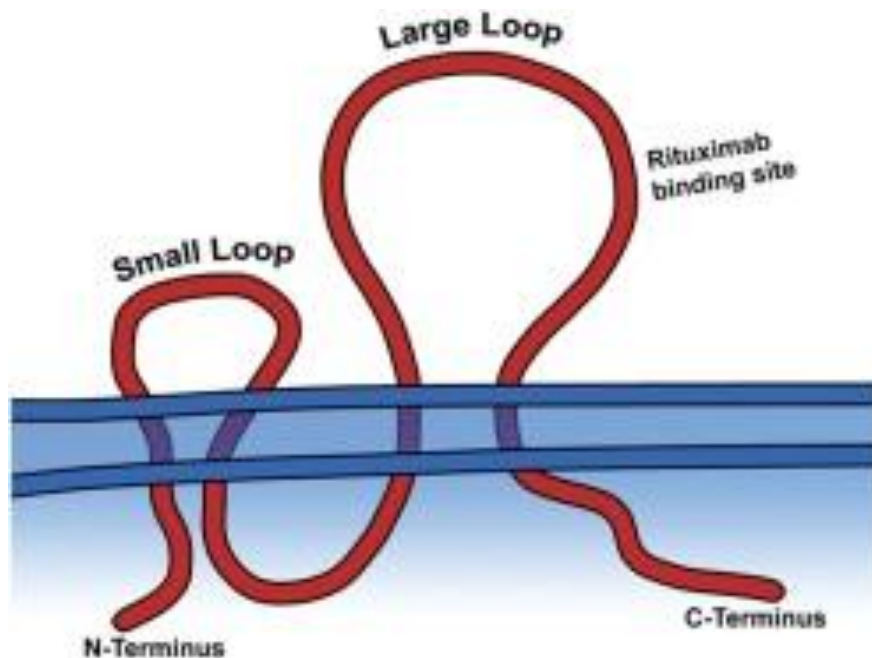


Figure 17 : Le CD20 membranaire cible du Rituximab

Le CD20 est un marqueur présent sur les LB et non sur les cellules souches et la grande majorité des plasmocytes, ce qui permet de maintenir un taux d'Immunoglobulines relativement invariable et d'éviter éventuellement certaines infections. L'anti-CD20

(RITUXIMAB) contrairement l'ALEMTUZUMAB (LEMTRADA®), n'est ni un immunosuppresseur T et ni un neutropéniant. Ce dernier est un anticorps monoclonal humanisé, spécifique du récepteur CD52 présent à la surface de presque tous les lymphocytes B et T, ainsi que monocytes, thymocytes et macrophages. [3]

Plusieurs anticorps monoclonaux thérapeutiques anti-CD20 supplémentaires ont été générés depuis l'avènement du Rituximab. Chacun comporte des modifications de « nouvelle génération »: un épitope de liaison alternatif, une humanisation supplémentaire, une glycosylation modifiée ou une autre combinaison de modifications (figure 17).

Deux ont déjà été approuvés par la FDA, l'Ofatumumab et l'Obinutuzumab, tandis que de nombreux autres sont à différentes phases de développement des anticorps monoclonaux anti-CD20 de type I et de type II. Les anticorps monoclonaux de type I transloquent le CD20 vers des radeaux lipidiques, activent préférentiellement la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), ont une faible adhésion homotypique et une induction d'apoptose dépendante de la caspase. D'autre part, les anticorps monoclonaux de type II ne réorganisent pas le CD20 en radeaux lipidiques, ont une plus grande affinité pour la mort induite par l'ADCC et induits indépendamment de la caspase par un mécanisme à médiation par les lysosomes. [70]

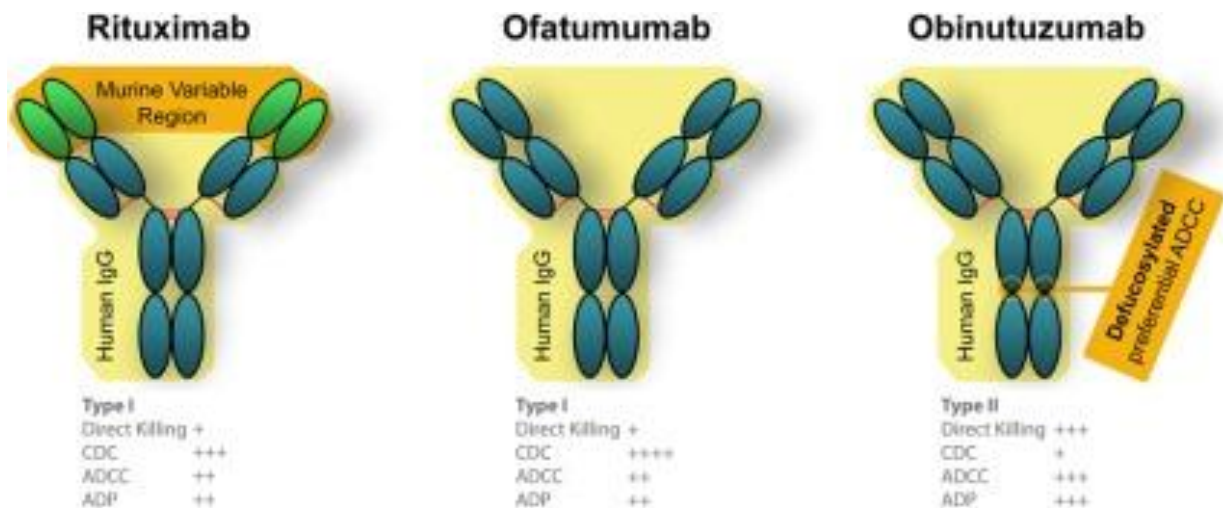


Figure 18 : Les principales molécules anti CD20

Ci –dessous un tableau résumant les principales molécules anti CD20, leurs effets comparés au Rituximab ainsi que leurs indications.

Tableau 4 : les principales molécules anti CD20, leurs effets comparés au Rituximab ainsi que leurs indications.

Génération	Format	Médicament	Traits	Indications approuvées par la FDA
1ère Génération	Murin - chimérique humain	Rituximab	L'immunogénicité est due à la nature chimérique	Lymphome non Hogkinien, Leucémie Lymphoïde chronique, Polyarthrite Rhumatoïde, Granulomatose avec poly angéite (Maladie Wegener), Poly angéite Microscopique
2ème Generation	Humanisé	Ocrelizumab	Se lie à une région épitopique se chevauchant avec le Rituximab. Affinité de liaison plus importante. ADCC majorée et moins de CDC par rapport au Rituximab [71] [72]	Sclérose en plaques
		Veltuzumab	Les régions déterminant la complémentarité (CDR) sont similaires au Rituximab. Avidité de liaison et effet sur CDC plus importants que le Rituximab [71]	PTI et pemphigus
	100% humain	Obinutuzumab	Se lie à un épitope sur le CD20 qui se chevauche partiellement avec celui du RTX. ADCC plus forte que le Rituximab. Contrairement au Rituximab, l'Obinutuzumab ne stabilise pas le CD20 sous forme de radeaux lipidiques et donc a moins de CDC. Plus efficace pour l'apoptose directe des cellules B [73]	Avec Chlorambucil pour LLC non traitée préalablement.
		Ofatumumab	Se lie à un épitope différent de celui reconnu par le RTX, Ocrelizumab, Veltuzumab, and Obinutuzumab. CDC et apoptose plus importants que le Rituximab [74]	LCC réfractaire ou intolérance au traitement conventionnel

B. Le Rituximab :

a) Histoire :

Alors que le concept général des immunothérapies existe depuis plus d'un siècle, des thérapies par anticorps efficaces n'étaient pas réalisables avant la capacité de générer des anticorps monoclonaux en utilisant des lignées cellulaires en croissance continue (figure 4).

En 1975, **Köhler** et **Milstein** ont généré les premières lignées cellulaires d'hybridomes capables de produire des anticorps monoclonaux en immunisant des souris contre des globules rouges de mouton, puis en isolant des lymphocytes B à partir de rates murines et en fusionnant ultérieurement ces cellules avec une lignée cellulaire de myélome [75]. Le potentiel médical et industriel de leur réalisation a été rapidement réalisé et rapidement devenu une industrie biotechnologique en plein essor. [76]

En raison à la fois de son succès et prix relativement élevés, il est resté le traitement anticancéreux le plus rentable jusqu'en 2016. [77]

À l'heure actuelle, l'arsenal thérapeutique a déjà été enrichi de nouveaux médicaments. Les traitements anti CD20 (Ofatumumab, Obinutuzumab et Ocrélizumab) sont désormais disponibles. Ils induisent une prolongation de déplétion en lymphocytes B avec un très faible risque d'immunisation [78]. Ceux-ci sont actuellement principalement indiqués chez les patients ayant développé une maladie sérique avec le Rituximab et chez ceux avec un syndrome néphrotique réfractaire [3,79].

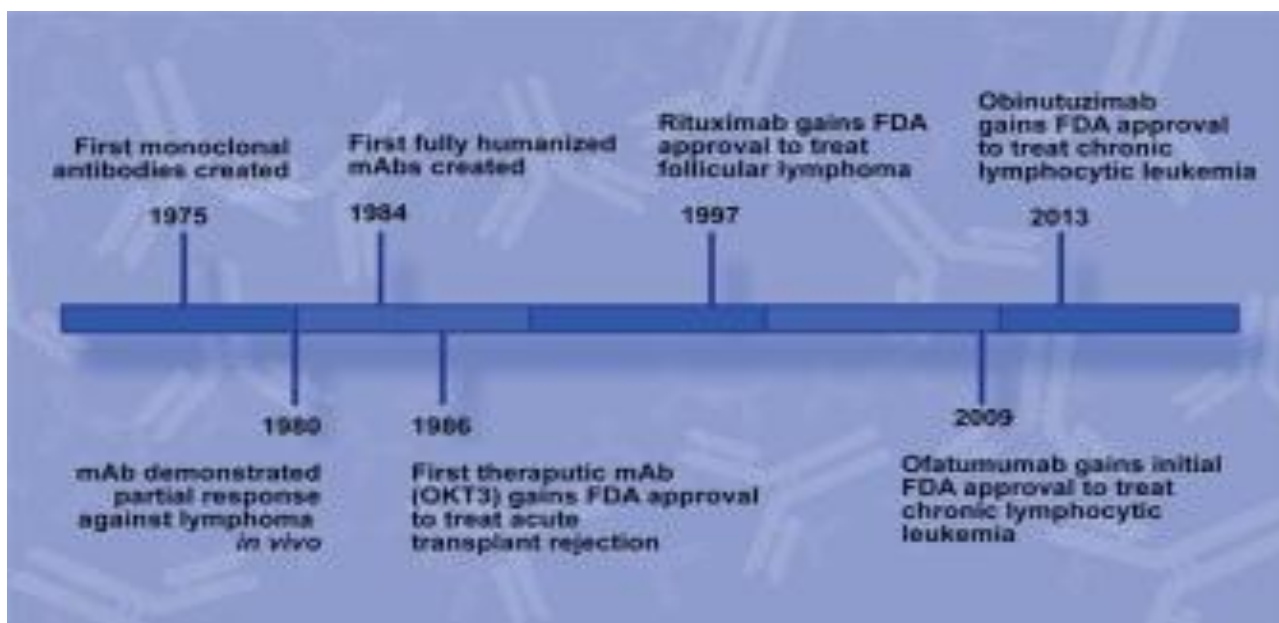


Figure 19 : Chronologie de l'évolution des traitements anti CD20

b) Mécanisme d'action :

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique spécifique pour le CD 20 humain. Cet anticorps est formé des régions variables d'un anticorps murin anti-CD20 fusionné avec des fragments constants d'une chaîne lourde humaine IgG-1 associé à, une chaîne légère Kappa. La portion Fc de l'IgG humaine a été sélectionnée pour sa capacité à fixer le complément et entraîner une cytotoxicité de type ADCC (Antibody Dependant Cell Mediated Cytotoxicity). [80,81]

Schématiquement, il existe trois mécanismes permettant de détruire les LB :

- L'apoptose.
- La cytotoxicité complément-dépendante ou CDC.
- La cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante ou ADCC.

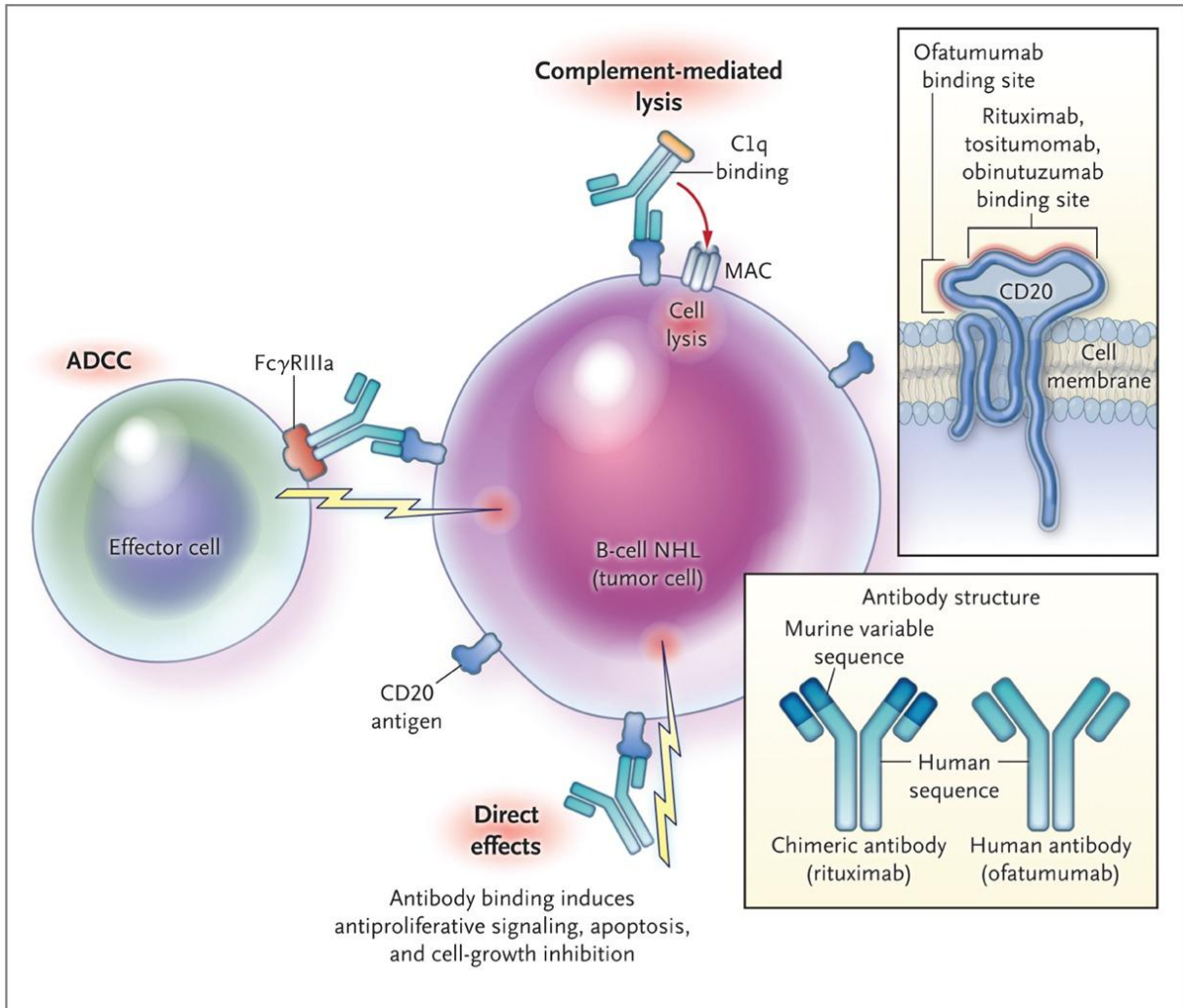


Figure 20 : Mécanisme d'action des traitements anti CD20

c) Principales indications du Rituximab chez l'adulte : [77, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87]

Tableau 5 : Principales indications du Rituximab chez l'adulte.

Domaine d'utilisation	Pathologie	Indication
Néphrologie	1-Glomérulonéphrites à anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). 2-Glomérulonéphrites lupique. 3-Glomérulonéphrites extra-membraneuses.	Il est recommandé d'utiliser le RTX en première intention seulement pour remplacer le traitement standard à la CYC lorsque cette molécule ne peut être utilisée. En outre il est recommandé d'utiliser le RTX plutôt que la CYC pour traiter la maladie récidivante lorsqu'un traitement d'induction de la rémission à base de CYC a déjà été tenté sans succès.
	4-Rejet humoral après greffe rénal.	Le RTX est recommandé en association au traitement classique comprenant des bolus de corticoïdes, des échanges plasmatiques et des immunoglobulines intraveineuses.
Rhumatologie	La Polyarthrite Rhumatoïde	Le RTX est associé au méthotrexate dans les formes actives, sévères, chez les patients adultes qui ont une réponse inadaptée ou des effets indésirables majeurs aux traitements de fond, dont au moins un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Il a été démontré que le RTX, en association au méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.
Hématologie, oncologie et médecine interne	1-Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)	Le RTX associé à une chimiothérapie pour le traitement des adultes présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités a été retenu. L'indication en traitement d'entretien du RTX chez les patients adultes présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction a été retenue.
	2-Leucémie lymphoïde chronique	Le RTX associé à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de LLC, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires.
Dermatologie	Pemphigus vulgaris	Traitement des patients atteints de pemphigus vulgaris (PV) modéré à sévère
Neurologie	1-Sclérose en plaque	RTX utilisé en association à d'autres anticorps monoclonaux.
	2-Neuromyéélite optique (Syndrome de Devic)	RTX peut être recommandé en 1ere intention.
	3-Myasthénie grave	RTX utilisé en cas de résistance aux autres immunosuppresseurs ou en cas de symptomatologie grave.

d) Contre-Indication & Interaction médicamenteuse du Rituximab : [88]

- ✓ Les réactions anaphylactiques aux protéines murines ou de cellules ovariennes d'Hamster chinois ou à tout constituant du produit ainsi que l'hypersensibilité type I.
- ✓ Infections sévères évolutives, chroniques ou récidivantes.
- ✓ Antécédents de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ou LEMP active.
- ✓ Immunosuppression sévère.
- ✓ Insuffisance cardiaque NYHA IV.
- ✓ Grossesse: Les données sur l'innocuité du RTX durant la grossesse sont limitées. Le principal risque associé au RTX pendant la grossesse est une augmentation du risque d'infection secondaire à l'immunosuppression pour le nouveau-né. Il est recommandé de recourir à une contraception pendant le traitement et jusqu'à 12 mois après la fin des perfusions.
- ✓ Les vaccins vivant atténués durant et quelques mois après le traitement.
- ✓ L'utilisation de plasmaphérèses (PLEX) en concomitance avec un traitement de RTX doit se faire avec prudence, les aphérèses élimineront le RTX administré. Il est donc recommandé de faire la dernière PLEX avant d'administrer le RTX et de reprendre la PLEX quelques jours plus tard, si possible.

e) Effets indésirables :

Il existe très peu d'études comparant le RTX aux autres immunosuppresseurs actuellement utilisés dans le traitement de la GEM primitive. L'étude de Van den Brand réalisée en 2017 a analysé principalement l'innocuité du RTX comparativement aux CSS administrés en alternance avec la CYC *per os* (PO) à 203 patients recevant le RTX en 1re ou en 2e ligne [89]. Les résultats d'efficacité analysés dans cette étude (à 40 mois) ne montrent

aucune différence en termes de rémission complète entre les 2 groupes avec respectivement 40,3 % pour le RTX et 41,5 % pour CSS-CYC ($p = 0,95$). Néanmoins, une différence statistiquement notable en faveur de la combinaison CSS-CYC a été observée pour les rémissions partielles (70,6 % vs 94,8 %; $p = 0,01$). Toutefois, un taux aussi élevé de rémissions partielles est discutable. Le RTX comparativement à la combinaison CSS-CYC. C'est à dire, à environ 5 ans, il y avait près de 4 fois moins d'effets indésirables avec le RTX qu'avec la combinaison CSS-CYC. Cependant, les doses de CYC administrées étaient plus élevées que celles recommandées dans les lignes directrices actuelles. En résumé, cette étude laisse supposer que le RTX est un traitement aussi efficace que la combinaison CYC-CSS et potentiellement moins toxique. [89]

Tableau 6 : Comparaison des effets indésirables du Rituximab d'un côté et du Cyclophosphamide associé aux corticoïdes de l'autre côté. [89]

(RTX vs CSS+CYC)	EI non sérieux	EI sérieux non fatal	EI sérieux fatal
RTX	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Réactions transitoires à l'infusion (28/52) ✓ Hyperglycémie ✓ Evénements cardiovasculaires mineurs ✓ Infections mineures 	Aucun considéré lié au TRT (cardiovasculaire, cancer)	✓ 0 mort reliée
CSS+CYC	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Myélotoxicité (59/127) ✓ Infection (37/127) ✓ Hypoglycémie (10/127) 	Possiblement lié au TRT : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cancers solides et du sang ✓ Ostéonécrose ✓ Cystite hémorragique ✓ Uro-sepsis 23/37 	5 morts reliées : <ul style="list-style-type: none"> ✓ 3 sepsis /an Respiratoire ✓ 1 cancer poumons ✓ 1 cancer de la Vessie
Répartition des effets indésirables	<div style="text-align: center;"> <h3>EFFETS INDESIRABLES</h3> <ul style="list-style-type: none"> RTX effets sérieux RTX effets non sérieux CSS+CPC effets sérieux CSS+CPC effets non sérieux </div>		
Incidence cumulative du 1^{er} EI	35,5 % vs 69,0 % ($p < 0,001$) / HR : 0,27 (IC95% 0,16-0,44).		

4) Concentration des AC anti-PLA2R

La concentration des AC anti-PLA2R semble être associée à la réponse au traitement et précocement prédictive de rechutes de la GEM [90].

Judicieux semble-t-il de proposer une mesure des AC anti-PLA2R à 3 et 6 mois de traitement néphroprotecteur dans une GEM primitive présentant des AC anti-PLA2R positifs initialement. [90]

Comme il semble raisonnable de proposer une mesure régulière et progressivement espacée des AC anti-PLA2R au cours des 2 premières années de suivi d'une GEM primitive présentant des AC anti-PLA2R positifs initialement et ayant nécessité l'instauration d'un traitement immunosuppresseur [18].

Un taux d'AC élevé s'avère être vraisemblablement un facteur de pronostic péjoratif et l'élévation du taux d'AC serait le reflet de l'activité immunologique de la maladie [59,60].

En effet **Beck** a été le premier à constater la corrélation entre taux d'AC Anti PLA2R et la réponse au traitement par Rituximab [75].

Ainsi, dans les études examinées, Beck a rapporté une relation entre le taux de ces anticorps et deux résultats, soit la protéinurie et le succès thérapeutique, pour des patients traités avec le Rituximab [75]. Le taux d'AC anti-PLA2R serait potentiellement un marqueur plus précoce de réponse au traitement que la protéinurie sur 24 heures. Il existe également dans cette étude une différence statistiquement significative dans la réponse clinique entre les patients qui avaient un titre d'anticorps anti-PLA2R négatif à 12 mois par rapport à ceux ayant toujours un titre positif (RC+RP : respectivement 59 % vs 0 %; $p = 0,012$). Cette différence s'est maintenue à 24 mois. Aucune relation n'a été établie entre les différents régimes posologiques étudiés par **Fervenza** et la diminution du titre d'anticorps anti-PLA2R. Dans sa seconde étude de 2015, **Ruggenti** a lui aussi analysé les titres d'anticorps anti-PLA2R [91]. Parmi les patients dont le titre d'anticorps avait diminué en delà de 14 RU/mL à 6 mois, 89 % sont entrés en rémission partielle ou complète comparativement à uniquement 11 % de ceux qui avaient un titre supérieur. La diminution du titre précédait le succès

thérapeutique de 2,66 mois. De plus, les titres inférieurs d'anticorps au départ prédisaient de façon statistiquement significative la réponse au RTX ($p = 0,001$) et leur réapparition était associée à la survenue d'une rechute ($p = 0,01$).

5) Place du RTX dans le traitement

La littérature actuelle est presque exclusivement composée d'études observationnelles ne comptant que quelques dizaines de patients chacune. Cette méthodologie entraîne plusieurs biais et rend difficile l'évaluation de la place que pourrait avoir le RTX pour le traitement de cette pathologie. En effet, le taux non négligeable de rémissions spontanées, soit environ 32 % des patients à 14 mois, pouvant survenir sans traitement immunosuppresseur dans les cas de GEM primitive, ainsi que l'absence d'un groupe contrôle affaiblissent la solidité de la relation pouvant être établie entre l'administration de RTX, et les résultats des réponses thérapeutiques. Notons que les définitions de rémissions partielles (RP) et complètes (RC) n'étaient pas uniformes entre les études, mais consistaient généralement en une diminution de la protéinurie sur 24 heures à moins de 0,3 à 1 g pour la rémission complète et à une valeur inférieure à 3 à 3,5 g ou encore en une baisse d'au moins 50 % de la valeur initiale pour la rémission partielle.

Généralement, la population des études représentait bien celle qui est atteinte de GEM primitive, une biopsie rénale récente faisait presque toujours partie des critères d'inclusion pour confirmer le diagnostic et dans l'ensemble, les patients étaient sous traitement conservateur pendant quelques mois (en moyenne 6 mois) pour diminuer la possibilité de rémissions spontanées. Une des limites touchant la comparaison des différentes études est l'emploi de schémas posologiques de RTX variables d'une étude à l'autre. En addition, les patients pouvaient bénéficier du RTX en première intention ou lors de non réponse avec les autres immunosuppresseurs et être malgré cela inclus dans les mêmes groupes d'analyse de ces études.

Nombreuses sont les études qui ont évalué l'efficacité du RTX en premier lieu de traitement pour les patients récemment diagnostiqués de GEM primitive, dont une seule étude à répartition aléatoire contrôlée a évalué ce traitement. Celle-ci menée auprès de 75 sujets

avait pour but de déterminer l'efficacité de 2 doses de RTX à 375 mg/m² IV à raison d'une dose par semaine après une période de 6 mois de traitement conservateur. Le groupe RTX était confronté à un groupe placebo qui était sous traitement conservateur, ce qui facilitait la reconnaissance de l'influence du traitement immunosuppresseur par rapport à la survenue des rémissions spontanées. À 6 mois, aucune différence statistiquement notable n'a pu être démontrée entre les 2 groupes en terme de réussite thérapeutique (RC + RP; RTX : 31,5 % vs placebo : 21,1 %; p = 0,21). En effet, en regardant d'autres marqueurs de réponse plus précoces, tels qu'un composite formé de la diminution de la protéinurie et de l'augmentation de l'albumine sérique, une proportion de patients significativement plus grande semblait répondre dans le groupe RTX (40,5 % vs 13,2 %; p < 0,01). En outre, pour les patients présentant initialement un titre d'anticorps anti-PLA2R positif, le RTX amène une déplétion totale du titre des anticorps à partir du troisième mois qui suit le traitement, laquelle est statistiquement significative par rapport au groupe placebo (50 % vs 12 %; p = 0,004). Une prolongation de l'étude a eu lieu. Les patients étaient suivis tant qu'aucune modification au traitement initial n'était effectuée. Une différence statistiquement significative en faveur du RTX a été observée sur une durée de suivi médiane de 17 mois (RC + RP : 64,9 % vs 34,2 %; p < 0,01). [92]

Cela atteste que la durée de 6 mois initiale était potentiellement trop courte, puisque le temps médian avant la rémission dans les 2 groupes était de 7 mois.

Les protocoles thérapeutiques utilisés restent non codifiés aussi, soit dose élevée de Rituximab 1g à j1 et j15 soit 375 mg/m²/semaine en deux perfusions hebdomadaires et aussi une réinjection au sixième mois à dose fixe de 1g est proposée si le taux des CD 19 est supérieur à 50/mm³ ou en cas de rémission partielle.

Une étude cohorte a été menée par Müller-Deile qui a comparé le protocole Ponticelli, Cattran se basant respectivement sur le Cyclophosphamide et la ciclosporine. Cette étude présente également un protocole à base de RTX seul et un de sauvetage (n = 10) à base de RTX, d'immunoglobulines et d'échanges plasmatiques qui semble démontrer une certaine efficacité dans une population où les autres traitements mentionnés ci-dessus ont échoué. [88]
Ci-dessous les principes du traitement de la GEM primitive :

Tableau 7 : Les principes de traitement de la GEM primitive.

	TRAITEMENT	
Groupe1* :	Poursuivre le traitement par IEC ou ARA2 . Réévaluation de la stratégie thérapeutique tous les 3 mois en cas d'évolution vers le groupe 2 ou 3 et dans le cas d'aggravation ultérieure.	
Groupe2 **: :	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La stratégie thérapeutique suggérée par Ponticelli, chez des patients dont l'âge est inférieur à 75 ans, se base sur l'alternance de cycles mensuels d'une corticothérapie (perfusions intraveineuses de méthylprednisolone, 1 g/j pendant trois jours successifs, puis prednisone 0,5 mg/kg/j per os pendant 27 jours) et d'un agent alkylant per os [chlorambucil (0,2 mg/kg/j) ou cyclophosphamide (2,5 mg/kg/j)] pour une durée de 6 mois [66] ➤ Cependant une alternative au traitement combinant agent alkylant et corticothérapie comporte un traitement combinant ciclosporine à la posologie de 3 à 4 mg/kg/j et prednisone (0,15 mg/kg/j) pour une durée d'au moins 6 mois. ➤ Rituximab 375 mg/m² IV avec une dose pouvant être répétée si les CD19+ sont supérieurs ou égaux à 5 cellules/mm³ dans la semaine suivant l'administration de la 1^{ère} dose. 	
Groupe3*** :	3A	Outre la mise en route du traitement symptomatique, un traitement immunosuppresseur en associant en alternance du cyclophosphamide (1,5 mg/kg/j) à une corticothérapie comme décrit dans le groupe 2 pourra être proposé. Une surveillance hématologique hebdomadaire sera effectuée avec adaptation posologique potentielle, la toxicité du cyclophosphamide étant plus sévère en cas d'IRC. Des études portant sur des faibles effectifs suggèrent chez ces patients que la ciclosporine joue un rôle bénéfique mais que le risque de néphrotoxicité pourra alors être augmenté. Le Rituximab peut également être envisagé chez ces patients compte tenu de sa bonne tolérance.
	3B	Aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance des traitements immunosuppresseurs. La prescription d'un traitement immunosuppresseur peut se discuter au cas par cas.

Cependant une nouvelle stratification du risque des patients atteints de GEM primitive ressort des dernières recommandations du KDIGO 2021:

Tableau 8 : Critères cliniques d'évaluation du risque de perte progressive de la fonction rénale [47].

Critères	Valeurs	Remarques
Validé et cliniquement pertinent		
Créatinine sérique	1.5mg/dl	Le score de risque de Toronto combine ces trois paramètres : Le score de risque indique la probabilité (%) de progression vers l'IR. Nécessite un suivi de 12 à 24 mois.
Variation du DFG	>20% de diminution en moins de 24mois	
Protéinurie	>8g/j pendant plus de 6mois	
Variation de la protéinurie	>50% de diminution en 12mois	Forte probabilité de rémission.
Excrétion urinaire α 1M	50 μ g/min	Le β 2M urinaire ne peut pas être mesuré si le pH urinaire est <6. α 1M plus facile à utiliser en pratique clinique. La précision augmente avec la mesure répétée après 6-12 mois.
Excrétion urinaire β 2M	1 μ g/min	
Ig G urinaire	250mg/j	Moins précis que les protéines de bas poids moléculaire.
Non validé, cliniquement utile		
Albumine sérique	Pas précisément défini : < 20g/l par le vert de bromocrésol ou dosage immunométrique	Grand biais entre les différents dosages d'albumine : Valeurs non validées.
Taux de PLA2R sérique	Pas précisément défini : >150RU/ml	Facteur pronostique.

Tableau 9 : Stratification du risque d'évolution vers l'IR des patients atteints d'une néphropathie membraneuse [53]

Risque/Catégorie	Définition	Remarque
Risque bas	DFG normal, Protéinurie < 3.5 g/ j et Albumine > 30 g/l.	Pas de progression néphrotique.
	DFG normal, diminution de la protéinurie > 50 % 6-12 mois.	Peu susceptible de progresser. Forte probabilité de rémission.
Risque modéré	DFG normal, protéinurie > 4 g/j pendant > 6 mois ou diminution de la protéinurie < 50 % en 6 mois. Ne remplit pas les critères du risque élevé.	Probabilité de rémission spontanée ~ 40 %
Risque élevé	Créatinine < 1,5 mg/dl, protéinurie > 4 g/jour pendant > 6 mois ou diminution de la protéinurie < 50 % dans 6 mois ET au moins un des suivants : Toronto score de risque > 80 % ou protéinurie > 8 g/j pendant > 6 mois ou DFG < cinquième percentile (ajusté en fonction de l'âge) ou taux d'anticorps PLA2R > 50 RU/ml ou α 1M urinaire > 40 g/min ou β 2M urinaire > 1 g/min; ou IgG urinaire > 250 mg/jour.	Utilisation préférée de la créatinine sérique par rapport au DFG. Lors de l'utilisation du DFG, tenir compte de l'âge de la diminution du DFG. Le score de risque de Toronto combine protéinurie, modification du DFG et du risque (%) de progression. Les niveaux d'anticorps PLA2R doivent être validés.
Risque très élevé	Créatinine > 1,5 mg/dl ou diminution du DFG > 20 % attribuée à la GEM ou un syndrome néphrotique sévère ET anticorps à haut risque PLA2R > 150 RU/ml.	Syndrome néphrotique sévère ou œdème, dyspnée par épanchement pleural ou albumine sérique < 15 g/l ou Anticorps anti-PLA2R > 150 RU/ml : faible taux de réponse en utilisant le Rituximab à dose standard.

De là découle de nouvelles recommandations à propos des traitements des GEM en fonction de la stratification de risque [47] :

GEM



Evaluation du risque



Risque bas	Risque modéré	Risque élevé	Risque très élevé
↓	↓	↓	↓
Attendre et surveiller	Attendre et surveiller	Rituximab	Cyclop+
	Rituximab	CNI+Rituximab	Predniso
	CNI (± Rituximab)	Cyclophosphamide+	
		Prednisolone	

Étant donné que le profil de risque changera au cours de la période de suivi, le risque doit être réévalué régulièrement. Le traitement immunosuppresseur ne doit pas être utilisé chez les patients à faible risque. En revanche, les patients à très haut risque devraient recevoir le traitement le plus efficace, le plus rapidement possible mais aussi le traitement par Cyclophosphamide et prednisone. Différentes options de traitement peuvent être envisagées chez les patients à risque modéré et élevé, guidées par le patient et la préférence du médecin, les effets indésirables attendus, le remboursement du traitement et d'autres facteurs.

Bien que la monothérapie par un inhibiteur de la calcineurine (CNI) soit probablement moins efficace, il s'agit d'une option chez les patients à risque modéré de progression. Les CNI raccourcissent la période de protéinurie et peuvent être utilisés dans un régime associé au Rituximab [47].

6) Discussion des résultats de notre travail

Ce travail rapporte l'expérience de service de Néphrologie de l'hôpital militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat concernant l'utilisation du Rituximab dans la GEM primitive.

Cette dernière a connue d'innombrables avancées physiopathologiques et thérapeutiques durant la dernière décennie ayant inclus les anticorps anti CD 20 dans l'arsenal thérapeutique.

La première utilisation dans notre service remonte à l'année 2019, année à partir de laquelle nous avons commencé le travail ce qui explique le petit effectif de notre série ainsi que le suivi court pour les derniers cas.

Le profil des patient, rejoint la littérature, des adulte jeunes avec une prédominance masculine 3 hommes pour deux femmes, d'âge moyen aux alentours de 41 ans.

Le Rituximab a été initié comme protocole de première ligne thérapeutique (après une période d'observation de six mois minimum) pour quatre patients alors qu'un patient l'a reçu en deuxième lignée après avoir eu deux protocoles de Ponticelli modifié.

Tous les patients avaient un syndrome néphrotique profond sans complication majeure notamment thrombo-embolique et sans insuffisance rénale.

Le protocole utilisé était fait de deux perfusions de 1g chacune à 15 jours d'intervalle, soit deux doses, sans incidents lors des perfusions.

Au suivi, tous les patients avaient obtenu une rémission du syndrome néphrotique, complète chez un seul cas et partielle et maintenue au-delà de la première année pour les quatre autres cas, sauf les deux derniers pour qui le suivi ne dépasse pas les six mois.

Ces résultats sont concordants avec les études menées par **Dahan K, Debiec H, Plaisier.**

En effet, la rémission du syndrome néphrotique est rapportée au-delà des six premiers mois voire à 12 mois après le début du traitement ce qui doit inciter les médecins traitants à patienter avant d'envisager un changement de protocole surtout si le syndrome néphrotique était profond initialement.

Tableau 10 : Rémission obtenue post RTX chez les 5 patients.

Cas/ Type de rémission	Partielle	Complète	Durée de suivi	Rémission aux dernières nouvelles
Cas 1	-	3 ^{ème} mois.	24 mois	Maintenue
Cas 2	6 ^{ème} mois.	-	12 mois	Maintenue
Cas 3	6 ^{ème} mois.	-	24 mois	Maintenue
Cas 4	6 ^{ème} mois.	-	6 mois	Maintenue
Cas 5	6 ^{ème} mois.	-	6 mois	Maintenue

L'étude de **Fiorentino** en 2016 et de **Dahan** de 2017 confirme également la relation entre les AC anti-PLA2R et la réponse clinique mise en lumière par l'étude de **Ruggenti** [92,93]. Ainsi, le dosage des AC anti-PLA2R est un marqueur important pour prédire la réponse clinique avant le début du RTX, mais également comme marqueur de suivi précoce de la rémission et des rechutes.

Dans notre travail, Deux patients des cinq cas étudiés présentaient un taux d'AC anti PLA2R positif. Et sur les 2 patients un seul a présenté une diminution du taux d'AC anti PLA2R à 1mois après le début de la 1^{ère} cure de RTX (1g J1 et J15) soutenu jusqu'au 24^{ème} mois.

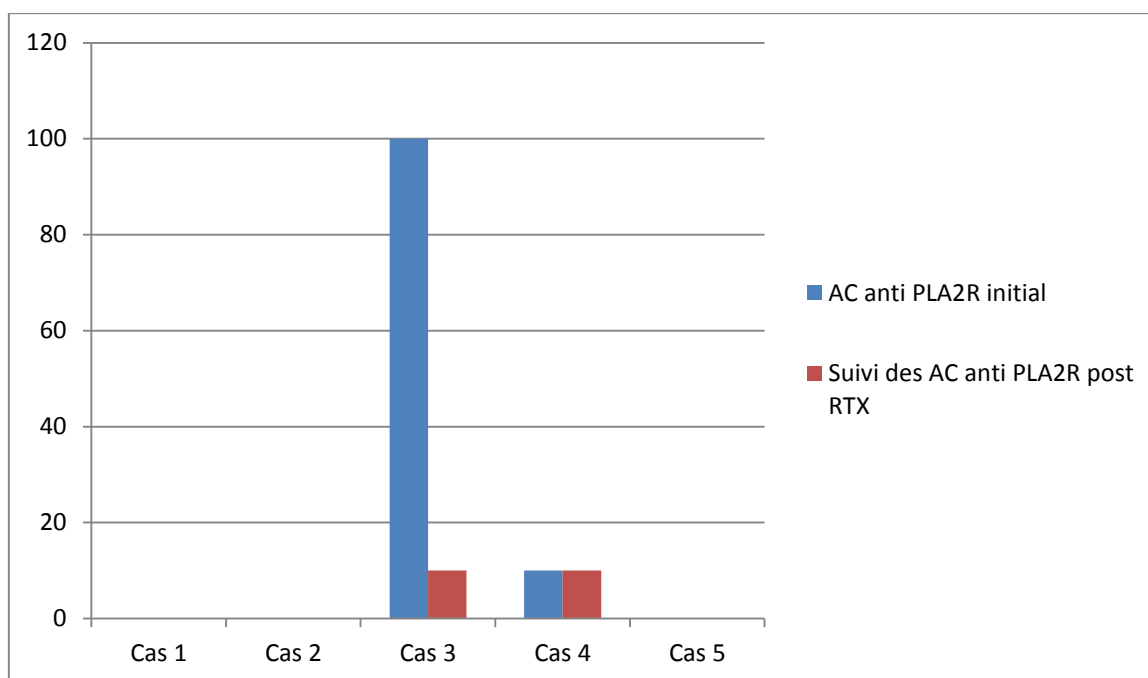


Figure 21 : Suivi des AC anti PLA2R chez les 5 cas

Aucun effet indésirable majeur n'a été rapporté chez les 5cas. Une seule patiente a présenté une infection au COVID 19 six mois après avoir le RTX.

Malgré le petit nombre de patients de notre travail, ne permettant pas d'étude statistique approfondie, les résultats chez nos patients restent satisfaisants quant à l'obtention et le maintien de la rémission du syndrome néphrotique dans la GEM primitive.

Certes, les patients n'avaient pas de facteurs de mauvais pronostic majeur mais les résultats assez prometteurs obtenus pourraient inciter à changer l'attitude du service où le protocole de première intention était celui de Ponticelli, alors que le Rituximab était plutôt relayé en deuxième intention ou en cas de désir de préservation de la fertilité chez les jeunes patients.

CONCLUSION

A travers ce travail nous avons essayé d'étudier la place du traitement anti-CD20 à base de Rituximab, dans la GEM primitive à travers des cas cliniques du service, en mettant l'accent sur l'évolution clinique et biologique ainsi que la tolérance du médicament.

En raison de l'efficacité moyenne et des effets indésirables des thérapeutiques conventionnelles, il est parfois indispensable de réévaluer le traitement de fond et de suggérer de nouvelles alternatives thérapeutiques.

Puisque la littérature scientifique portant sur l'utilisation du RTX pour le traitement de la GEM primitive est encore relativement mince, il est difficile de statuer précisément sur sa place dans l'arsenal thérapeutique. Cependant, deux études sont maintenant en cours : l'étude MENTOR (NCT01180036) qui compare le RTX à la Cyclosporine et l'étude RI-CYCLO (NCT03018535) qui compare 2 doses de RTX à 1000 mg IV au régime de Ponticelli modifié (CSS en alternance avec CYC).

Les grandes lignes du KDIGO insistent sur l'usage pendant six mois d'un traitement conservateur avant le début d'un traitement immunosuppresseur. Toutefois, dans certaines situations, il pourrait être adéquat de ne pas respecter ce délai s'il est urgent d'amorcer un traitement.

Certaines études démontrent qu'il pourrait y avoir un avantage à ne pas attendre ce délai pour certains patients ayant une probabilité moindre de rémissions spontanées; par exemple, lorsque les titres d'anticorps anti récepteurs de la phospholipase A2 (anti-PLA2R) ou la protéinurie sont très élevés. Le RTX paraît efficace en première ligne de traitement ainsi qu'en deuxième ligne (absence de réponse aux autres immunosuppresseurs, récurrences, etc.). En revanche, le manque de données provenant de comparaisons directes entre les thérapeutiques, il est impossible d'affirmer si le RTX, vu son profil d'innocuité satisfaisant, devrait être considéré en premier pour le traitement de la GEM primitive, c'est-à-dire avant la combinaison de CYC et de CSS.

Notre travail a été limité par le court terme du suivi et le nombre restreint des cas. Chez nos malades, le Rituximab a induit une rémission complète à 3 mois chez un cas et une rémission partielle à 6 mois chez quatre cas. Aucun effet indésirable majeur n'a été relevé.

RÉSUMÉS

Résumé

Titre : Traitement par anti CD20 dans la Glomérulonéphrite extra membraneuse idiopathique

Auteur : ERRAJI CHAHID Hamza.

Rapporteur : Professeur EL KABBAJ DRISS. / **Co-Rapporteur:** Professeur HASSANI KAWTAR.

Mots clés : Syndrome néphrotique, Glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive, traitement anti-CD20, Rituximab.

La Glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est la première cause de syndrome néphrotique de l'adulte, elle est primitive dans 80% des cas. Plusieurs thérapies font l'objet d'études pour le traitement de la GEM chez l'adulte notamment celles à base de l'anti CD-20 avec le Rituximab en chef de file.

Le but du travail était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Rituximab dans le traitement de cette pathologie à travers une série de cas de GEM primitive ayant bénéficié de cette thérapie au sein du service de Néphrologie Dialyse et Transplantation Rénale de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

Le travail a colligé cinq cas : 3 de sexe masculin et 2 de sexe féminin avec une moyenne d'âge de 41 ans. Tous les patients avaient un syndrome néphrotique non compliqué et sans insuffisance rénale. Le Rituximab a été administré comme protocole de première ligne pour 4 cas alors qu'un cas l'a reçu en deuxième ligne après deux protocoles à base de corticoïdes et de cyclophosphamide. Tous les patients avaient reçu deux doses de Rituximab à 1g chacune et à 15 jours d'intervalle.

Le suivi varie entre 6 mois et 2 ans. Deux cas présentaient des anticorps anti PLA2R positifs. Un seul cas des cinq a présenté une rémission complète, le reste des cas ont obtenu une rémission partielle à 6 mois soutenue jusqu'à deux ans de suivi.

Aucun effet indésirable majeur n'a été rapporté. A noter qu'une seule patiente a présenté une infection au COVID 19 six mois après avoir le Rituximab.

Le Rituximab est un traitement ayant prouvé son efficacité et innocuité pour le traitement de la GEM notamment les formes peu sévères de syndrome néphrotique et en cas de désir de préservation de la fertilité.

Abstract

Title: Treatment with anti CD20 in idiopathic membranous nephropathy

Author: ERRAJI CHAHID Hamza.

Supervisor: Professor KABBAJ DRISS / Professor HASSANI KAWTAR.

Key words: Nephrotic syndrome, Primary membranous nephropathy, anti-CD20 therapy, Rituximab.

Membranous nephropathy (MN) is a glomerular disease that can occur at all ages. In adults, it is the most frequent cause of nephrotic syndrome. In 80% of patients, the MN is primary with no underlying cause. Currently, several therapies are tested for the treatment of GEM in adults, especially those based on Rituximab.

The aim of the study was to evaluate the efficacy and tolerance of Rituximab in the treatment of this disease through a series of cases of idiopathic GEM within the Department of Nephrology Dialysis and Renal Transplantation of the Mohammed V Military Training Hospital in Rabat.

The study collected five patients: 3 males and 2 females patients with an average age of 41 years. All patients had uncomplicated nephrotic syndrome without renal failure.

Rituximab was given as a first-line immunosuppressive protocol for four cases while one case received it as a second-line after two corticosteroid and cyclophosphamide-based protocols. All patients received two doses of Rituximab at 1g each and 15 days apart.

Follow-up varies between 6 months and 2 years. Two cases had positive anti-PLA2R antibodies. Only one of the five cases had a complete remission at the third month, the rest of the cases achieved partial remission at 6 months sustained up to two years of follow-up.

No major adverse events were reported in all the cases. Only one patient had a COVID 19 infection six months after the Rituximab cure.

Rituximab is a treatment that has proven its efficacy and safety for the treatment of primary MN including mild forms of nephrotic syndrome and in case of desire to preserve fertility in young patients.

ملخص

العنوان: العلاج بمضاد **CD20** في التهاب كبيبات الكلى خارج الغشاء مجهول السبب

المؤلف: الراجي شهيد حمزة.

المقرر: البروفيسور القَبّاج ادريس. / المقرر المشارك: الأستاذة الحساني كوثر.

الكلمات المفتاحية: المتلازمة الكلوية، التهاب كبيبات الكلى خارج الغشاء مجهول السبب، علاج مضاد

لـ**CD20**، ريتوكسيماب.

التهاب كبيبات الكلى خارج الغشاء هو السبب الرئيسي لمتلازمة أمراض الكلى عند البالغين. التهاب كبيبات الكلى خارج الغشاء مجهول السبب مسؤول عن 80% من التهاب كبيبات الكلى خارج الغشاء. تتم حالياً دراسة العديد من العلاجات لعلاج التهاب كبيبات الكلى خارج الغشاء عند البالغين ، بما في ذلك تلك التي تعتمد على ريتوكسيماب.

الهدف من العمل هو تقييم فعالية وسلامة ريتوكسيماب في علاج هذه الحالة المرضية من خلال استخدام البيانات السريرية والبيولوجية والتطورية من المرضى الذين يعانون من التهاب كبيبات الكلى خارج الغشاء مجهول السبب والذين استفادوا من علاجات مضاد **CD 20** .

هذه دراسة وصفية بأثر رجعي ، أجريت في قسم أمراض الكلى وغسيل الكلى وزرع الكلى في مستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط ، تدور حول خمسة مرضى مصابين بالتهاب كبيبات الكلى خارج الغشاء الأولي والذين تلقوا العلاج بريتوكسيماب.

يتعلق العمل بـ 5 حالات: 3 مرضى ذكور و 2 مريضات بمتوسط عمر يقارب 41 سنة. تم إعطاء ريتوكسيماب كبروتوكول الخط الأول (بعد فترة مراقبة لا تقل عن ستة أشهر) لأربع حالات بينما تلقته حالة واحدة في السطر الثاني بعد بروتوكولي **Ponticelli** معدلين.

تتراوح فترة المتابعة بين 6 أشهر وستين حسب تاريخ بدء العلاج. حالتان كان لهما مستوى إيجابي من الأجسام المضادة لـ **PLA2R** ، واحدة منها فقط كان مستوى الجسم المضاد لـ **PLA2R** مخفضاً بعد شهر واحد من البداية. قدمت حالة واحدة فقط من الحالات الخمس مغفرة كاملة بحلول الشهر الثالث ، وقدمت بقية الحالات مغفرة جزئية في 6 أشهر.

لم يتم الإبلاغ عن أي آثار سلبية كبيرة في الحالات الخمس. لاحظ أن مريضاً واحداً فقط أصيب بعدوى **COVID 19** بعد ستة أشهر من تناول ريتوكسيماب

ANNEXES

LE RITUXIMAB DANS LA GLOMERULONEPHRITE EXTRAMEMBRANEUSE PRIMITIVE

FICHE D'EXPLOITATION :

1-Identité :

- Date d'entrée : _____ N° du dossier : _____
➤ Nom et Prénom : _____ Age : _____
➤ Sexe : F H

2-Antécédents :

- HTA : Diabète : Maladie rénale : Habitudes
toxiques : _____
➤ Cancers solides : Maladie Auto-immune : Médicaments
utilisés : _____

3-Tableau Clinique

- Date du diagnostic : _____ Délai avant TRT immunosuppresseur : _____
➤ Protocole antérieur : oui non
➤ Si oui : PONTICELLI CATTRAN
➤ Nombre de poussée/rechute : _____
➤ Bandelette urinaire : Alb : _____ Leu : _____ sang : _____
➤ HTA : _____ PAS : _____ PAD : _____
➤ Complications thromboemboliques : oui non
➤ Autres complications : _____

4-Paraclinique:

A-BIOLOGIE :

- Syndrome néphrotique : oui non Albuminémie : _____
➤ Hématurie : oui non
➤ Protéinurie : oui non Valeur : _____
➤ Créatinine : _____ mg/l
➤ DFG (MDRD) : _____

B-HISTOLOGIE RENALE (POST PONCTION BIPOSIE RENALE) :

α-Microscope optique : Membrane basale glomérulaire : Stade1(Normal) :
Stade2 (Spicule, massue) : Stade3 (Chainette) : Fibrose(PAC)

β-Immunofluorescence : Dépôts extra membraneux : IgG IgA
IgM C1q C3

γ-Bilan pré thérapeutique : ECG normal : oui non

Sérologie : VHB : oui non VHC oui non VIH : oui non

Taux de CD19 : CD20 : AC Anti PLA2 :

5-Traitement actuel :

Poids= Kg Taille= m Surface corporelle :
m²

BSRAA : IEC : ARA2 :

Diurétique : Corticoïdes :

Anticoagulant : Antiagrégant plaquettaire : Statine :

Rituximab : 1g J1 et J15 : 375mg/m2 :

Indication du RTX : Désir de fertilité CI d'un autre TRT

Echec d'un autre TRT

6-Evolution :

	M1	M2	M6	M12	M24
Protéinurie					
Albuminémie					
Créatinine					
AC anti PLA2					
Taux CD19					

Rémission : Complète Partielle Rechute

Effets indésirables :

- Majeur : Choc Septique : Cancer :
Cardiovasculaire : Mort sans cause déterminée :

- Mineur : Infection : Myélotoxicité Thromboemboliques
Autres :

RÉFÉRENCES

1. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 May;3(3):905-19. doi: 10.2215/CJN.04321007. Epub 2008 Jan 30. PMID: 18235148.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney IntSuppl* 2012; 2:139-274.
3. Klomjit N, Fervenza FC, Zand L. Successful Treatment of Patients With Refractory PLA₂R-Associated Membranous Nephropathy With Obinutuzumab: A Report of 3 Cases. *Am J Kidney Dis*. 2020 Dec;76(6):883-888. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.02.444. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32311405..
4. S. Ait Elhaj et al. Profil clinique et évolutif de la glomérulonéphrite extramembraneuse. *Néphrologie & Thérapeutique*, Volume 8, Issue 5, Septembre 2012, Pages 344-345.
5. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) ; Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte ; Texte du PNDS ; Centre de référence du Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'enfant et de l'adulte ; Avril 2008; Actualisation Novembre 2014.
6. 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. doi: 10.4238/2015.May.4.12. PMID: 25966227.
7. McGrogan, A., Franssen, C. F. & de Vries, C. S. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature.
8. Cattran, D. C. & Brenchley, P. E. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int*. 91, 566–574 (2017).
9. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Feb;26(2):414-30. doi: 10.1093/ndt/gfq665. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21068142.
10. Zajjari Y, Aatif T, Bahadi A, Hassani K, El Kabbaj D, Benyahia M. Kidney biopsy in the Military Hospital of Morocco: Complications and histopathological findings. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015 Sep;26(5):1044-9. doi: 10.4103/1319-2442.164604. PMID: 26354589.
11. Physiopathologie des glomérulopathies extramembraneuses - Cinquante ans de progrès, du laboratoire au patient ; Pierre Ronco et Hanna Debiec ; *Biologie Aujourd'hui*, 207 4 (2013) 249-259 ; DOI: <https://doi.org/10.1051/jbio/2013025>

12. Knehtl M, Debiec H, Kamgang P, Callard P, Cadranel J, Ronco P, Boffa JJ. A case of phospholipase A₂ receptor-positive membranous nephropathy preceding sarcoid-associated granulomatous tubulointerstitial nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2011 Jan;57(1):140-3. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.09.015. Epub 2010 Nov 17. PMID: 21087816.
13. Qin W, Beck LH Jr, Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, Salant DJ, Liu Z. Anti-phospholipase A₂ receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;22(6):1137-43. doi: 10.1681/ASN.2010090967. Epub 2011 May 12. PMID: 21566055; PMCID: PMC3103733.
14. Ronco P, Debiec H, Imai H. Circulating antipodocyte antibodies in membranous nephropathy: pathophysiologic and clinical relevance. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jul;62(1):16-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.016. Epub 2013 May 2. PMID: 23643303.
15. Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;6(6):1286-91. doi: 10.2215/CJN.07210810. Epub 2011 Apr 7. PMID: 21474589; PMCID: PMC3109923.
16. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, Roberts SA, Harris S, Nikam M, Poulton K, McWilliam L, Short CD, Venning M, Brenchley PE. Anti-PLA₂R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2013 May;83(5):940-8. doi: 10.1038/ki.2012.486. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23364522.
17. Oh YJ, Yang SH, Kim DK, Kang SW, Kim YS. Autoantibodies against phospholipase A₂ receptor in Korean patients with membranous nephropathy. *PLoS One*. 2013 Apr 26;8(4):e62151. doi: 10.1371/journal.pone.0062151. PMID: 23637987; PMCID: PMC3637390.
18. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, Pellé T, Kleta R, Mathieson PW, Ronco P, Brenchley PE, Wetzels JF. Antiphospholipase A₂ receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct;23(10):1735-43. doi: 10.1681/ASN.2012030242. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22956816; PMCID: PMC3458465.
19. Debiec H, Martin L, Jouanneau C, Dautin G, Mesnard L, Rondeau E, Mousson C, Ronco P. Autoantibodies specific for the phospholipase A₂ receptor in recurrent and De Novo membranous nephropathy. *Am J Transplant*. 2011 Oct;11(10):2144-52. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03643.x. Epub 2011 Aug 9. PMID: 21827616.

20. Dähnrich C, Komorowski L, Probst C, Seitz-Polski B, Esnault V, Wetzels JF, Hofstra JM, Hoxha E, Stahl RA, Lambeau G, Stöcker W, Schlumberger W. Development of a standardized ELISA for the determination of autoantibodies against human M-type phospholipase A2 receptor in primary membranous nephropathy. *Clin Chim Acta*. 2013 Jun 5;421:213-8. doi: 10.1016/j.cca.2013.03.015. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23541686.
21. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, Cosio FG, Cattran DC, Salant DJ. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Aug;22(8):1543-50. doi: 10.1681/ASN.2010111125. Epub 2011 Jul 22. PMID: 21784898; PMCID: PMC3148709.
22. Lai WL, Yeh TH, Chen PM, Chan CK, Chiang WC, Chen YM, Wu KD, Tsai TJ. Membranous nephropathy: a review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Formos Med Assoc*. 2015 Feb;114(2):102-11. doi: 10.1016/j.jfma.2014.11.002. Epub 2015 Jan 2. PMID: 25558821.
23. Gödel M, Grahammer F, Huber TB. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1073. doi: 10.1056/NEJMc1500130. PMID: 25760365.
24. Herwig J, Skuza S, Sachs W, Sachs M, Failla AV, Rune G, Meyer TN, Fester L, Meyer-Schwesinger C. Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A Localizes to the Slit Diaphragm and Stabilizes Membrane Dynamics of Fully Differentiated Podocytes. *J Am Soc Nephrol*. 2019 May;30(5):824-839. doi: 10.1681/ASN.2018090941. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30971456; PMCID: PMC6493974.
25. Seifert L, Hoxha E, Eichhoff AM, Zahner G, Dehde S, Reinhard L, Koch-Nolte F, Stahl RAK, Tomas NM. The Most N-Terminal Region of THSD7A Is the Predominant Target for Autoimmunity in THSD7A-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018 May;29(5):1536-1548. doi: 10.1681/ASN.2017070805. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29555830; PMCID: PMC5967759.
26. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, Zahner G, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, Wenzel U, Janneck M, Steinmetz OM, Panzer U, Harendza S, Stahl RA. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2016 May 19;374(20):1995-6. doi: 10.1056/NEJMc1511702. PMID: 27192690.

27. Hoxha E, Beck LH Jr, Wiech T, Tomas NM, Probst C, Mindorf S, Meyer-Schwesinger C, Zahner G, Stahl PR, Schöpfer R, Panzer U, Harendza S, Helmchen U, Salant DJ, Stahl RA. An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Feb;28(2):520-531. doi: 10.1681/ASN.2016010050. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27436855; PMCID: PMC5280014.
28. Ronco P, Debiec H. Membranous nephropathy: current understanding of various causes in light of new target antigens. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021 May 1;30(3):287-293. doi: 10.1097/MNH.0000000000000697. PMID: 33480620; PMCID: PMC8048721.
29. Sethi S. New 'Antigens' in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Feb;32(2):268-278. doi: 10.1681/ASN.2020071082. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33380523; PMCID: PMC8054892.
30. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457. PMID: 19571279; PMCID: PMC2762083.
31. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, Dolla G, Hoxha E, Helmchen U, Dabert-Gay AS, Debayle D, Merchant M, Klein J, Salant DJ, Stahl RAK, Lambeau G. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2014 Dec 11;371(24):2277-2287. doi: 10.1056/NEJMoa1409354. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25394321; PMCID: PMC4278759.
32. Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, Fester L, Helmchen U, Gerth J, Bachmann F, Budde K, Koch-Nolte F, Zahner G, Rune G, Lambeau G, Meyer-Schwesinger C, Stahl RA. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *J Clin Invest*. 2016 Jul 1;126(7):2519-32. doi: 10.1172/JCI85265. Epub 2016 May 23. PMID: 27214550; PMCID: PMC4922694.
33. Caza, T. et al. NELL1 is a target antigen in malignancy associated membranous nephropathy. *Kidney Int*. **99**,967–976 (2021).
34. Sethi, S. et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int*. **97**, 163–174 (2020).
35. Sethi, S. et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients. *Kidney Int*. **98**, 1253–1264 (2020).

36. Sethi, S. et al. Protocadherin 7-associated Membranous Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **32**, 1249–1261 (2021).
37. Caza, T. et al. Neural cell adhesion molecule 1 is a novel autoantigen in membranous lupus nephritis. *Kidney Int.* **100**, 171–181 (2021).
38. Sethi, S. et al. Exostosin 1/exostosin 2-associated membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **30**, 1123–1136 (2019).
39. Saidi, M. et al. The exostosin immunohistochemical status differentiates lupus membranous nephropathy subsets with different outcomes. *Kidney Int. Rep.* **6**, 1977–1980 (2021).
40. Al-Rabadi, L. F. et al. Serine protease HTRA1 as a novel target antigen in primary membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* [https://doi.org/ 10.1681/ASN.2020101395](https://doi.org/10.1681/ASN.2020101395) (2021).
41. Luo J, Zhang W, Su C, Zhou Z, Wang G. Seropositive PLA2R-associated membranous nephropathy but biopsy-negative PLA2R staining. *Nephrol Dial Transplant.* 2020 Nov 25;gfaa239. doi: 10.1093/ndt/gfaa239. Epub ahead of print. PMID: 33236093.
42. Poggio ED, McClelland RL, Blank KN, Hansen S, Bansal S, Bomback AS, Canetta PA, Khairallah P, Kiryluk K, Lecker SH, McMahon GM, Palevsky PM, Parikh S, Rosas SE, Tuttle K, Vazquez MA, Vijayan A, Rovin BH; Kidney Precision Medicine Project. Systematic Review and Meta-Analysis of Native Kidney Biopsy Complications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Nov 6;15(11):1595-1602. doi: 10.2215/CJN.04710420. Epub 2020 Oct 15. Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 Feb 8;16(2):293. PMID: 33060160; PMCID: PMC7646247.
43. De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Feb;28(2):421-430. doi: 10.1681/ASN.2016070776. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27777266; PMCID: PMC5280030.
44. Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet.* 2015 May 16;385(9981):1983-92. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60731-0. PMID: 26090644.
45. Bobart SA, De Vriese AS, Pawar AS, Zand L, Sethi S, Giesen C, Lieske JC, Fervenza FC. Noninvasive diagnosis of primary membranous nephropathy using phospholipase A2 receptor antibodies. *Kidney Int.* 2019 Feb;95(2):429-438. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.021. PMID: 30665573.

46. Shane A. Bobart and Fernando C. Fervenza. Kidney biopsy is required for nephrotic syndrome with PLA2R+ and normal kidney function: the Con View. *Kidney* 360, 890–893 (2020). <https://doi.org/10.34067/KID.0003262020>
47. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021. PMID: 34556256.
48. Pozdzik, A. A., et al. "Anticorps anti-EPN et anti-PLA2R dans les glomérulopathies extramembraneuses: le point en 2014." *Rev Med Brux* (2015):
49. Daniel C. Cattran and Fernando C. Fervenza. Membranous Nephropathy. *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases (Sixth Edition)*, 2014, Pages 176–184.
50. Magali Colombat, Sébastien Deleuze, Patrice Callard. Lésions élémentaires des glomérules chez l'adulte. *Néphrologie & Thérapeutique* (2008) 4, 617—627.
51. Physiopathologie de la glomérulopathie extra-membraneuse. Philippe RIEU Service de Néphrologie, CHU REIMS ; 2016
52. Dominique Nochy, Carmen Lefaucheur, Jean Bariety ; Biopsie rénale : les différentes techniques, 2009 , Doi : 10.1016/j.nephro.2009.01.004
53. Sethi S, Debiec H, Madden B, Charlesworth MC, Morelle J, Gross L, Ravindran A, Buob D, Jadoul M, Fervenza FC, Ronco P. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2020 Jan;97(1):163-174. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.014. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31901340.
54. Sethi S, Debiec H, Madden B, Vivarelli M, Charlesworth MC, Ravindran A, Gross L, Ulinski T, Buob D, Tran CL, Emma F, Diomedi-Camassei F, Fervenza FC, Ronco P. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients. *Kidney Int.* 2020 Nov;98(5):1253-1264. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.030. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32534052.
55. Kuroki A, Shibata T, Honda H, Totsuka D, Kobayashi K, Sugisaki T. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. *Intern Med.* 2002 Nov;41(11):936-42. doi: 10.2169/internalmedicine.41.936. PMID: 12487163.

56. von Haxthausen F, Reinhard L, Pinnschmidt HO, Rink M, Soave A, Hoxha E, Stahl RAK. Antigen-Specific IgG Subclasses in Primary and Malignancy-Associated Membranous Nephropathy. *Front Immunol*. 2018 Dec 20;9:3035. doi: 10.3389/fimmu.2018.03035. PMID: 30619370; PMCID: PMC6306563.
57. Kodner C. Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults. *Am Fam Physician*. 2016 Mar 15;93(6):479-85. PMID: 26977832.
58. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, Cattran DC; Metropolitan Toronto Glomerulonephritis Registry. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Sep;4(9):1417-22. doi: 10.2215/CJN.01330209. Epub 2009 Aug 6. PMID: 19661220; PMCID: PMC2736692.
59. Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt H, Panzer U, Stahl RA. M-type phospholipase A2 receptor autoantibodies and renal function in patients with primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Nov 7;9(11):1883-90. doi: 10.2215/CJN.03850414. Epub 2014 Sep 29. PMID: 25267554; PMCID: PMC4220763.
60. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jun;25(6):1357-66. doi: 10.1681/ASN.2013040430. Epub 2014 Mar 7. PMID: 24610926; PMCID: PMC4033365.
61. Ronco P, Debiec H. Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization. *J Am Soc Nephrol*. 2005 May;16(5):1205-13. doi: 10.1681/ASN.2004121080. Epub 2005 Mar 30. PMID: 15800120.
62. Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K, Koene RA, Wetzels JF. Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med*. 1994 Sep 1;121(5):328-33. doi: 10.7326/0003-4819-121-5-199409010-00003. PMID: 8042821.
63. L. Mercadal, Glomérulopathie extramembraneuse, *EMC-Néphrologie 1* (2004) 55-72. Doi : 10.1016/j.nephro.2013.10.002
64. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2005 May;16(5):1188-94. doi: 10.1681/ASN.2005010028. Epub 2005 Mar 30. PMID: 15800117.
65. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM*. 1998 May;91(5):359-66. doi: 10.1093/qjmed/91.5.359. PMID: 9709470.

67. Quaglia M, Stratta P. Idiopathic membranous nephropathy: management strategies. *Drugs*. 2009 Jul 9;69(10):1303-17. doi: 10.2165/00003495-200969100-00002. PMID: 19583450.
68. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol*. 2001 Oct 15;167(8):4710-8. doi: 10.4049/jimmunol.167.8.4710. PMID: 11591802.
66. Waldman M, Austin HA 3rd. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct;23(10):1617-30. doi: 10.1681/ASN.2012010058. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22859855; PMCID: PMC3458460.
69. Treon SP, Mitsiades C, Mitsiades N, Young G, Doss D, Schlossman R, Anderson KC. Tumor cell expression of CD59 is associated with resistance to CD20 serotherapy in patients with B-cell malignancies. *J Immunother*. 2001 May-Jun;24(3):263-71. PMID: 11394505.
70. Singh V, Gupta D, Almasan A. Development of Novel Anti-Cd20 Monoclonal Antibodies and Modulation in Cd20 Levels on Cell Surface: Looking to Improve Immunotherapy Response. *J Cancer Sci Ther*. 2015 Nov;7(11):347-358. doi: 10.4172/1948-5956.1000373. Epub 2015 Nov 24. PMID: 27413424; PMCID: PMC4939752.
71. Robak T, Robak E. New anti-CD20 monoclonal antibodies for the treatment of B-cell lymphoid malignancies. *BioDrugs*. 2011 Feb 1;25(1):13-25. doi: 10.2165/11539590-000000000-00000. PMID: 21090841.
72. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, Bijl M, Jayne D, Furie RA, Houssiau FA, Drappa J, Close D, Maciucia R, Rao K, Shahdad S, Brunetta P. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum*. 2013 Sep;65(9):2368-79. doi: 10.1002/art.38037. PMID: 23740801.
73. Bologna L, Gotti E, Manganini M, Rambaldi A, Intermesoli T, Introna M, Golay J. Mechanism of action of type II, glycoengineered, anti-CD20 monoclonal antibody GA101 in B-chronic lymphocytic leukemia whole blood assays in comparison with rituximab and alemtuzumab. *J Immunol*. 2011 Mar 15;186(6):3762-9. doi: 10.4049/jimmunol.1000303. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21296976.
74. Quattrocchi E, Østergaard M, Taylor PC, van Vollenhoven RF, Chu M, Mallett S, Perry H, Kurrasch R. Safety of Repeated Open-Label Treatment Courses of Intravenous Ofatumumab, a Human Anti-CD20 Monoclonal Antibody, in Rheumatoid Arthritis: Results from Three Clinical Trials. *PLoS One*. 2016 Jun 23;11(6):e0157961. doi: 10.1371/journal.pone.0157961. PMID: 27336685; PMCID: PMC4919033.

75. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975 Aug 7;256(5517):495-7. doi: 10.1038/256495a0. PMID: 1172191.
76. Reichert J, Pavolu A. Monoclonal antibodies market. *Nat Rev Drug Discov*. 2004 May;3(5):383-4. doi: 10.1038/nrd1386. PMID: 15152631.
77. Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG, Kshirsagar AV, Falk RJ, Nachman PH. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr;4(4):734-44. doi: 10.2215/CJN.05231008. Epub 2009 Mar 11. PMID: 19279120; PMCID: PMC2666426.
78. Reddy V, Klein C, Isenberg DA, Glennie MJ, Cambridge G, Cragg MS, Leandro MJ. Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):1227-1237. doi: 10.1093/rheumatology/kex067. PMID: 28407142; PMCID: PMC5808665.
79. Schmidt T, Schulze M, Harendza S, Hoxha E. Successful treatment of PLA₂R1-antibody positive membranous nephropathy with ocrelizumab. *J Nephrol*. 2021 Apr;34(2):603-606. doi: 10.1007/s40620-020-00874-2. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33026632; PMCID: PMC8036191.
80. Villamor N, Montserrat E, Colomer D. Mechanism of action and resistance to monoclonal antibody therapy. *Semin Oncol*. 2003 Aug;30(4):424-33. doi: 10.1016/s0093-7754(03)00261-6. PMID: 12939711.
81. Walsh M, Jayne D. Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis and systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Kidney Int*. 2007 Sep;72(6):676-82. doi: 10.1038/sj.ki.5002395. Epub 2007 Jul 4. PMID: 17609693.
82. Melander C, Sallée M, Trolliet P, Candon S, Belenfant X, Daugas E, Rémy P, Zarrouk V, Pillebout E, Jacquot C, Boffa JJ, Karras A, Masse V, Lesavre P, Elie C, Brocheriou I, Knebelmann B, Noël LH, Fakhouri F. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;4(3):579-87. doi: 10.2215/CJN.04030808. Epub 2009 Mar 4. PMID: 19261822; PMCID: PMC2653670.
83. Rostaing L, Guilbeau-Frugier C, Kamar N. Rituximab for humoral rejection after kidney transplantation: an update. *Transplantation*. 2009 Apr 27;87(8):1261. doi: 10.1097/TP.0b013e31819f627a. PMID: 19384176.

84. Philippidis A. The top 15 best-selling drugs of 2016. *The Lists*.GEN (2017). Disponible sur [: https://www.genengnews.com/the-lists/the-top-15-best-selling-drugs-of-2016/77900868](https://www.genengnews.com/the-lists/the-top-15-best-selling-drugs-of-2016/77900868) (Accessed: January 29, 2018).
85. Cross AH, Stark JL, Lauber J, Ramsbottom MJ, Lyons JA. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2006 Nov;180(1-2):63-70. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.06.029. Epub 2006 Aug 14. PMID: 16904756; PMCID: PMC1769354.
86. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, Lang W, Reindl M, Vincent A, Kristoferitsch W. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain*. 2008 Nov;131(Pt 11):3072-80. doi: 10.1093/brain/awn240. Epub 2008 Oct 22. PMID: 18945724; PMCID: PMC2577801.
87. Pranzatelli MR, Tate ED, Travelstead AL, Barbosa J, Bergamini RA, Civitello L, Franz DN, Greffe BS, Hanson RD, Hurwitz CA, Kalinyak KA, Kelfer H, Khakoo Y, Mantovani JF, Nicholson SH, Sanders JM, Wegner S. Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Sep;28(9):585-93. doi: 10.1097/01.mph.0000212991.64435.f0. PMID: 17006265.
88. Müller-Deile J, Schiffer L, Hiss M, Haller H, Schiffer M. A new rescue regimen with plasma exchange and rituximab in high-risk membranous glomerulonephritis. *Eur J Clin Invest*. 2015 Dec;45(12):1260-9. doi: 10.1111/eci.12545. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26444294.
89. van den Brand JAJG, Ruggenti P, Chianca A, Hofstra JM, Perna A, Ruggiero B, Wetzels JFM, Remuzzi G. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep;28(9):2729-2737. doi: 10.1681/ASN.2016091022. Epub 2017 May 9. PMID: 28487395; PMCID: PMC5576929.
90. Hofstra JM, Wetzels JF. Phospholipase A2 receptor antibodies in membranous nephropathy: unresolved issues. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jun;25(6):1137-9. doi: 10.1681/ASN.2014010091. Epub 2014 Mar 7. PMID: 24610931; PMCID: PMC4033386.
91. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, Suardi F, Gagliardini E, Orisio S, Benigni A, Ronco P, Remuzzi G. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Oct;26(10):2545-58. doi: 10.1681/ASN.2014070640. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25804280; PMCID: PMC4587688.

92. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, Michel PA, Mihout F, Dussol B, Matignon M, Mousson C, Simon T, Ronco P; GEMRITUX Study Group. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jan;28(1):348-358. doi: 10.1681/ASN.2016040449. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27352623; PMCID: PMC5198292.
93. Fiorentino M, Tondolo F, Bruno F, Infante B, Grandaliano G, Gesualdo L, Manno C. Treatment with rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *Clin Kidney J*. 2016 Dec;9(6):788-793. doi: 10.1093/ckj/sfw091. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27994855; PMCID: PMC5162414.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم ابقراط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



أطروحة رقم: 439

المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط



سنة: 2021

العلاج بمضاد CD20 في التهاب كبيبات الكلى خارج الغشاء مجهول السبب أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2021

من طرف: السيد حمزة الراجي شهيد

المزداد في 03 / 09 / 1995 بالرباط

لنيل شهادة

الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: المتلازمة الكلوية، التهاب كبيبات الكلى خارج الغشاء مجهول السبب ،
علاج مضاد لـCD20، ريتوكسيماب.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة نعيمة أوزدون

مقرر

أستاذة في أمراض الكلى

السيد ادريس القباچ

مقررة

أستاذ في أمراض الكلى

السيدة الحساني كوثر

عضوة

أستاذة مساعدة في أمراض الكلى

السيدة دينا منتصر

عضو

أستاذة في أمراض الكلى

السيد توفيق عطيف

أستاذ في أمراض الكلى