

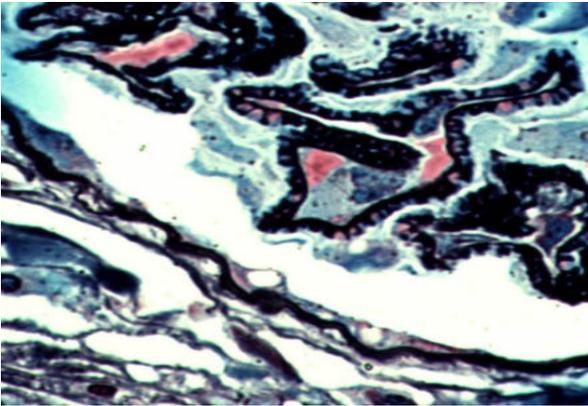


Protocole National de Diagnostic et de Soins de la Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse

Pr Barbara Seitz-Polski

CRMR SNI

Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse

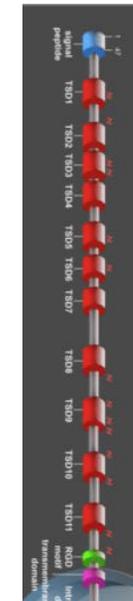


- Maladie auto-immune rare :
1,3 cas pour 100 000
- H>F après 50 ans
- 1^{ère} cause de syndrome néphrotique de l'adulte

Cohorte 100 patients GEM n'ayant jamais reçu de traitement immunosuppresseur

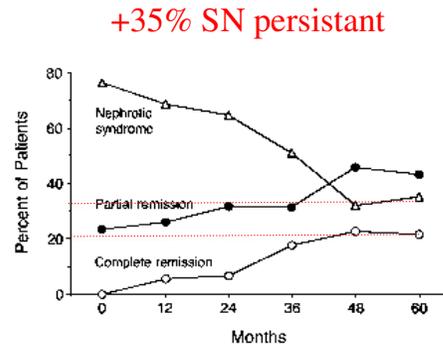
PLA2R1 70%

THSD7A 2-5%

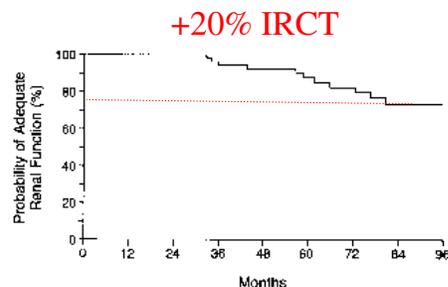


Beck et al., NEJM 2009 Thomas et al., NEJM 2014

Age — yr	51±17
Age distribution (yr) — % of patients	
<30	15
30-39	14
40-49	12
50-59	26
60-69	20
≥70	13
Sex — M/F	68/32
Edema — % of patients	41
Hypertension — % of patients	55
Serum creatinine — mg/dl	1.1±0.5
Creatinine clearance — ml/min/1.73 m ² of body-surface area	95.5±36.1
Urinary protein excretion — g/24 hr	5.1±3.6
Degree of proteinuria (g/24 hr) — % of patients	
≤0.2	0
>0.2 to <2.0	24
≥2.0 to <3.5	13
≥3.5 to <5.0	19
≥5.0 to <10.0	34
≥10.0	10
Serum albumin — g/dl	2.5±0.8
Serum cholesterol — mg/dl	345±102



Facteurs de mauvais pronostic:
- âge>50 ans
- Homme



Taux de récidence de 30-40% après transplantation rénale

Schieppati et al., NEJM 1993

1/3 Rémission spontanée

1/3 Syndrome Néphrotique persistant

1/3 IRCT

Recommandations KDIGO: 6 mois de traitement symptomatique avant débuter un traitement immunosuppresseur

Rôle pathogène des Ac anti-PLA2R1

Pathogenicity of Human PLA₂R1-Antibodies in Minipigs: A Pilot Study

JASN
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

METHODS

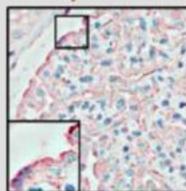
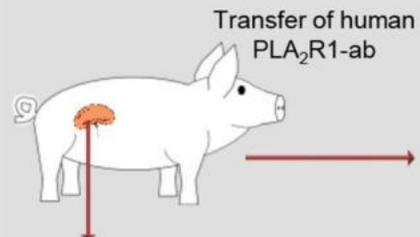
Passive transfer of human PLA₂R1-antibodies into minipigs to study the pathogenicity of PLA₂R1-antibodies

Serology and urine analyses
(Western Blot, ELISA, Coomassie)

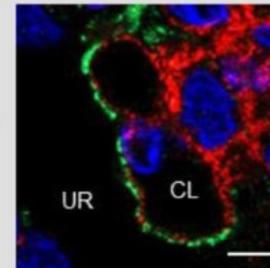
Histomorphological characterization
(IHC, IF, EM)

Proteomic analyses

OUTCOME



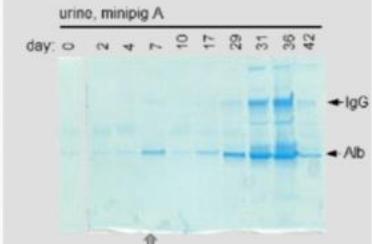
PLA₂R1-expression on podocytes



PLA₂R1-ab deposition in immune deposits



Activation of complement



Proteinuria

Conclusion

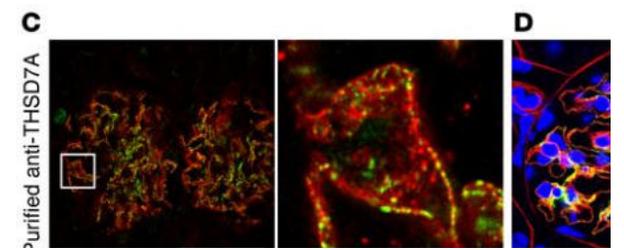
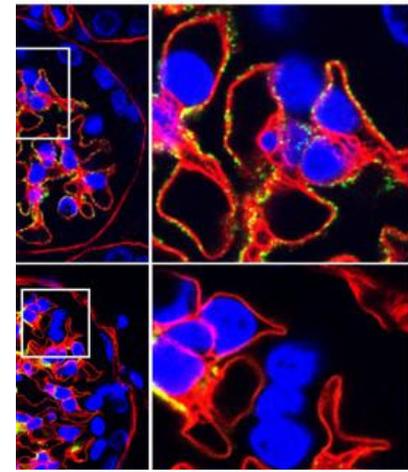
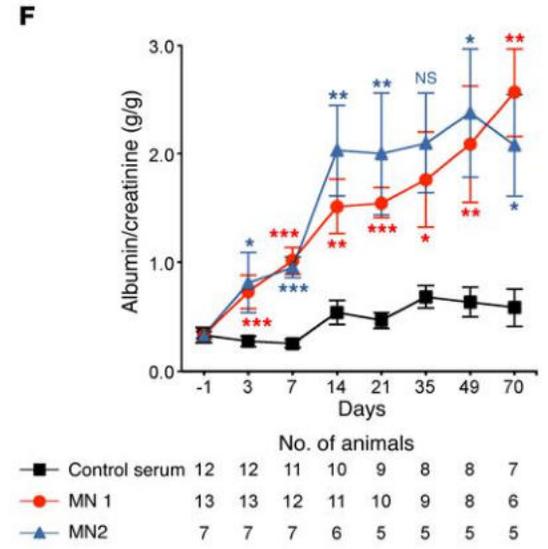
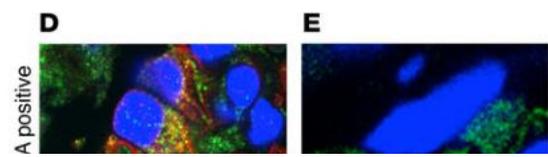
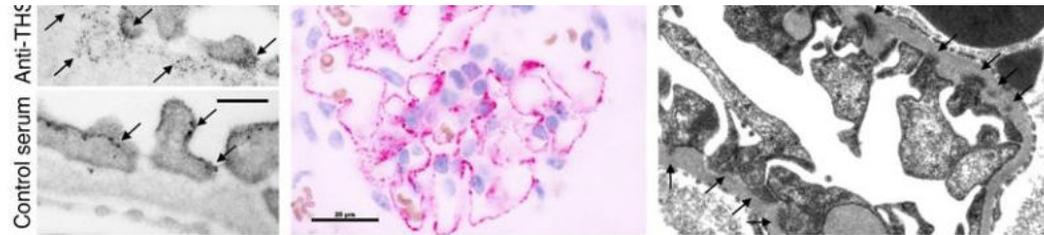
First experimental proof that human PLA₂R1-antibodies are pathogenic.

DOI: 10.1681/ASN.0000000000000068

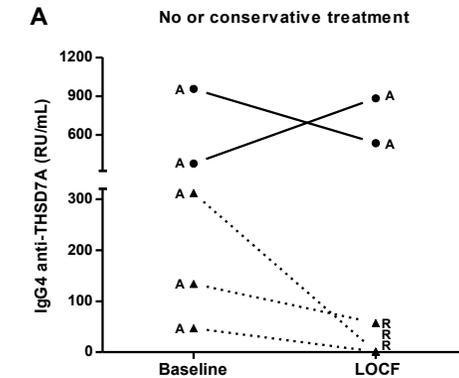
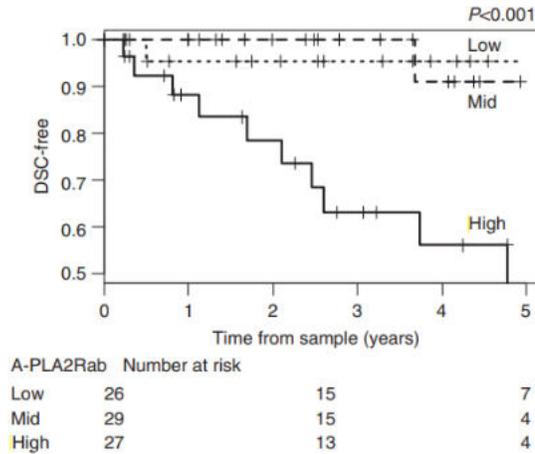
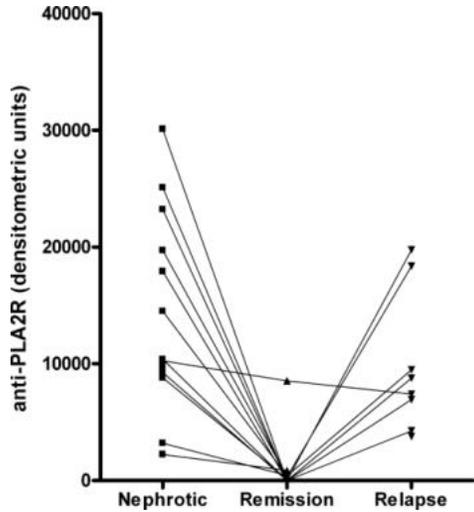
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

Rôle pathogène des Ac anti-THSD7A

Ac anti-THSD7A humains

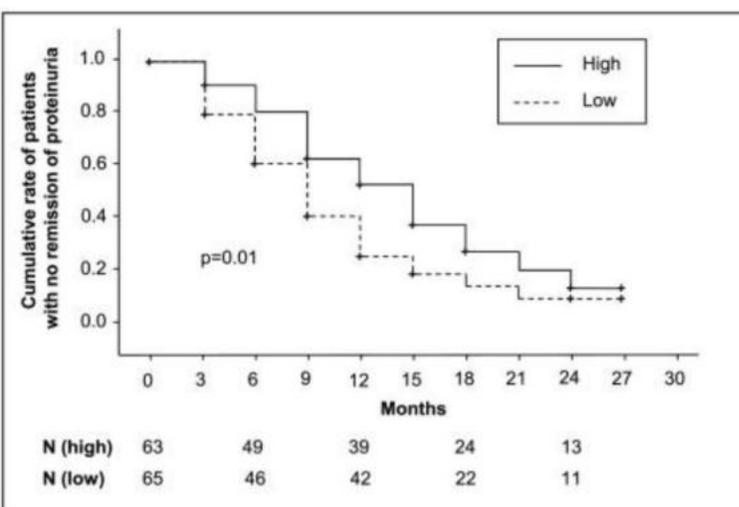
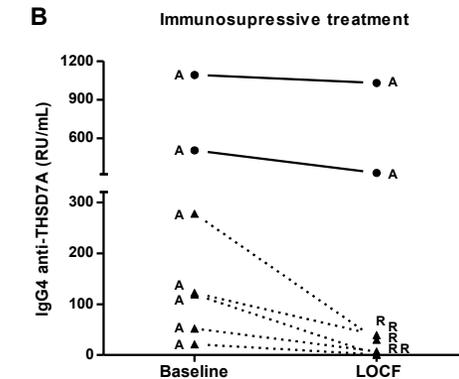


Titre des Ac anti-PLA2R1 et anti-THSD7A et activité de la maladie



Hofstra et al CJASN 2011

Kanigicherla et al., KI 2013



Characteristic	Remission	No Remission	P Value
Patients (n)	39	28	—
Sex ratio of men to women (% men)	29/10 (74.4)	22/6 (78.6)	—
Age (yr)	55.2±16.3	55.8±12.7	0.88
Time from renal biopsy to first serum measurement (mo)	1.0±1.4	1.4±1.6	0.36
Proteinuria (mg/24 h)	9732±5429	10022±5164	0.83
Serum albumin (g/L)	24.2±4.3	24.0±3.3	0.78
Serum creatinine (mg/dl)	1.4±0.6	1.1±0.5	0.13
Patients on immunosuppressive therapy (%)	33 (85)	23 (82)	—
PLA2R antibody level (total IgG ELISA)	179±207	311±297	0.04
PLA2R antibody level (IgG4 ELISA)	23±30	54±56	0.01

Hoxha et al., JASN 2014

Zagrhini et al. KI 2019

Epitope Spreading et Pronostic

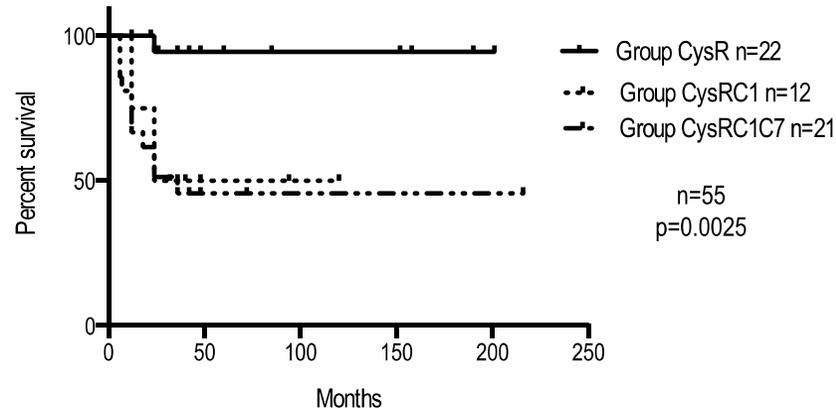
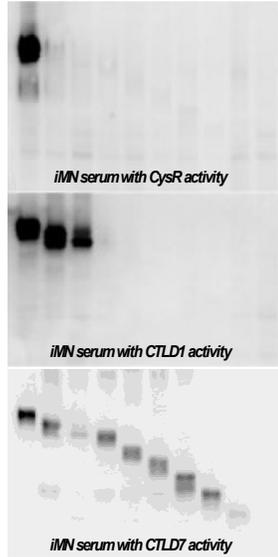
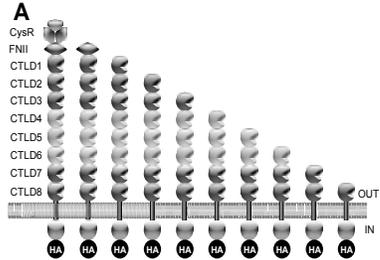
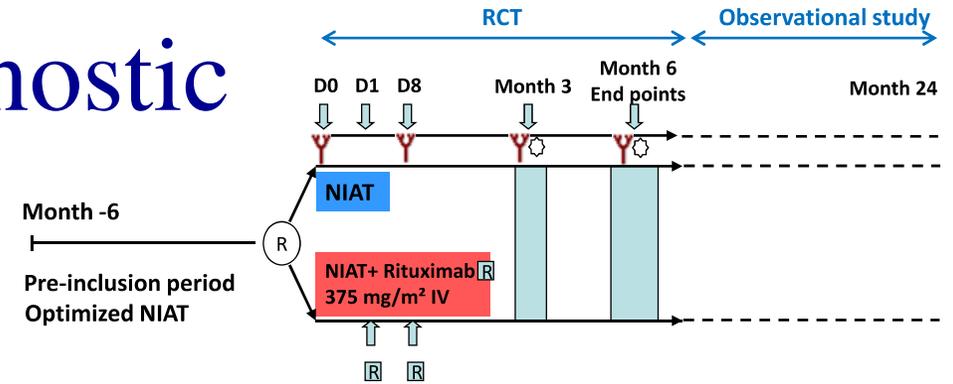


Table 2. Comparison of clinical characteristics and follow-up of patients stratified according to their epitope profiles^a

Patients ^b	Group CysR (n=23)	Group CysRC1 (n=14)	Group CysRC1C7 (n=32)	P Value ^c
Age at diagnosis (years)	48±12	54±16	61±15	0.008
Gender (male/female)	19/4	10/4	25/7	ns
Proteinuria at diagnosis (g/g)	3.7 (2.0–10.8)	4.7 (1.4–15.0)	6.0 (2.5–24.0)	ns
Serum creatinine at diagnosis (μmol/l)	93 (54–134)	96 (43–150)	103 (59–385)	ns
Months between diagnosis and PLA2R1 assay	0 (0–36)	1 (0–84)	0 (0–100)	ns
Anti-PLA2R1 assay (ELISA Index value) ^a	3175 (394–8043)	1625 (367–5947)	4288 (210–50,817)	ns
Proteinuria at PLA2R1 assay (g/g)	3.0 (0.3–5.1)	3.0 (0.8–10.6)	5.0 (0.3–24.0)	0.02
Serum creatinine at PLA2R1 assay (μmol/l)	92 (45–149)	96 (43–280)	100 (59–926)	ns
Patients treated before PLA2R1 assay ^d	3/23	2/14	1/32	ns
Patients treated during follow-up ^d	12/23	8/14	21/32	ns
LOCF ^e (months)	36 (12–201)	44 (12–133)	33 (12–216)	ns
Proteinuria at LOCF (g/g)	0.6 (0.0–5.0)	2.0 (0.0–10.6)	5.0 (1.0–20.0)	0.01
Serum creatinine at LOCF (μmol/l)	89 (55–181)	130 (57–297)	157 (48–600)	ns
Spontaneous remission ^f	10/23 43%	4/14 29%	4/32 12%	0.03
Hemodialysis ^g	0/23 (0%)	2/14 (14%)	10/32 (31%)	0.01

Seitz-Polski et al. JASN 2015



Taux de rémission spontanée CysR à M6 : 45%
 Taux de rémission spontanée Spread+ à M6: 0.05%

Table 2. Unadjusted and adjusted odd ratios for clinical remission at M6 and last follow-up of baseline indicators (M0)

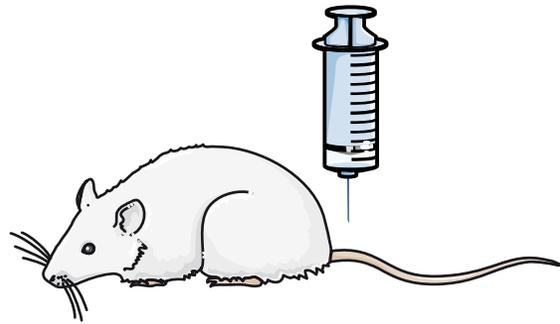
Effect	Unadjusted			Adjusted		
	Odds Ratio	95% Wald Confidence Limits	Type 3 Analysis P Value	Odds Ratio	95% Wald Confidence Limits	Type 3 Analysis P Value
M6						
Age, yr	1.02	0.98	1.07	1.02	0.97	1.07
Sex			0.38			0.96
Men	1			1		
Women	0.94	0.25	3.53	1.04	0.24	4.54
PLA2R1-Ab at M0, RU/ml	1.00	0.99	1.00	1.00	0.99	1.00
Treatment			0.37			0.21
NIAT	1			1		
NIAT and RITUX	1.73	0.52	5.69	2.37	0.62	9.06
Spreading M0			0.02			0.02
No	1			1		
Yes	0.23	0.07	0.79	0.16	0.04	0.72
Last follow-up						
Age, yr	1.01	0.98	1.05	1.02	0.98	1.07
Sex			0.51			0.38
Men	1			1		
Women	1.06	0.33	3.39	1.54	0.4	5.99
PLA2R1-Ab at M0, RU/ml	1.00	0.99	1.00	1.00	0.99	1.00
Treatment			0.12			0.04
NIAT	1			1		
NIAT and RITUX	2.34	0.81	6.74	3.72	1.05	13.2
Spreading M0			0.01			0.01
No	1			1		
Yes	0.18	0.05	0.65	0.15	0.03	0.64

Note that spreading at baseline is the only predictor of remission at M6, and it also predicts remission at last follow-up before any treatment modification, independently from PLA2R1-Ab titer.

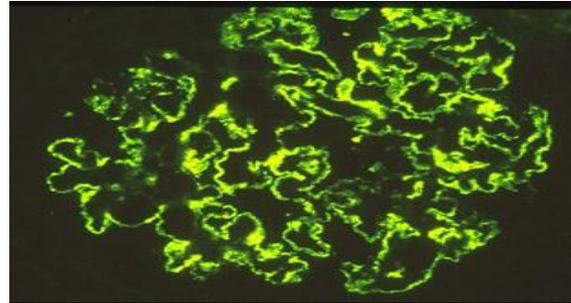
Seitz-Polski et al. JASN 2018

Epitope Spreading au cours de la Néphrite de Heymann

Injection extrait de bordure en brosse
chez le rat



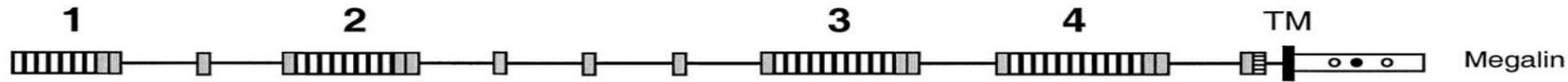
Dépôts IgG



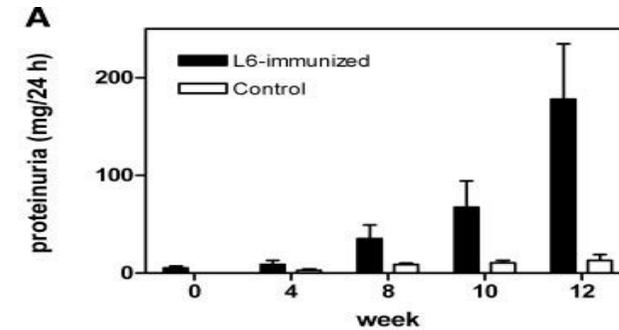
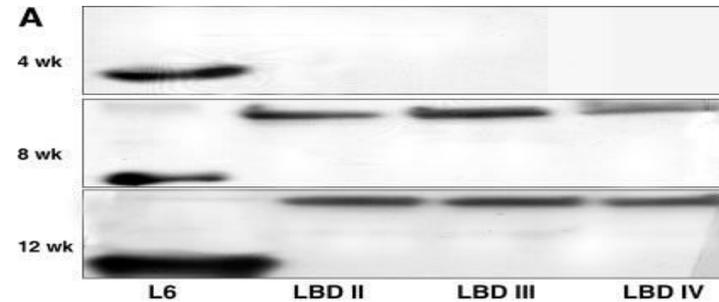
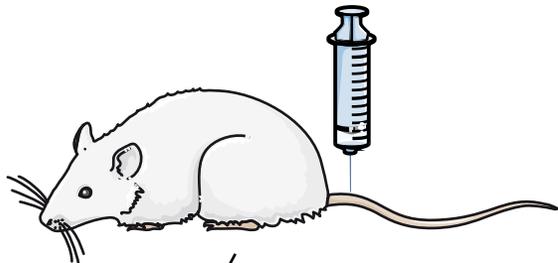
Activation du
complément

Protéinurie

Heymann et al., PNAS 1959



Peptide L6



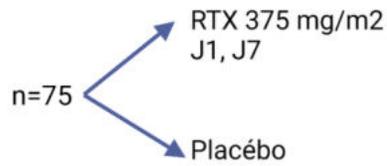
Ab + Actice disease

Shah et al., JASN 2007

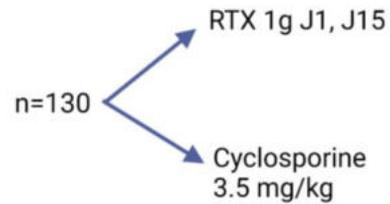
Etudes Randomisées dans la GEM



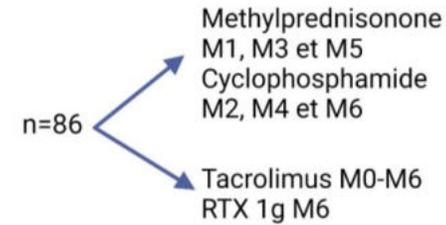
GEMRITUX



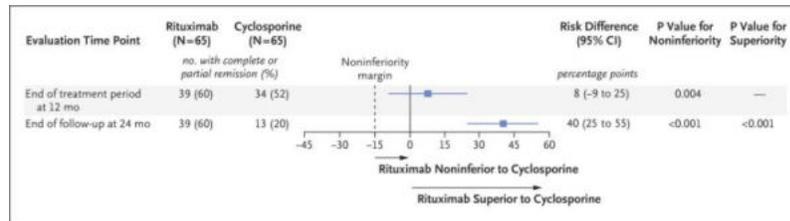
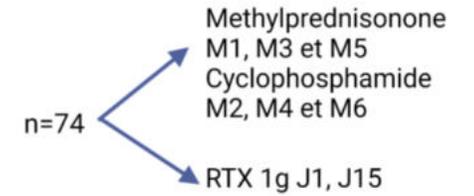
MENTOR



STARMEN

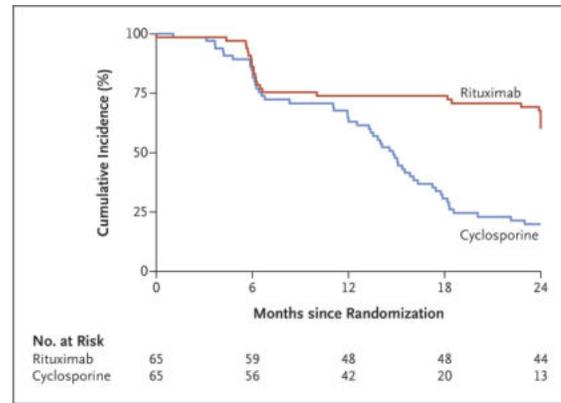


RI-CYCLO

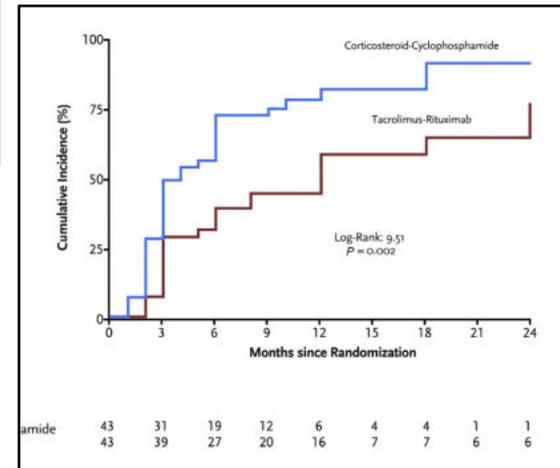


Variable	NIAT-Rituximab Group, n=37	NIAT Group, n=38	P Value
Remission, complete and partial ^a	13 (35.1; 19.7 to 50.5)	8 (21.1; 8.1 to 34.0)	0.21
Protein-to-creatinine ratio, mg/g			
Baseline	7680.0 (4584.3–10,399.0)	7195.1 (5363.1–8965.1)	
3 mo	4814.4 (3205.5–7398.6)	4832.1 (2424.9–7911.9)	0.94 ^b
6 mo	3531.2 (1796.6–6469.4)	5265.8 (2500.1–7690.7)	0.18 ^b

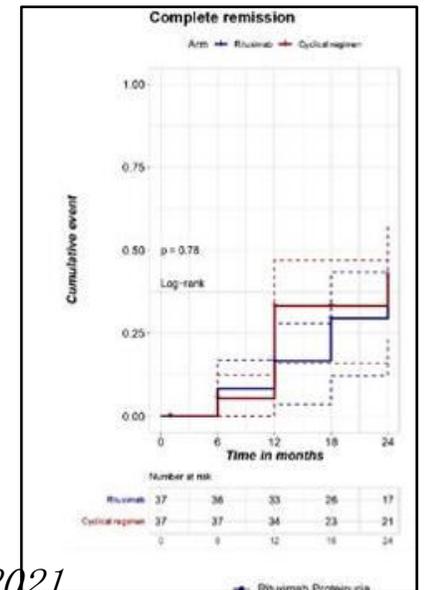
End Point	NIAT-Rituximab Group, n=37	NIAT Group, n=38	P Value
Remission, complete and partial ^a	24 (64.9; 49.5 to 80.2)	13 (34.2; 19.1 to 49.3)	<0.01
Protein-to-creatinine ratio, mg/g	2194.8 (1309.8–5310.0)	4701.1 (2027.8–8265.3)	0.02
Serum albumin, g/L	32 (26–35)	27 (20–30)	0.03
Serum creatinine, μmol/L	101 (87–135)	97.2 (78.5–133.5)	0.50
eGFR, mL/min per 1.73 m ²	61.1 (48.7–83.4)	73.1 (50.4–90.5)	0.48



Fervenza et al. NEJM 2019



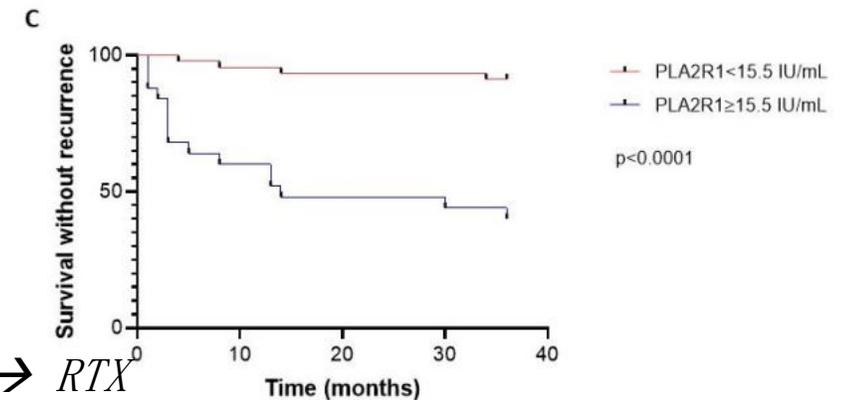
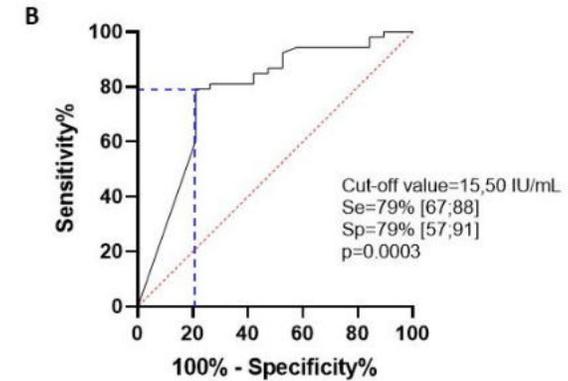
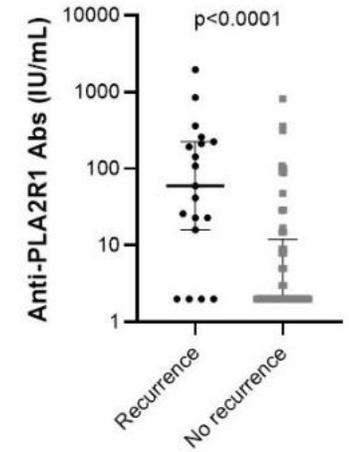
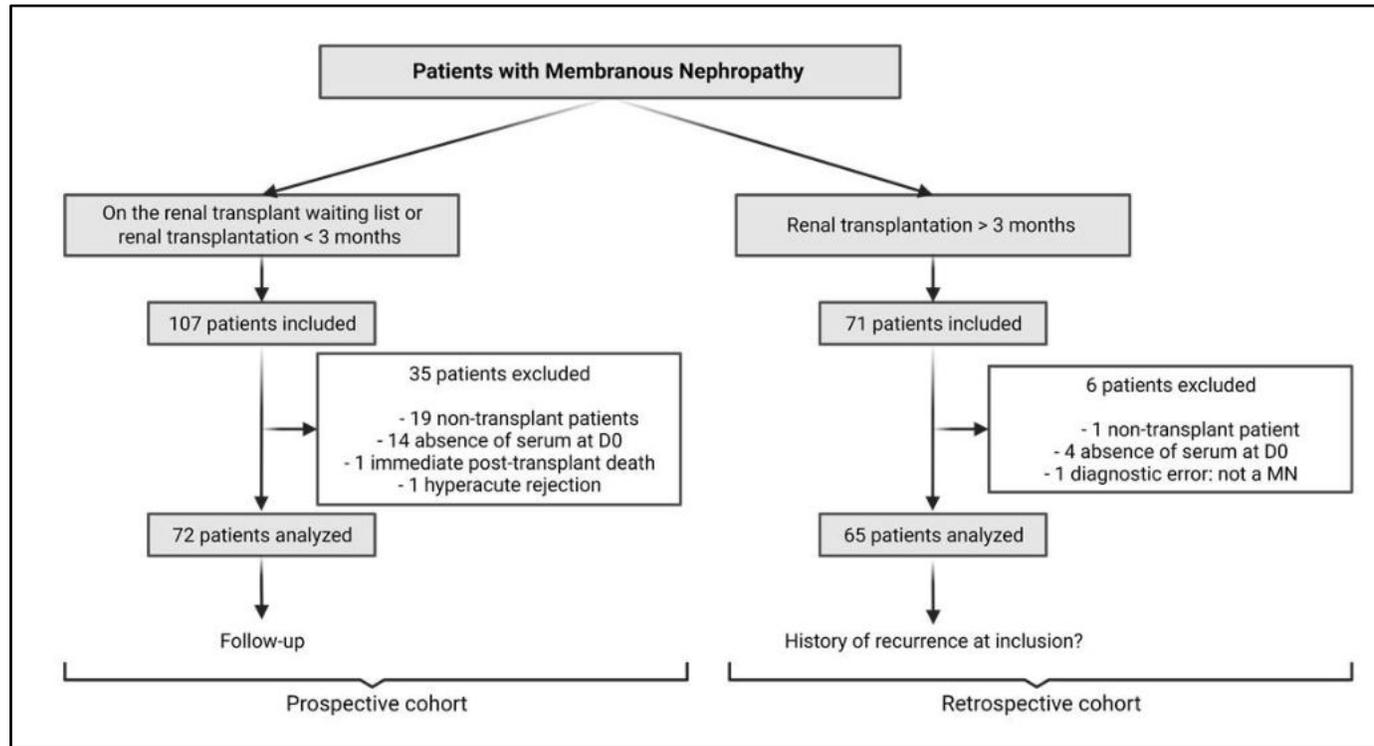
Fernandez-Juarez et al. KI 2021



Scolari et al. JASN 2020

Dahan et al. JASN 2018

Rechute de GEM en Transplantatic



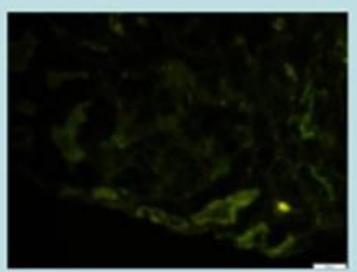
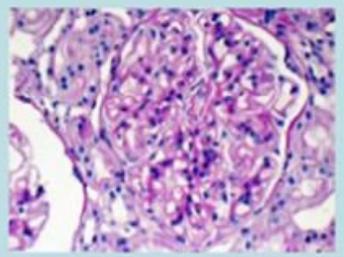
Conc : Ac anti-PLA2R1+ pré-greffe → 50% de rechute à 12 mois → RTX

Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients.

Patient Selection

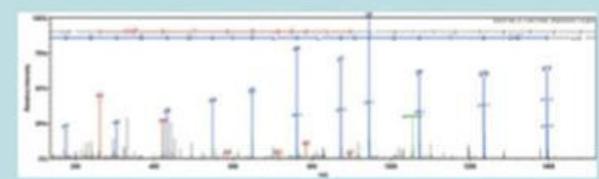
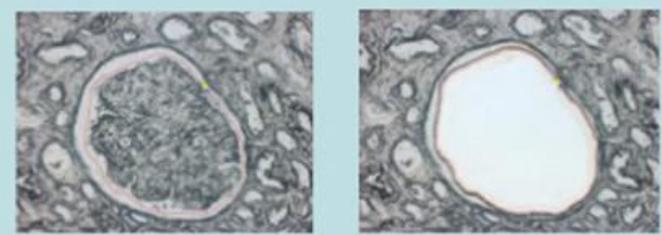


PLA2R-negative MN



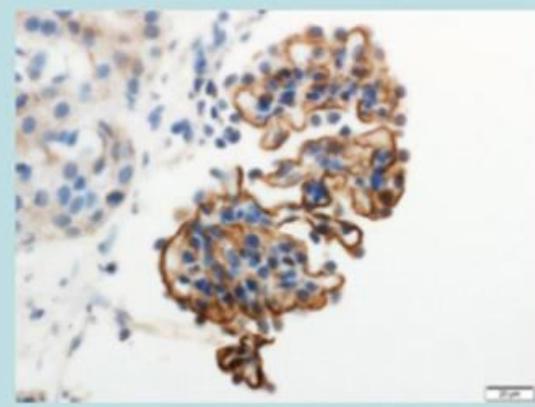
Laser Microdissection and Mass Spectrometry

Identification of novel protein Sema 3B



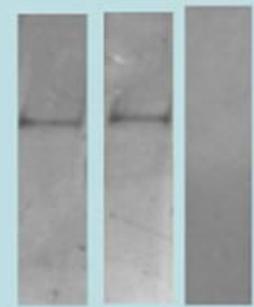
Immunohistochemistry /Immunofluorescence

Granular anti-Sema3B GBM staining



Western Blot Analysis

Serum antibodies to Sema3B



CONCLUSION:

Semaphorin 3B defines a distinct type of membranous nephropathy

Diagnostic de GEM

Recherche des auto-anticorps dans le sérum

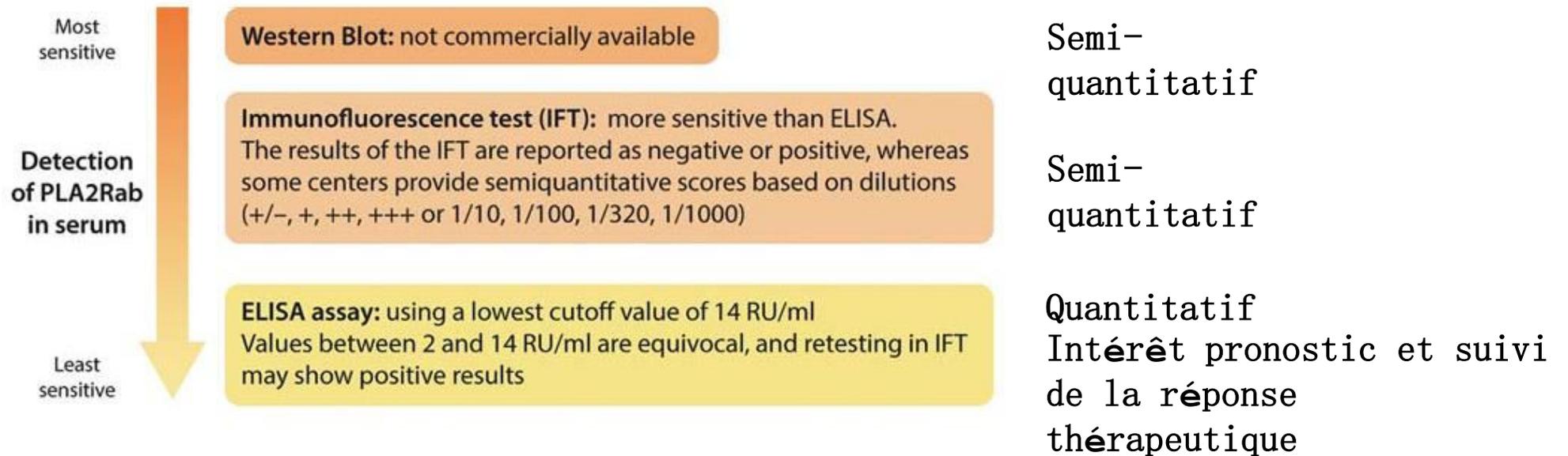
+/-

Biopsie rénale

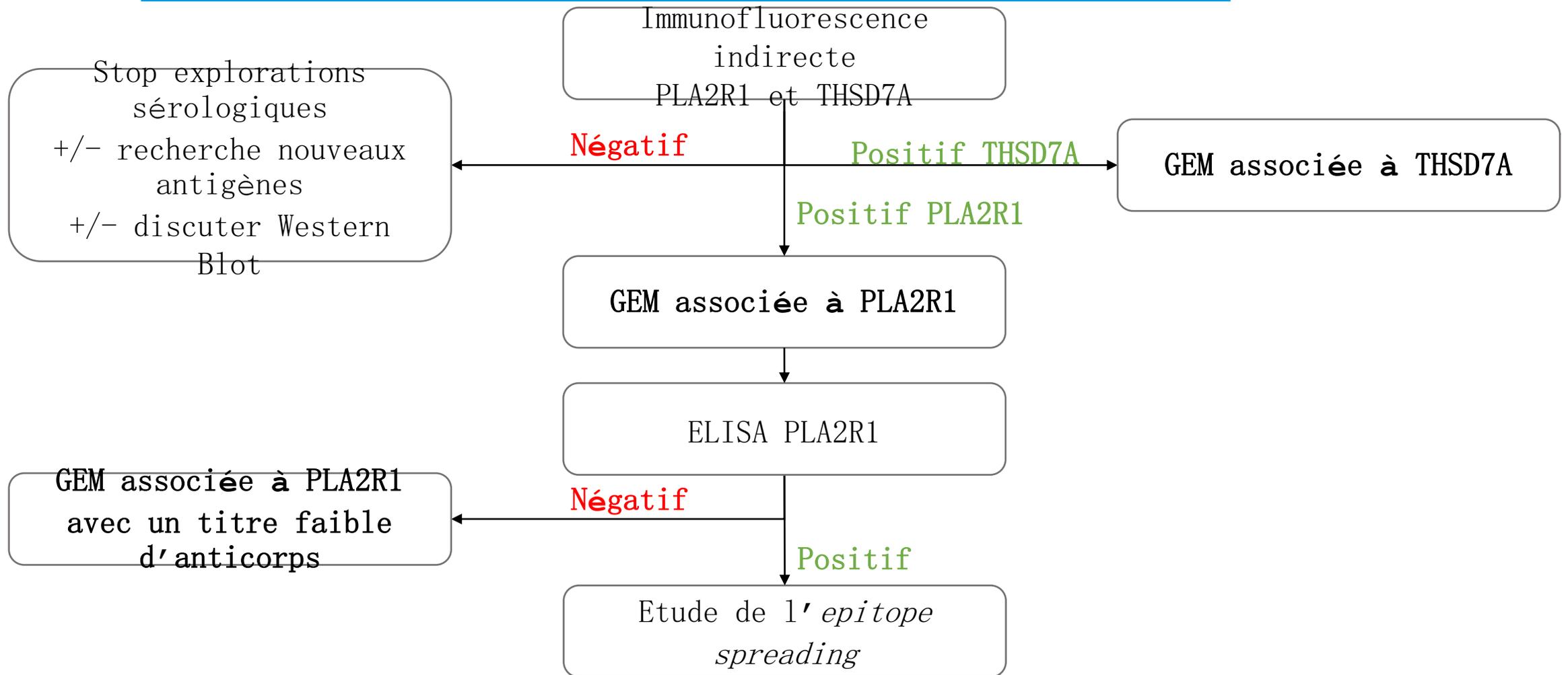
+

Bilan de GEM secondaire

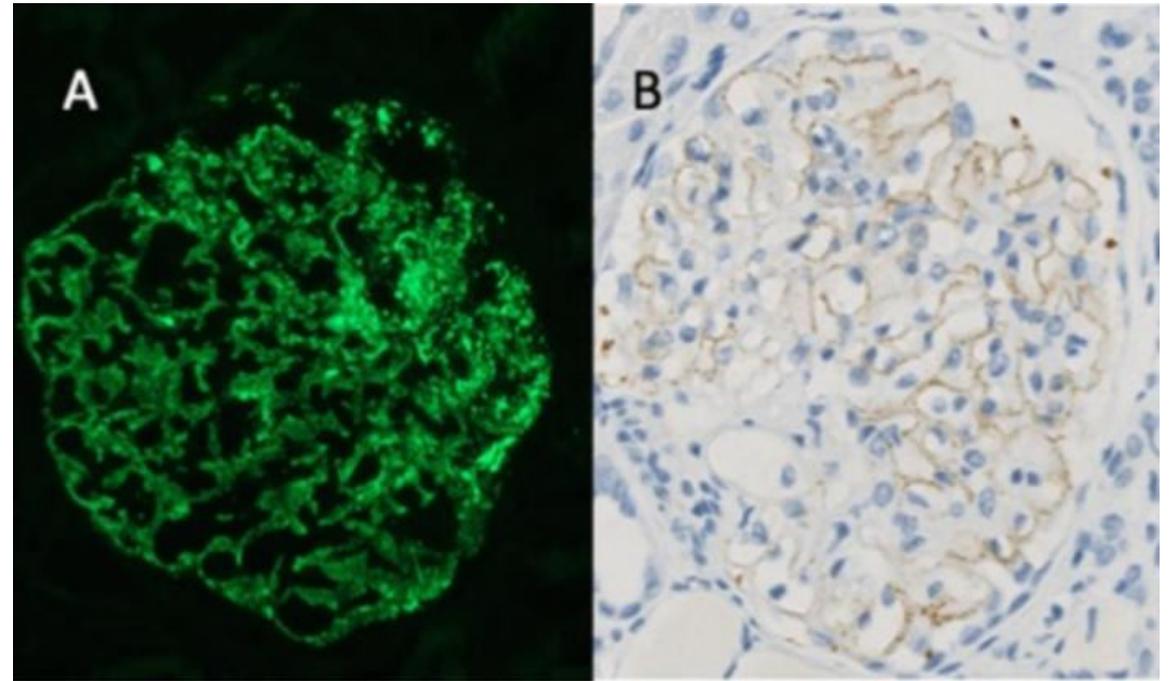
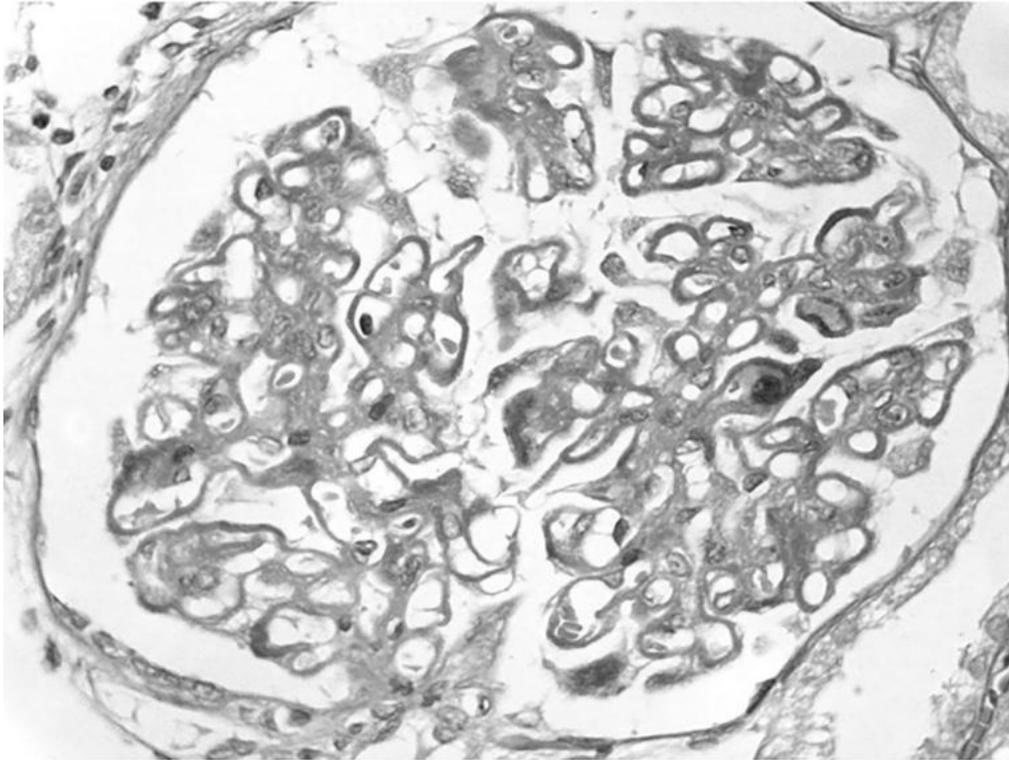
Recherche des auto-anticorps



Recherche des auto-anticorps



La biopsie rénale dans la GEM



Marquage IgG4

Marquage PLA2R1

La biopsie rénale dans la GEM

	Primary membranous nephropathy	Secondary membranous nephropathy
Light microscopy	Uniform thickening of GBM diffuse to all glomeruli. No proliferation.	Endocapillary hypercellularity may be seen in MN secondary to SLE or cancer. Mesangial proliferation in MN secondary to SLE, cancer, or Sjogren syndrome.
Immuofluorescence	Subepithelial deposits of IgG (usually IgG4) and C3. Staining with PLA2R (70% of cases).	Subepithelial deposits of IgG (usually IgG1, IgG2, or -IgG3), C1q, IgA, IgM in SLE, cancer, and in some cases of drug-induced MN. Staining with PLA2R in some cases of HBV infection, S.mansoni, SLE, cancer, sarcoidosis.
Electron microscopy	Subepithelial electron-dense deposits.	Subepithelial and subendothelial deposits in HBV, SLE, Tubulo-interstitium and vessels deposits in SLE.

La biopsie rénale dans la GEM

Antigènes cibles dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse

Antigènes cibles	Anticorps circulants	Immunomarquage de l'antigène dans les dépôts glomérulaires	Principale sous classe d'IgG dans les dépôts glomérulaires	Particularités de la GEM
PLA2R1	Oui	Oui	IgG4	Principal antigène de la GEM primitive
THSD7A	Oui	Oui	IgG4	Parfois associée à des cancers
CNTN1	Oui	Oui	IgG4	Associée à des atteintes du système nerveux périphérique
EXT1/EXT2	Non	Oui	IgG1	GEM lupique ou secondaire à une maladie auto-immune
FAT1	Oui	Oui	IgG4	GEM post-greffe de cellules souches hématopoïétiques
HTRA1	Oui	Oui	IgG4	Aucune
NCAM1	Oui	Oui	IgG1	GEM lupique
NELL1	Oui	Oui	IgG1	Fréquemment associée à un cancer
NTNG1	Oui	Oui	IgG4	Aucune
PCDH7	Oui	Oui	IgG1	Parfois associée à un cancer ou une maladie auto-immune
SEMA3B	Oui	Oui	IgG1	GEM de l'enfant ou de l'adulte jeune
TGFBR3	Non	Oui	Variable	GEM lupique

La biopsie rénale dans la GEM

Antigènes cibles dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse

Antigènes cibles	Anticorps circulants	Immunomarquage de l'antigène dans les dépôts glomérulaires	Principale sous classe d'IgG dans les dépôts glomérulaires	Particularités de la GEM
PLA2R1	Oui	Oui	IgG4	Principal antigène de la GEM primitive
THSD7A	Oui	Oui	IgG4	Parfois associée à des cancers
CNTN1	Oui	Oui	IgG4	Associée à des atteintes du système nerveux périphérique
EXT1/EXT2	Non	Oui	IgG1	GEM lupique ou secondaire à une maladie auto-immune
FAT1	Oui	Oui	IgG4	GEM post-greffe de cellules souches hématopoïétiques
HTRA1	Oui	Oui	IgG4	Aucune
NCAM1	Oui	Oui	IgG1	GEM lupique
NELL1	Oui	Oui	IgG1	Fréquemment associée à un cancer
NTNG1	Oui	Oui	IgG4	Aucune
PCDH7	Oui	Oui	IgG1	Parfois associée à un cancer ou une maladie auto-immune
SEMA3B	Non	Oui	IgG1	GEM de l'enfant ou de l'adulte jeune
TGFBR3	Non	Oui	Variable	GEM lupique

2023: MN in syphilis is associated with a novel target antigen called neuron-derived neurotrophic factor (NDNF) JASN

La biopsie rénale dans la GEM

Type of neoplasm	PLA2R-positive (n = 35 of 829)	THSD7A-positive (n = 4 of 37)	NELL1-positive (n = 30 of 91)
Prostate adenocarcinoma	10	3	6
Breast carcinoma	12	1	5
Gastric carcinoma	0	0	1
Soft-tissue tumor	0	0	1
Glioma	0	0	1
Colon adenocarcinoma	1	0	1
Lung carcinoma	1	0	3
Bladder carcinoma	5	0	2
Renal cell carcinoma	2	1	3
Pancreatic carcinoma	0	0	0
Hepatocellular carcinoma	0	0	0
Thyroid carcinoma	0	0	1
Ovarian carcinoma	0	0	1
Uterine carcinoma	0	0	0
Cervical carcinoma	1	0	1
Testicular carcinoma	1	0	0
Skin (melanoma, BCC, SCC)	2	0	4
SCC (head/neck)	0	1	1
Laryngeal carcinoma	0	0	0
Nasopharyngeal carcinoma	0	0	1
Thymoma	0	0	1
Lymphoma	4%	11%	33%
Total	35	6 ^b	34 ^c

La biopsie rénale est-elle nécessaire au diagnostic ?

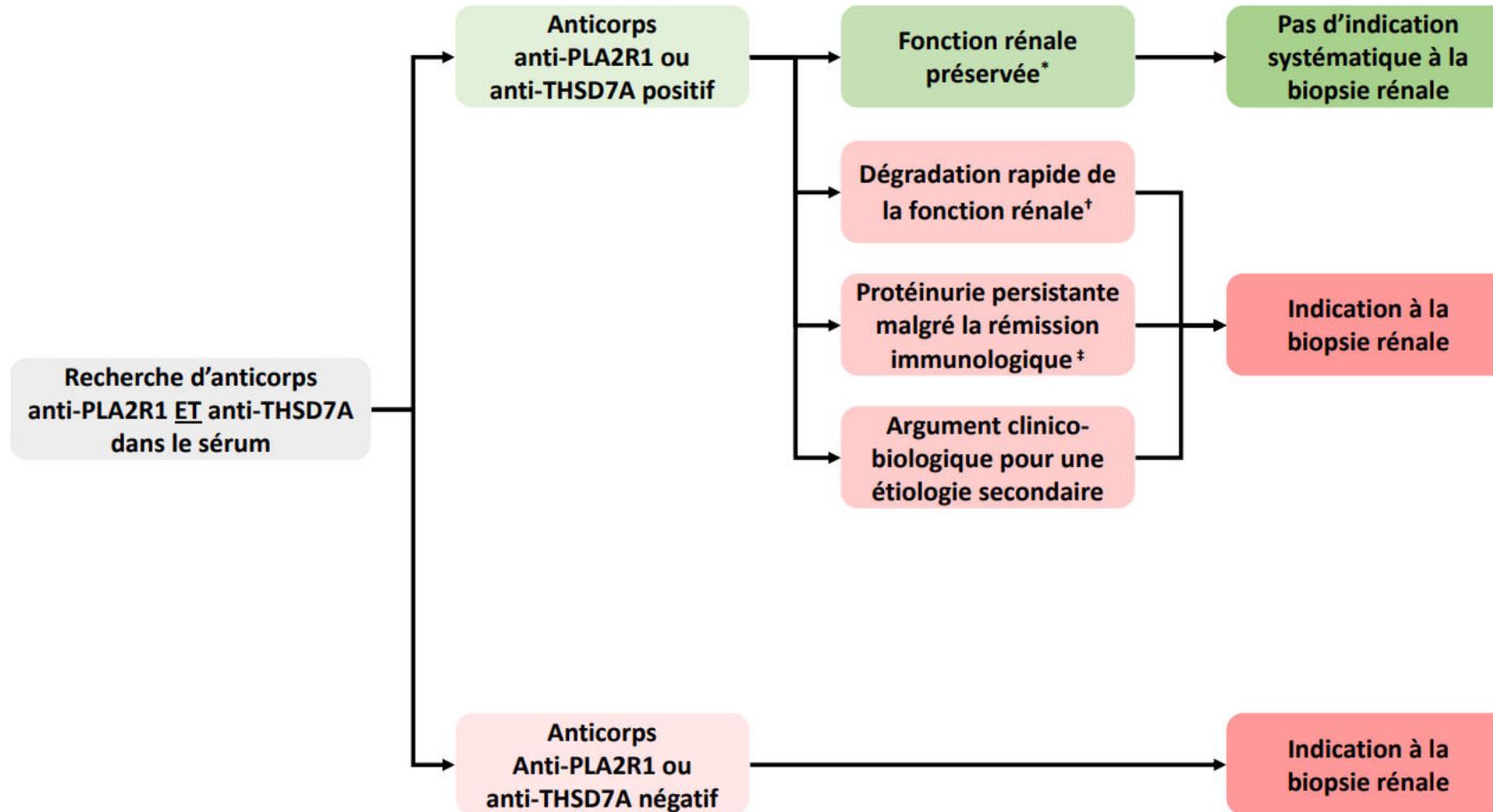
Study omitted	Sensitivity	Specificity	DOR	AUC
Beck	0.78(0.65,0.88)	0.99(0.95,1.00)	338(54,2114)	0.96(0.94–0.98)
Qin	0.78(0.65,0.87)	0.99(0.96,1.00)	431(71,2611)	0.97(0.95–0.98)
Hoxha2011	0.82(0.70,0.89)	0.99(0.94,1.00)	298(50,1778)	0.96(0.94–0.98)
Murtas	0.81(0.68,0.89)	0.99(0.95,1.00)	592(62,5612)	0.96(0.94–0.98)
Hoxha2012	0.75(0.64,0.84)	0.99(0.96,1.00)	326(58,1840)	0.94(0.92–0.96)
Svobodova	0.79(0.66,0.88)	0.99(0.97,1.00)	581(114,2951)	0.98(0.96–0.99)
Dahnrich	0.71(0.61,0.79)	0.99(0.93,1.00)	226(34,1522)	0.89(0.86–0.92)
Oh	0.80(0.66,0.89)	0.99(0.97,1.00)	601(89,4062)	0.97(0.96–0.98)
Zhou	0.79(0.65,0.88)	0.99(0.96,1.00)	567(75,4286)	0.97(0.95,0.98)

doi:10.1371/journal.pone.0104936.t003

*DU et al. PLoS ONE
2014*

Forte sensibilité et spécificité des anti-PLA2R1
pour le diagnostic de GEM primitive
diagnostic sérologique possible

La biopsie rénale est-elle nécessaire au diagnostic ?



Etiologies des GEM secondaires

Principales étiologies de GEM secondaire (non exhaustif)

- **Maladies auto-immunes/inflammatoires**
 - *Lupus érythémateux systémique*
 - *Syndrome de Gougerot-Sjögren*
 - *Thyroïdite d'Hashimoto*
 - *Sarcoïdose*
 - *Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique*
 - *Etc.*
- **Néoplasies**
 - *Cancers solides*
 - *Hémopathies*
- **Infections**
 - *VHB*
 - *VHC*
 - *Syphilis*
 - *VIH*
 - *Paludisme*
 - *Etc.*
- **Iatrogènes**
 - *Anti-inflammatoires non stéroïdiens*
 - *D-pénicillamine/tiopronine*
 - *Sels d'or*
 - *Sels de mercure*
 - *Alemtuzumab*
 - *Traitements anti-TNFα*
 - *Nivolumab*
 - *Etc.*
- **Greffe de cellules souches hématopoïétiques**
- **Maladie associée aux IgG4**

Bilan de GEM secondaire

Bilan étiologique de GEM

- Sérologies VHB, VHC, syphilis et VIH
- Anticorps anti-nucléaires ± C3, C4, CH50
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien ±TEP-Scanner ± fibroscopie œso-gastro-duodénale & coloscopie
- ♂ Dosage du PSA / ♀ mammographie

**Ce bilan doit être
systématique**

- ✓ Il est conseillé de répéter le bilan en cas de rechute à distance du diagnostic initial
- ✓ Selon le terrain et/ou l'antigène cible, le bilan paraclinique doit être plus poussé

Prise en charge de la GEM primitive

Traitement symptomatique optimisé
(iSRAA + diurétique + régime hyposodé +
vitamine D +/- iSGLT2)

+

Mise à jour des vaccinations

+/-

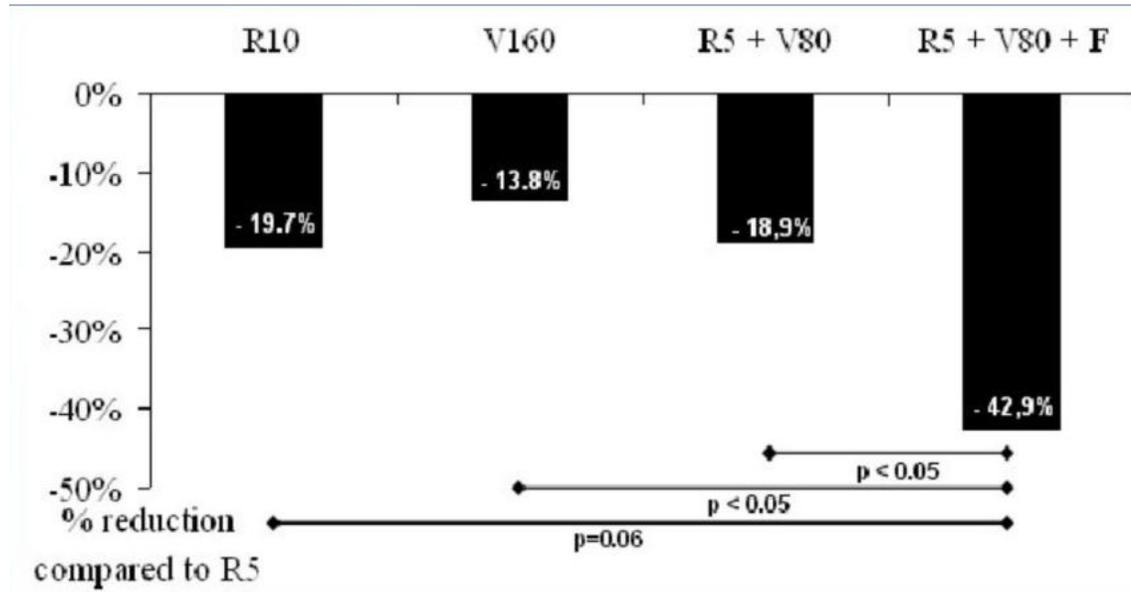
Traitement immunosuppresseur

RITUXIMAB en première intention

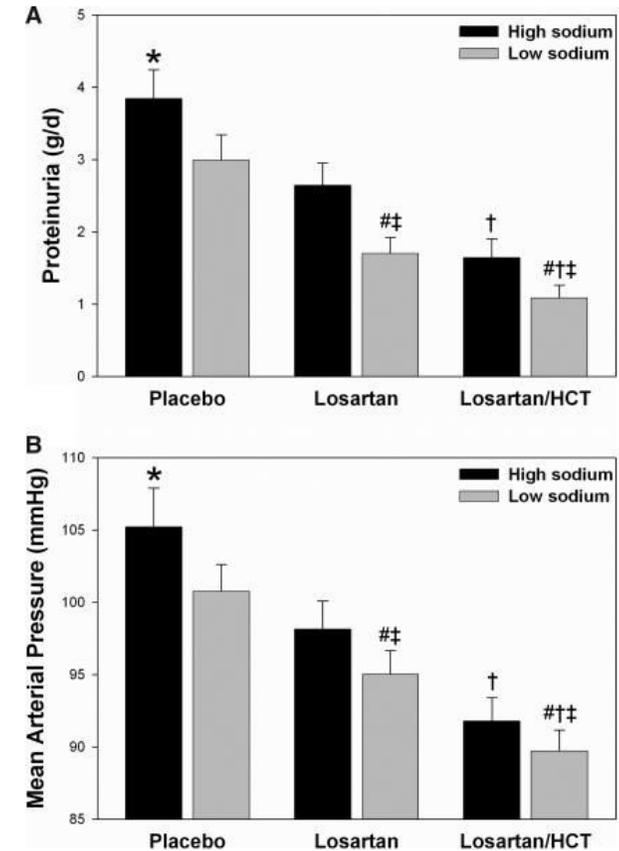
+

Evaluation diététique et médecine du travail

Traitement symptomatique optimisé



Esnault et al. JASN 2005



Vogt et al. JASN 2008

+ iSGLT2

Vaccination

Mise à jour de la vaccination :

- ✓ Calendrier vaccinal
- ✓ Pneumocoque
- ✓ SARS-CoV-2
- ✓ Grippe

Traitement immunosuppresseur selon l'estimation du risque de progression de la maladie rénale

Risque faible

Risque modéré

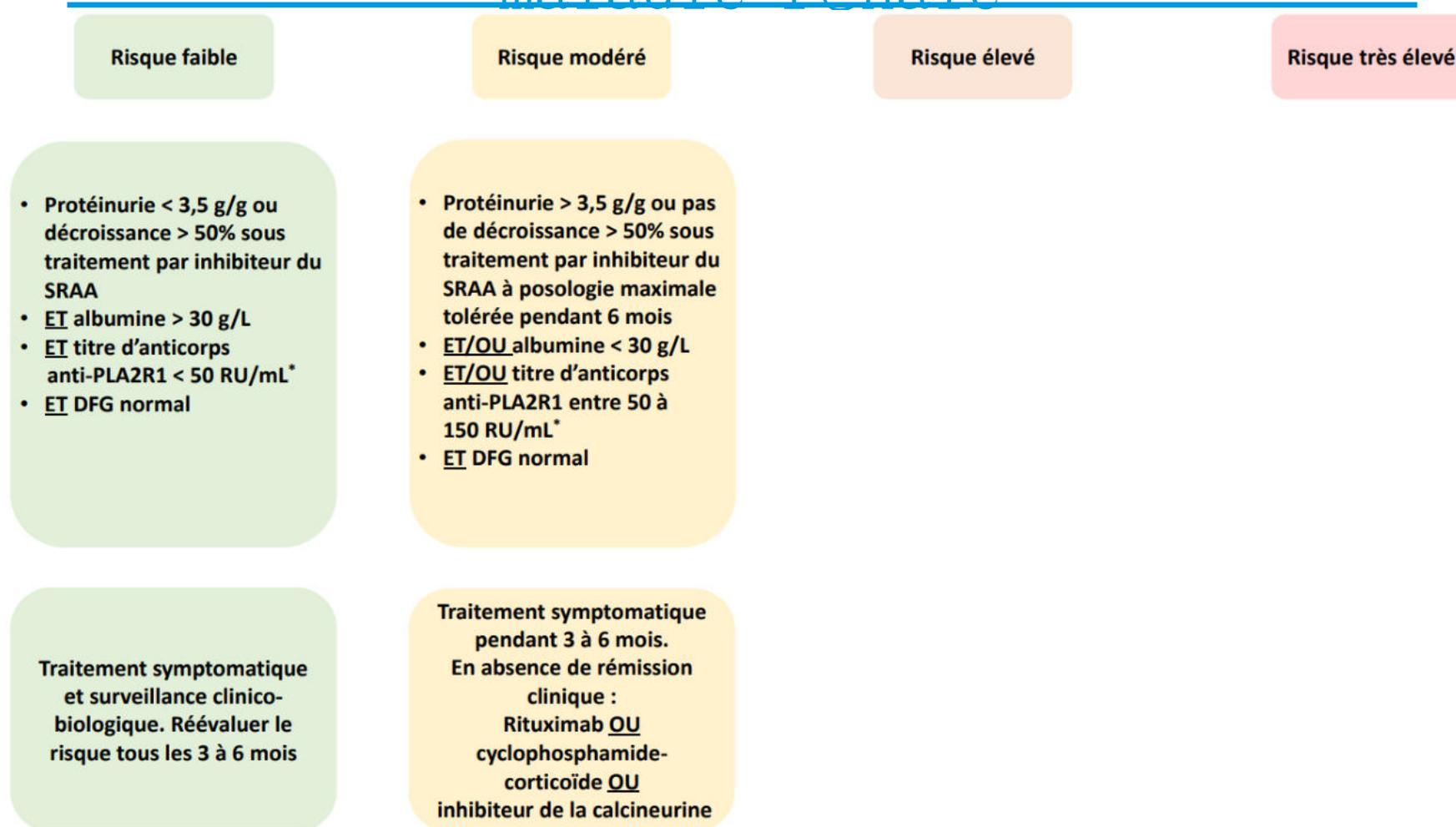
Risque élevé

Risque très élevé

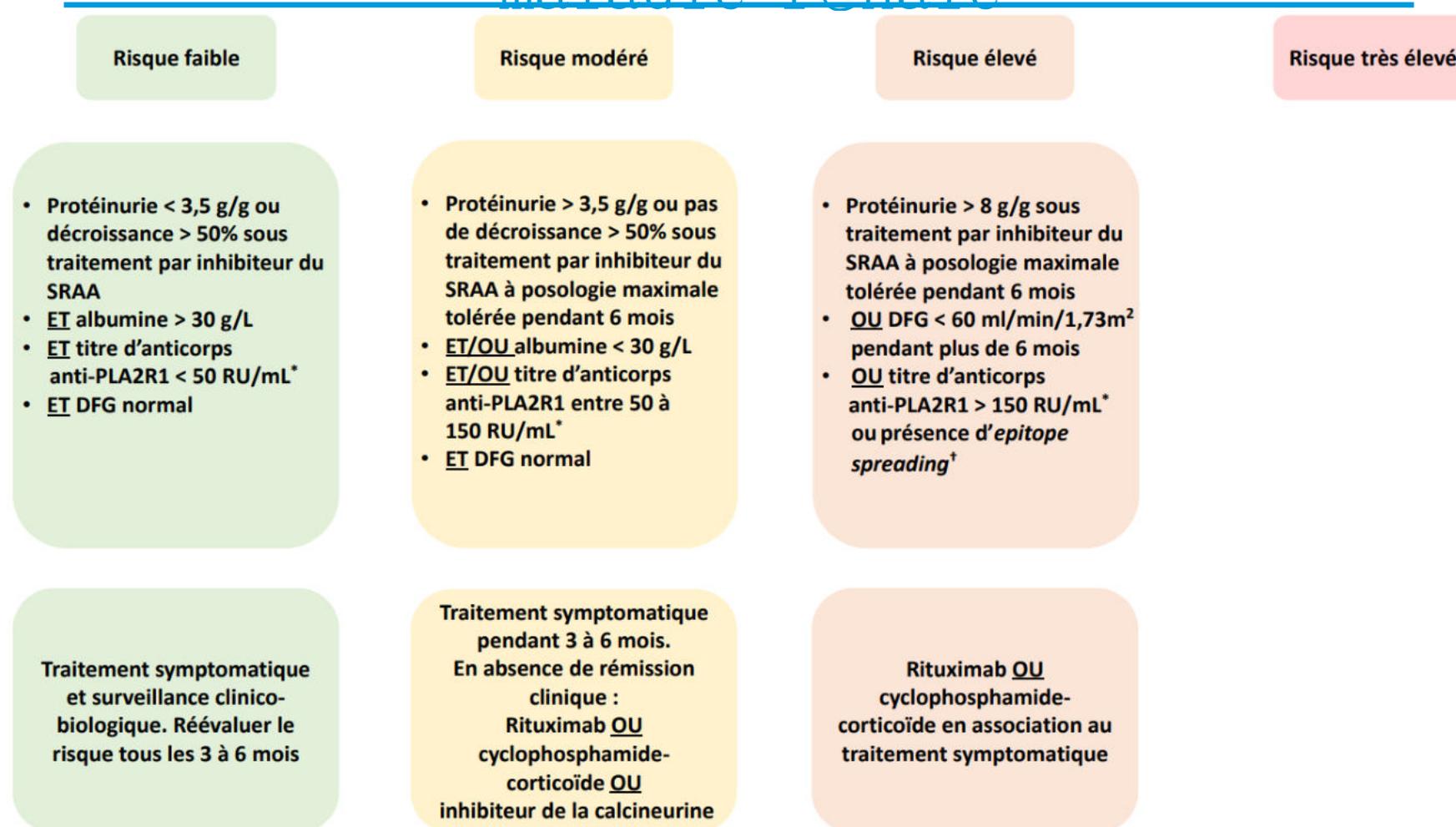
- Protéinurie < 3,5 g/g ou décroissance > 50% sous traitement par inhibiteur du SRAA
- ET albumine > 30 g/L
- ET titre d'anticorps anti-PLA2R1 < 50 RU/mL*
- ET DFG normal

Traitement symptomatique et surveillance clinico-biologique. Réévaluer le risque tous les 3 à 6 mois

Traitement immunosuppresseur selon l'estimation du risque de progression de la maladie rénale



Traitement immunosuppresseur selon l'estimation du risque de progression de la maladie rénale



Traitement immunosuppresseur selon l'estimation du risque de progression de la maladie rénale

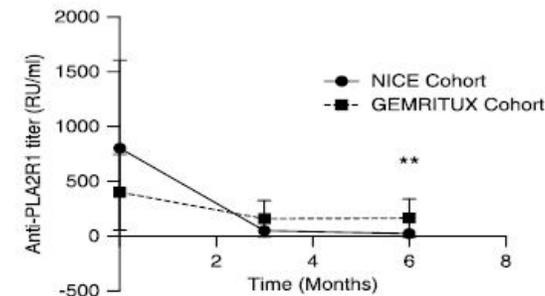
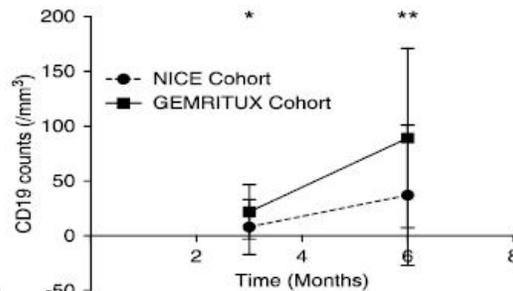
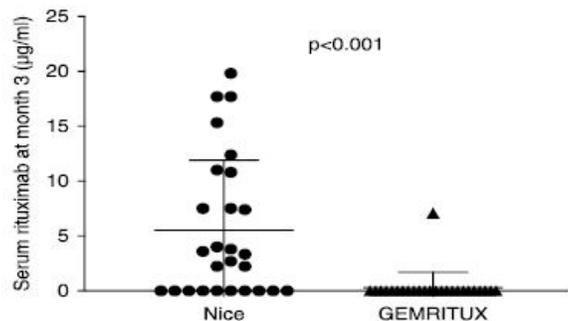
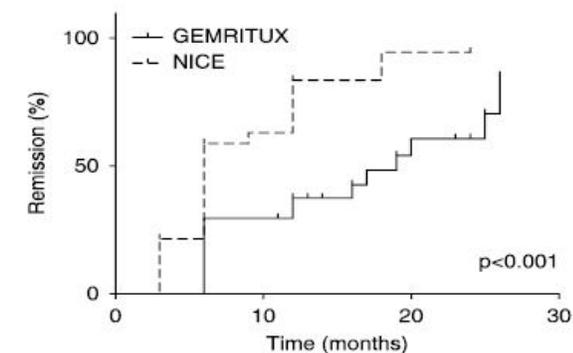
Risque faible	Risque modéré	Risque élevé	Risque très élevé
<ul style="list-style-type: none">• Protéinurie < 3,5 g/g ou décroissance > 50% sous traitement par inhibiteur du SRAA• <u>ET</u> albumine > 30 g/L• <u>ET</u> titre d'anticorps anti-PLA2R1 < 50 RU/mL*• <u>ET</u> DFG normal	<ul style="list-style-type: none">• Protéinurie > 3,5 g/g ou pas de décroissance > 50% sous traitement par inhibiteur du SRAA à posologie maximale tolérée pendant 6 mois• <u>ET/OU</u> albumine < 30 g/L• <u>ET/OU</u> titre d'anticorps anti-PLA2R1 entre 50 à 150 RU/mL*• <u>ET</u> DFG normal	<ul style="list-style-type: none">• Protéinurie > 8 g/g sous traitement par inhibiteur du SRAA à posologie maximale tolérée pendant 6 mois• <u>OU</u> DFG < 60 ml/min/1,73m² pendant plus de 6 mois• <u>OU</u> titre d'anticorps anti-PLA2R1 > 150 RU/mL* ou présence d'<i>epitope spreading</i>[†]	<ul style="list-style-type: none">• Détérioration rapide de la fonction rénale[‡]• Complications du syndrome néphrotique mettant en jeu le pronostic vital
Traitement symptomatique et surveillance clinico-biologique. Réévaluer le risque tous les 3 à 6 mois	Traitement symptomatique pendant 3 à 6 mois. En absence de rémission clinique : Rituximab <u>OU</u> cyclophosphamide-corticoïde <u>OU</u> inhibiteur de la calcineurine	Rituximab <u>OU</u> cyclophosphamide-corticoïde en association au traitement symptomatique	Rituximab <u>OU</u> cyclophosphamide-corticoïde immédiatement en association au traitement symptomatique

Quel protocole de RITUXIMAB ?

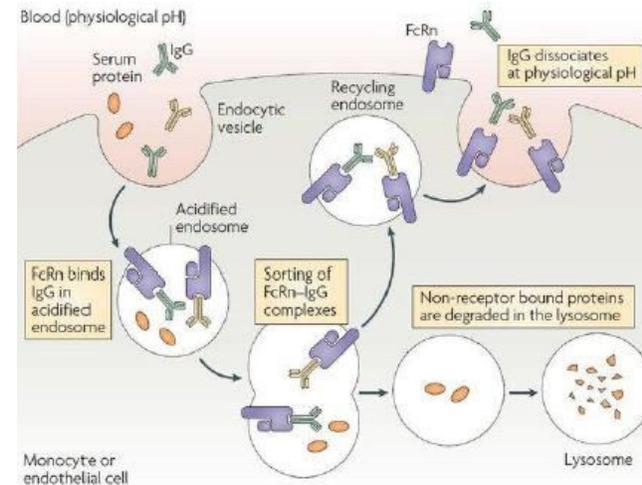
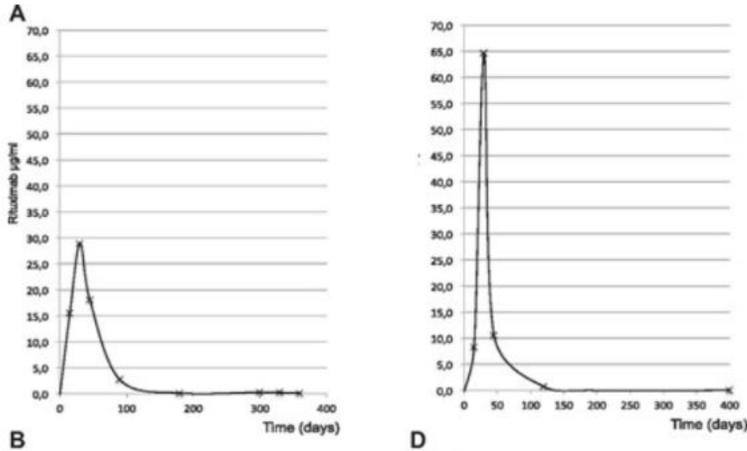
GEMRITUX: 375 mg/m² J0 J7 (1,4 g) vs NICE: 1g J0 J15 (2g)

Table 1. Baseline characteristics and outcome data in rituximab-treated participants from NICE and GEMRITUX cohorts

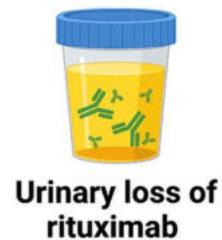
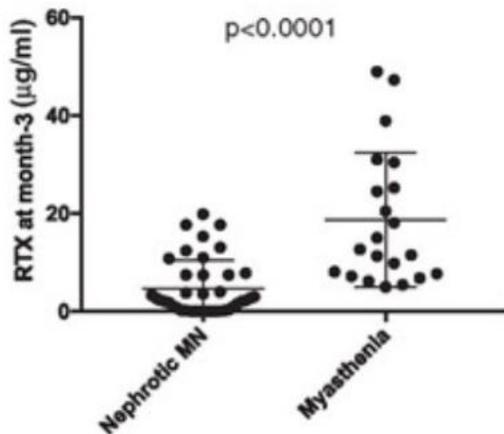
Patient Characteristics	NICE Cohort (n=28)	GEMRITUX Cohort (n=27)
Baseline characteristics		
Age ^a	63 [51; 71]	51 [40; 63]
Sex ratio (F/M)	7/21	6/21
Body mass index (kg/m ²)	25.4 [23.3; 27.2]	25.4 [23.5; 28.4]
Proteinuria (g/g of creatinine)	5.9 [4.9; 7.6]	8.4 [4.4; 11.0]
Serum albumin (g/dl)	2.0 [1.5; 2.5]	2.1 [1.8; 2.6]
Dose of rituximab received (g) ^b	2 [2; 2]	1.45 [1.44; 1.46]
Serum creatinine (mg/dl)	1.2 [0.9; 1.5]	1.1 [0.9; 1.3]
BP (mm Hg)		
Systolic	121 [114; 130]	124 [110; 140]
Diastolic	82 [66; 80]	77 [64; 84]
Time from kidney biopsy to rituximab infusion	6.0 [6.0; 12.0]	8.0 [6.0; 13.0]
Anti-PLA2R1 titer (RU/ml) at first infusion	165.0 [67.0; 245.5]	102.5 [36.1; 672.5]
Spreading		
No	11 (39%)	7 (26%)
Yes	17 (61%)	20 (74%)



Pharmacocinétique du RITUXIMAB

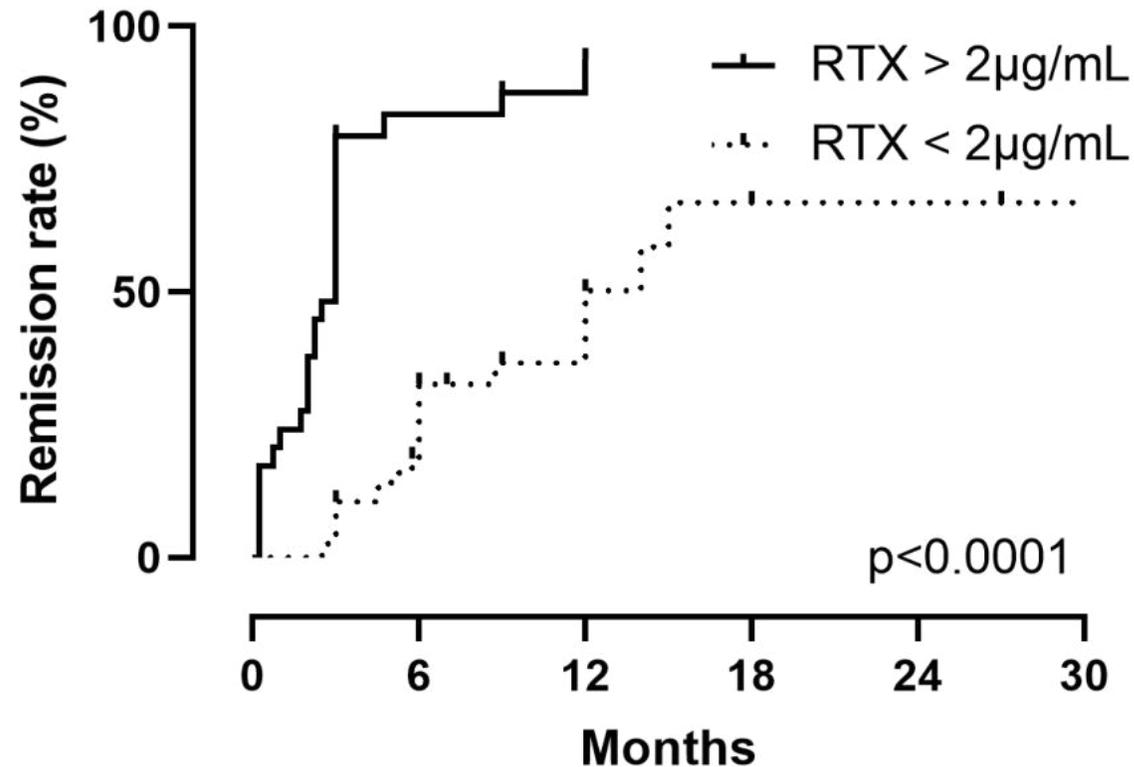


Polymorphisme FcRN



Intérêt +++ du traitement symptomatique optimisé

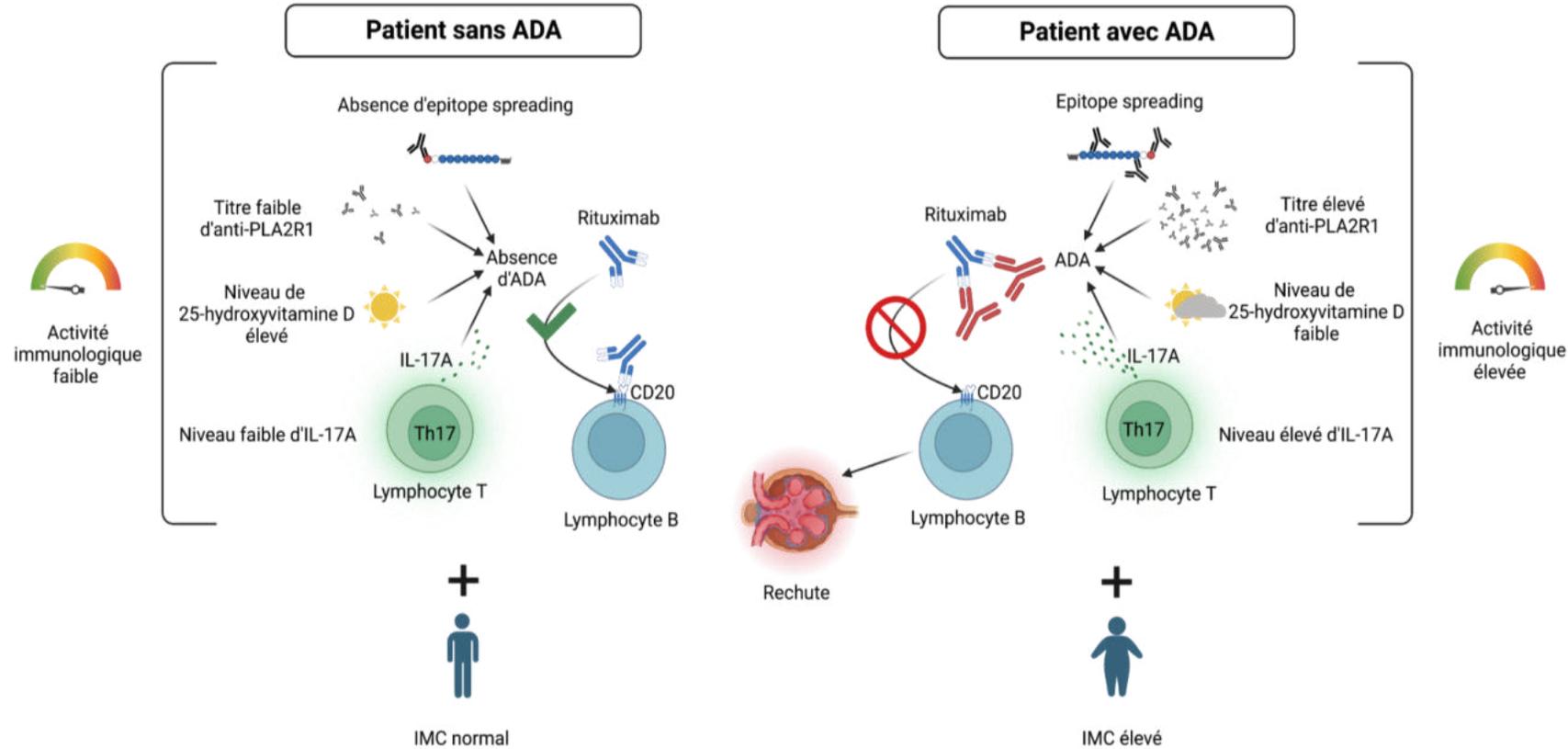
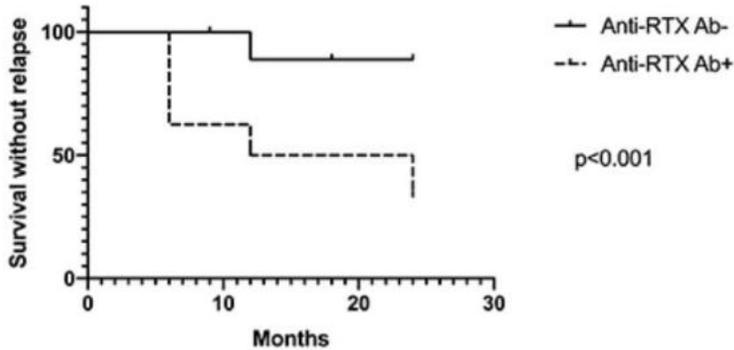
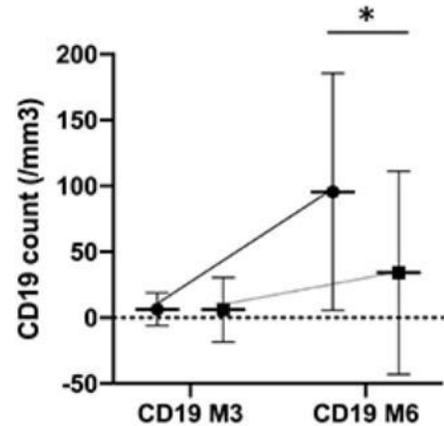
Immunomonitoring : taux résiduel de RITUXIMAB



Taux de rémission à 6 mois : 32% *vs* 80% ($p < 0.0001$)

Taux de rémission à 12 mois : 42% *vs* 83% ($p = 0.001$)

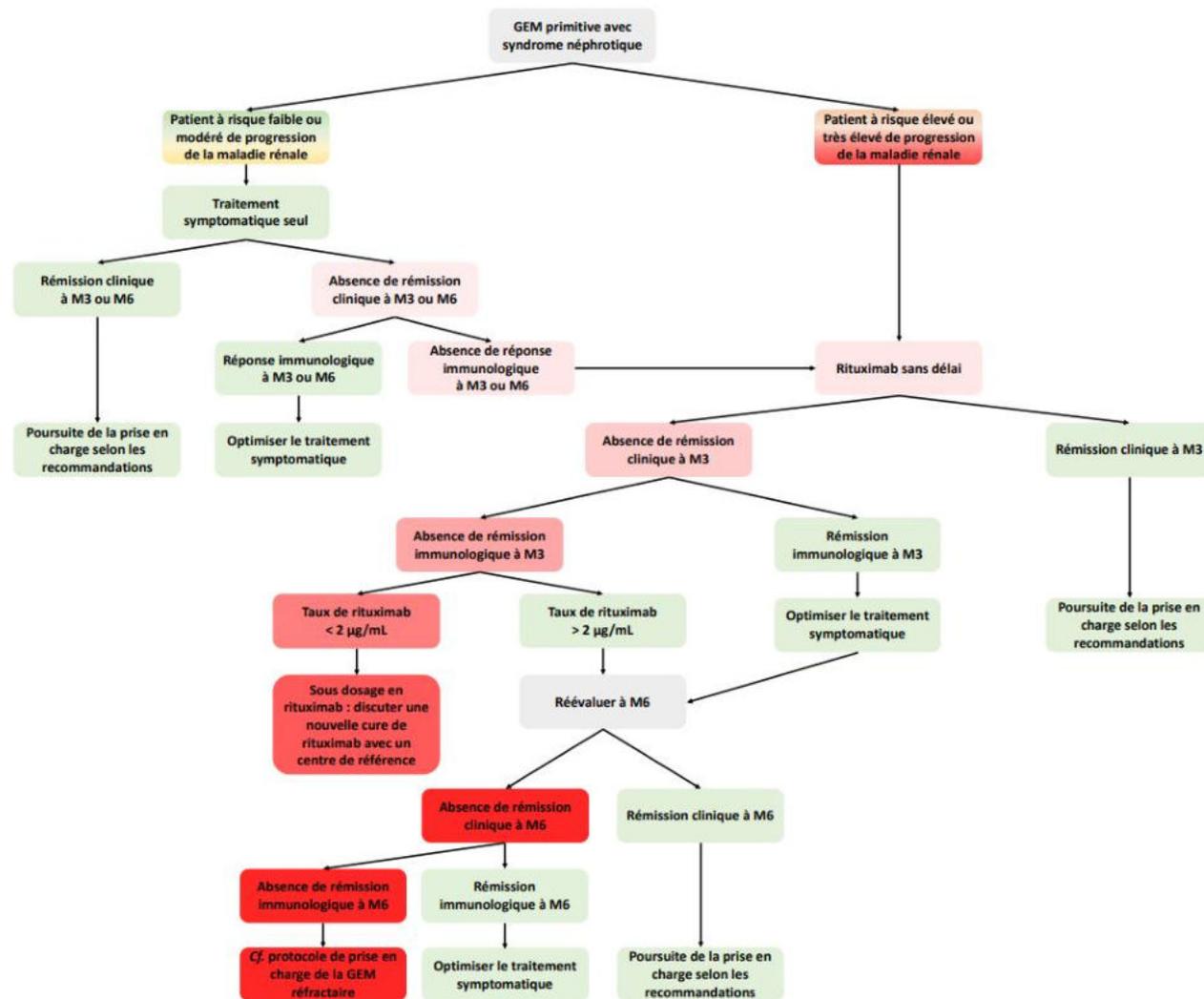
Immunomonitoring : anticorps anti-RITUXIMAB



Boyer-Suavet et al. *Front Immunol* 2020

Teisseyre et al. *CJASN* 2020

Prise en charge personnalisée



Prise en charge de la GEM primitive

Traitement symptomatique optimisé
(iSRAA + diurétique + régime hyposodé +
vitamine D +/- iSGLT2)

+

Mise à jour des vaccinations

+/-

Traitement immunosuppresseur

RITUXIMAB en première intention

+

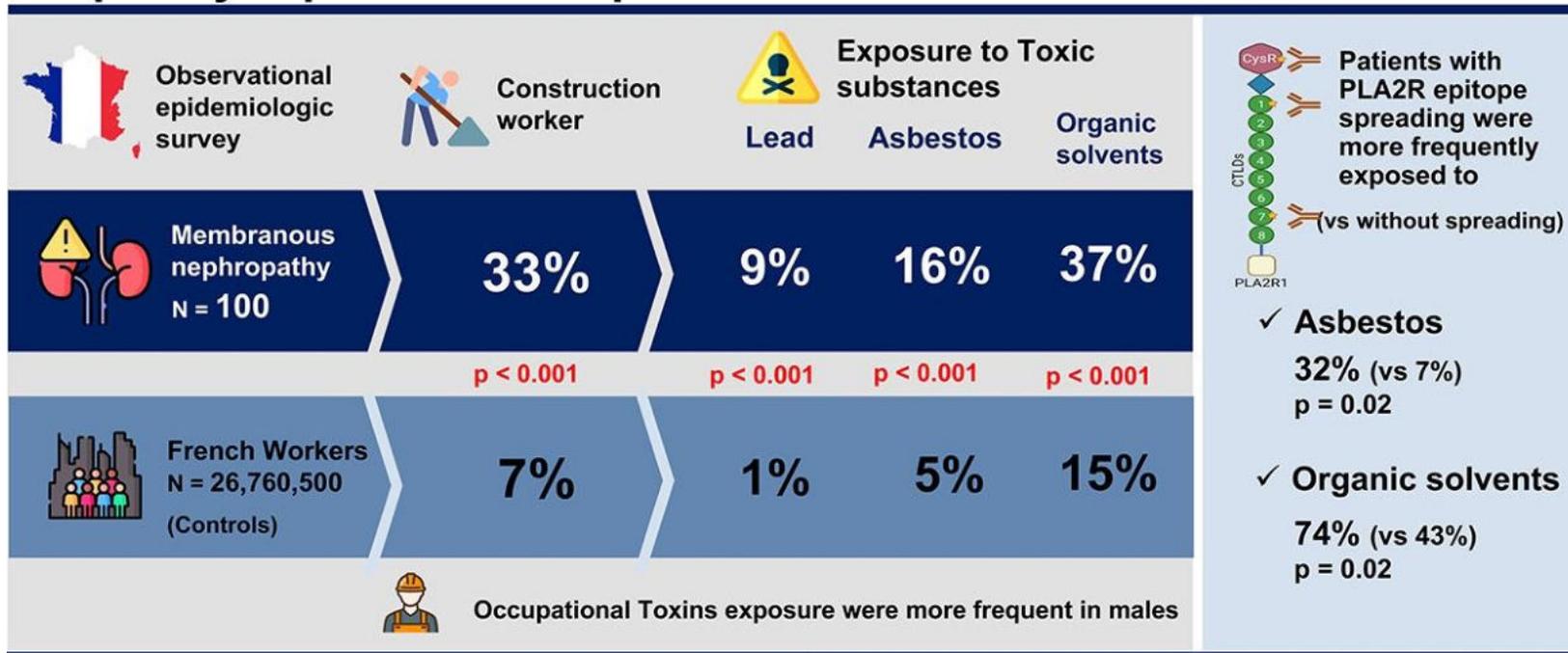
Evaluation diététique et médecine du

travail

Risque professionnel

Are patients with membranous nephropathy more frequently exposed to occupational toxins?

CJASN[®]
Clinical Journal of the American Society of Nephrology



Conclusions: Patients with membranous nephropathy were more frequently exposed to certain occupational toxic substances such as asbestos and organic solvents than the general population. This exposure was more frequent in men and in patients with PLA2R1 epitope spreading.

Marion Cremoni, Sophie Agbekodo, Maxime Teisseyre, et al. *Toxic Occupational Exposures and Membranous Nephropathy*. CJASN doi: 10.2215/CJN.02930322. Visual Abstract by Divya Bajpai, MD, PhD

✓ Evaluation en médecine du travail

Suivi et immunomonitoring

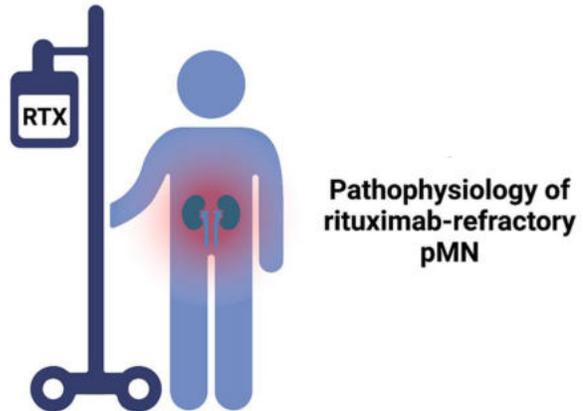
Surveillance biologique :

- ✓ Variable si syndrome néphrotique actif (mensuelle/trimestrielle)
- ✓ Semestrielle ou annuelle si rémission clinique et immunologique

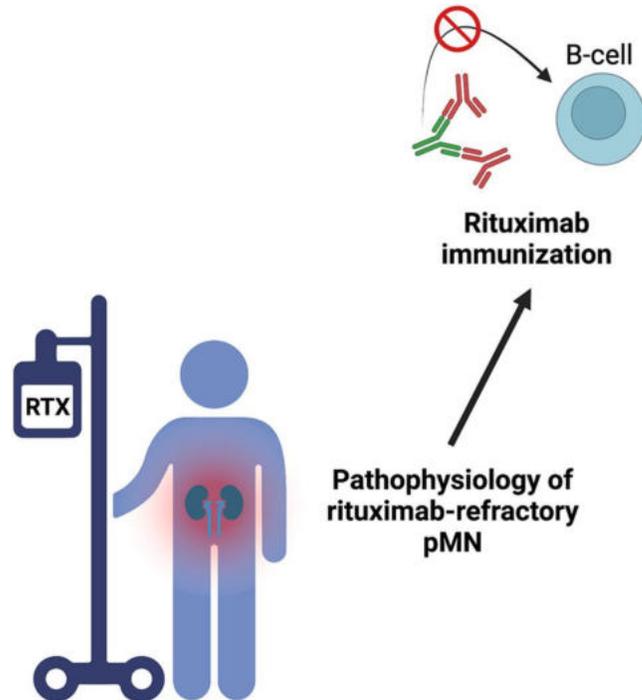
Surveillance immunologique :

- ✓ Trimestrielle si syndrome néphrotique actif
- ✓ Semestrielle ou annuelle si rémission clinique et immunologique

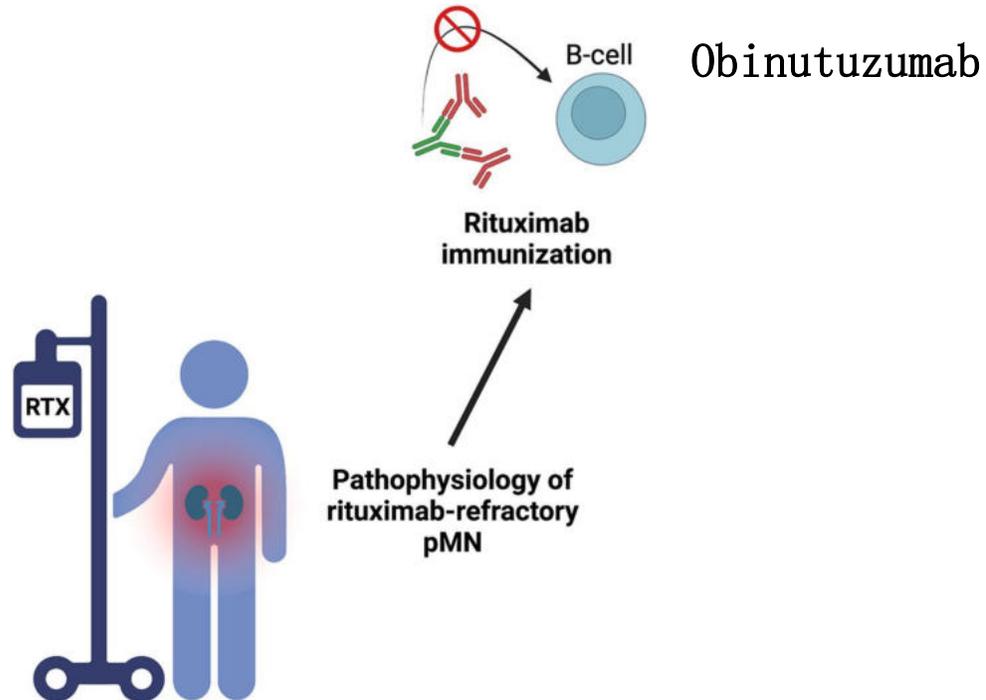
GEM réfractaire au RITUXIMAB



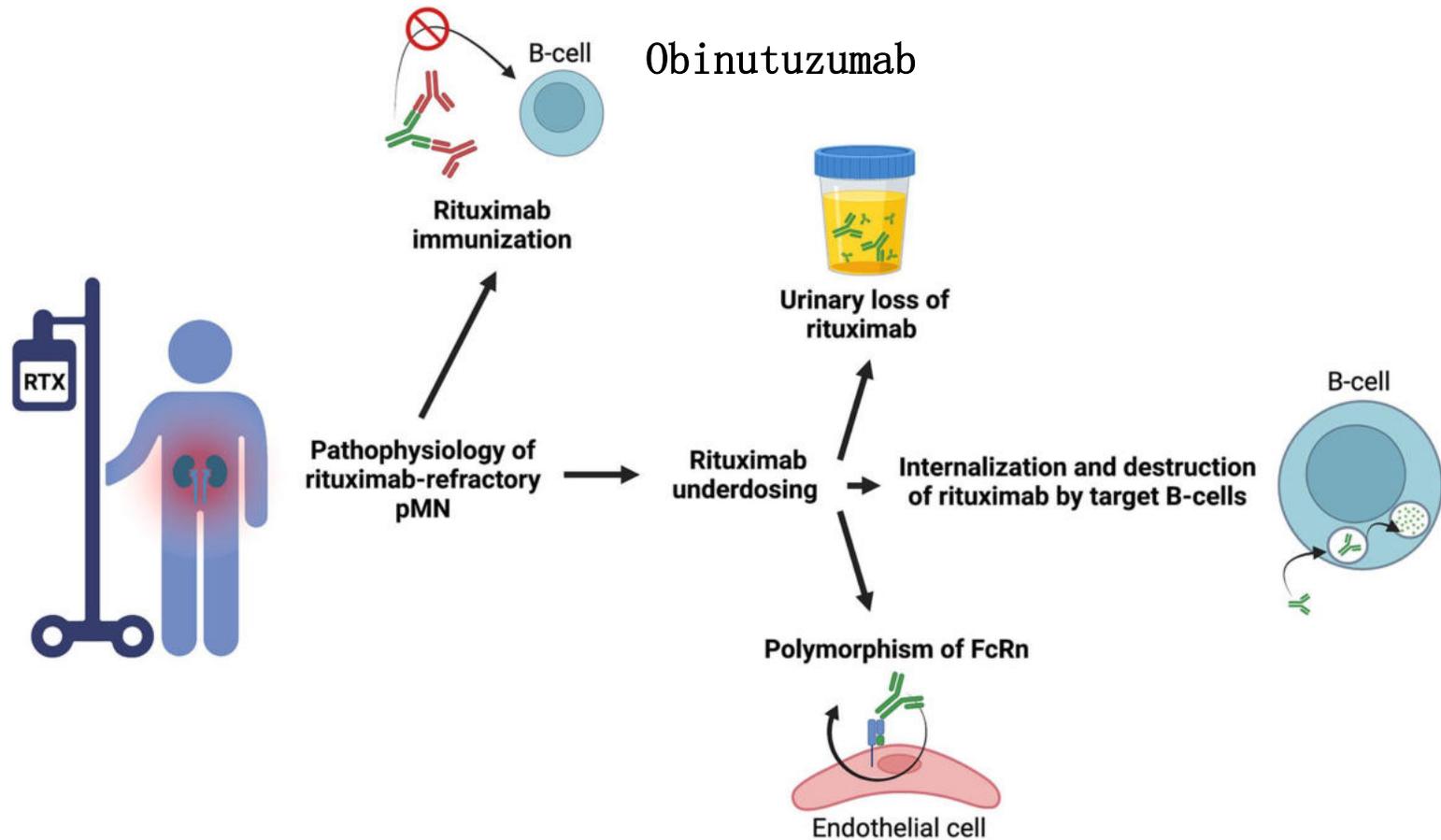
GEM réfractaire au RITUXIMAB



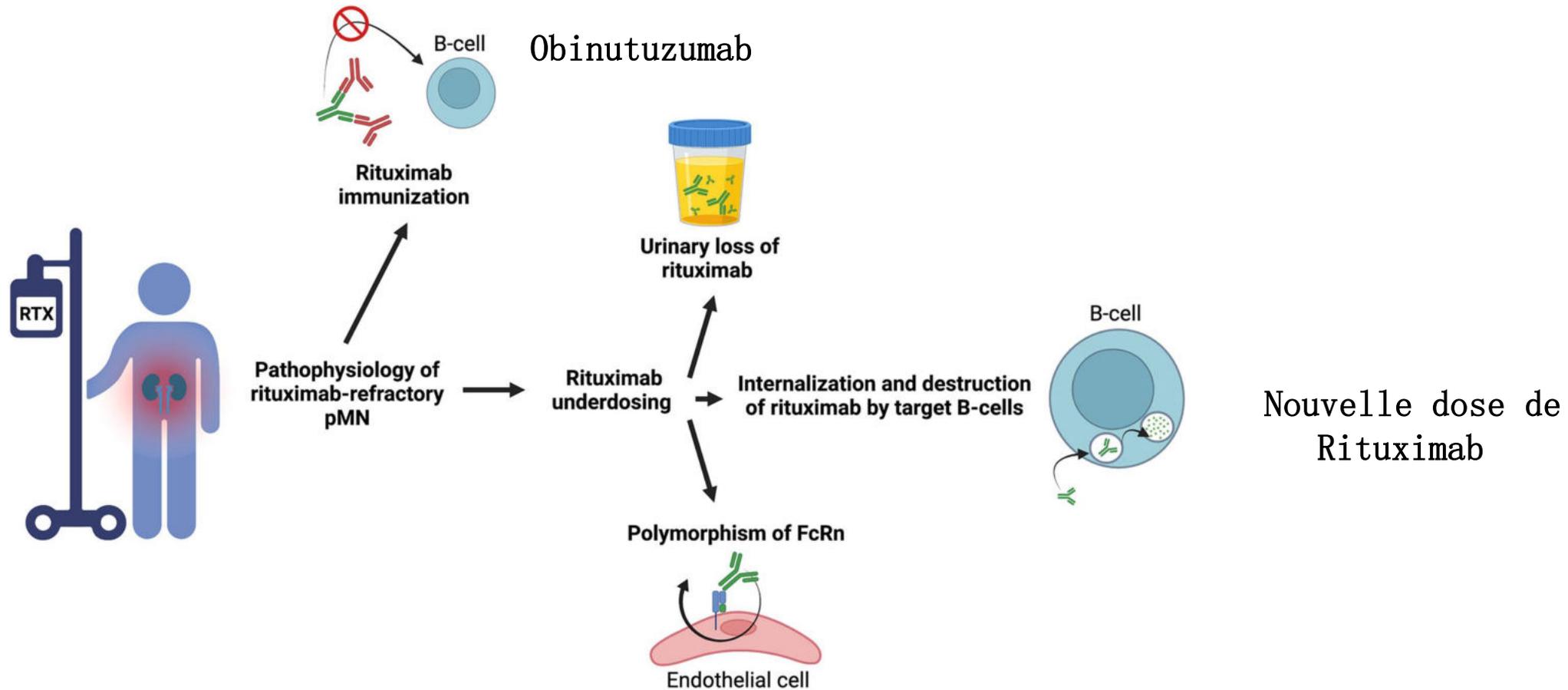
GEM réfractaire au RITUXIMAB



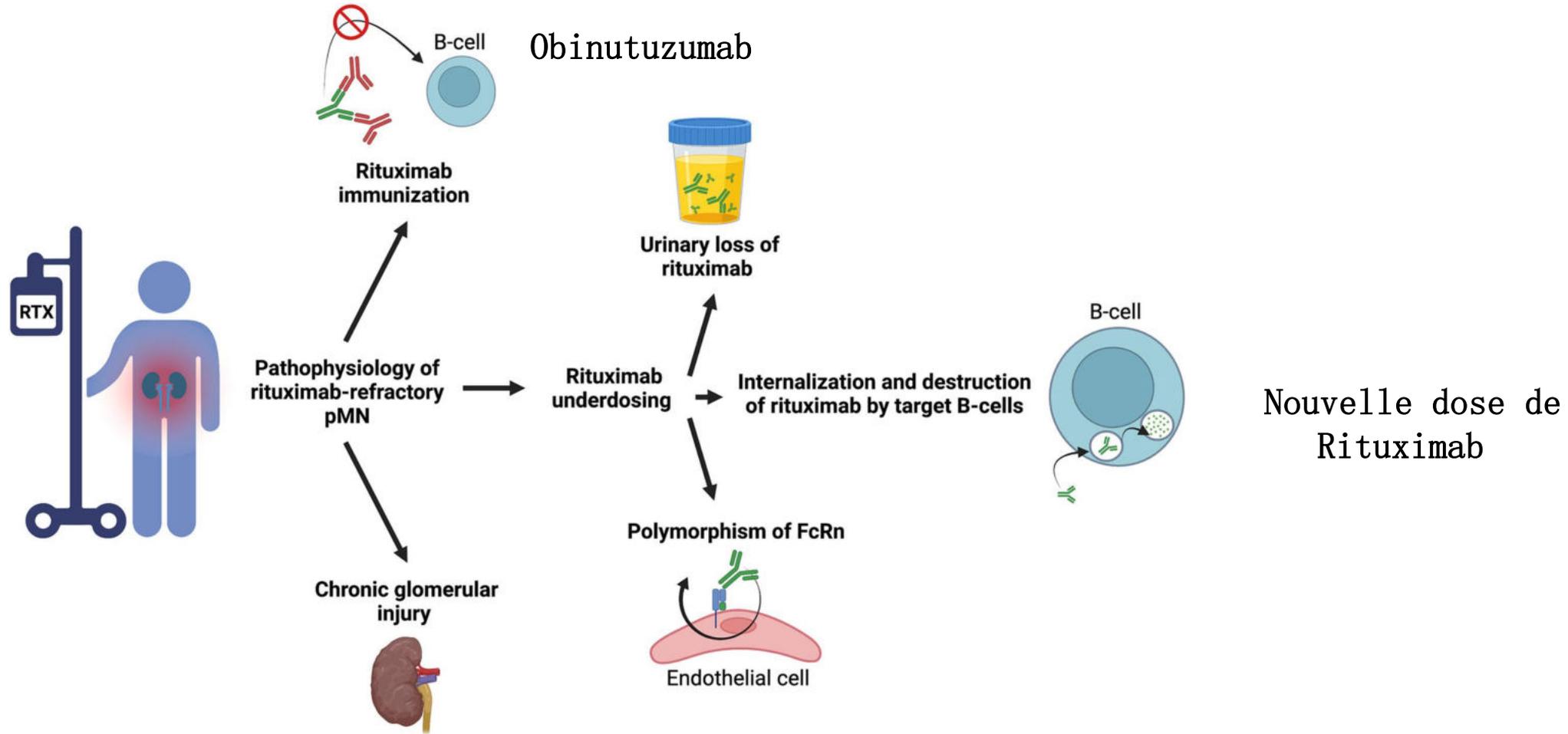
GEM réfractaire au RITUXIMAB



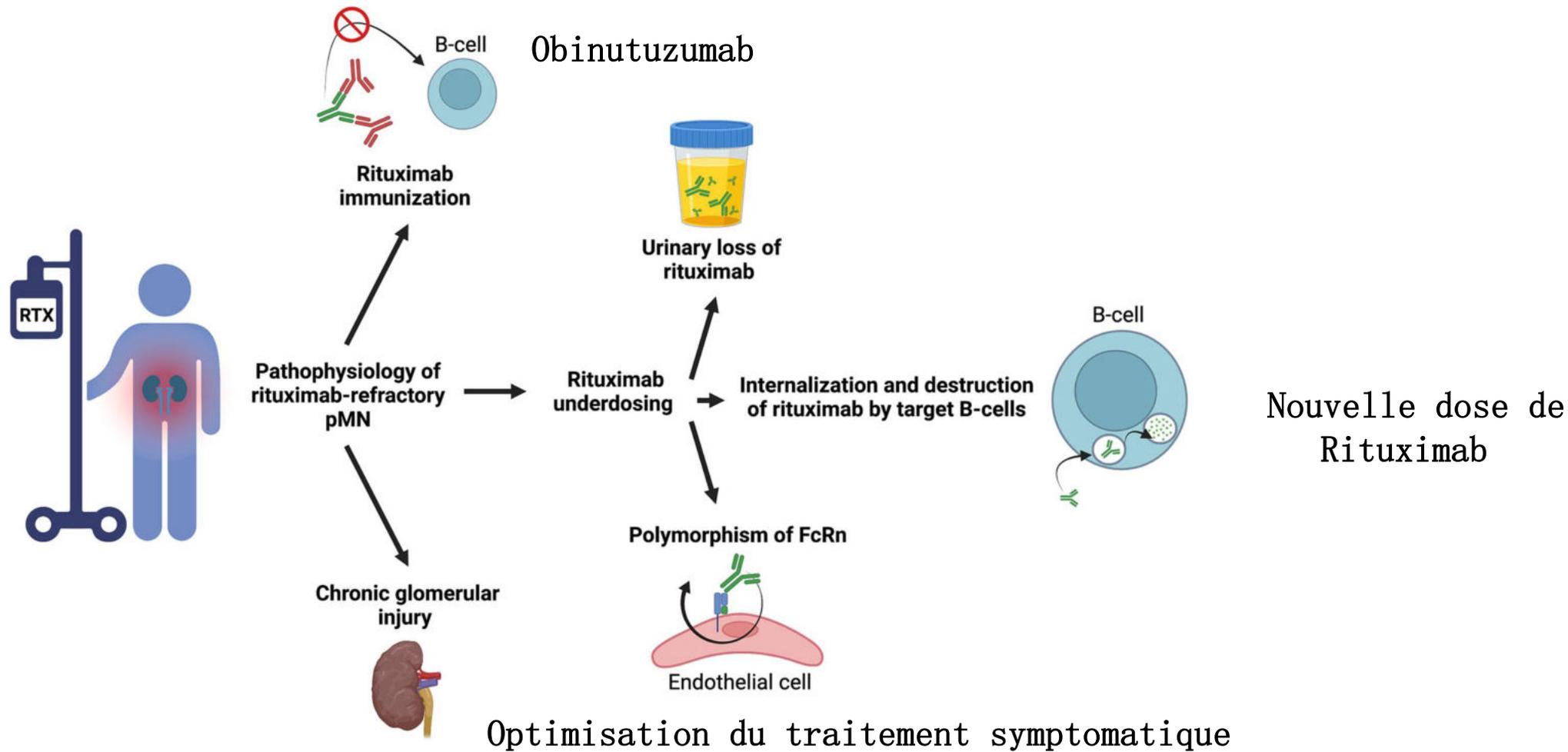
GEM réfractaire au RITUXIMAB



GEM réfractaire au RITUXIMAB



GEM réfractaire au RITUXIMAB



Optimisation du traitement symptomatique

Teisseyre et al. Front Immunol 2022

Prise en charge des GEM de demain → Personnaliser la dose de RTX d'attaque

Patient data

ID: 1

Weight (kg): 70

Height (cm): 173

Age (years): 25

Sex: Man

Observed concentration of PLA2R1 at D0 (RUI/L): 173

Serum aLbumin at D0 (g/L): 17.3

Serum albumin at D15 (g/L): 17.5

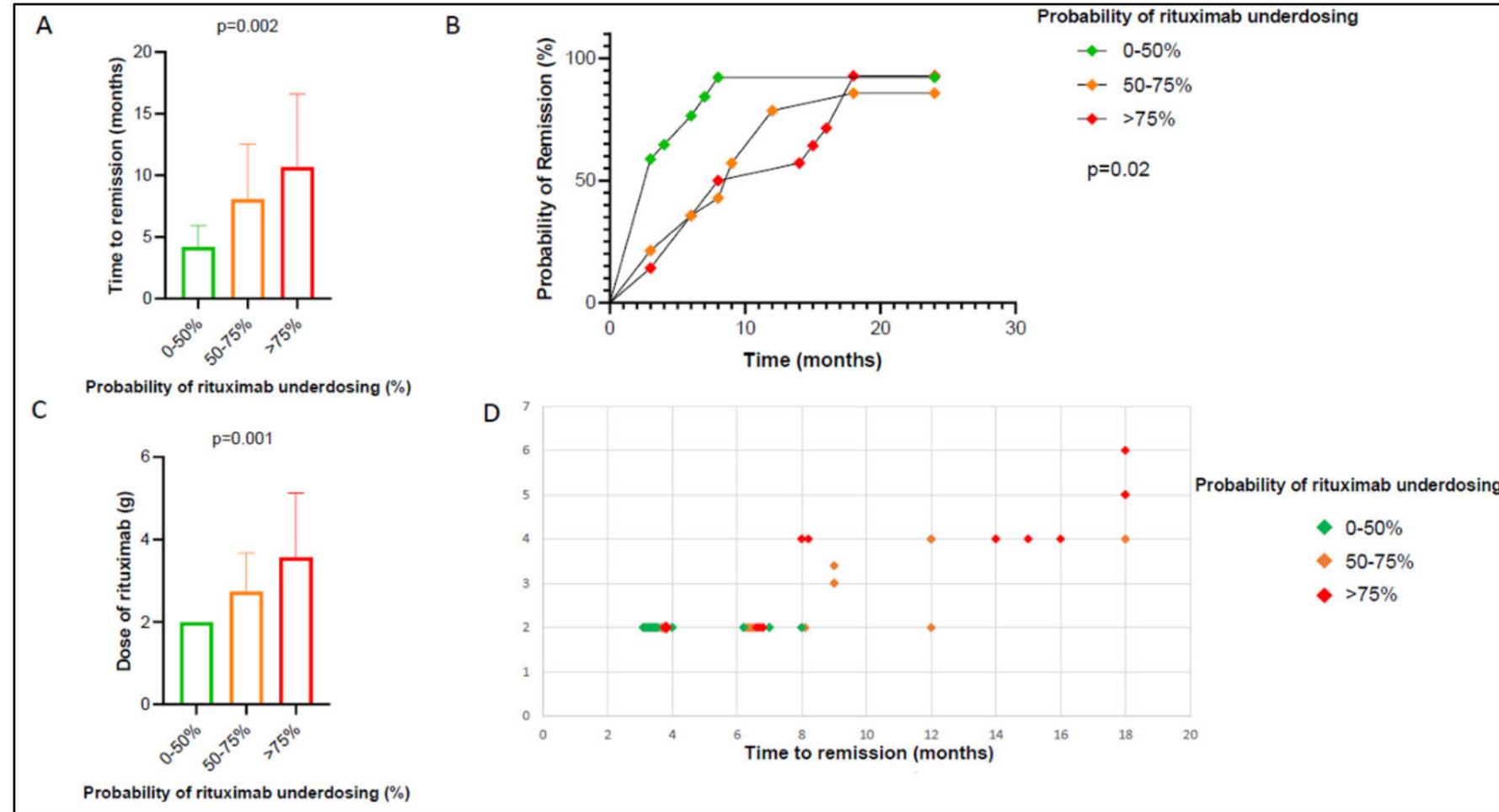
Serum creatinine at D0 (μmol/L): 80

Serum creatinine at D15 (μmom/L): 83

Go!

93.8 %

Estimation of the risk of [RTX] at M3 undetectable



accuracy

79.4%

sensitivity

78.7%

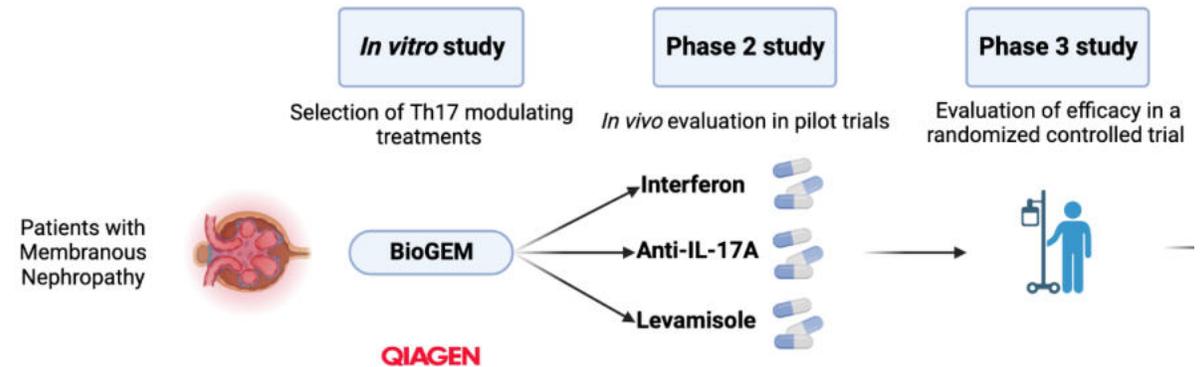
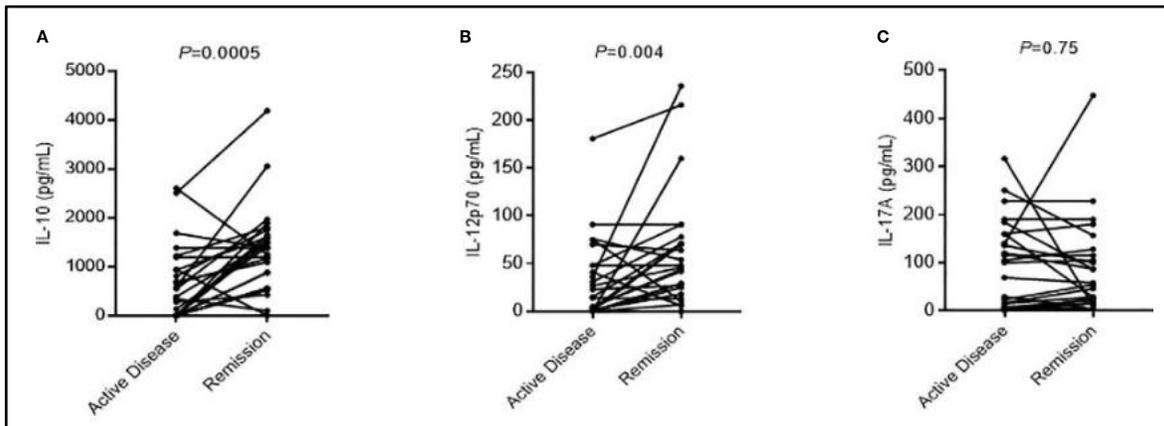
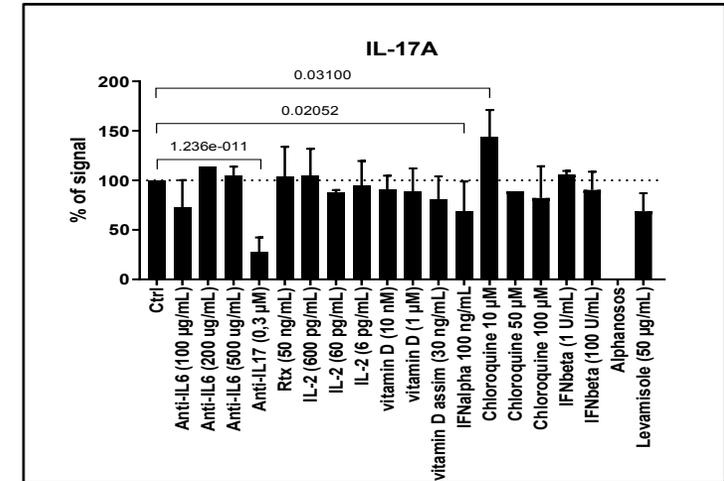
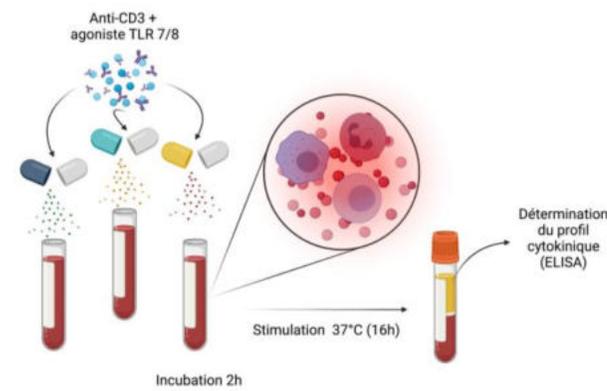
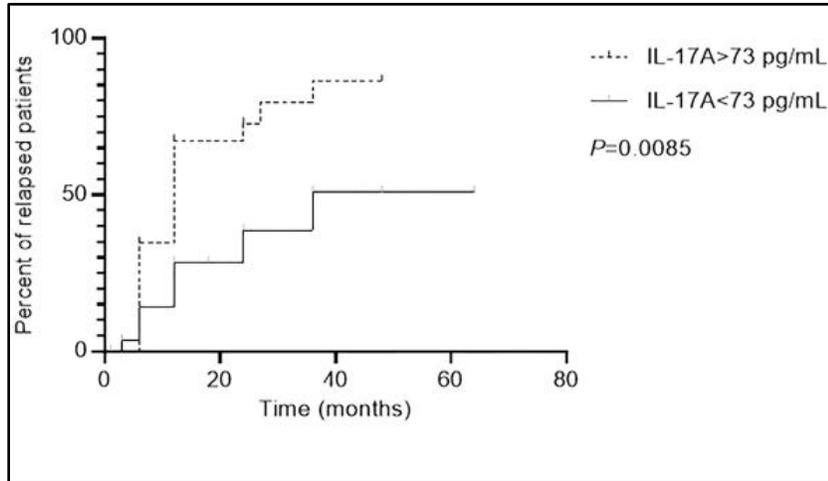
specificity

81%

Destere, Teisseyre* et al. soumi*

Prise en charge des GEM de demain

→ Proposer un traitement d'entretien des formes à rechutes



Education thérapeutique

www.crmrsni-nice.fr ou sni@chu-nice.fr

The screenshot shows the website's header with the logo 'chu de Nice' and navigation links: 'LE CRMRSNI', 'ESPACE PATIENT', 'ESPACE PROFESSIONNEL', and 'VENIR AU CRMRSNI'. A dropdown menu under 'ESPACE PROFESSIONNEL' lists: 'Communications', 'Protocoles', 'Publications', 'Réunions de Concertation Pluridisciplinaire', and 'Education thérapeutique'. The main banner features a doctor in white scrubs holding a globe, with the text 'Découvrez nos informations pratiques' overlaid in red. Navigation arrows are visible on the left and right sides of the banner.

Education thérapeutique



**CONSENTEMENT à la participation
au programme d'Education Thérapeutique patients présentant un
Syndrome Néphrotique Idiopathique (SNI)**

Madame, Monsieur,

Notre équipe vous propose de participer à un programme d'éducation thérapeutique, réalisé en collaboration avec des représentants des usagers.

Votre participation est libre et volontaire. Vous pouvez accepter ou refuser de participer à ce programme, sans avoir à vous justifier.
Vous pouvez également cesser à tout moment votre participation, sans que cela puisse vous être reproché.

En paraphant ce document, vous signalez votre volonté de vous inscrire à ce programme.

Au cours de ce programme, nous vous accorderons des temps d'échanges et de rencontres privilégiés, au cours desquels nous aborderons votre parcours de vie, vos attentes, vos interrogations et votre ressenti face à la maladie chronique.

Ensemble, nous élaborerons un programme personnalisé d'actions portant sur les connaissances prioritaires à acquérir et sur votre participation aux activités proposées, qui pourront comprendre des rencontres individuelles et/ou des ateliers collectifs.

Les informations d'ordre personnel ou médical que je serai amené(e) à transmettre aux personnes en charge du programme éducatif ne seront pas partagées avec d'autres interlocuteurs sans que je donne mon accord, y compris au sein du programme éducatif et/ou de l'équipe soignante.

En particulier, je donne mon autorisation pour que les informations me concernant soient partagées entre membres de l'équipe éducative de l'hôpital.

De même, certaines informations échangées lors des séances éducatives pourront être transmises aux professionnels que je désigne ci-après

Au cours de ce partenariat, notre objectif est de vous aider à mieux appréhender votre état de santé et d'améliorer votre qualité de vie.

Avec votre accord, nous informerons votre médecin traitant de ce projet.

Nous sommes à votre écoute pour mieux répondre à vos besoins, n'hésitez pas à rencontrer les membres de notre équipe et à les solliciter.

Nom / Prénom :
Né(e) le :

Date :
Signature du patient :

Date :
Signature du référent en éducation :

Remerciements

Rédacteurs

- D^r Sophie Agbekodo, médecin du travail, Nice ;
- D^r Marine Andreani, néphrologue, Nice ;
- M Tarik Attout, PhD, Chargé de Mission de Coordination ORKiD, Paris ;
- D^r Marina Avramescu, néphropédiatre, référente PNDS, Paris ;
- D^r Marion Cremoni-Gauci, néphrologue, Nice ;
- D^r Karine Dahan, néphrologue, Paris ;
- D^r Marion Delafosse, néphrologue, Paris ;
- D^r Guillaume Jeantet, néphrologue, référent PNDS, Montpellier ;
- P^r Claire Rigother, néphrologue, Bordeaux ;
- P^r Barbara Seitz-Polski, néphrologue-immunologiste, Nice ;
- D^r Maxime Teisseyre, néphrologue, Nice ;
- P^r Olivier Thauvat, néphrologue, Lyon.

Groupe de travail multidisciplinaire

- P^r Isabelle Brocheriou, anatomopathologiste, Paris ;
- P^r David Buob, anatomopathologiste, Paris ;
- D^r Manon Donadio, médecin généraliste, La Trinité ;
- P^r Moglie Le Quintrec-Donnette, néphrologue, Montpellier ;
- P^r Olivier Moranne, néphrologue, Nîmes ;
- M^{me} Sophie Mougel, infirmière de pratique avancée, Nice ;
- Julien, représentant des patients ;
- Victor, représentant des patients.

Groupe de relecture pour le Centre de Référence Maladies Rares du Syndrome Néphrotique Idiopathique

- P^r Vincent Audard, néphrologue, Créteil ;
- P^r Jean Jacques Boffa, néphrologue, Paris ;
- D^r Myriam Dao, néphrologue, Paris ;
- P^r Vincent Esnault, néphrologue, Nice ;
- P^r Bertrand Knebelmann, néphrologue, Paris ;
- P^r Barbara Seitz-Polski, néphrologue-immunologiste, Nice ;
- D^r Maxime Teisseyre, néphrologue, Nice.

Groupe de relecture pour la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation (Commission de Néphrologie Clinique).

- D^r Mickaël Bobot, néphrologue, Marseille ;
- D^r Claire Cartery, néphrologue, Valenciennes ;
- D^r Louis De Laforcade, néphrologue, Libourne ;
- D^r Jacques Fourcade, néphrologue, Chambéry ;
- P^r Dominique Guerrot, néphrologue, Rouen ;
- D^r Victor Gueutin, néphrologue, Caen ;
- P^r Noémie Jourde-Chiche, néphrologue, Marseille ;
- D^r Laurence Vrigneaud, néphrologue, Lille.

