Evaluation d'une stratégie standardisée de prise en charge de la glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique au sein d'un réseau de santé en Lorraine (NEPHROLOR)

Perrine Aubertin

▶ **To cite this version:**

Perrine Aubertin. Evaluation d'une stratégie standardisée de prise en charge de la glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique au sein d'un réseau de santé en Lorraine (NEPHROLOR). Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01732506

HAL Id: hal-01732506
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732506

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
ANNEE 2013

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N°

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Perrine AUBERTIN

Le 12 juillet 2013

EVALUATION D'UNE STRATEGIE STANDARDISEE DE PRISE EN CHARGE DE LA GLOMERULONEPHRITE EXTRAMEMBRANEUSE IDIOPATHIQUE AU SEIN D'UN RESEAU DE SANTE EN LORRAINE (NEPHROLOR)

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur L. FRIMAT	Président
M. le Professeur F. PLENAT	Juge
M. le Professeur D. WAHL	Juge
Mme. le Docteur C. AYAV	Juge
M. le Docteur A. STOLZ	Juge

Liste des professeurs

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Assesseurs

- 1er Cycle :	**Professeur Bruno CHENUEL**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle : « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« *DES Spécialité Médecine Générale* »	**Professeur Paolo DI PATRIZIO**
- Commission de Prospective Universitaire :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Relations Internationales :	**Professeur Jacques HUBERT**
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	**M. Christophe NEMOS**
- Vie Étudiante :	**Docteur Stéphane ZUILY**
- Vie Facultaire :	**Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT**
- Étudiants :	**M. Xavier LEMARIE**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX
Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX
Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET
Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET
Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET
Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2ème sous-section : *(Réanimation ; médecine d'urgence)*

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)*

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)*

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteure Aude MARCHAL

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***

Docteure Isabelle THAON

3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Docteur Laurent MARTRILLE

4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***

Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***

Docteure Lina BOLOTINE

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Docteure Anne-Christine RAT

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*
Docteure Laure JOLY

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3ème sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

40ème Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A Monsieur le Professeur Luc FRIMAT,

Professeur de Néphrologie.

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée pour la réalisation de ce travail et pour la transmission des clefs de notre exercice.

Pendant ces quatre années d'internat, vous m'avez communiqué votre passion et votre rigueur nécessaires à la pratique de notre métier. J'ai pu apprécier vos qualités humaines envers les patients.

Voyez par ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur François PLENAT,

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques.

Vous me faites l’honneur de faire partie de mon jury.

Je vous prie de trouver en ces quelques mots l’assurance de ma très vive reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Denis WAHL,

Professeur de Chirurgie vasculaire et de Médecine vasculaire.

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury.

Je vous prie de trouver en ces quelques mots l'assurance de ma gratitude.

A Madame le Docteur Carole AYAV,

Docteur en Santé publique,

Je vous remercie de m'avoir encadrée et soutenue tout au long de ce travail et d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Arnaud STOLZ,

Docteur en Néphrologie.

Je te remercie de m'avoir guidée et soutenue dans ce travail et d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Philippe, pour ton amour et le bonheur que tu m'apportes chaque jour. Tu me rends si heureuse que notre vie ensemble est une évidence. Je te remercie pour ta confiance, ta patience et ton aide précieuse, toi qui es toujours de bon conseil ! Ton soutien m'a été indispensable et cette thèse est un peu la tienne. Merci de tout mon cœur.

A mes parents, que j'admire tant, pour m'avoir transmis les valeurs essentielles de la vie, pour votre soutien, vos conseils, votre patience pendant toutes ces années, vous sans qui je ne serais jamais devenue ce que je suis. Coco, pour ton exceptionnelle positive attitude. Marie, pour ta présence et ton soutien à toute épreuve.

A mes frères Vincent et Christophe, et belles sœurs Aurore et Delphine, pour tous les moments que j'adore partager avec vous et vos petits mecs, mon filleul Jules, Basile et Arthur. La relève Aubertin est assurée !

A ma grand-mère mamy gilou pour te donner du courage. A mes autres grands-parents partis trop vite mais qui me laissent de merveilleux souvenirs.

A Nicole et Patricia à qui je dédie cette thèse pour vous encourager dans votre parcours néphrologique. A Agathe, Romane, ma filleule Capucine et le bout de chou à venir !

A tout le reste de ma famille, vous qui êtes trop nombreux pour tous vous citer.

A la famille de Philippe, pour toutes vos anecdotes. Oh bah j'avais jamais vu !

A Capuce et Mat', le trio Deyvillois, pour toutes ces nombreuses années d'amitié passées et à venir. On s'entend bien quand même toutes les trois !

A Constance, Anne-Lise et Marine, notre "quatuor de choc" pour notre amitié inébranlable malgré la distance. Quelle chance de vous avoir rencontrées !

A mes collègues néphrologues, Sophie, Manon et Pierre les quatre fantastiques, Alexouille, Arnaud, Arielle, Solimane, Ben, Ophélie, Clément, Alexandra, Johan, et une pensée particulière à Jean de Dieu au Rwanda. A Julien mon "papa de la néphrologie", François, Erika, Emilie, Cécile, Steph et Manue pour tout ce que vous m'avez appris. A Marc, Joëlle et

Nico pour votre disponibilité, vos enseignements et votre sympathie. A Mr Bindi, Mme Gilson et Assetou pour m'avoir guidée avec bienveillance et gentillesse dans mes premiers pas en néphrologie. A Eric, Arnaud, Gérard, Bruno, Arnaud et Dorina pour la confiance que vous m'accordez et les années à venir d'une chaleureuse collaboration.

A tous les néphrologues lorrains et à vos équipes de secrétariat pour l'accueil qui m'a été fait dans chaque centre pour réaliser le recueil de données indispensable à ce travail.

A mes autres co-internes, vous qui avez mis de l'ambiance à nos stages, Cécile, Camille et François la "team diabéto", François, Pierre-Ad, Bijoux, Geoffrey, Cyril et Charlie.

A tous les autres médecins que j'ai pu rencontrer au cours de mes stages en pensant tout particulièrement aux réanimateurs Mr Poussel, Eric, Béatrice, Seb, Yohan et Guillaume en souvenir d'un excellent semestre.

A toutes les secrétaires, infirmières, aides soignantes, ASH que j'ai rencontré tout au long de mon parcours.

Serment

" Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ".

Abréviations

AIT : accident ischémique transitoire
ARA II : antagonistes du récepteur de l'angiotensine II
AVC : accident vasculaire cérébral
βNAG : beta-N-acetylglucosaminidase
DFG : débit de filtration glomérulaire
GEMi : glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique
ICN : inhibiteurs des calcineurines
IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IF : immunofluorescence
Ig : immunoglobuline
IR : insuffisance rénale
IRCT : insuffisance rénale chronique terminale
IV : intraveineuse
KDIGO : Kidney Disease : Improving Global Outcomes
MBG : membrane basale glomérulaire
MDRD : modification of diet in renal disease
ME : microscopie électronique
MO : microscopie optique
PLA2R : récepteur de type M de la phospholipase A 2
PO : per os
RC : rémission complète
RP : rémission partielle
Se : sensibilité
Sp : spécificité
SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone
TGF-β : transforming growth factor β
uβ2m : β2 microglobuline urinaire
VPN : valeur prédictive négative
VPP : valeur prédictive positive

Sommaire

LISTE DES PROFESSEURS 2

REMERCIEMENTS 9

SERMENT 16

ABREVIATIONS 17

SOMMAIRE 18

RESUME 20

INTRODUCTION 21

ÉTAT DE L'ART 23

1. Généralités 23

2. Physiopathologie 24

3. Histoire naturelle 26

4. Marqueurs pronostiques 26

5. Traitement 27

5.1. Objectif du traitement 27

5.2. Traitement conservateur et symptomatique 28

5.3. Traitement immunosuppresseur 29

5.4. Autres voies thérapeutiques 30

6. Stratégie de prise en charge 30

ARTICLE 31

Introduction 31

Patients et méthodes 32

Stratégie de prise en charge 32

Patients 33

Recueil de données 34

Définitions 35

Analyse statistique 35

Résultats 36

Caractéristiques des patients 36

Suivi, données générales 37

Résultats de la comparaison AVANT-APRES chez les patients néphrotiques 38

Résultats de l'évaluation des pratiques professionnelles (groupe APRES) 38

Discussion 39

Stratégie 39

Comparaison avant-après 41

Evaluation des pratiques 43

Limites 45

Conclusion 45

CONCLUSION GENERALE 47

BIBLIOGRAPHIE 50

TABLEAUX 55

FIGURES 57

ANNEXES 65

1. Procédure de recueil urinaire de la β2m 66

2. Recommandations KDIGO - juin 2012 68

Résumé

Introduction :

L'évolution de la glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique (GEMi) est variable ; le traitement immunosuppresseur (IS) est débattu. En 2006, le réseau Néphrolor a proposé une stratégie standardisée de prise en charge de cette pathologie. Notre étude avait pour objectif principal de comparer les résultats de la prise en charge des GEMi en Lorraine avant et après la mise en place de cette stratégie. L'objectif secondaire était d'évaluer les pratiques professionnelles dans ce cadre.

Patients et Méthodes :

Cette étude multicentrique rétrospective observationnelle comparait les données cliniques et les résultats des GEMi incidentes entre 2002 et 2005 (AVANT) puis entre 2007 et 2010 (APRES) : dates de point respectivement fixées au 31/12/2006 et au 31/12/2011. Chez les patients néphrotiques sans insuffisance rénale, la stratégie s'appuyait sur une appréciation du risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale basée sur le débit urinaire de β2-microglobuline (uβ2m, seuil à 0,5 µg/min). Les patients à haut risque devaient recevoir un traitement IS alternant corticoïdes et cyclophosphamide pendant 6 mois. La rémission était complète (RC) si la protéinurie était < 0,3 g/24h, et partielle (RP) si < 3 g/24h.

Résultats :

74 GEMi ont été diagnostiquées, dont 22 patients néphrotiques dans le groupe AVANT et 28 dans le groupe APRES parmi lesquels 20 avaient une fonction rénale normale. Chez les néphrotiques, il n'y avait pas de différences significatives concernant la probabilité et le délai moyen de survenue d'une rémission entre les deux groupes (p=0,26). Le taux de rémission semblait plus important dans le groupe APRES (22 dont 6 RC et 16 RP) que dans le groupe AVANT (14 dont 2 RC et 12 RP) et le délai moyen de survenue semblait plus court (12,6 versus 18,4 mois) sans que ces différences ne soient significatives. Le dosage de uβ2m était réalisé dans 35 % des cas. 50 % étaient traités par IS en accord avec la stratégie.

Conclusion :

Malgré la mise en évidence d'importants écarts entre la stratégie et les pratiques, qui peuvent en partie expliquer ces résultats non significatifs, nous avons observé des changements dans la réflexion et l'attitude thérapeutique du clinicien. Bien que cela reste à confirmer, la mise en place de cette stratégie tend à standardiser et améliorer les pratiques concernant la GEMi en Lorraine, ce qui semble améliorer les résultats en matière de rémission. Nous incitons donc à généraliser l'application de cette stratégie et à poursuivre le suivi de cette cohorte afin d'en évaluer les résultats à plus long terme sur la survie rénale.

Mots clefs : Glomérulonéphrite extramembraneuse, traitement immunosuppresseur, rémission, évaluation des pratiques professionnelles.

Introduction

La glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM) est une des causes les plus fréquentes de syndrome néphrotique chez l'adulte caucasien en Europe [1,2]. Elle est considérée idiopathique dans environ 80 % des cas. Bien qu'une rémission spontanée survienne chez environ un tiers des cas de GEM idiopathique (GEMi), environ 40 % des patients atteignent le stade d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) après dix ans d'évolution [3]. En raison d'une histoire naturelle hétérogène et de l'absence de marqueurs pronostiques consensuels, la prise en charge de cette pathologie, notamment concernant la mise en place ou non d'un traitement immunosuppresseur (IS), est controversée.

En Lorraine, la réflexion sur l'amélioration de la prise en charge des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) a débuté en juin 1998, date à laquelle un groupe de travail constitué de néphrologues et de membres de l'Agence Régionale de l'Hospitalisation de Lorraine s'est réuni. D'autres représentants tels que directeurs, cadres infirmiers et l'Association Lorraine d'Aide aux Insuffisants Rénaux ont également été consultés et associés à la réflexion. Parallèlement, dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique, un important travail d'épidémiologie clinique a été réalisé de 1997 à 1999 sur la prise en charge des patients en IRCT débutant leur premier traitement de suppléance en Lorraine.

En 2002 est né le réseau Néphrolor, un réseau inter-hospitalier mettant en relation toutes les structures lorraines identifiées pour leurs activités dans le cadre de l'IRC : établissements de santé publics et privés, membres associés et acteurs de santé contribuant au traitement et au suivi des patients atteints d'IRC.
Néphrolor a pour missions de structurer un système régional de recueil des données sur l'IRCT, de faciliter l'accès aux soins des patients lorrains en IRC et d'optimiser leur prise en charge et leur suivi en leur offrant toutes les modalités de traitement actuellement disponibles ainsi qu'une qualité de soins conforme aux référentiels nationaux et internationaux. Ce réseau facilite également l'enseignement, la formation continue et favorise la recherche clinique et le développement de technologies nouvelles.

C'est ainsi qu'au sein du réseau Néphrolor, en 2006, a été proposée une stratégie standardisée de prise en charge des GEMi. Cette stratégie était basée sur les dernières données de la littérature. Elle avait pour objectif de traiter efficacement les patients à haut risque et d'éviter aux patients à faible risque les effets secondaires des traitements IS.

***

Nous apporterons dans un premier temps des informations générales sur la GEMi. Nous exposerons ensuite notre étude qui a consisté à évaluer la stratégie standardisée de prise en charge des GEMi proposée au sein du réseau. Enfin nous discuterons, ouvrirons et conclurons sur ce sujet.

État de l'Art

1. Généralités

La GEM est une maladie rénale glomérulaire, son diagnostic repose sur la biopsie dont les lésions histologiques sont caractéristiques. Il existe un épaississement diffus de la membrane basale glomérulaire (MBG) sans augmentation de la cellularité. Cet épaississement est secondaire à une accumulation de dépôts immuns sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire. Ces dépôts sont responsables d'une augmentation de la perméabilité du capillaire glomérulaire à l'origine de la protéinurie.
La protéinurie est en effet le principal élément révélateur de la maladie. Elle est souvent d'ordre néphrotique responsable d'un syndrome œdémateux, et généralement non sélective. L'hématurie microscopique et l'hypertension artérielle sont notées respectivement chez environ la moitié et chez un peu plus d'un quart des patients.

Bien que la GEM puisse être de cause secondaire à une infection (hépatite B, syphilis), à une néoplasie, à une prise médicamenteuse (sels de métaux lourds, D-pénicillamine, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou à une maladie de système (lupus), aucune étiologie n'est identifiée dans la majorité des cas, la GEM est alors considérée « idiopathique » (70-80 %).
Distinguer les formes idiopathiques des formes secondaires est un élément très important dans la prise en charge des GEM car le pronostic et le traitement sont totalement différents. La fréquence et les étiologies des causes secondaires diffèrent selon l'âge et les zones géographiques à travers le monde. Les causes néoplasiques sont par exemple particulièrement importantes chez le sujet âgé.
Le diagnostic de GEMi se fait par exclusion des causes secondaires par l'interrogatoire du patient, l'examen clinique et certains examens complémentaires guidés par la clinique. Ces examens peuvent comporter : hémogramme, bilan inflammatoire, anticorps anti-nucléaires, anti-DNA natif, sérologie des hépatites B et C, sérologie syphilitique, PSA (prostate specific antigen), radiographie thoracique, échographie abdominale voire tomodensitométrie, mammographie, endoscopie digestive. L'examen histologique rénal des sous-classes d'IgG

(immunoglobuline G) permettrait d'orienter vers le diagnostic de GEMi en cas de prédominance des IgG4. Des études récentes ont identifié un antigène cible dans les GEMi dont l'identification sur la biopsie rénale ou le dosage sanguin de l'anticorps correspondant pourrait également aider à en faire le diagnostic étiologique.

2. Physiopathologie

Les dépôts extra-membraneux sont granuleux et constitués d'IgG, principalement IgG4 et IgG1, d'antigènes dont certains ont été récemment identifiés et du complexe d'attaque membranaire du complément responsables d'une augmentation de la perméabilité capillaire glomérulaire à l'origine de la protéinurie. Au fil des décennies, d'importantes avancées ont été réalisées concernant l'identification des cibles antigéniques des GEMi : l'endopeptidase neutre dans la GEM allo-immune néonatale, le récepteur de type M de la Phospholipase A2 (PLA2R1) dans la GEMi de l'adulte, la sérum albumine bovine cationique dans la GEM du jeune enfant.

Modèle expérimental de la néphrite de Heymann

Il s'agit d'un modèle décrit par un pédiatre dans les années 1950. Les rats immunisés avec une préparation de la bordure en brosse des tubes contournés proximaux du rein développent une GEM très similaire à la maladie humaine. Les anticorps produits reconnaissent un antigène présent non seulement dans la bordure en brosse mais aussi dans le glomérule à la surface des podocytes.
Puis dans les années 1980, l'autoantigène, protéine membranaire du podocyte, est identifié et nommé "mégaline" [4]. Or chez l'homme la mégaline est présente dans la bordure en brosse des tubes proximaux mais n'est pas détectée dans le glomérule par les anticorps habituels.

Endopeptidase neutre

En 2002, Debiec et al. identifient les anticorps dirigés contre l'endopeptidase neutre (EPN), une protéine du podocyte, reconnue comme responsable de rares GEM allo-immunes chez le nouveau-né de mère déficiente en EPN. Cette enzyme a été le premier antigène du podocyte décrit dans les GEM [5].

Récepteur de type M de la phospholipase A2 (PLA2R1)

En 2009, l'équipe de Beck et al. caractérisent cet antigène podocytaire PLA2R1. Les anticorps anti-PLA2R1 sont détectés chez 60 à 80 % des patients atteints de GEMi et occasionnellement dans les formes secondaires. A ce jour, ces anticorps sont spécifiques, ils n'ont pas été détectés dans d'autres situations pathologiques et chez les sujets sains [6].
De plus, des variants des gènes PLA2R1 et HLA-DQA1 sont associés de façon très significative à la GEMi chez les patients caucasiens répondant ainsi à la définition de gènes de prédisposition [7].

Sérum albumine bovine cationique

L'immunisation contre la sérum albumine bovine cationique est une cause de GEM chez le jeune enfant [8]. Les antigènes alimentaires et des facteurs environnementaux pourraient jouer un rôle dans la survenue des GEM.

Ces avancées concernant les mécanismes physiopathologiques ont permis de replacer ces dernières années les travaux sur les GEM au centre des discussions néphrologiques aussi bien sur le plan diagnostique, pronostique que thérapeutique.

3. Histoire naturelle

L'évolution naturelle de la maladie varie de la rémission spontanée à l'IRCT. Les patients atteints de GEMi et n'ayant pas de syndrome néphrotique ont un bon pronostic [9]. Concernant les patients néphrotiques, la rémission spontanée survient dans 30 à 65 % des cas et l'IRCT peut atteindre 40 % des patients selon les séries [10,11].

Ainsi, une évaluation précise du potentiel évolutif de la maladie est nécessaire afin d'apprécier la nécessité de débuter un traitement spécifique selon une balance bénéfice/risque.

4. Marqueurs pronostiques

De nombreux facteurs pronostiques du risque d'évolution vers l'IRCT ont été évoqués [12]. Certains sont cliniques tels que l'âge avancé, le sexe masculin, la tension artérielle, la race blanche, le typage HLA DR3+/B8+ ; d'autres histologiques tels que l'atteinte tubulo-interstitielle ou la glomérulosclérose ; d'autres encore sont biologiques tels que l'élévation de la créatinine, l'hypoalbuminémie, l'hypercholestérolémie au moment du diagnostic. Cependant ces différents marqueurs manquent de sensibilité (Se) et de spécificité (Sp) et ne sont pas utilisables en pratique clinique.

La protéinurie est un facteur pronostique indépendant d'évolution vers l'IRC mais sa valeur au moment du diagnostic n'est pas très discriminative. En effet, 22 % des patients ayant une protéinurie supérieure à 12 g/24h vont développer une rémission spontanée [11]. Cela s'explique essentiellement par la faible relation entre le degré de sévérité de la protéinurie et l'intensité des lésions tubulo-interstitielles observées en histologie. En combinant la sévérité et la durée de la protéinurie, Pei et al. ont montré une meilleure estimation du risque. Une protéinurie > 8 g/24h pendant plus de 6 mois est un facteur prédictif du risque d'évolution vers l'IRC avec une valeur prédictive positive (VPP) à 66 %, une sensibilité à 66 % et une valeur prédictive négative (VPN) à 88 % [13].

Un algorithme prédictif a par la suite été développé par Cattran et al. intégrant la sévérité de la protéinurie et sa durée sur 6 mois ainsi que la clairance de la créatinine au moment du diagnostic et son évolution sur cette période de 6 mois [14]. L'application de ce modèle améliorerait la capacité à prédire la dégradation de la fonction rénale et diminuerait le risque de traiter des patients qui ne le nécessiteraient pas, en comparaison à l'utilisation de la protéinurie seule. Néanmoins, ce modèle est contraignant du fait de la nécessité de recueils répétés des urines sur 24h et d'une période minimale d'observation de 6 mois ne favorisant pas le dépistage précoce des patients à risque.

Plusieurs protéines urinaires telles que le TGF-β, la βNAG, les IgG, des protéines du complément, ou les α1 microglobuline et β2 microglobuline (uβ2m) ont été proposées comme marqueurs précoces du risque d'évolution vers l'IRCT. Reichert et al., puis Branten et al. ont démontré la valeur pronostique de l'excrétion de uβ2m [15,16]. En effet, un taux supérieur au seuil de 0,5 µg/min était prédictif de l'évolution vers la dysfonction rénale (définie par une créatinine > 15 mg/l ou une augmentation de la créatinine > 50 %) avec une Se de 88 % et Sp de 91 %. Ces données ont été récemment confirmées par la même équipe en 2011, les auteurs précisaient qu'un échantillon unique d'urines était suffisant et que des mesures répétées à 6 et 12 mois permettaient d'améliorer la précision du pronostic. En 2012 ils comparaient ce marqueur au score de risque de Toronto sans trouver de différence significative [14,17,18].

Le dosage de uβ2m est donc un marqueur d'évaluation simple et précoce du risque d'évolution des GEMi vers l'IRCT.

5. Traitement

5.1. Objectif du traitement

L'objectif du traitement est la survenue d'une rémission du syndrome néphrotique qu'elle soit complète ou partielle. En effet si la rémission complète témoigne d'un pronostic favorable à long terme, il a également été prouvé que la survenue d'une rémission partielle est

associée de façon indépendante à une détérioration plus lente de la fonction rénale ainsi qu'à un moindre risque d'évolution vers l'IRCT [19].

5.2. Traitement conservateur et symptomatique

Le traitement conservateur et symptomatique comprend toutes les mesures utiles à la prise en charge des conséquences cliniques (HTA, œdèmes, risque de thromboses) et biologiques (protéinurie, dyslipidémie) du syndrome néphrotique lié à la GEM. Il doit toujours être appliqué quel que soit le niveau de fonction rénale ou de protéinurie.

Les diurétiques, en complément d'une restriction sodée (6 g NaCl/j), sont utiles en cas de signes de rétention hydrosodée tels que des œdèmes.

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et/ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA II) ont prouvé leur efficacité en matière d'action anti-protéinurique et anti-hypertensive [20]. Les objectifs habituels sont les suivants : TA $\leq$ 130/80 mmHg, protéinurie $\leq$ 0,5 g/24h.

Les statines, en complément d'un régime pauvre en graisses, permettent une réduction des évènements cardiovasculaires favorisés par la dyslipidémie [21].

Le traitement anticoagulant prophylactique a montré ses bénéfices dans la prévention du risque thrombotique lié au syndrome néphrotique [22]. On admet que l'indication des anticoagulants oraux est retenue chez les patients ayant une albuminémie < 20 g/L. Récemment, Lionaki et al. retrouvaient 7 % de survenue d'accidents thromboemboliques veineux dans la GEMi. L'hypoalbuminémie particulièrement inférieure à 28 g/L apparaissait comme facteur prédictif significatif [23].

D'autres thérapeutiques telles que la Pentoxifylline ou certains agents anti-oxydants pourraient avoir une certaine efficacité dans le traitement des GEMi [24,25].

5.3. Traitement immunosuppresseur

L'efficacité du traitement immunosuppresseur est toujours controversée actuellement. Néanmoins la plupart des auteurs s'accordent à penser qu'il est utile de proposer ce traitement à une population ciblée.

Corticoïdes et alkylants

L'efficacité des corticoïdes en monothérapie n'a pas été démontrée [26].

L'association corticoïdes et agents alkylants est la plus étudiée et a fait l'objet d' études contrôlées randomisées avec une longue période de suivi. Ponticelli en 1989 prouvait que l'association corticoïdes-chlorambucil permettait une réduction significative de la protéinurie, une augmentation de la probabilité d'obtenir une rémission du syndrome néphrotique et un ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale [27]. Plus tard, la même équipe confirmait ses résultats après 10 ans de suivi et retrouvait une efficacité similaire de l'association corticoïdes-cyclophosphamide (par voie orale) mais avec un meilleur profil de tolérance [28,29]. Ces résultats ont plus récemment été confirmés par Jha et al., par la méta-analyse de Chen et al., puis par Howman et al. spécifiquement chez les patient ayant une insuffisance rénale [30-32].

Autres immunosuppresseurs

Les inhibiteurs des calcineurines (ICN) en association aux stéroïdes sont efficaces en matière de rémission du syndrome néphrotique. Cependant l'efficacité sur la survie rénale est incertaine et le taux de rechute est très important à l'arrêt du traitement ce qui impose le maintien d'un traitement prolongé [33-35].

Le mycophénolate mofétil en association aux corticoïdes semblerait avoir un effet comparable au protocole de traitement "Ponticelli" [36-38].

Les études portant sur l'azathioprine sont plutôt en défaveur d'un tel traitement [39].

Le rituximab, anticorps monoclonal anti CD-20 évalué dans plusieurs études ouvertes, semble avoir un rapport bénéfice/risque favorable à court et long terme que ce soit en

première ou deuxième ligne et notamment chez les patients ICN-dépendants [40-45]. Ces résultats restent à prouver par des études randomisées contrôlées.

5.4. Autres voies thérapeutiques

L'analogue de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) serait comparable au protocole de traitement "Ponticelli" [46].

6. Stratégie de prise en charge

La variabilité individuelle de l'histoire naturelle de la maladie impose l'élaboration de stratégies de prise en charge basées sur des marqueurs pronostiques. Idéalement le traitement immunosuppresseur devrait être restreint aux patients porteurs d'une GEMi qui évoluera vers l'IRCT. En effet du fait de sa toxicité, l'évaluation d'un rapport bénéfice/risque est indispensable avant l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur notamment afin d'éviter de traiter inutilement des patients qui évolueraient spontanément vers la rémission.

Ainsi, depuis plus de 30 ans de nombreuses stratégies de prise en charge ont été proposées sans qu'aucun véritable consensus ne s'impose [47-50].

Article

Introduction

La glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM) est une des causes les plus fréquentes de syndrome néphrotique chez l'adulte caucasien en Europe [1,2]. Bien qu'elle puisse être de cause secondaire (infectieuse, néoplasique, médicamenteuse ou secondaire à une maladie de système), le plus souvent aucune étiologie n'est identifiée, la GEM est alors considérée "idiopathique" (GEMi) dans 70 à 80 % des cas. L'histoire naturelle peut considérablement varier, l'évolution allant de la rémission spontanée à l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) [10,11].

De nombreux facteurs pronostiques ont été décrits qu'ils soient cliniques, biologiques ou histologiques [12]. Reichert et al., puis Branten et al. ont démontré la valeur pronostique de l'excrétion urinaire de la β2-microglobuline (uβ2m) [15,16]. En effet, un taux supérieur au seuil de 0,5 µg/min était prédictif de l'évolution vers la dysfonction rénale (définie par une créatinine > 15 mg/l ou une augmentation de la créatinine > 50 %) avec une sensibilité (Se) de 88 % et spécificité (Sp) de 91 %. uβ2m est un marqueur pronostique intéressant en raison de sa précision, de sa mesure aisée (échantillon unique) et de son interprétation immédiate (période d'observation non nécessaire après le diagnostic).

En dépit de nombreuses études publiées ces dernières décennies, la prise en charge des GEMi reste controversée [47-50]. L'intérêt du traitement conservateur et symptomatique est communément admis mais aucune stratégie ne fait l'unanimité concernant le traitement immunosuppresseur (IS). Idéalement ce traitement devrait être restreint aux patients porteurs d'une GEMi à haut risque d'évolution vers l'IRCT. En effet, du fait de sa toxicité, l'évaluation d'un rapport bénéfice/risque est indispensable avant l'utilisation du traitement IS notamment afin d'éviter de traiter inutilement des patients qui évolueraient spontanément vers la rémission.

En Lorraine, d'après les données de la littérature, une stratégie de prise en charge des GEMi a été proposée en 2006 par le réseau Néphrolor. Celle-ci reposait sur la stratégie

préconisée en 2005 par l'équipe hollandaise de Du Buf-Vereijken et al. [49]. L'évaluation du risque d'évolution vers l'IRCT était basée sur le dosage de uβ2m.

L'objectif principal de notre étude était de comparer les résultats de la prise en charge de la GEMi en Lorraine avant et après la mise en place de cette stratégie standardisée proposée par le réseau Néphrolor.

L'objectif secondaire était d'évaluer les pratiques professionnelles dans ce cadre.

Patients et méthodes

Stratégie de prise en charge

L'élaboration d'une stratégie standardisée de prise en charge de la GEMi au sein du réseau Néphrolor est née de la réflexion de plusieurs néphrologues lorrains après la réalisation d'une enquête préliminaire permettant de découvrir des difficultés et une importante hétérogénéité dans le traitement de cette pathologie. Cette stratégie reposait sur l'évaluation du risque d'évolution vers l'IRCT basée sur le caractère néphrotique de la protéinurie, la fonction rénale et uβ2m (**Figure 1**) [49]. La procédure de recueil du débit de uβ2m est décrite en **Annexe 1**.

Quel que soit le niveau de risque, un traitement conservateur et symptomatique était recommandé (restriction hydrosodée, diurétiques, IEC, AraII, statines et anticoagulants si nécessaires). Les patients à risque élevé devaient bénéficier d'un traitement immunosuppresseur selon le protocole établi par Ponticelli [28,29]. Ce traitement consistait en une alternance de corticoïdes et de cyclophosphamide comprenant une succession de trois périodes de traitement de deux mois identiques. Aux mois M1, M3, M5, les patients recevaient un bolus intraveineux de methylprednisolone de 1g pendant 3 jours suivi d'une corticothérapie orale par prednisone à la dose de 0,5 mg/kg/j pendant 27 jours. Aux mois M2, M4, M6, les patients recevaient du cyclophosphamide par voie orale à la dose de 2 mg/kg/j pendant 30 jours. La fréquence des consultations de suivi variait selon le niveau de risque. A

6 mois, une évaluation de l'efficacité du traitement ainsi qu'une réévaluation du risque devaient être systématiquement réalisées quel que soit le niveau de risque initial.

Les patients ayant une IR sévère au moment du diagnostic (définie par un DFG < 30 ml/min/1,73m²) devaient bénéficier d'une prise en charge particulière. Il devaient recevoir un traitement corticoïde par bolus intraveineux de methylprednisolone à 1g à J1, J2, J3, J61, J62, J63 puis prednisone par voie orale à 0,5 mg/kg/j les autres jours pendant 3 mois en association au cyclophosphamide à 2 mg/kg/j. La surveillance devait être mensuelle avec réévaluation du risque à 3 mois et arrêt du traitement immunosuppresseur en cas d'échec défini par l'absence d'amélioration de la fonction rénale.

Patients

Nous avons réalisé une étude multicentrique à visée évaluative, observationnelle, longitudinale, rétrospective et comparative de type avant-après en région Lorraine. Les centres concernés drainaient un bassin de population d'environ 2,3 millions d'habitants : Hôpitaux de Brabois - CHU de Nancy, Polyclinique de Gentilly - Nancy, Clinique Louis Pasteur - Essey les Nancy, CH Hôtel Dieu - Mont Saint Martin, CH intercommunal Emile Durkheim - Epinal, CH Saint Nicolas - Verdun, CH - Freyming Merlebach, Hôpital Bel Air et Hôpital Mercy - CHR Metz-Thionville, Hôpital Robert Schuman - Metz.

La stratégie ayant été mise en place en 2006, nous avons inclus tous les patients incidents atteints d'une GEMi prouvée histologiquement entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2010 (Groupe APRES) en région Lorraine. Dans un but comparatif, nous avons défini des patients contrôles incidents pour une GEMi entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2005 (Groupe AVANT). La date de point du groupe AVANT correspondait au 31 décembre 2006 et celle du groupe APRES au 31 décembre 2011. Une durée de suivi identique, minimale d'une année, était donc assurée (**Figure 2**). L'identification des patients était réalisée grâce à la base de données des deux centres de référence en anatomopathologie rénale de Lorraine : laboratoire d'Anatomie Pathologique du CHU de Nancy Brabois (Dr Champigneulle) et Centre de Pathologie, 21 rempart St Thiébault à Metz (Dr Aymard). Etaient exclus les patients atteints de GEM de cause secondaire, de GEM de novo ou

récidivant sur greffon, ayant une autre atteinte histologique à la biopsie rénale ou ayant un âge inférieur à 18 ans.

Recueil de données

Une procédure de recueil de données avait été prévue au moment de l'élaboration de la stratégie dans le but de créer une cohorte observationnelle prospective. Cependant, celle-ci n'ayant pas abouti, le recueil de données a été réalisé de façon rétrospective dans le dossier patient selon le rythme des consultations de suivi, depuis la date d'inclusion jusqu'à la date de point.

Les données collectées relatives à l'objectif principal comportaient les caractéristiques des patients (âge, sexe), les comorbidités (diabète, maladies cardiovasculaires (coronaropathie, artérite des membres inférieurs, AVC-AIT)), les données histologiques (stade de la GEM, fibrose interstitielle, atrophie tubulaire, artériolosclérose, artériosclérose, pourcentage de glomérules scléreux).
A chaque consultation de suivi étaient collectées : les données cliniques (poids, pression artérielle, œdèmes des membres inférieurs, complications thromboemboliques, infectieuses, néoplasiques), les données biologiques (créatininémie, DFG selon MDRD (modification of diet in renal disease), albuminémie, protidémie, cholestérolémie, triglycéridémie, protéinurie des 24h, uβ2m), les données relatives au traitement (conservateur et symptomatique (IEC, ARA2, diurétiques, autres traitements antihypertenseurs, statines, anticoagulants), immunosuppresseur (corticoïdes, alkylants, ciclosporine, mycophénolate, azathioprine, rituximab)).

Les données relatives à l'objectif secondaire étaient recueillies selon les grilles préconisées par la Haute Autorité de Santé pour la réalisation d'audits cliniques ciblés dans le cadre de l'évaluation des pratiques professionnelles. Il a été regardé pour chaque étape de la stratégie si le praticien avait respecté les recommandations en utilisant les critères "oui", "non", "non applicable".

Définitions

Le syndrome néphrotique était défini par une protéinurie > 3 g/24h associée à une albuminémie < 30 g/l. La mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) était réalisée selon la formule MDRD et exprimée en ml/min/1,73m^2. L'insuffisance rénale était définie par un DFG < 60 ml/min/1,73m^2 et l'IRC sévère par un DFG < 30 ml/min/1,73m^2. L'IRCT était définie par le recours nécessaire à un traitement de suppléance (dialyse ou transplantation rénale). Le débit de uβ2m était exprimé en µg/min. Les niveaux de risque (faible ou élevé) sont détaillés dans la **figure 1**. Notre critère de jugement principal correspondait à la survenue d'une rémission du syndrome néphrotique. La rémission complète (RC) était définie par une protéinurie < 0,3 g/24h et la rémission partielle (RP) par une protéinurie entre 0,3 et 3 g/24h. Pour être définie en RC et RP, la valeur de la protéinurie devait être confirmée à deux reprises consécutives au cours du suivi.

Analyse statistique

Les résultats étaient présentés sous forme de moyennes (± écart type) pour les variables quantitatives, de fréquences et pourcentages pour les variables qualitatives. Les comparaisons étaient réalisées par le test de Wilcoxon pour les variables quantitatives, par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives. La méthode de Kaplan-Meier était utilisée pour l'analyse de survie. Les courbes de survie ont été comparées par le test du Log-Rank. La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2007. L'analyse statistique a été réalisée avec l'aide de Carole Ayav, Docteur en Santé Publique, du service Epidémiologie et Evaluation clinique du CHU de Nancy. Toutes les analyses ont été réalisées avec la version du logiciel SAS 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, N.C.).

Résultats

Caractéristiques des patients

A partir des données des laboratoires d'anatomopathologie sur la période d'inclusion, 94 patients ont eu un diagnostic histologique de GEM en Lorraine. Parmi eux, 20 ont été exclus, 11 avaient une cause secondaire, 4 avaient une GEM sur greffon et 5 avaient des lésions histologiques associées. 74 patients avec une GEMi ont donc été inclus dans l'étude. Ils étaient 34 patients dans le groupe AVANT et 40 dans le groupe APRES. Le diagramme de flux est détaillé en **figure 3**. La répartition des patients selon les centres est présentée en **figure 4**.

Les caractéristiques des patients au diagnostic étaient comparables dans les deux groupes, elles sont présentées dans le **tableau 1**. La moyenne d'âge de la cohorte au diagnostic était de 54,3 ans et 56,8 % étaient des hommes. Le DFG moyen selon MDRD était à 76,7 ml/min/1,73m², 26,8 % avaient une insuffisance rénale, la protéinurie moyenne était de 7,5 g/24h avec une albuminémie moyenne à 21,6 g/l. 50 patients (67,6 %) étaient néphrotiques (22 dans le groupe AVANT, 28 dans le groupe APRES), 10 étaient non néphrotiques, 14 avaient des données manquantes. Sur le plan histologique le pourcentage de GEM de stade I était de 41,9 %, 33,8 % pour le stade II et 24,3 % pour le stade III.

Les caractéristiques au diagnostic des patients traités par IS étaient comparables entre les deux groupes notamment en ce qui concerne l'âge (50 ans, p=0,92), le sexe (78,3 % d'hommes, p=0,32), le stade histologique de GEM (34,8 % pour le stade I, 34,8 % pour le stade II et 30,4 % pour le stade III, p=0,07), la fibrose interstitielle > 10 % (47,8 %, p=0,23), l'atrophie tubulaire > 10 % (47,8 %, p=0,51) la fonctions rénale (MDRD à 78,7 ml/min/1,73m², p=0,68) et le niveau de protéinurie (10,8 g/24h, p=0,57).

Suivi, données générales

La durée moyenne de suivi était de 28,1 mois et ne différait pas entre les 2 groupes (27,2 *vs* 28,8, p=0,57).

Parmi les 74 GEMi étudiées, 8 patients avaient une pathologie auto-immune associée (6 thyroïdites auto-immunes, 1 polyarthrite rhumatoïde et 1 association thyroïdite auto-immune + syndrome de Gougerot Sjögren).

Nous avons observé 12 évènements thromboemboliques (chez 9 patients), 7 embolies pulmonaires +/- associées à une phlébite, 3 thromboses de veines rénales, 2 thromboses veineuses des membres supérieurs.

Un traitement par IEC ou AraII était prescrit dans 93,2 % des cas, une association IEC-AraII dans 41,9 % des cas, un diurétique dans 82,4 % des cas, une statine dans 73 % des cas et une anticoagulation curative dans 39,2 % des cas. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le traitement conservateur et symptomatique en dehors de l'utilisation d'un autre traitement antihypertenseur (hors IEC ou AraII) qui était significativement plus importante dans le groupe APRES (62,5 % *vs* 29,4 %, p=0,006).

23 patients ont reçu un traitement immunosuppresseur par alternance de corticoïdes et d'alkylant de type Ponticelli, 9 dans le groupe AVANT et 14 dans le groupe APRES. Parmi eux, 8 ont reçu du chlorambucil (dont 7 dans le groupe avant) et 15 ont reçu du cyclophosphamide. 3 patients ont reçu au cours de leur suivi un traitement par ciclosporine, 1 dans le groupe AVANT et 2 dans le groupe APRES (l'un en première ligne rapidement suivi par un Ponticelli et l'autre en deuxième ligne à distance d'un Ponticelli). 11 patients ont reçu au cours de leur suivi un traitement par corticoïde en monothérapie (6 dans le groupe AVANT et 5 dans le groupe APRES), parmi eux 4 l'ont reçu au décours d'un Ponticelli. Aucun patient n'a reçu de traitement par anti-métabolite ou anti-CD20.

13 évènements indésirables en lien avec le Ponticelli ont été observés dont 7 complications infectieuses et 6 complications hématologiques (leucopénie et anémie essentiellement). Aucune complication d'ordre néoplasique n'a été détectée.

5 patients ont atteint le stade d'IRCT durant le suivi avec 4 mises en hémodialyse et 1 transplantation rénale préemptive. Parmi eux, tous avaient une IR sévère et des lésions histologiques avancées au diagnostic. Nous avons relevé un seul décès au cours du suivi, ce décès survenait dans un contexte de cellulite d'un membre inférieur chez un patient vasculaire de 73 ans en rémission partielle à distance de tout traitement immunosuppresseur (Ponticelli 3 ans auparavant).

Résultats de la comparaison AVANT-APRES chez les patients néphrotiques

L'analyse de survie ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la probabilité de survenue d'une rémission sur notre durée de suivi (p=0,26). Il n'y avait pas non plus de différence significative dans le délai moyen de survenue d'une rémission (12,6 *vs* 18,3 mois, p=0,26) (**Figure 5**).
En matière d'effectifs, 22 patients sur les 28 néphrotiques du groupe APRES obtenaient une rémission (6 RC et 16 RP) contre 14 sur 22 dans le groupe AVANT (2 RC et 12 RP).

L'analyse de survie en sous-groupes selon le traitement IS ou non ne montrait pas de différences significatives entre les deux groupes concernant la probabilité et le délai moyen de survenue d'une rémission sur notre durée de suivi (p=0,42) (**Figure 6**).
En matière d'effectifs, 10 des 12 patients néphrotiques traités par IS dans le groupe APRES obtenaient une rémission (3 RC et 7 RP) contre 5 sur 7 dans le groupe AVANT (0 RC et 5 RP). 12 des 16 patients néphrotiques non traités par IS dans le groupe APRES obtenaient une rémission (3 RC et 9 RP) contre 9 sur 15 dans le groupe AVANT (2 RC et 7 RP).

Résultats de l'évaluation des pratiques professionnelles (groupe APRES)

Les pratiques réalisées dans le groupe APRES (N=40) sont illustrées en **figure 7**. L'évaluation du caractère néphrotique de la protéinurie était réalisée dans 87,5 % des cas (35/40), l'évaluation de la fonction rénale dans 100 % des cas (40/40). L'évaluation du risque par dosage de uβ2m dans les 3 premiers mois a été réalisée dans 35 % des cas (7/20), la moyenne de uβ2m était de 1,53 µg/min. Parmi ces 7 patients, 3 ont bénéficié d'une réévaluation du risque à 6 mois. Le traitement conservateur par IEC ou AraII à visée néphroprotecteur et anti-protéinurique était réalisé dans 95 % des cas (38/40). Le traitement IS après évaluation du risque selon uβ2m n'a jamais été administré en cas de risque faible et était réalisé dans 100 % des cas (5/5) en cas de risque élevé, et de façon conforme au protocole Ponticelli dans 80 % des cas (4/5). Le traitement IS en cas de risque élevé défini par une insuffisance rénale au diagnostic n'était réalisé que dans 25 % des cas (2/8). L'identification du cas particulier avec insuffisance rénale sévère au diagnostic n'a jamais été spécifiée et aucun de ces patients n'a reçu le traitement immunosuppresseur spécifique proposé par la stratégie.

Parmi les traités par IS dans le groupe APRES, 50 % (7/14) l'ont été en accord avec la stratégie et parmi eux, 5 obtenaient une rémission dont 4 RC et 1 RP. Les autres patients traités par IS (7/14) obtenaient tous une rémission dont 2 RC et 5 RP.

Discussion

A notre connaissance, cette étude est la première étude multicentrique comparative de type avant-après évaluant les résultats d'une stratégie de prise en charge de la GEMi au sein d'une région et basée sur l'évaluation du risque d'évolution vers l'IRCT par le dosage de uβ2m. De plus, elle comporte l'originalité d'y associer une évaluation des pratiques. Cette stratégie entrait dans une démarche volontaire d'amélioration et de standardisation des pratiques au sein d'un réseau de santé régional (Néphrolor).

Nous n'avons pas trouvé de différences significatives concernant la probabilité ou le délai moyen de survenue d'une rémission entre les deux groupes chez les néphrotiques. Concernant l'évaluation des pratiques, nous avons pu constater une évolution dans l'attitude thérapeutique du clinicien, mais il reste d'importants écarts entre la stratégie et les pratiques réellement appliquées. Ces écarts pourraient expliquer en partie les résultats non significatifs.

Stratégie

Dans notre étude l'évaluation du risque d'évolution vers l'IRCT était basée sur le caractère néphrotique de la protéinurie, le niveau de fonction rénale et uβ2m. Il faut savoir que de nombreux facteurs pronostiques ont étés décrits dans la littérature concernant les GEMi [12].

L'équipe canadienne de Cattran et al. a établi un score de risque basé sur la sévérité de la protéinurie, la clairance de la créatinine ainsi que leur évolution sur une durée de 6 mois (score de risque de Toronto) [13,14]. A notre avis, l'utilisation de la clairance de la créatinine comme facteur pronostique doit être prudente. En effet, nous avons pu observer d'importantes fluctuations des valeurs de créatinine chez les patients atteints de GEMi. Ces variations sont le

plus souvent fonctionnelles, qu'elles soient liées à l'hypovolémie efficace qu'engendre un syndrome néphrotique sévère ou liées à l'utilisation systématique d'inhibiteurs du SRAA.
Notre travail était basé sur l'étude de l'équipe hollandaise de Branten et al. qui a démontré la valeur pronostique de uβ2m [16]. Un taux supérieur au seuil de 0,5 µg/min était prédictif de l'évolution vers l'IRC avec une sensibilité et une spécificité à respectivement 88 et 91 %. Ces données ont été récemment confirmées par la même équipe en 2011, les auteurs précisaient qu'un échantillon unique d'urines était suffisant et que des mesures répétées à 6 et 12 mois permettaient d'améliorer la précision du pronostic. En 2012 ils comparaient ce marqueur au score de risque de Toronto sans trouver de différence significative [14,17,18].
Le taux de uβ2m témoigne de l'importance des lésions tubulo-interstitielles qui vont mener le patient vers l'IRCT. L'intérêt majeur de ce marqueur est sa précocité permettant de surseoir à une période d'observation avant de débuter le traitement IS. Cependant, les avis restent partagés à ce sujet. En effet, Hofstra et al. prouvaient par exemple que la précocité du traitement IS chez les patients à haut risque permettait de réduire la durée de la phase néphrotique mais sans incidence sur la préservation de la fonction rénale. Ils incitaient donc à baser le traitement et sa précocité d'administration sur l'évaluation d'un rapport bénéfice/risque individualisé au patient [52].

Concernant le traitement, 93,2 % des patients de notre étude ont bénéficié d'un traitement conservateur par IEC ou AraII. L'utilité d'un tel traitement à visée anti-protéinurique et néphroprotectrice est communément admise quel que soit le niveau de risque [20]. Le traitement IS utilisé dans notre étude associant une alternance de corticoïdes et de cyclophosphamide reste la référence [28,29]. Ponticelli, par des études contrôlées randomisées prouvait que cette association permettait une réduction significative de la protéinurie, une augmentation du taux de rémission ainsi qu'un ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale. Ces résultats étaient confirmés par Jha et al. en 2007 puis très récemment en 2013 par la méta-analyse de Chen et al. et par l'équipe de Howman et al. [30-32]. Ce dernier précisait l'efficacité d'un tel traitement spécifiquement chez les patient ayant une GEMi avec insuffisance rénale. D'autres thérapeutiques spécifiques ont été proposées dans la GEMi à savoir : la ciclosporine, le mycophénolate, l'ACTH ou le rituximab. Ce dernier semble prometteur mais n'a pour l'instant fait l'objet que d'études de cohortes dont les résultats doivent être confirmés par des études contrôlées randomisées [33-46].

Notre stratégie basée sur les recommandations de Du Buf-Vereijken et al. [49] en 2005 pourrait désormais être remise en cause en raison de l'apparition de recommandations KDIGO en juin 2012 [51] (**Annexe 2**). Ces recommandations diffèrent de la stratégie proposée par notre réseau. Par exemple, l'évaluation du risque et le choix du traitement IS sont basés sur la protéinurie, la fonction rénale ou la présence de complications sévères du syndrome néphrotique. Le dosage de uβ2m à visée pronostique n'est pas retenu et une période d'observation d'au moins 6 mois est indiquée avant de débuter le traitement IS. Cependant, le niveau de preuve est faible et l'efficacité de telles recommandations reste à prouver.

Comparaison avant-après

Notre critère de jugement principal portait sur la survenue d'une rémission du syndrome néphrotique. Ce choix était pertinent car il a été démontré que la survenue d'une rémission qu'elle soit complète ou partielle était associée de façon indépendante à une détérioration plus lente de la fonction rénale ainsi qu'à un moindre risque d'évolution vers l'IRCT [19]. Notre durée de suivi (28,1 mois en moyenne) permettait difficilement d'étudier la survie rénale ni la survenue d'une rechute du syndrome néphrotique au décours d'une rémission. Compte-tenu de l'excellente évolution des patients non néphrotiques, l'analyse de nos résultats a été réalisée chez les néphrotiques [9]. C'est en effet sur cette population cible que se pose la question du traitement IS. La définition de la rémission (complète comme partielle) nous a par ailleurs posé problème en raison de son caractère non consensuel. En effet comme l'a montré Marx et al. dans sa méta-analyse méthodologique sur les GEM, il existe dans la littérature une multitude de définitions [53]. Nous avons donc choisi des définitions simples et se rapprochant le plus possible à la pratique clinique réelle.

Les caractéristiques des patients au diagnostic étaient comparables dans les deux groupes et concordaient globalement aux données de la littérature européenne [11,18]. Par contre, selon les séries, notre population apparaissait plus âgée (54,3 ans en moyenne), moins masculine (56,8 %) et avec une fonction rénale plus altérée au diagnostic (MDRD à 76,7 ml/min/1,73m² en moyenne). Le taux de patients néphrotiques au diagnostic (67,6 %) était plus bas que dans la littérature, mais ce taux était sous-estimé dans notre étude en raison de données manquantes.

Il est difficile de comparer l'évaluation de notre stratégie à la littérature. En effet, de nombreuses études utilisent la survie rénale en critère de jugement principal. D'autres diffèrent dans l'évaluation du risque, le type ou le protocole de traitement IS ou encore par le design de l'étude.

L'étude s'approchant la plus de la nôtre est celle de l'équipe hollandaise de Hofstra et al. qui montrait une diminution significative de 70 % de l'incidence de l'IRCT due à une GEMi entre 1991 et 2005 dans leur région comparativement au reste du pays après la mise en place d'une stratégie basée sur l'administration du traitement IS en cas de haut risque de progression [54].

L'équipe finlandaise de Aaltonen et al. montrait un taux de rémission (RC ou RP) de 71 % après un suivi de 80 ± 41 mois chez les patients évalués à haut risque ont 92 % avaient été traités par IS [55].

L'étude britannique de McQuarrie et al. montrait que 76 % des patients pouvaient atteindre au moins une rémission partielle dans les 5 ans après le diagnostic en utilisant de manière systématique un traitement par IEC ou AraII et un traitement IS ciblé [56].

Ces différentes études étaient globalement concordantes avec nos résultats.

Il était intéressant d'observer en matière d'effectifs un taux plus important de rémissions chez les patients néphrotiques dans le groupe APRES (78,5 %) en comparaison au groupe AVANT (63,6 %). Cette différence en faveur du groupe APRES était retrouvée dans l'analyse en sous-groupes, que les patients aient reçu un traitement IS (83,3 % vs 71,4 %) ou non (75,1 % vs 60 %). Nous pensons pouvoir rapporter ces différences à la mise en place de la stratégie, qui, même si elle n'a pas été respectée à la lettre par l'ensemble des néphrologues, semble avoir eu un réel impact dans la prise en charge des GEMi en Lorraine. En effet, elle semble avoir permis l'administration d'un traitement mieux ciblé, pouvant expliquer l'amélioration du taux de rémission.

L'allure des courbes de survie semblait montrer un délai moyen de survenue d'une rémission plus court dans le groupe APRES (12,6 *vs* 18,4 mois, p=0,26). Nous pensons également pouvoir en partie expliquer cette différence par une sensibilisation à l'instauration plus précoce du traitement sans attendre la période d'observation habituellement conseillée . Cela pourrait également expliquer que ce délai de 12,6 mois dans le groupe APRES soit meilleur que le délai moyen habituellement décrit (14,7±11,4 mois) [11].

Concernant le rôle du traitement IS ou non dans les résultats obtenus, nous ne pensons pas pouvoir apporter d'explications pertinentes aux légers écarts observés, qui rappelons-le

n'étaient pas significatifs. En effet, les biais semblaient trop importants. Il y avait un nombre trop faible de patients à l'intérieur des sous-groupes (7 à 16 patients selon le groupe de traitement), et l'application partielle de la stratégie perturbait les résultats à ce niveau d'analyse.

Evaluation des pratiques

Notre travail a mis en évidence des écarts entre la stratégie et les pratiques. Le dosage de uβ2m n'a en effet été réalisé que dans 35 % des cas et le traitement IS était administré en accord avec la stratégie dans 50 % des cas. Certains auteurs se sont attachés à identifier les obstacles survenant au cours du processus décisionnel et pouvant limiter l'adhésion du clinicien aux recommandations de bonnes pratiques [57,58]. Dans le cadre des activités de Néphrolor, nous avons organisés une visioconférence en présence des néphrologues du réseau afin de présenter les résultats de notre étude et de recueillir les avis des praticiens concernant ces obstacles.

Premièrement, ces obstacles peuvent être liés aux recommandations. Dans notre étude, le caractère régional, les difficultés dans la diffusion du protocole, son accessibilité ou sa complexité ont pu perturber son application. Par exemple, le dosage de uβ2m a été source de difficultés. En effet la complexité du protocole de dosage de ce débit minuté imposant par exemple l'ingestion de 4 gélules de bicarbonate de sodium la veille du recueil a été limitant. La prescription de ce dosage a souvent été erronée et l'unité de mesure de uβ2m en µg/min a posé problème. Par conséquent, un grand nombre de laboratoires a rendu les résultats en µg/l ou µg/24h rendant la mesure ininterprétable ou obligeant le praticien à réaliser une conversion en µg/min diminuant ainsi la précision de ce marqueur. Certains néphrologues en sont venus à hospitaliser leurs patients afin de garantir la conformité de ce dosage. Compte-tenu de cette complexité, et également du temps nécessaire à réaliser les examens éliminant une cause secondaire, nous avons accordé dans notre étude un délai de 3 mois après le diagnostic pour la réalisation du dosage de uβ2m.

Deuxièmement, il existe des facteurs liés au praticien. Son manque de confiance, ses convictions personnelles ou sa propre expérience sont autant d'éléments ayant pu le freiner dans son application. Ainsi, nous avons observé qu'un certain nombre de praticiens étaient en désaccord avec l'attitude thérapeutique précoce et préféraient garder un délai d'observation après le diagnostic. Une réticence envers le traitement IS a parfois été exprimée compte tenu

de sa lourdeur et de ses effets secondaires notamment chez les sujets les plus âgés ou ayant une fonction rénale très altérée avec des lésions histologiques avancées au diagnostic. Cela explique que seulement 2 patients sur les 8 néphrotiques avec insuffisance rénale ont bénéficié d'un traitement IS et que la prise en charge particulière des patients en IR sévère (DFG < 30 ml/min/1,73m²) n'a pas été respectée.
Troisièmement, il existe des facteurs environnementaux humains ou organisationnels. La surcharge professionnelle et le manque de temps ont participé à l'inertie ou au manque de motivation. De plus, l'adhésion du patient que ce soit dans le recueil de uβ2m ou dans le protocole thérapeutique IS a pu être un facteur limitant.
Pour finir, du fait de la rareté des GEMi, la pathologie en elle-même est également un frein à l'application de cette stratégie.

Cependant, même si elle n'était pas toujours conformément respectée, nous avons remarqué que la diffusion de la stratégie était responsable d'un changement des pratiques. Nous constatons par exemple un nombre plus important de patients traités par IS dans le groupe APRES (N=14) par rapport au groupe AVANT (N=9). Bien que cette différence ne soit pas significative, cela peut témoigner d'une plus grande attention et d'une meilleure identification des patients à risque d'évolution vers l'IRCT et devant bénéficier d'un tel traitement. Aussi, concernant le traitement IS par alkylants, on notait une nette diminution de l'utilisation du chlorambucil dans le groupe APRES (N=1) par rapport au groupe AVANT (N=7) faisant suspecter un recours au protocole proposé par la stratégie dans le choix de l'immunosuppression. Par ailleurs, on remarque qu'il y avait moins de données manquantes concernant la définition du syndrome néphrotique dans le groupe APRES (5/40) que dans le groupe AVANT (9/34). A notre avis, ces éléments ont pu participer à l'obtention de meilleurs résultats, même non significatifs, dans le groupe APRES.
Il faut souligner que lorsque la stratégie a été appliquée avec l'évaluation du risque selon uβ2m (7/20), le praticien a quasiment toujours respecté le protocole thérapeutique (6/7).

Plusieurs perspectives pourraient être proposées pour favoriser l'adhésion à cette stratégie afin d'améliorer la prise en charge des GEMi en Lorraine.
D'une part, il conviendrait de renouveler la campagne d'information dédiée à cette stratégie en justifiant l'intérêt de sa poursuite conformément aux dernières données de la littérature, afin de redynamiser les équipes lorraines sur ce sujet. D'autre part, la présence au sein du réseau d'une personne dédiée à ces travaux comme peuvent l'être les Attachés de Recherche Clinique

(ARC) pourrait être d'une aide précieuse à l'adhésion à la stratégie et à la coordination dans la prise en charge de cette pathologie rare. Par ailleurs la création de groupes de discussion ou de réunions de concertation néphrologiques régionales autour de la prise en charge de telles glomérulopathies pourrait trouver sa place au sein du réseau.

Limites

Notre étude comporte certaines limites. Premièrement, malgré une importante cohorte de 74 patients, nous avions un nombre trop faible de patients et notamment de néphrotiques. Le caractère rétrospectif de l'étude impliquait par ailleurs des patients perdus de vue ainsi que quelques données manquantes. Nous n'avons par exemple pas pu déterminer le caractère néphrotique de la protéinurie au diagnostic pour tous les patients, or l'étude des résultats était ciblée sur cette population néphrotique. Il en résulte un manque de puissance limitant la significativité de nos résultats. Deuxièmement, notre durée de suivi (28,1 mois en moyenne) était favorable à l'évaluation de la rémission mais s'avérait trop courte pour une étude de la survie rénale. On estime en effet qu'il existe un délai moyen de 8 à 10 ans selon les études pour développer une IRCT [3,10].

Conclusion

Notre étude démontre qu'il persiste des difficultés dans la prise en charge thérapeutique des GEMi. Bien que nos résultats ne permettent pas de montrer de différences significatives, nous avons identifié un taux plus important de rémission ainsi qu'un délai moyen de survenue plus court après la mise en place de la stratégie standardisée. Malgré la mise en évidence d'importants écarts entre la stratégie et les pratiques, qui peuvent en partie expliquer la non significativité des résultats, nous avons observé des changements dans la réflexion et l'attitude thérapeutique du clinicien.

Même si cela reste à confirmer sur un plus grand nombre de patients et un suivi plus long, la mise en place de cette stratégie tend à standardiser et améliorer les pratiques de prise en charge des GEMi en Lorraine, ce qui semble améliorer les résultats en matière de rémission. Ainsi, nous incitons à généraliser son application et à poursuivre le suivi de cette cohorte afin d'évaluer les résultats à plus long terme, notamment sur la survie rénale.

Une nouvelle campagne d'information justifiant l'intérêt persistant de cette stratégie en accord avec les dernières données de la littérature, la mise en place au sein du réseau de personnes dédiées à la coordination de la stratégie ou la mise en place de réunions de concertation autour des glomérulopathies rares sont autant de perspectives d'améliorations possibles.

Conclusion générale

L'élaboration de cette stratégie au sein du réseau Néphrolor est née de la réflexion de plusieurs néphrologues lorrains à ce sujet. Une enquête préliminaire rétrospective sous forme de questionnaire adressé aux médecins avait été réalisée sur les cas de GEMi diagnostiqués entre 2000 et 2005 en Lorraine Nord. Cette enquête permettait de confirmer la difficulté du praticien à décider de la mise en œuvre ou non du traitement IS et à identifier les patients à risque d'évolution vers l'IRCT. Il existait en effet une importante hétérogénéité dans la prise en charge de cette pathologie.

C'est ainsi qu'a été proposé en mars 2006 sous l'impulsion du Docteur A. Stolz et à partir des dernières données de la littérature, le protocole de prise en charge de la GEMi au sein du réseau Néphrolor. Initialement conçu pour un suivi prospectif des données, chaque nouveau cas de GEM était déclaré au réseau par le laboratoire d'anatomopathologie. Secondairement, le néphrologue concerné recevait une fiche d'inclusion puis des fiches de suivi via le réseau.

L'intérêt de ce protocole était d'harmoniser et d'optimiser la prise en charge des GEMi en région Lorraine en accord avec les dernières recommandations et d'en apprécier les résultats via une analyse prospective des données. Cette démarche correspondant exactement aux missions du réseau.

Finalement, la déclaration des cas et le suivi prospectif des GEMi déclarées n'a pas perduré avec le temps, et cela en dépit d'un groupe de professionnels motivés au sein d'un réseau structuré.

C'est dans ce contexte qu'est née notre étude rétrospective précédemment présentée. Notre objectif principal était d'évaluer cette stratégie de prise en charge standardisée en comparant les résultats avant et après sa mise en place. Notre objectif secondaire consistait à réaliser une évaluation des pratiques professionnelles s'inscrivant dans une démarche de qualité et d'amélioration des pratiques au sein du réseau.

Malgré l'apparition de nouvelles recommandations KDIGO concernant les GEM [51], nous continuons à croire en la pertinence de notre stratégie. Tout d'abord, il faut savoir que les recommandations KDIGO visent à informer et constituer une aide à la prise de décision. Elles

ne visent pas à définir un traitement standard et ne doivent pas être interprétées comme la prescription d'un seul type de prise en charge. Leur efficacité reste donc à prouver. Notre stratégie était tout de même en accord avec les KDIGO quant au traitement IS à employer, l'association corticoïdes-alkylants de type Ponticelli faisant toujours l'unanimité [28,29]. Par contre, ces KDIGO sont basées sur toute l'information disponible en janvier 2011 et sont en désaccord avec notre stratégie concernant l'évaluation du risque d'évolution vers l'IRCT. Or, l'intérêt du dosage de uβ2m comme marqueur pronostique des GEMi a de nouveau été prouvé par l'équipe hollandaise de Van Den Brand en 2011, puis en 2012 en le comparant au score de risque de Toronto sans trouver de différence significative [17,18]. Ainsi, à la lumière des dernières données de la littérature, notre stratégie trouve toujours sa place à l'heure actuelle.

Notre évaluation des pratiques professionnelles a permis de constater d'importants écarts entre la stratégie et les pratiques. Nous avons alors proposé une réunion avec les néphrologues lorrains afin de présenter, analyser et interpréter de façon collégiale ces résultats. Cette réunion était réalisée le 18 avril 2013 en visioconférence en présence de néphrologues des villes de Nancy, Metz, Verdun, et Epinal. Cela entrait parfaitement dans le programme de Développement Professionnel Continu (DPC) déjà habituellement encadré dans notre discipline par le réseau Néphrolor. Les différents obstacles identifiés comme ayant pu freiner l'application de cette stratégie ont étés mentionnés précédemment dans la discussion de notre article. Il s'agissait de facteurs liés à la recommandation en elle-même, au praticien ou à l'environnement humain ou organisationnel.

Plusieurs perspectives peuvent donc être proposées pour favoriser l'adhésion à cette stratégie proposée par le réseau afin d'améliorer la prise en charge des GEMi en Lorraine.
D'une part, il conviendrait de renouveler la campagne d'information dédiée à cette stratégie en justifiant l'intérêt de sa poursuite conformément aux dernières données de la littérature afin de redynamiser les équipes lorraines sur ce sujet.
D'autre part, il apparait clairement que le manque de temps des néphrologues dans un contexte de surcharge professionnelle est un facteur limitant majeur. Il est difficile pour le praticien de se libérer du temps concernant notamment les tâches administratives qu'un tel protocole impose. Ainsi, au sein du réseau, la présence d'une personne dédiée à ces travaux comme peuvent l'être les Attachés de Recherche Clinique (ARC) pourrait être d'une aide précieuse. Nous pensons qu'il est pour cela nécessaire que les centres d'anatomopathologie recommencent à déclarer chaque nouveau cas de GEM au réseau. Cette personne serait

immédiatement informée d'un nouveau diagnostic. Elle entrerait alors en contact avec le néphrologue référent afin de s'assurer du caractère idiopathique de la GEM puis de la réalisation immédiate et conforme, en partenariat avec les laboratoires, du dosage de uβ2m si nécessaire. Réel fil conducteur, cette personne permettrait de manager, guider et aider à l'adhésion à de tels protocoles au cours du temps et un suivi prospectif des patients pourrait de nouveau être envisagé. Cela permettrait d'assurer une coordination dans la prise en charge de cette pathologie rare. Précisons qu'en moyenne moins de 10 GEMi sont diagnostiquées chaque année en Lorraine, ces patients se mêlant à une population néphrologique où prédominent les néphropathies diabétiques ou vasculaires.

Par ailleurs, sans remettre en cause l'intérêt des recommandations de bonnes pratiques cliniques, la création de groupes de discussion ou de réunions de concertation néphrologiques régionales autour de la prise en charge de telles glomérulopathies (GEMi, hyalinose segmentaire et focale primitive, etc…) pourrait trouver sa place au sein du réseau. Le partage des connaissances et de l'expérience de chaque praticien peut en effet être un outil précieux pour la décision thérapeutique individualisée au cas par cas de chaque patient.

De manière générale, il apparaît clairement que le réseau Néphrolor doit rester au centre de cette démarche et que son rôle de coordination reste majeur.

***

Pour conclure, ce travail illustre les difficultés persistantes dans la prise en charge de la glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique. Le traitement immunosuppresseur doit être proposé à une population cible et identifiée comme étant à risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale. L'élaboration d'une stratégie de prise en charge dans une démarche volontaire de standardisation des pratiques au sein d'un réseau de santé régional (Néphrolor) semble améliorer les résultats en matière de rémission. Cependant, il existe d'importants écarts entre la stratégie et les pratiques réelles en rapport avec un certain nombre d'obstacles identifiés qui pourraient être contournés. Une nouvelle campagne d'information justifiant l'intérêt persistant de cette stratégie en accord avec les dernières données de la littérature, la mise en place au sein du réseau de personnes dédiées à la coordination de tels protocoles ou la mise en place de réunions de concertation autour des glomérulopathies rares sont autant de perspectives d'améliorations possibles.

Bibliographie

1. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. Am. J. Kidney Dis. nov 1997;30(5):621-631.

2. Hanko JB, Mullan RN, O'Rourke DM, McNamee PT, Maxwell AP, Courtney AE. The changing pattern of adult primary glomerular disease. Nephrol. Dial. Transplant. oct 2009;24(10):3050-3054.

3. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. Am. J. Kidney Dis. juin 1995;25(6):862-875.

4. Kerjaschki D, Farquhar MG. Immunocytochemical localization of the Heymann nephritis antigen (GP330) in glomerular epithelial cells of normal Lewis rats. J. Exp. Med. 1 févr 1983;157(2):667-686.

5. Debiec H, Guigonis V, Mougenot B, Decobert F, Haymann J-P, Bensman A, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. N. Engl. J. Med. 27 juin 2002;346(26):2053-2060.

6. Beck LH Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N. Engl. J. Med. 2 juill 2009;361(1):11-21.

7. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenhauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. N. Engl. J. Med. 17 févr 2011;364(7):616-626.

8. Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, Niaudet P, Deschênes G, Remuzzi G, et al. Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. N. Engl. J. Med. 2 juin 2011;364(22):2101-2110.

9. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, Cattran DC. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. Clin J Am Soc Nephrol. sept 2009;4(9):1417-1422.

10. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. N. Engl. J. Med. 8 juill 1993;329(2):85-89.

11. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol. avr 2010;21(4):697-704.

12. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. Am. J. Kidney Dis. janv 1998;31(1):1-11.

13. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. Kidney Int. oct 1992;42(4):960-966.

14. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, Ponticelli C, Passerini P, Honkanen E. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. Kidney Int. mars 1997;51(3):901-907.

15. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Urinary excretion of beta 2-microglobulin predicts renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol. déc 1995;6(6):1666-1669.

16. Branten AJW, du Buf-Vereijken PW, Klasen IS, Bosch FH, Feith GW, Hollander DA, et al. Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. J. Am. Soc. Nephrol. janv 2005;16(1):169-174.

17. Van den Brand JAJG, Hofstra JM, Wetzels JFM. Low-molecular-weight proteins as prognostic markers in idiopathic membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. déc 2011;6(12):2846-2853.

18. Van den Brand JAJG, Hofstra JM, Wetzels JFM. Prognostic value of risk score and urinary markers in idiopathic membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. août 2012;7(8):1242-1248.

19. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. Kidney Int. sept 2004;66(3):1199-1205.

20. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Lancet. 28 juin 1997;349(9069):1857-1863.

21. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 25 juin 2011;377(9784):2181-2192.

22. Sarasin FP, Schifferli JA. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int. févr 1994;45(2):578-585.

23. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, Barbour S, Lee T, Hladunewich M, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. janv 2012;7(1):43-51.

24. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Chalopin J. Use of pentoxifylline in membranous nephropathy. Lancet. 26 mai 2001;357(9269):1672-1673.

25. Braun N, Frank J, Biesalski HK, Risler T. Antioxidative treatment retards progression of idiopathic membranous nephropathy. Nephron. oct 2000;86(2):208-209.

26. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. N. Engl. J. Med. 26 janv 1989;320(4):210-215.

27. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N. Engl. J. Med. 12 avr 1984;310(15):946-950.

28. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. Kidney Int. nov 1995;48(5):1600-1604.

29. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol. mars 1998;9(3):444-450.

30. Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol. juin 2007;18(6):1899-1904.

31. Chen Y, Schieppati A, Cai G, Chen X, Zamora J, Giuliano GA, et al. Immunosuppression for membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. Clin J Am Soc Nephrol. mai 2013;8(5):787-796.

32. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, Ferguson C, Adu D, Feehally J, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. Lancet. 2 mars 2013;381(9868):744-751.

33. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. Kidney Int. avr 2001;59(4):1484-1490.

34. Praga M, Barrio V, Juárez GF, Luño J. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. Kidney Int. mai 2007;71(9):924-930.

35. Ballarin J, Poveda R, Ara J, Pérez L, Calero F, Grinyó JM, et al. Treatment of idiopathic membranous nephropathy with the combination of steroids, tacrolimus and mycophenolate mofetil: results of a pilot study. Nephrol. Dial. Transplant. nov 2007;22(11):3196-3201.

36. Dussol B, Morange S, Burtey S, Indreies M, Cassuto E, Mourad G, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. Am. J. Kidney Dis. oct 2008;52(4):699-705.

37. Chan TM, Lin AW, Tang SC, Qian JQ, Lam MF, Ho YW, et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. Nephrology (Carlton). déc 2007;12(6):576-581.

38. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, Wetzels JF. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. Am. J. Kidney Dis. août 2007;50(2):248-256.

39. Ahuja M, Goumenos D, Shortland JR, Gerakis A, Brown CB. Does immunosuppression with prednisolone and azathioprine alter the progression of idiopathic membranous nephropathy? Am. J. Kidney Dis. sept 1999;34(3):521-529.

40. Remuzzi G, Chiurchiu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. Lancet. 21 sept 2002;360(9337):923-924.

41. Ruggenenti P, Chiurchiu C, Brusegan V, Abbate M, Perna A, Filippi C, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. J. Am. Soc. Nephrol. juill 2003;14(7):1851-1857.

42. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, Specks U, Herzenberg AM, Dillon JJ, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int. janv 2008;73(1):117-125.

43. Segarra A, Praga M, Ramos N, Polanco N, Cargol I, Gutierrez-Solis E, et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. Clin J Am Soc Nephrol. juin 2009;4(6):1083-1088.

44. Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Marasà M, Salerno A, Remuzzi G, Ruggenenti P. Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: a prospective, matched-cohort study. Am. J. Nephrol. 2011;33(5):461-468.

45. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, Perna A, Ruggiero B, Gaspari F, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol. août 2012;23(8):1416-1425.

46. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, Manno C, Viola BF, Pasquali S, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotropic hormone in idiopathic membranous nephropathy. Am. J. Kidney Dis. févr 2006;47(2):233-240.

47. Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy: evidence-based recommendations. Kidney Int. Suppl. juin 1999;70:S47-55.

48. Glassock RJ. The treatment of idiopathic membranous nephropathy: a dilemma or a conundrum? Am. J. Kidney Dis. sept 2004;44(3):562-566.

49. Du Buf-Vereijken PWG, Branten AJW, Wetzels JFM. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. Am. J. Kidney Dis. déc 2005;46(6):1012-1029.

50. Hofstra JM, Wetzels JFM. Management of patients with membranous nephropathy. Nephrol. Dial. Transplant. janv 2012;27(1):6-9.

51. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient. Kidney Int. oct 2012;82(8):840-856.

52. Hofstra JM, Branten AJW, Wirtz JJJM, Noordzij TC, du Buf-Vereijken PWG, Wetzels JFM. Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. Nephrol. Dial. Transplant. janv 2010;25(1):129-136.

53. Marx BE, Marx M. Prognosis of idiopathic membranous nephropathy: a methodologic meta-analysis. Kidney Int. mars 1997;51(3):873-879.

54. Hofstra JM, Wetzels JFM. Introduction of a cyclophosphamide-based treatment strategy and the risk of ESRD in patients with idiopathic membranous nephropathy: a nationwide survey in the Netherlands. Nephrol. Dial. Transplant. nov 2008;23(11):3534-3538.

55. Aaltonen S, Honkanen E. Outcome of idiopathic membranous nephropathy using targeted stepwise immunosuppressive treatment strategy. Nephrol. Dial. Transplant. sept 2011;26(9):2871-2877.

56. McQuarrie EP, Stirling CM, Geddes CC. Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidence-based therapy. Nephrol. Dial. Transplant. janv 2012;27(1):235-242.

57. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA. 20 oct 1999;282(15):1458-1465.

58. Saillour-Glenisson F, Michel P. [Individual and collective facilitators of and barriers to the use of clinical practice guidelines by physicians: a literature review]. Rev Epidemiol Sante Publique. févr 2003;51(1 Pt 1):65-80.

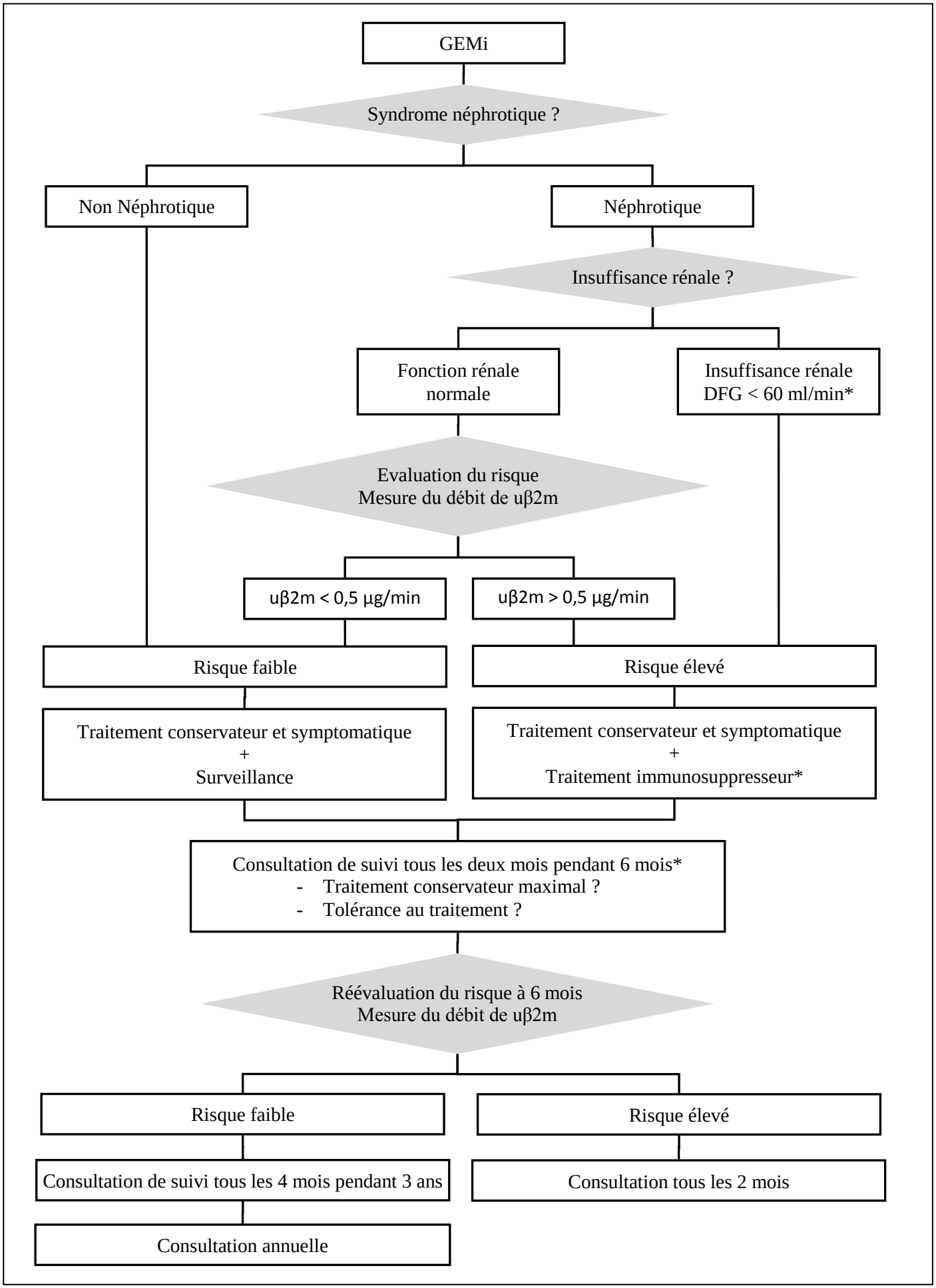
Tableaux

	Total			Groupe AVANT			Groupe APRES			
	N= 74			N=34 (45,9 %)			N=40 (54,1 %)			
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	p**
Sexe masculin	42	56,8		19	55,9		23	57,5		0,8887
Age, ans	74	54,3	16,1	34	53,3	16,7	40	55,1	15,8	0,6564
Clinique										
Poids, kg	60	80,3	17,2	22	78,4	18,8	38	81,4	16,4	0,5444
PAS, mmHg	59	141,7	22,9	23	138,5	21,3	36	143,8	23,9	0,4827
PAD, mmHg	59	79,9	10,7	23	79,5	11,4	36	80,1	10,4	0,3995
Œdèmes	49	75,4		20	74,1		29	76,3		0,8148
Comorbidités										
Diabète	8	10,8		4	11,8		4	10,0		0,8075
Maladie CV	15	20,3		8	23,5		7	17,5		0,5202
Biologie										
Créatinine, mg/l	71	12,5	9,7	31	11,7	5,8	40	13,2	11,9	0,6299
MDRD, ml/min/1,73m²	71	76,7	31,2	31	76,2	30,7	40	77,1	31,9	0,7675
Insuffisance rénale	19	26,8		8	25,8		11	27,5		0,8730
Albumine, g/l	60	21,6	7,1	25	19,6	5,9	35	23,0	7,6	0,0755
Cholestérol, g/l	44	3,6	1,2	18	3,7	1,2	26	3,5	1,3	0,3836
Triglycérides, g/l	40	2,5	1,5	16	2,6	1,6	24	2,4	1,5	0,7719
Protéinurie, g/24h	71	7,5	7,0	31	6,7	4,3	40	8,1	8,5	0,6977
Syndrome néphrotique	50	67,6		22	64,7		28	70,0		0,2236
Histologie										
Stade GEM										0,3075
I	31	41,9		12	35,3		19	47,5		
II	25	33,8		11	32,4		14	35,0		
III	18	24,3		11	32,4		7	17,5		
Glomérules	74	19,3	13,5	34	20,5	17,5	40	18,3	9,0	0,8196
Glomérules scléreux	74	2,2	4,4	34	2,8	6,2	40	1,6	1,8	0,4310
Fibrose interst. >10 %	30	40,6		14	41,2		16	40		0,9211
Atrophie tubulaire >10 %	28	38,3		12	36,3		16	40		0,5638
Artériosclérose >10 %	26	40,5		11	35,5		17	44,7		0,3594
Artériolosclérose >10 %	22	30,6		10	31,3		12	30		0,8202

GEM : glomérulonéphrite extramembraneuse, CV : cardiovasculaire, TAS : tension artérielle systolique, TAD : tension artérielle diastolique, MDRD : Modification of diet in renal disease, Interst. : interstitielle

Tableau 1. Caractéristiques des patients au diagnostic

Figures



GEMi : glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique, uβ2m : béta-2 microglobuline urinaire, DFG : débit de filtration glomérulaire, * : cas particulier détaillé dans le texte si DFG < 30 ml/min/1,73m²

Figure 1. Stratégie de prise en charge Néphrolor

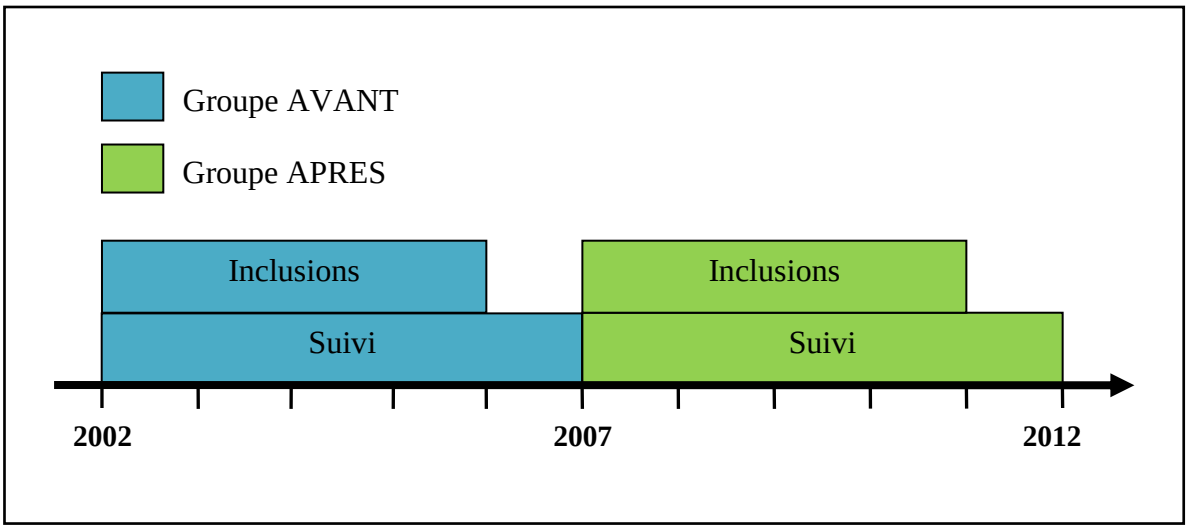
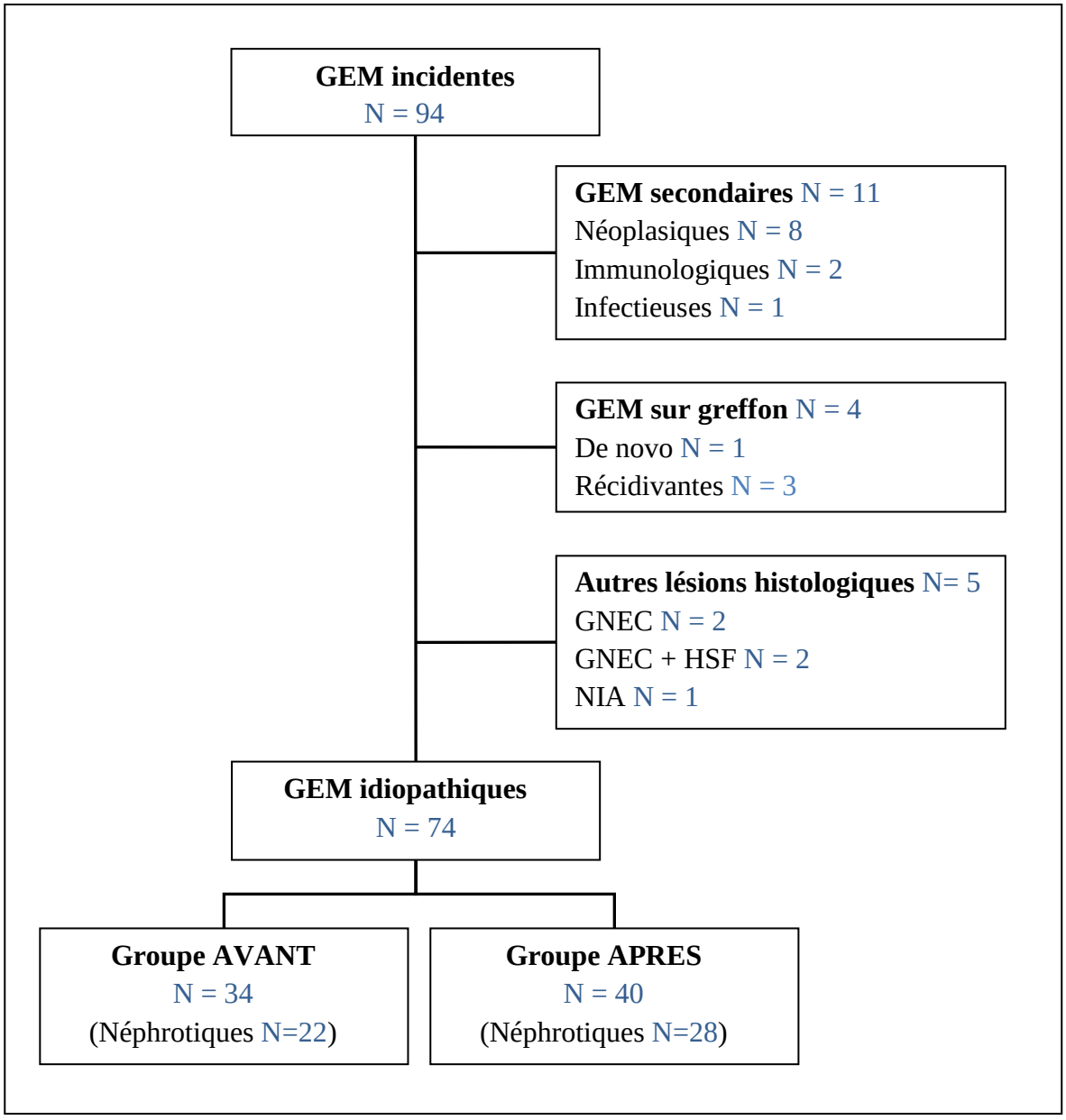


Figure 2. Design de l'étude



GEM : Glomérulonéphrite extramembraneuse, GNEC = Glomérulonéphrite extra capillaire ; HSF = Hyalinose segmentaire et focale ; NIA = Néphrite interstitielle aiguë

Figure 3. Diagramme de flux des inclusions (2002-2005 puis 2007-2010)

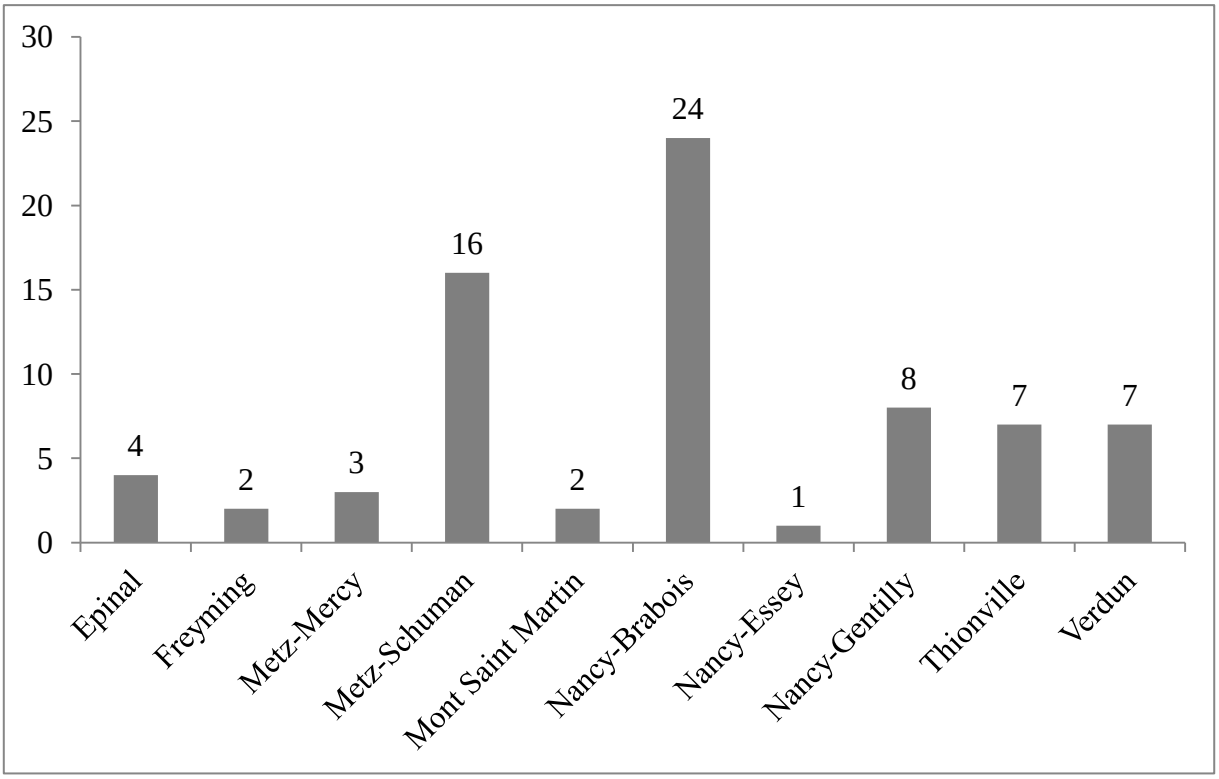
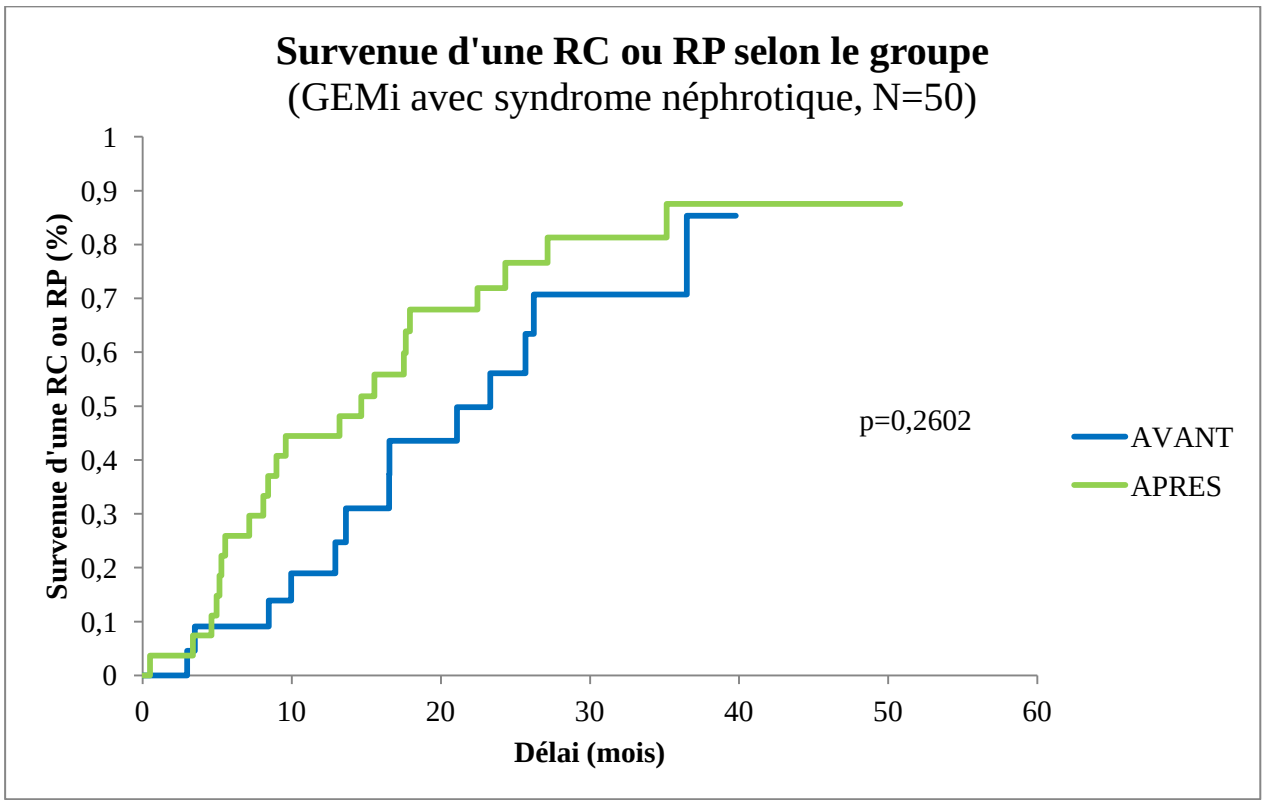
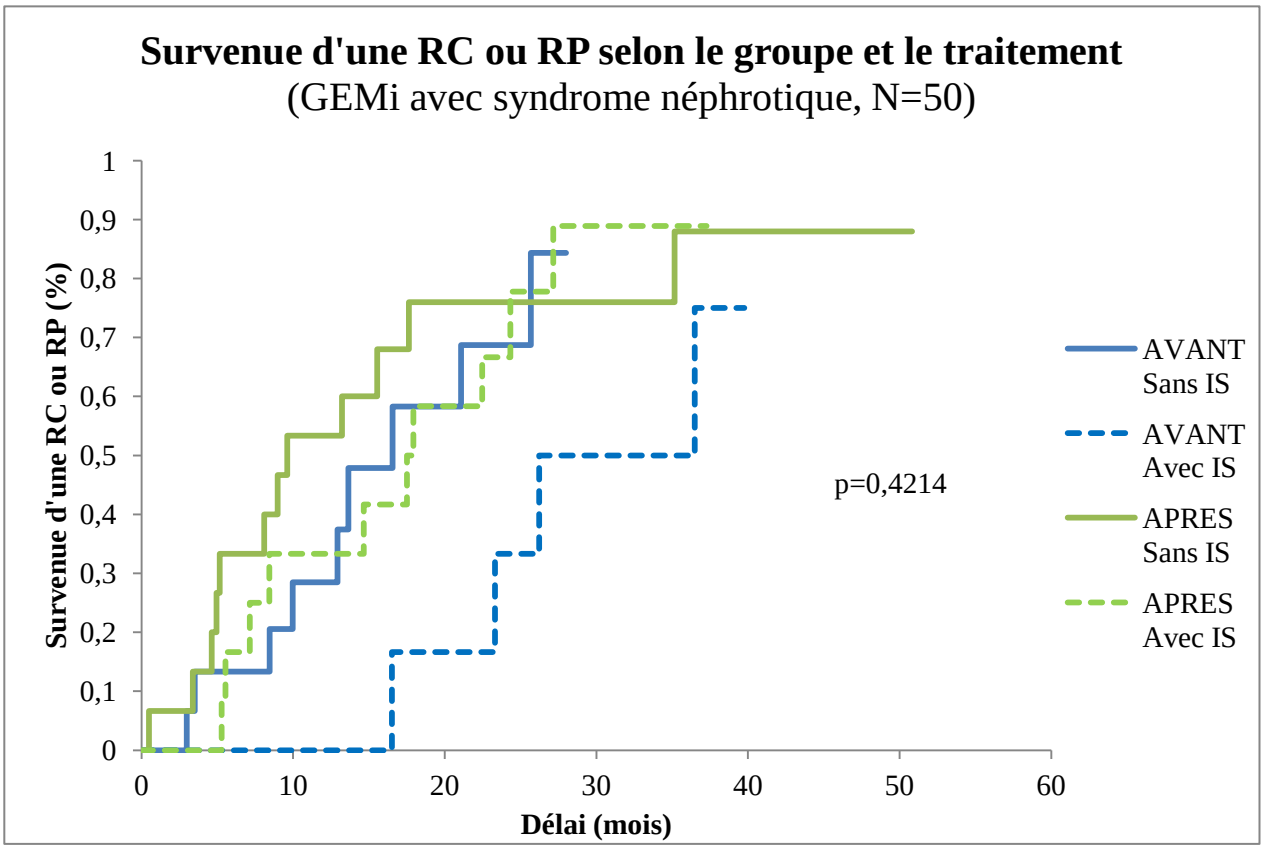


Figure 4. Répartition des GEMi par centre



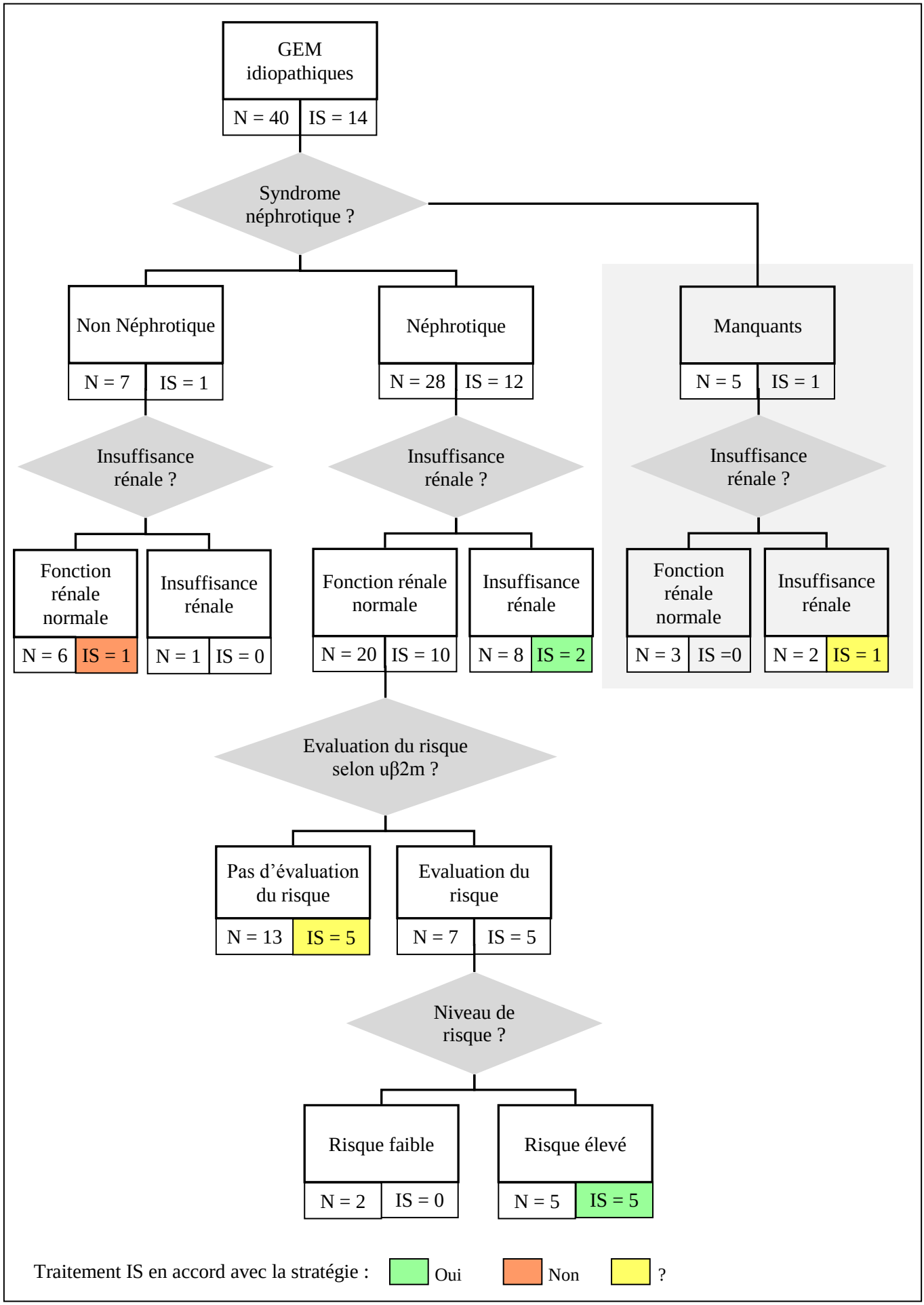
GEMi : Glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique, RC : rémission complète, RP : rémission partielle

Figure 5. Survenue d'une rémission (RC ou RP) selon le groupe chez les patients néphrotiques



GEMi : Glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique, RC : rémission complète, RP : rémission partielle, IS : immunosuppresseur

Figure 6. Survenue d'une rémission (RC ou RP) selon le groupe et le traitement chez les patients néphrotiques



GEMi : Glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique, IS : immunosuppresseur, uβ2m : béta-2 microglobuline urinaire

Figure 7. Diagramme de flux des pratiques réalisées dans le groupe APRES

Annexes

1. Procédure de recueil urinaire de la β2m

MESURE DU DEBIT URINAIRE DE β2-microglobuline
PROCEDURE DE RECUEIL URINAIRE

PROTOCOLE

La veille au soir du recueil urinaire :
Prendre par voie orale 4 gélules de bicarbonate de Sodium à 1g (dose totale= 4g)

A jeun à partir de minuit

Le matin du recueil urinaire :
- Ne pas prendre de traitement diurétique (furosemide, thiazidiques, attention aux associations de médicaments comprenant des diurétiques thiazidiques [co-aprovel, etc], aldactone, modamide)

- Boire 400 à 500 ml d'eau plate

Période de recueil urinaire d'1h :
- T0 : Vider la vessie et *jeter les urines* = début de la période urinaire
- T60 minutes : vider la vessie et *conserver les urine*s = fin de la période urinaire

- Recueil des urines totales de la période urinaire de 60 minutes (si plusieurs mictions) dans 1 bocal.

- Noter l'heure de début et de fin de la période de recueil urinaire ci-dessous.
- Noter précisément ci-dessous la durée exacte (en théorie 60 minutes) de la période de recueil urinaire et le volume exact des urines recueillies au cours de cette période.

SURVEILLANCE

	Heure de réalisation
T0	
T60 minutes	

durée de recueil (minutes) :…….

Volume urinaire (ml) :……..

Le résultat est exprimé en débit de **β2-microglobuline urinaire (µg/min). Le cut-off est 0.5µg/min.**

FEUILLE A JOINDRE IMPERATIVEMENT AU BOCAL D'URINE

2. Recommandation KDIGO - juin 2012

© 2012 KDIGO

Chapter 7: Idiopathic membranous nephropathy

Kidney International Supplements (2012) **2,** 186–197; doi:10.1038/kisup.2012.20

INTRODUCTION

This chapter makes treatment recommendations for patients with biopsy-proven membranous nephropathy (MN) believed to be of unknown cause (IMN). The treatment of secondary forms of MN will not be covered in this chapter, except for MN associated with hepatitis B and C. The cost implications for global application of this guideline are addressed in Chapter 2.

7.1: Evaluation of MN

7.1.1: Perform appropriate investigations to exclude secondary causes in all cases of biopsy-proven MN. (*Not Graded*)

BACKGROUND

The diagnosis of MN is made on kidney biopsy. Diagnostic features include capillary wall thickening, normal cellularity, IgG and C3 along capillary walls on immunofluorescence, and subepithelial deposits on electron microscopy. MN is often seen in association with an underlying disorder (secondary MN).[191–193] Secondary MN is more common in children (75%) than adults (25%) (Table 12). The diagnosis of IMN is made by exclusion of secondary causes, using history, physical exam, and apppropriate laboratory tests (e.g., serology, imaging) and by careful examination of the kidney biopsy by light, immunofluorescence, and electron microscopy. In IMN, deposition of the IgG4 subclass of IgG is dominant, whereas other IgG subclasses dominate in secondary forms of MN.[194,195] Distinguishing secondary MN from IMN is very important, since the therapy in the former must be directed at the underlying cause and some of the treatments for IMN are potentially toxic both to the patient and the kidney.

RATIONALE

MN is due to a clinically recognizable underlying disorder in a variable percentage of cases, depending on age and geography.[191–193,196,197,199–202] The recognition of the underlying disorder responsible for MN has important implications for prognosis and therapy.

MN is typically a disease of adults (fewer than 3% of cases are found in children). The frequency and etiology of secondary causes varies in different geographic areas[191–193,196,197,199–203] (Table 12). IMN is often a "diagnosis of exclusion". A recent study[200] has shown that about 70–80% of IMN patients exhibit circulating antibodies of IgG4 subtype against a conformation-dependent epitope in the M-type phospholipase A2 receptor. Such autoantibodies appear to be absent or very uncommon in patients with secondary MN. If the absence of autoantibodies to phospholipase A2 receptor in secondary MN is validated and a sensitive and specific assay for autoantibodies becomes available, it could become a valuable marker to positively identify ("rule in") IMN. The IgG4 subclass dominates in the deposits of IMN, while IgG1, IgG2, and/or IgG3 dominate in secondary forms of MN.[194,195]

The most important secondary causes include systemic lupus (in younger women), chronic hepatitis B infection (especially in East Asia[196]), drugs (such as nonsteroidal anti-inflammatory agents, gold and mercury compounds) and malignancy (especially in patients presenting over the age of 65 years). Specific evaluations should exclude secondary causes of MN before specific immunosuppressive therapy is considered. Detailed morphological studies show mesangial deposits by electron microscopy and prominent IgG1, 2, or 3 subclass deposits by immunofluorescence in secondary MN. These features can be helpful in suspecting a secondary form of MN (see also Table 13 for a detailed listing of causes of MN).

RESEARCH RECOMMENDATIONS

- Studies are needed to validate the utility of antibody against M-type phospholipase A2 receptor in terms of its accuracy in separating primary from secondary MN.
- Studies are needed to determine the most cost-effective panel of investigations for screening an underlying (covert) malignancy in the older patient with MN.

7.2: Selection of adult patients with IMN to be considered for treatment with immunosuppressive agents (see 7.8 for recommendations for children with IMN)

7.2.1: We recommend that initial therapy be started only in patients with nephrotic syndrome *AND* when at least one of the following conditions is met:

- **urinary protein excretion persistently exceeds 4 g/d *AND* remains at over 50% of the baseline value, *AND* does not show progressive decline, during antihypertensive and antiproteinuric therapy (see Chapter 1) during an observation period of at least 6 months; (*1B*)**
- **the presence of severe, disabling, or life-threatening symptoms related to the nephrotic syndrome; (*1C*)**

Table 12 | Reported causes of secondary MN (% in adults)

Cause	China Zeng *et al.*[196] (*n*=390)	Japan Abe *et al.*[191] (*n*=137)	France Cahen *et al.*[192] (*n*=82)	Finland Honkanen[197] (*n*=82)	United States Ehrenreich *et al.*[198] (*n*=167)
IMN	31.8	65.0	79.3	69.8	62.3
Secondary MN	68.2	35.0	20.7	30.2	37.7
Autoimmune diseases	50.0	25.5	6.1	17.7	7.2
Infections	12.0	5.1	2.5		2.4
Tumors	3.1	1.5	4.9	2.1	1.8
Drugs or toxins	3.1	2.2	6.1	10.4	4.2

IMN, idiopathic membranous nephropathy; MN, membranous nephropathy.
Abe *et al.*, Cahen *et al.*, and Ehrenreich *et al.* also reported diabetes as a secondary cause of MN, accounting for 0.7%, 1.2%, and 16.8% of secondary MN cases, respectively.
Reprinted from Zeng CH, Chen HM, Wang RS *et al.* Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 691-698 with permission from National Kidney Foundation;[196] accessed http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(08)01058-5/fulltext.

- **SCr has risen by 30% or more within 6 to 12 months from the time of diagnosis but the eGFR is not less than 25–30 ml/min per 1.73 m^2 *AND* this change is not explained by superimposed complications. (*2C*)**

7.2.2: Do not use immunosuppressive therapy in patients with a SCr persistently >3.5 mg/dl (>309 μmol/l) (or an eGFR <30 ml/min per 1.73 m^2) *AND* reduction of kidney size on ultrasound (e.g., <8 cm in length) *OR* those with concomitant severe or potentially life-threatening infections. (*Not Graded*)

BACKGROUND

The commonest presentation of IMN is nephrotic syndrome with preserved kidney function. About 50% of patients with persistent high-grade proteinuria eventually progress to ESRD, often after many years of observation. Complete remission of nephrotic syndrome predicts excellent long-term kidney and patient survival. A partial remission also significantly reduces the risk of progression to ESRD (see Table 14 for definitions of complete and partial remission used in this chapter). The primary aims of treatment, therefore, are to induce a lasting reduction in proteinuria. All currently used treatment modalities have significant toxicity; therefore, selecting patients at high risk of progression is important so that exposure to treatment-related adverse events is minimized. The degree and persistence of proteinuria during a period of observation helps in selecting patients for this therapy. There is no agreed definition of the "point of no return" in the evolution of IMN after which the risks of immunosuppressive drugs become unacceptable and futile. However, the presence of severe tubular interstitial fibrosis, tubular atrophy, and glomerular obsolescence on biopsy, accompanied by persistent elevation of SCr >3.5 mg/dl (>309 μmol/l) (or eGFR <30 ml/min per 1.73 m^2), and reduction in kidney size on ultrasound may be such indicators.

RATIONALE

- There is low- to moderate-quality evidence to support a recommendation that patients with time-averaged proteinuria <4.0 g/d or those who achieve a complete or partial remission have an excellent long-term prognosis.
- Observational studies of the natural history of IMN have shown that male gender, persistent heavy proteinuria, and elevated SCr at diagnosis predict the risk of later progressive decline in kidney function, although these factors may not all be independent risks.
- About 30–35% of patients with IMN eventually undergo spontaneous remission of nephrotic syndrome; therefore, it is reasonable to delay specific therapy for at least 6 months utilizing supportive therapy, including RAS blockade (see Chapter 1 for details) unless the patient has unexplained rapid deterioration in kidney function or there are complications related to uncontrolled nephrotic syndrome. However, the frequency of spontaneous remissions is lower with higher grades of proteinuria at presentation.
- It may be difficult to define precisely the time of onset of a partial remission, since some patients experience a slow reduction in proteinuria, even in the absence of specific treatment, to non-nephrotic levels over several years.
- There is support for the use of predictive models for determining risk of progression in IMN (i.e., persistent proteinuria >4 g/d and/or decline in kidney function over a 6-month period of observation).
- There is low-quality evidence to support a recommendation that the period of observation may be extended in patients who exhibit a consistent progressive decline in proteinuria during observation, have stable kidney function, and no complications related to the nephrotic state.

About 80% of adults with IMN have nephrotic syndrome at presentation[206] and the remainder have subnephrotic proteinuria (see definitions in Chapter 1). The disease course may be punctuated with spontaneous remissions and relapses.[197,207–214] In about 20% of patients, there is spontaneous complete remission of the nephrotic syndrome, and another 15–20% undergo partial remission. Remission may be delayed for as long as 18–24 months. In a recent

Table 13 | Reported causes of secondary MN

Autoimmune	**Infections**
Autoimmune diseases	Hepatitis B
Systemic lupus erythematosus	Hepatitis C
Rheumatoid arthritis	Human immunodeficiency virus
Mixed connective tissue disease	Malaria
Dermatomyositis	Schistosomiasis
Ankylosing spondylitis	Filariasis
Systemic sclerosis	Syphilis
Myasthenia gravis	Enterococcal endocarditis
Bullous pemphigoid	Hydatid disease
Autoimmune thyroid disease	Leprosy
Sjögren's syndrome	
Temporal arteritis	
Crohn's disease	
Graft-versus-host disease	
Malignancies	
Carcinomas	*Noncarcinomas*
Lung	Hodgkin's lymphoma
Esophageal	Non-Hodgkin's lymphoma
Colon	Leukemia (chronic lymphocytic leukemia)
Breast	
Stomach	Mesothelioma
Renal	Melanoma
Ovary	Wilm's tumor
Prostate	Hepatic adenoma
Oropharynx	Angiolymphatic hyperplasia
	Schwannoma
	Neuroblastoma
	Adrenal ganglioneuroma
Drugs/Toxins	**Miscellaneous**
Gold	Diabetes mellitus (association or cause?)
Penicillamine	
Bucillamine	Sarcoidosis
Mercury compounds	Sickle cell disease
Captopril	Polycystic kidney disease
Probenicid	α1-antitrypsin deficiency
Trimethadione	Weber-Christian disease
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Primary biliary cirrhosis
	Systemic mastocytosis
Cyclooxygenase-2 inhibitors	Guillain-Barre syndrome
Clopidogrel	Urticarial vasculitis
Lithium	Hemolytic-uremic syndrome
Formaldehyde	Dermatitis herpetiformis
Hydrocarbons	Myelodysplasia

Table 14 | Definitions of complete and partial remission in IMN

Complete Remission: Urinary protein excretion <0.3 g/d (uPCR <300 mg/g or <30 mg/mmol), confirmed by two values at least 1 week apart, accompanied by a normal serum albumin concentration, and a normal SCr.

Partial Remission: Urinary protein excretion <3.5 g/d (uPCR <3500 mg/g or <350 mg/mmol) ***and*** a 50% or greater reduction from peak values; confirmed by two values at least 1 week apart, accompanied by an improvement or normalization of the serum albumin concentration and stable SCr.

MN, membranous nephropathy; uPCR, urine protein:creatinine ratio.
See also Chapter 1.
Based on previously published information, Jha *et al.* and Passerini *et al.*[204,205]

study, the mean time to remission was 14.7 ± 11.4 months following presentation.[215] About 15–30% suffer one or more relapses, leaving about 50% of the patients with persistent nephrotic syndrome. Data from natural history studies and placebo arms of intervention studies show that about 30–40% of the patients with persistent nephrotic syndrome progress to ESRD over 10 years.[208,216] Those with a persistent nephrotic syndrome are also exposed to the related complications, including infections, thromboembolic events, and accelerated atherosclerotic cardiovascular disease.

The likelihood of spontaneous remission and progression is dependent upon the age, gender, degree of proteinuria, and kidney function at presentation.[216,217] The risk of progression is highest in those with proteinuria >8 g/d, persistent for 6 months. A validated algorithm allowed creation of a model based on time-averaged proteinuria over 6 months, CrCl at diagnosis, and the slope of CrCl over 6 months that correctly identified patients at risk of progression with 85–90% accuracy.[218] Based on this model, patients at low risk for progression present with a normal CrCl, proteinuria consistently <4 g/d, and have stable kidney function over a 6-month observation period. Patients at medium risk for progression ($\sim$50–55% probability of developing progressive CKD over 10 years) have normal kidney function that remains unchanged during 6 months of observation, but continue to have proteinuria between 4 and 8 g/d. Those classified as high risk for progression (65–80% probability of progression to advanced CKD within 10 years from diagnosis) have persistent proteinuria >8 g/d, independent of the degree of kidney dysfunction.[219,220] Treatment-induced remissions are associated with an improved prognosis.[221,222] The 10-year survival free of kidney failure is about 100% in complete remission, 90% in partial remission, and 50% with no remission. Patients with complete or partial remission have a similar rate of decline in CrCl: -1.5 ml/min/y for complete remission, and -2 ml/min/y for partial remission. Although spontaneous remissions are *less common* in those with higher baseline proteinuria, they are not unknown; a recent report[215] showed spontaneous remission in 26% among those with baseline proteinuria 8–12 g/d and 22% among those with proteinuria >12 g/d. Treatment with RAS blockade, and a 50% decline of proteinuria from baseline during the first year of follow-up, were significant independent predictors for remission. Most reported natural history studies were performed in an era before drugs that act on the RAS became available. The long-term value of RAS blockade in management of IMN has been assessed largely by observational studies and has been observed only in those patients with proteinuria (<10 g/d) at baseline. A recent small RCT ($n=27$) compared an ACE-I (lisinopril, up to 10 mg/d) to an ARB (losartan, up to 100 mg/d) in patients with IMN and variable-range proteinuria (2.5–7 g/d). Both agents were of comparable efficacy, reducing proteinuria on average by 2.5 g/d by 12 months. The absence of a placebo control and the failure to include patents with higher-grade

proteinuria (>8–10 g/d) weaken the impact of the study.[223] There is only low-quality evidence to support the value of other predictors, such as hypertension, histologic evidence of interstitial fibrosis and tubular atrophy, persistently elevated urinary C5b-9, and excretion of increased quantities of low- or high-molecular-weight proteins (β2-microglobulin and IgG) in urine.[224,225] Staging of MN by histologic criteria has limited utility for prediction of outcomes or response to therapy in IMN.

7.3: Initial therapy of IMN

7.3.1: We recommend that initial therapy consist of a 6-month course of alternating monthly cycles of oral and i.v. corticosteroids, and oral alkylating agents (see Table 15). (*1B*)

7.3.2: We suggest using cyclophosphamide rather than chlorambucil for initial therapy. (*2B*)

7.3.3: We recommend patients be managed conservatively for at least 6 months following the completion of this regimen before being considered a treatment failure if there is no remission, unless kidney function is deteriorating or severe, disabling, or potentially life-threatening symptoms related to the nephrotic syndrome are present (see also Recommendation 7.2.1). (*1C*)

7.3.4: Perform a repeat kidney biopsy only if the patient has rapidly deteriorating kidney function (doubling of SCr over 1–2 month of observation), in the absence of massive proteinuria (>15 g/d). (*Not Graded*)

7.3.5: Adjust the dose of cyclophosphamide or chlorambucil according to the age of the patient and eGFR. (*Not Graded*)

7.3.6: We suggest that continuous daily (noncyclical) use of oral alkylating agents may also be effective, but can be associated with greater risk of toxicity, particularly when administered for >6 months. (*2C*)

BACKGROUND

Three RCTs have shown that monotherapy with oral corticosteroids is not superior to symptomatic therapy alone in IMN. Orally administered akylating agents (cyclophosphamide or chlorambucil), most commonly in conjunction with steroids, are effective in inducing remission and preventing ESRD (Online Suppl Tables 22–25). The toxicity profile suggests that cyclophosphamide might be preferred to chlorambucil.

RATIONALE

- There is moderate-quality evidence to recommend a 6-month cyclical regimen of alternating alkylating agents (cyclophosphamide or chlorambucil) plus i.v. pulse and oral corticosteroids (see Table 15 for description of regimen) for initial therapy of IMN meeting the criteria in Recommendation 7.2.1 above. This evidence indicates this treatment is superior to supportive therapy alone in inducing remissions and preventing long-term decline of kidney function, including the need for dialysis, in patients with IMN and persisting nephrotic syndrome. The risks and adverse events associated with the use of cyclophosphamide in IMN are summarized in Table 16.
- Other combined regimens of cyclophosphamide and corticosteroids have also been used. Some omit i.v. methylprednisolone, others use alkylating agent and corticosteroids concurrently, rather than cyclically, for a longer duration.[226–228] However, the long-term efficacy and safety of these regimens are less well-established than the cyclical regimen.[229] The safety and efficacy of i.v. cyclophosphamide-based regimens for treatment of IMN have not been sufficiently evaluated to warrant any recommendations. One small (underpowered) controlled trial in progressive IMN was negative.[230] The evidence is insufficient to make any recommendations regarding the use of i.v. compared to oral cyclophosphamide.
- A complete or partial remission of nephrotic syndrome is associated with an excellent long-term prognosis; therefore, persisting remission of the nephrotic state is an acceptable surrogate end-point to assess overall efficacy of treatment.
- Treated patients may continue to enter complete or partial remission for as long as 12–18 months following completion of the regimen, so it is reasonable to wait this period of time before deciding whether the initial treatment has been unsuccessful (see Recommendations 7.6.1 and 7.6.2), providing that serum albumin levels or kidney function are not deteriorating, and that morbid events have not supervened. During the period of observation, patients should continue to receive ACE-I or ARBs, other antihypertensives, and other supportive therapies as clinically indicated. In comparative studies, cyclophosphamide has a superior safety profile compared to chlorambucil. There is low-quality evidence that cyclophosphamide can lead to more frequent and longer remissions than chlorambucil. Cumulative toxicities of

Table 15 | Cyclical corticosteroid/alkylating-agent therapy for IMN (the "Ponticelli Regimen")

Month 1: i.v. methylprednisolone (1 g) daily for three doses, then oral methyprednisolone (0.5 mg/kg/d) for 27 days
Month 2: Oral chlorambucil (0.15–0.2 mg/kg/d) or oral cyclophosphamide (2.0 mg/kg/d) for 30 days[a]
Month 3: Repeat Month 1
Month 4: Repeat Month 2
Month 5: Repeat Month 1
Month 6: Repeat Month 2

IMN, idiopathic membranous nephropathy.
[a]Monitor every 2 weeks for 2 months, then every month for 6 months, with serum creatinine, urinary protein excretion, serum albumin, and white blood cell count. If total leukocyte count falls to $<3500/mm^3$, then hold chlorambucil or cyclophosphamide until recovery to $>4000/mm^3$.

Table 16 | Risks and benefits of the cyclical corticosteroid/alkylating-agent regimen in IMN

Risks	Benefits
Enhanced risk of opportunistic infection	Prevention of CKD and ESRD
Reactivation of viral hepatitis	Avoidance of complications of nephrotic syndrome (thrombosis, accelerated atherogenesis)
Alopecia	Prolongation of life; improved quality of life
Gonadal damage (aspermatogenesis, ovulation failure)	
Hemorrhagic cystitis (cyclophosphamide only)	
Neoplasia (myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia	
Transitional cell carcinoma of the bladder, ureter or pelvis	
Toxic hepatitis	

CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; MN, membranous nephropathy.

alkylating agents can be significant and require careful monitoring by the treating physician. A recent study of the use of cyclophosphamide- or chlorambucil-based regimens in IMN has raised concerns regarding safety, given a reported adverse-event rate that exceeded 80%.[231] This is in contrast to the older long-term RCT of cyclical alkylating agents and steroids, where the regimens were well-tolerated with an acceptably low frequency of serious adverse events.[229,232,233] Risks of this regimen are now known to be increased if alkylating agents are used in patients with reduced renal function, older age, and/or concomitant comorbidities as evidenced in this recent report.

- Since the decline in GFR in IMN is often very gradual, especially in the absence of massive proteinuria, any acceleration of the rate of decline indicates the possibility of a superimposed disease process (such as crescentic glomerulonephritis or acute interstitial nephritis, which is often drug-related) that might dictate a change in treatment approach. A repeat kidney biopsy is necessary to identify these conditions.
- Relapses of nephrotic syndrome occur in about 25% of patients treated with the "Ponticelli" regimen. A similar fraction of patients with spontaneous remissions also will relapse (see treatment of relapses in IMN in Section 7.7).

An open-label RCT utilizing a 6-month course of chlorambucil and steroids in alternating monthly cycles was initiated in the 1980s (see Table 15 for the description of the regimen).[229,232,233] After 10 years of follow-up, 92% of the treated ($n=42$) and 60% of the control ($n=39$) patients were alive with normal kidney function ($P=0.0038$). There was remission in 61% (40% complete remission) and 33% (5% complete remission) in the two groups. In another RCT,[234] this same regimen was compared to one where steroids alone were used for the entire 6-month period (chlorambucil was substituted with oral prednisolone 0.5 mg/kg/d). A significantly higher proportion of patients in the chlorambucil arm were in remission in the first 3 years. The difference was lost at 4 years, probably because of a small number of at-risk cases. The duration of remission was also longer in those treated with chlorambucil. Another RCT[235] compared the same combination of chlorambucil and steroids to one in which chlorambucil had been replaced with oral cyclophosphamide (2.5 mg/kg/d). Remission of nephrotic syndrome was noted with equal frequency in the two arms (82% vs. 93%; $P=0.116$) (Online Suppl Tables 22–25). However, severe adverse effects leading to discontinuation of therapy occurred more frequently in the chlorambucil group compared to the cyclophosphamide group (12% vs. 4%). Other small trials and several meta-analyses and systematic reviews have indicated that the alkylating agents are associated with a higher remission rate, although the long-term benefits on kidney function could not be demonstrated.[204,236–240]

A more recent open-label study[204] gave similar results to the initial trials of Ponticelli. Quality of life, as measured by a visual analog scale, was significantly better in the treatment group throughout the follow-up period. The complication rate was not different in the two groups.

One small open-label RCT ($N=29$) examined the efficacy of cyclophosphamide for 12 months plus moderate-dose steroids in IMN patients considered to be at high risk of progression (based on urinary IgG and urine β2 microglobulin levels) that previously indicated these patients would have an increase in SCr levels by >25%, and reach a SCr >1.5 mg/dl (>133 μmol/l) or have an increase of >50% from baseline. The study compared an early-start group (urinary abnormalities at baseline) vs. the group started only after SCr had risen by >25–50%. They found a more rapid remission in proteinuria in early-start patients, but no differences between the two groups in overall remission rates, SCr levels, average proteinuria, relapse rates, or adverse events after 6 years.[241] This study agrees with earlier observational studies from the same authors, and supports an initial conservative treatment approach in IMN patients. However, toxicity with this specific approach has been reported to be substantially increased by both prolonging its duration and by selecting patients with impaired kidney function (SCr >1.5 mg/dl [>133 μmol/l]). The overall evidence for this approach is moderate.[241–243] The adverse effects of alkylating-cytotoxic agents are substantial, and include gonadal toxicity, bladder carcinoma, bone marrow hypoplasia, leukemogenesis, and serious opportunistic infections (Table 16). The balance of risk and benefit may be altered by patient-dependent factors, such as age and comorbidities. Table 17 lists some of the contraindications to

Table 17 | Contraindications to the use of the cyclical corticosteroid/alkylating-agent regimen in IMN

Untreated infection (HIV, hepatitis B and C, tuberculosis, fungal infection, etc.)
Neoplasia (lung, skin [except squamous cell]), breast, colon, etc.
Urinary retention
Inability to comply with monitoring
Pre-existing leukopenia (<4000 leukocytes/mm^3)
SCr >3.5 mg/dl (>309 μmol/l)

HIV, human immunodeficiency virus; MN, membranous nephropathy; SCr, serum creatinine.

the use of the cyclical alkylating-agent/steroid regimen. Cyclophosphamide has a more favorable side-effect profile compared to chlorambucil. The available evidence does not suggest a beneficial effect of i.v. cyclophosphamide on the course of IMN, and its use is not recommended. Based on limited pharmacokinetic data, the dose of alkylating agents should be reduced when GFR declines, in order to avoid bone-marrow toxicity. Azathioprine does not favorably influence the course of IMN, either alone or with corticosteroids.[244–246]

Evidence from studies of immunosuppressed patients with diseases other than IMN indicates that patients on corticosteroids should receive prophylaxis for *Pneumocystis jiroveci* with trimethoprim-sulfamethoxazole. Those at risk for osteoporosis (e.g., elderly or postmenopausal females) should also receive bisphosphonates, unless these are contraindicated, such as an eGFR <30 ml/min per 1.73 m^2 (see also Chapter 1).

Deterioration of kidney function in IMN is usually slow, and development of advanced CKD most often takes several years of persistent high-level proteinuria. A rapid deterioration of kidney function in the absence of massive proteinuria (e.g., >15 g/d) usually indicates the superimposition of another pathologic process, such as acute bilateral renal-vein thrombosis, a superimposed crescentic GN, or acute interstitial nephritis. A repeat kidney biopsy is the most appropriate tool to identify any pathology changes that may require a change in treatment. In patients with severe proteinuria (>10–15 g/d), however, an acute decline in kidney function (<50% reduction in GFR) can be seen, possibly as a result of hemodynamic changes. This usually reverses with remission of the nephrotic state, and hence does not require a change in the therapeutic approach.

Prospective controlled studies of the use of immunosuppressive agents for treatment of patients with IMN and impaired renal function (e.g., eGFR 30–60 ml/min per 1.73 m^2) are very limited. The current evidence is insufficient to make any specific recommendation in this group of patients. The hematological toxicity of alkylating agents can be heightened in subjects with impaired renal function, and the nephrotoxicity of CNI in those with already impaired renal function remains a concern. These agents should be used with caution in patients with IMN and chronically reduced renal function.

RESEARCH RECOMMENDATIONS

- Clinical, pathological, and biological markers are needed to identify patients who will benefit most from therapy, and also to avoid unnecessary drug exposure risk to the rest. There is a lack of evidence to guide ideal dosing to minimize drug toxicity, especially the gonadal and bladder toxicity of cyclophosphamide.
- RCTs are needed to compare alkylating agents or CNIs to MMF, rituximab, or adrenocorticotropic hormone (ACTH) as initial therapy of IMN with nephrotic syndrome (with or without impaired renal function at diagnosis).
- Studies are needed to determine the value of renal pathology and urinary biomarkers in predicting prognosis and/or treatment responsiveness.
- Serial anti-PLA2R antibodies and urinary biomarkers (such as urinary IgG, β2-microglobulin) should be measured in natural history studies, and in all future treatment trials for IMN, in order to assess their value in determining spontaneous remission, response to treatment, and prognosis.

7.4: Alternative regimens for the initial therapy of IMN: CNI therapy

7.4.1: We recommend that cyclosporine or tacrolimus be used for a period of at least 6 months in patients who meet the criteria for initial therapy (as described in Recommendation 7.2.1), but who choose not to receive the cyclical corticosteroid/alkylating-agent regimen or who have contraindications to this regimen. (See Table 18 for specific recommendations for dosage during therapy.) (*1C*)

7.4.2: We suggest that CNIs be discontinued in patients who do not achieve complete or partial remission after 6 months of treatment. (*2C*)

7.4.3: We suggest that the dosage of CNI be reduced at intervals of 4–8 weeks to a level of about 50% of the starting dosage, provided that remission is maintained and no treatment-limiting CNI-related nephrotoxicity occurs, and continued for at least 12 months. (*2C*)

7.4.4: We suggest that CNI blood levels be monitored regularly during the initial treatment period, and whenever there is an unexplained rise in SCr (>20%) during therapy. (*Not Graded*) (See Table 18 for specific CNI-based regimen dosage recommendations.)

RATIONALE

There is low- to moderate-quality evidence to support a recommendation for CNI therapy (cyclosporine or

Table 18 | CNI-based regimens for IMN

Cyclosporine: 3.5–5.0 mg/kg/d given orally in two equally divided doses 12 hours apart, with prednisone 0.15 mg/kg/d, for 6 months. We suggest starting at the low range of the recommended dosage and gradually increasing, if necessary, to avoid acute nephrotoxicity (Sandimmune®, Neoral®, and generic cyclosporin considered equivalent).

Tacrolimus: 0.05–0.075 mg/kg/d given orally in two divided doses 12 hours apart, without prednisone, for 6–12 months. We suggest starting at the low range of the recommended dosage and gradually increasing, if necessary, to avoid acute nephrotoxicity.

IMN, idiopathic membranous nephropathy.
Note: Monitoring of blood levels during therapy is discussed in the text.

tacrolimus) as an alternative to cyclical corticosteroid/alkylating-agent therapy in IMN (Online Suppl Tables 28–31). There is low-quality evidence to suggest that a minimum of 6 months therapy with CNI should be employed, which should be continued for at least 6–12 months if there is a beneficial effect on proteinuria, based on the high relapse rates if therapy is discontinued early. The suggested dosage regimens for CNIs in IMN are given in Table 18.

Cyclosporine

Early uncontrolled studies suggested an initial benefit, but a high relapse rate, with cyclosporine in IMN.[247,248] In a single-blind, randomized controlled study, 51 patients with steroid-resistant MN were treated with low-dose prednisone plus cyclosporine and compared to placebo plus prednisone.[249] Complete and partial remissions in proteinuria were seen in 69% of the patients, but the relapse rate when cyclosporine was discontinued was high, approximately 45% of the end of 1 year. Observational data from the German Cyclosporine in NS Study Group suggests that prolonging cyclosporine treatment for 1 year results in higher (34%) complete remission at 1 year, and more sustained rate of remissions.[144] Current recommendations, for patients who respond to cyclosporine, are to continue treatment for at least 1 year.[182] Prolonged low-dose cyclosporine ($\sim$1.5 mg/kg/d) could be considered for long-term maintenance of patients who achieve a complete or partial remission, especially in patients at high risk for relapse.[250] Regular monitoring of cyclosporine blood concentration as well as kidney function is often recommended, according to data accumulated from experiences in kidney transplantation. There is no evidence in patients with IMN to indicate optimal cyclosporine blood levels. Cyclosporine levels usually regarded as nontoxic are 125–175 ng/ml [104–146 nmol/l] (C0, trough level) or 400–600 ng/ml [333–500 nmol/l] (C2, 2-hour post-dose level).[182] Online Suppl Tables 28–31 summarize studies using cyclosporine.[208,247,251–253]

There has been only one small RCT using cyclosporine in patients with high-grade proteinuria and progressive kidney failure.[251] At the time of initiation of treatment, mean CrCl was 55 ml/min, and mean proteinuria 11 g/d. After 12 months of treatment with cyclosporine, there was a significant reduction in proteinuria, and the rate of loss of kidney function decreased from -2.4 to -0.7 ml/min/mo, whereas, in those receiving placebo, there was no change: -2.2 to -2.1 ml/min/mo ($P < 0.02$). This improvement was sustained in $\sim$50% of the patients for up to 2 years after cyclosporine was stopped.[208,247,251–253]

Tacrolimus

In an RCT using tacrolimus monotherapy in IMN, patients with normal kidney function ($n = 25$) and mean proteinuria ($\sim$8 g per 24 hours) received tacrolimus (0.05 mg/kg/d) over 12 months with a 6-month taper, and were compared to conservatively treated controls ($n = 23$).[254] After 18 months, the probability of remission was 94% in the tacrolimus group but only 35%, in the control group. Six patients in the control group and only one in the tacrolimus group reached the secondary end-point of a 50% increase in SCr.[254] Almost half of the patients relapsed after tacrolimus was withdrawn, similar to patients treated with cyclosporine. There is only low-quality evidence to support prolonged use of low-dose tacrolimus to maintain remission; the safety of this approach is uncertain.[226,227,229,230,233–235,238,240,242,243,255–258]

Comparison Studies of CNIs vs. Alkylating Agents

An RCT in IMN patients of Asian ancestry has compared tacrolimus ($n = 39$) for 6–9 months to oral cyclophosphamide ($n = 34$) for 4 months (both groups received prednisone tapered off over 8 months).[259] The results indicated no difference between treatments in terms of partial or complete remission of proteinuria (79% vs. 69%), or adverse events at 12 months of follow-up. Relapses occurred in approximately 15% of both groups. These data support the use of tacrolimus, short-term (with or without concomitant steroids) as an alternative to an oral alkylating-agent regimen.[254] However, the long-term efficacy of a tacrolimus-based regimen for IMN remains uncertain.[259]

Use of CNIs in Patients with Reduced Renal Function

The nephrotoxicity of CNIs can be enhanced in the presence of pre-existing renal functional impairment. Cyclophosphamide-based regimens may be preferred in this situation, but dose reduction of the alkylating agent is advisable. There is weak evidence for preferring CNI or alkylating agent–based regimens in this group of patients. An RCT examining this controversial area is in progress (ISRCTN99959692). The use of other agents, including rituximab, MMF, and/or ACTH in this group of subjects is worthy of further study, but the evidence is currently insufficient to make any specific recommendations. The evidence concerning the value of quantification of the degree of interstitial fibrosis and/or tubular atrophy in renal biopsy as a guide for the choice of treatment regimens for IMN is presently insufficient to make any recommendations.

RESEARCH RECOMMENDATIONS

- RCTs are needed in IMN to assess the efficacy, safety, and risks of long-term CNI therapy.
- Studies are needed to determine the value of monitoring blood levels of CNIs during therapy of IMN.

7.5: Regimens not recommended or suggested for initial therapy of IMN

7.5.1: We recommend that corticosteroid monotherapy not be used for initial therapy of IMN. (*1B*)

7.5.2: We suggest that monotherapy with MMF not be used for initial therapy of IMN. (*2C*)

BACKGROUND

A number of treatments, other than combined therapy of corticosteroid/alkylating agents or CNIs, have been tried as initial therapy in IMN (meeting the criteria outline in Recommendation 7.2.1). However, none of these have been shown in appropriately sized RCTs to be consistently effective and safe, and therefore are not recommended as "first-line" initial therapy in IMN.

RATIONALE

Corticosteroid Monotherapy

There is moderate-quality evidence to recommend not using corticosteroid monotherapy for inducing remissions or delaying the onset of progressive CKD in IMN. An early study reported that a 2- to 3-month course of high-dose, alternate-day prednisone resulted in a significant reduction compared to placebo in progression to kidney failure, although there was no sustained effect on proteinuria.[260] A subsequent RCT in patients with IMN, using an identical corticosteroid regimen vs. placebo, showed no improvement during drug exposure, or over a 3-year follow-up in either proteinuria or kidney function (SCr). An additional RCT comparing a 6-month course of prednisone given on alternate days ($n=81$) to no specific treatment ($n=77$) showed no significant benefit of corticosteroid treatment alone, in either induction of remission or preservation of kidney function, even after the data were adjusted to include only patients with proteinuria at entry >3.5 g per 24 hours.[261] Nevertheless, retrospective studies conducted in subjects of Asian (Japanese) ancestry have suggested possible benefits for steroid monotherapy.[262] These analyses could be confounded by unmeasured variables and failure to subject patients to an observation period prior to initiation of therapy. The negative RCTs mentioned included too few Asian subjects for subanalysis.

MMF (Online Suppl Tables 32–34)

MMF as initial therapy in IMN has not been shown in RCTs to be consistently effective for inducing remissions or delaying the onset of progressive CKD. Thirty-two patients with IMN and impairment of kidney function (SCr >1.5 mg/dl [>133 μmol/l]) were treated with oral MMF 1 g twice daily for 12 months, in combination with corticosteroids, and compared to 32 patients—historical controls treated for the same duration with oral cyclophosphamide in combination with corticosteroids (cyclophosphamide; 1.5 mg/kg/d).[263] Cumulative incidences of remission of proteinuria at 12 months were 66% with MMF vs. 72% with cyclophosphamide ($P=0.3$). Adverse effects occurred at a similar rate in the two groups, but relapses were very much more common with MMF, and relapses were noted even while on treatment.[263]

There have been two small RCTs that have compared MMF plus steroids to the Ponticelli regimen of an alkylating agent (cyclophosphamide or chlorambucil) plus steroids.

In one study of 20 low risk-of-progression adults that were all drug-naïve with nephrotic syndrome due to IMN, the efficacy of a regimen of MMF plus corticosteroids was compared to a modified Ponticelli regimen (with chlorambucil).[264] There was no significant difference in the proportion of patients achieving remission: 64% with MMF, 67% with the modified Ponticelli regimen. The frequency of relapses and incidence of infections were similar in both groups. There was more leucopenia with the modified Ponticelli regimen, compared to MMF. In the other small RCT[264A] 21 drug naïve IMN patients, MMF plus steroids was compared to the Ponticelli regimen. The complete or partial response rate was 64% (7/11) in the MMF versus 80% (8/10) with the alkylating/steroid regimen. In a short follow-up period no patience relapsed in the MMF group and only one in the Ponticelli regimen (NS).

By contrast, in a pilot RCT in a low risk-of-progression adults that were all drug naïve with nephrotic syndrome due to IMN, the efficacy of a MMF based monotherapy regimen (no concomittantt steroids) was compared to conservative therapy alone. This study randomized 36 patients with IMN and nephrotic syndrome to conservative therapy (RAS blockade, statins, low-salt and low-protein diet, and diuretics) plus MMF (2 g/d, without concomitant steroids) ($n=19$) or conservative therapy alone ($n=17$) for 12 months.[265] The probability of a complete or partial remission did not differ between the two groups after 12 months.

Thus, while a regimen of MMF plus steroids might have comparable efficacy to the standard regimen of cyclical alkylating agents and steroids, the present evidence is conflicting, of low quality, and only short-term. The high frequency of relapses with MMF substantially reduces enthusiasm regarding this approach to therapy of IMN.[263] Monotherapy with MMF appears to be ineffective.[265]

Rituximab

As yet, there are no RCTs using rituximab for initial therapy of IMN, although large observational studies have provided encouraging data. A pilot study used four weekly doses of rituximab (375 mg/m^2) in eight nephrotic patients with IMN and followed them for 1 year.[266,267] Proteinuria significantly decreased at 12 months, and kidney function remained stable

in all patients. Adverse effects were reported as mild. An observational study from the same investigators suggested that rituximab is likely to be most effective in patients with minimal degrees of tubulointerstitial injury.[268]

A prospective observational study in 15 patients with IMN and proteinuria >4 g per 24 hours—despite ACE-I/ARB use for >3 months and systolic blood pressure <130 mm Hg—has been reported.[269] At 6 months, patients who remained with proteinuria >3 g per 24 hours, and in whom total CD19+ B-cell count was >15 cells/μl, received a second identical course of rituximab. Baseline proteinuria of 13.0 ± 5.7 g per 24 hours (range 8.4–23.5) decreased to 9.1 ± 7.4 g, 9.3 ± 7.9 g, 7.2 ± 6.2 g, and 6.0 ± 7.0 g per 24 hours (range 0.2–20) at 3, 6, 9, and 12 months, respectively (mean ± SD). The mean decline in proteinuria from baseline to 12 months was 6.2 ± 5.1 g/d and was statistically significant ($P = 0.002$). Rituximab was well-tolerated, and was effective in reducing proteinuria in some patients with IMN. The complete and partial remission rate was almost 60%, higher than would have been expected based on known spontaneous remission rates.

Another observational study used circulating B-cell counts to guide dosing, significantly reducing total dose of rituximab.[270] At 1 year, the proportion of patients who achieved disease remission was identical to that of 24 historical patients who were given a standard rituximab protocol of four weekly doses of 375 mg/m^2.

More recently, another prospective observational study in 20 patients with IMN and baseline persistent proteinuria >5.0 g/d received rituximab (375 mg/m^2 weekly for four doses), with retreatment at 6 months regardless of proteinuria response.[271] Baseline proteinuria of 11.9 g/d decreased to 4.2 g/d and 2.0 g/d at 12 and 24 months, respectively, while CrCl increased from 72.4 to 88.4 ml/min per 1.73 m^2 at 24 months. Among 18 patients who completed 24 months of follow-up, four achieved complete remission, 12 achieved partial remission (complete plus partial remission of 80%). One patient relapsed during follow-up. More than 50% of the patients in this pilot trial had not responded to prior therapy. No short-term toxicity of rituximab was observed. This study also reinforced the observation, made with alkylating agent/corticosteroid therapy that proteinuria declines gradually, and many months may be required for proteinuria to reach its nadir.

An RCT is needed to confirm these encouraging results, but the findings indicate a high probability that rituximab has beneficial actions on the disease process. The long-term relapse rate is unknown but in the short term, it appears to be low.[271] Due to the lack of RCTs, no specific recommendations can be made regarding the use of rituximab for initial therapy of IMN.

ACTH (Online Suppl Tables 26–27)

One observational study and one small RCT provide preliminary, low-quality evidence for the use of long-acting ACTH as initial therapy in IMN.

Depot synthetic ACTH (Synacthen®) administered for 1 year in an observational study decreased proteinuria in patients with IMN.[272,273] More recently, a small open-label pilot RCT compared i.v. methylprednisolone and oral corticosteroids plus a cytotoxic agent ($n = 16$) vs. synthetic ACTH ($n = 16$) as initial therapy in IMN, and found them to be of similar efficacy, at least over short-term follow-up.[274] Side-effects associated with the use of synthetic ACTH included dizziness, glucose intolerance, diarrhea, and the development of bronze-colored skin, which resolved after the end of therapy. Larger, more-powerful RCTs are required before synthetic ACTH can be recommended for initial therapy of IMN. Preliminary reports of uncontrolled studies showing a similar effect of native, intact (porcine) ACTH in a gel formulation have very recently appeared, but no RCTs have yet been conducted with this formulation of ACTH. Until broader and more powerful RCTs are performed, no recommendations can be made for the use of ACTH (synthetic or intact) for initial therapy of IMN.

RESEARCH RECOMMENDATIONS

- Larger RCTs with longer follow-up are needed to test MMF and corticosteroids vs. established regimens as initial therapy.
- An RCT is needed to compare rituximab to cyclical corticosteroid/alkylating-agent therapy or CNIs for initial treatment of IMN with nephrotic syndrome.
- An RCT is needed to compare synthetic or native (intact, porcine) ACTH in gel form with cyclical corticosteroid/alkylating-agent therapy or CNIs for initial treatment of IMN with nephrotic syndrome.

7.6: Treatment of IMN resistant to recommended initial therapy

7.6.1: We suggest that patients with IMN resistant to alkylating agent/steroid-based initial therapy be treated with a CNI. (*2C*)

7.6.2: We suggest that patients with IMN resistant to CNI-based initial therapy be treated with an alkylating agent/steroid-based therapy. (*2C*)

BACKGROUND

The results of trials using an initial cyclical treatment alternating steroids and an alkylating agent or an initial CNI have shown excellent kidney survival and a high rate of remission, even in the long term.[204,233–235,249,254,275] However, 9–28% of patients are treatment-resistant (fail to achieve a remission) to steroids and alkylating-agent therapy, and approximately 25% of patients are treatment-resistant to CNI therapy. Patients who fail to achieve a complete or partial remission of nephrotic syndrome should be considered for additional therapy if no contraindication to such treatment exists. The response to alternative therapeutic strategies in treatment-resistant disease cannot presently be predicted with any degree of accuracy. Failure to respond to one

regimen does not reliably predict a failure to respond to another regimen.

RATIONALE

Unresponsiveness to initial therapy is observed in 10–30% of patients following a complete course of treatment. There is low-quality evidence to suggest that failure to respond to one regimen does not reliably predict failure to respond to another regimen.

If there is no remission following cyclical treatment with an alkylating agent/corticosteroid regimen, an alternative is to use CNIs. Cyclosporine is the best studied, although tacrolimus has also been shown to induce a high initial rate of remission, comparable to the overall response rate observed with combined steroids and alkylating agents, particularly after a prolonged administration and associated with moderate doses of steroids.[249]

Many treatment-resistant patients also have deteriorating kidney function. There has been only one small RCT using cyclosporine in patients with high-grade proteinuria (>10 g/d) and progressive kidney failure (initial CrCl approximately 55 ml/min). It showed a significant reduction in the rate of loss of kidney function with cyclosporine.[251] For those patients who receive a CNI for initial therapy and show no response after a period of at least 6 months, we suggest treatment with an alkylating agent–based regimen, using the same regimen as for initial therapy. However, adverse effects of treatment may be more frequent in patients with established or progressing kidney impairment. A randomized trial examining the relative safety and efficacy of conservative, alkylating agent or CNI therapy in this group of subjects with IMN is in progress in the UK (ISRCTN 99959692), the results of which could alter recommendations in this area.

In patients with kidney impairment,[243,251] bone marrow is more susceptible to the toxic effect of alkylating agents, and there may also be heightened susceptibility to infections. Therefore, it is recommended not to exceed daily doses for chlorambucil of 0.1 mg/kg and cyclophosphamide of 1.5 mg/kg in patients with SCr >2.0 mg/dl [>177 μmol/l][276] and to limit the total duration of therapy to <6 months. A higher incidence of side-effects with this regimen is to be expected. The use of CNIs in this group of subjects may also be associated with worsening renal function due to nephrotoxicity.

The roles of MMF, rituximab, or ACTH in patients resistant to both alkylating agent–based and CNI-based regimens remain undefined; there have been no RCTs.[111,205,263,265,272,274,277]

Additional causative factors should be considered when there is deteriorating renal function in IMN. Rapidly progressive renal failure may occur from an acute hypersensitivity interstitial nephritis in IMN patients receiving diuretics, antibiotics, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A superimposed crescentic GN associated with anti-GBM antibodies or ANCA can also rarely develop in those patients with high-grade proteinuria.[278,279] Kidney biopsy is often necessary to confirm the diagnosis, and complete recovery of kidney function may follow a course of high-dose oral prednisone in those with acute hypersensitivity interstitial nephritis or intensive immunosuppression in those with crescentic disease (see Chapters 13 and 14).

Finally, pulses of i.v. methylprednisolone as monotherapy should not be used for treatment of resistant disease, unless the steady evolution of IMN is interrupted by a rapidly progressive course, and an extracapillary (crescentic) GN superimposed on IMN is shown by kidney biopsy.

RESEARCH RECOMMENDATIONS

- RCTs are needed to assess risks and benefits of rituximab, MMF, and ACTH in the treatment of IMN patients resistant to first-line therapy.
- RCTs are needed to assess risks and benefits of the cyclical alkylating agent/corticosteroid regimen or with a CNI regimen in IMN patients with impaired or deteriorating kidney function.

7.7: Treatment for relapses of nephrotic syndrome in adults with IMN

7.7.1: We suggest that relapses of nephrotic syndrome in IMN be treated by reinstitution of the same therapy that resulted in the initial remission. (*2D*)

7.7.2: We suggest that, if a 6-month cyclical corticosteroid/alkylating-agent regimen was used for initial therapy (see Recommendation 7.3.1), the regimen be repeated only once for treatment of a relapse. (*2B*)

BACKGROUND

Clinical trials using cyclical treatment of alternating steroids and alkylating agents or CNIs in IMN have shown excellent kidney survival in those subjects with complete or partial remission, even in the long term. However, relapses of nephrotic syndrome occur in 25–30% of patients within 5 years of discontinuation of therapy with alkylating agents, and 40–50% of patients within 1 year of discontinuation of CNIs. For those patients who show a complete or partial remission and then a relapse of nephrotic syndrome, a second course of treatment can be given.[280]

RATIONALE

There is very low-quality evidence to suggest that responses to re-treatment of a relapse are similar to those observed after the first treatment.

There is moderate-quality evidence to suggest that there are significant risks of neoplasia induction, opportunistic infections, and gonadal damage when alkylating agents are used for an extended period.

If there is a relapse of nephrotic syndrome in IMN following remission, reintroduction of a corticosteroid/alkylating-agent regimen or CNIs will often, but not uniformly, induce another remission.

Most data on repeated courses of immunosuppressive therapy relate to patients in whom relapses occurred after a partial remission, and with normal kidney function.[281,282] There are no RCTs to guide therapy for patients with IMN who relapse after a first course of therapy and have kidney impairment.[283]

Cancer induction is a major concern when alkylating agents are used for an extended period. Cumulative doses of more than 36 g of cyclophosphamide (equivalent to 100 mg daily for 1 year) were associated with a 9.5-fold increased risk of bladder cancer, in patients with Wegener granulomatosis. Extended courses have also been associated with an increased risk of lymphoproliferative, myelodysplastic, and leukemic disorders.[284] Because of this, repeated courses (more than two) of cyclical alkylating-agent therapy are not advised.

Mild relapses (redevelopment of subnephrotic proteinuria after a complete remission) do not require any specific treatment, and should be managed conservatively. Blood pressure should be kept $<125/75$ mm Hg and an ACE-I or ARB should be used as the first line of treatment (see Chapter 1).

Other agents such as MMF, rituximab, or ACTH might be considered for treatment of relapses in IMN. There is some observational evidence that rituximab may be beneficial in patients relapsing whenever the dose of CNI is reduced (CNI dependency),[285] but the evidence is currently insufficient to make any specific recommendations.

RESEARCH RECOMMENDATION

- RCTs are needed to examine the efficacy and safety of MMF, rituximab, or ACTH in relapsing patients with IMN.

7.8: Treatment of IMN in children

7.8.1: We suggest that treatment of IMN in children follows the recommendations for treatment of IMN in adults. (*2C*) (See Recommendations 7.2.1 and 7.3.1.)

7.8.2: We suggest that no more than one course of the cyclical corticosteroid/alkylating-agent regimen be given in children. (*2D*)

BACKGROUND

IMN in children is uncommon, and usually presents as nephrotic syndrome or asymptomatic proteinuria. IMN contributes less than 5% of cases of nephrotic syndrome in children.[286,287] Most cases ($>75\%$) of MN in children are secondary to chronic viral infections (e.g., hepatitis B), autoimmune diseases (SLE, thyroiditis), or drugs.

RATIONALE

There is low-quality evidence to suggest children with IMN should be treated with the same regimens as adults, with appropriate dosage modification.

Most knowledge of the natural history of IMN in children, treatment options, and long-term outcome is derived from small, uncontrolled observational studies[288] that suggest a relatively high spontaneous remission rate, and a low incidence of ESRD. Children with IMN will not usually require more than conservative therapy, unless they are severely symptomatic, as they seem to have a higher spontaneous remission rate than adults. For children with severe symptomatic disease, the same drug combinations used in adults are suggested, with appropriate dosage adjustments.[289] Most of these protocols use chlorambucil 0.15–0.2 mg/kg/d or cyclophosphamide 2 mg/kg/d for 8–12 weeks, with alternate-day prednisone. The risk for gonadal toxicity with chlorambucil and cyclophosphamide is greater in boys than in girls, and is related to both the duration and total dose of treatment.[290] The cumulative dose of cyclophosphamide should not exceed 200 mg/kg in order to avoid gonadal toxicity.

There are no data on the use of CNIs in children with IMN; the use of CNIs is based only on the evidence from adults RCTs. MMF, rituximab, or ACTH has not been studied in children (see also Table 19).

RESEARCH RECOMMENDATION

- The absence of RCTs of treatment of IMN in children makes treatment recommendations and suggestions moot. RCTs are needed to compare the use of alkylating agents and CNIs for initial therapy of IMN children with nephrotic syndrome.

7.9: Prophylactic anticoagulants in IMN

7.9.1: We suggest that patients with IMN and nephrotic syndrome, with marked reduction in serum albumin (<2.5 g/dl [<25 g/l]) and additional risks for thrombosis, be considered for prophylactic anticoagulant therapy, using oral warfarin. (*2C*)

BACKGROUND

IMN seems to constitute a special hazard for venous thromboembolism and spontaneous vascular thrombosis (such as deep venous thrombosis or pulmonary artery embolism/thrombosis), even more so than other causes of nephrotic syndrome (see also Chapter 1).[301–303] This may also apply to other types of primary GN associated with severe nephrotic syndrome; the evidence base, however, is lacking. There have been no RCTs of prophylactic anticoagulation in IMN with nephrotic syndrome.[301–303]

RATIONALE

There is very low-quality evidence to suggest the use of prophylactic anticoagulation with warfarin in patients with

Table 19 | Pediatric MN studies

Author	N	NS	Steroids	Other immunosuppression	Remission	Persistent disease	CRI	ESRD
Habib *et al.*[291]	50	72%	54%	44% (mechlorethamine and chlorambucil)	52%	38%	?	10%
Olbing *et al.*[292]	9	78%	89%	22% cyclophosphamide, 11% azathioprine	33%	33%	33%	0%
Chan and Tsao[293]	10	80%	100%	None	50%	40%	0%	10%
Trainin *et al.*[294]	14	79%	79%	57% "cytotoxics"	43%	29%	7%	21%
Latham *et al.*[295]	14	100%	⩽93%	⩽93%: cyclophosphamide	29%	50%	7%	14%
Ramirez *et al.*[296]	22	82%	50%	5% azathioprine + cyclophosphamide, 5% chlorambucil	27%	45%	23%	5%
Tsukahara *et al.*[297]	12	25%	42%	17% cyclophosphamide	67%	33%	0%	0%
Lee *et al.*[298]	19	58%	84%	16% cyclosporine	68%	16%	5%	11%
Chen *et al.*[299]	13	38%	77%	38% CNI, 23% azathioprine, or MMF	?	61%	23%	0%
Valentini *et al.*[300]	12	75%	83%	58% cyclophosphamide	75%	17%	8%	0%

CRI, chronic renal insufficiency; ESRD, end-stage renal disease; MN, membranous nephropathy; MMF, mycophenolate mofetil.
With kind permission from Springer Science+Business Media: Pediatr Nephrol. Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach. 2010; 25:1419–1428. Menon S, Valentini RP[288]; accessed http://www.springerlink.com/content/2222k3x102551528/fulltext.pdf.

IMN and severe nephrotic syndrome. However, based on Markov modeling of anticipated benefits and risks derived from observational studies, prophylactic anticoagulation might be considered when the serum albumin concentration is <2.0–2.5 g/dl (<20–25 g/l) with one or more of the following: proteinuria >10 g/d; BMI >35 kg/m^2; prior history of thromboembolism; family history of thromboembolism with documented genetic predisposition; NYHA class III or IV congestive heart failure; recent abdominal or orthopedic surgery; prolonged immobilization.[301–303] Treatment with warfarin should always be preceded by a short period of treatment with heparin (fractionated or unfractionated) in sufficient dosage to obtain prolongation of the clotting time. Dosage adjustments for fractionated heparin may be required if kidney function is impaired. Due to insufficient experience with the use of newer oral or parenteral anticoagulants in nephrotic syndrome, no recommendations can be made regarding their use for prophylaxis of thrombosis. The duration of prophylactic anticoagulation needed for optimal benefit compared to risk is not known, but it seems reasonable to continue therapy for as long as the patient remains nephrotic with a serum albumin <3.0 g/dl (<30 g/l).

RESEARCH RECOMMENDATION

- An RCT is needed of prophylactic warfarin in patients with nephrotic syndrome with/without additional risk for thromboembolism in IMN patients.

DISCLAIMER

While every effort is made by the publishers, editorial board, and ISN to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appears in this Journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor, copyright holder, or advertiser concerned. Accordingly, the publishers and the ISN, the editorial board and their respective employers, office and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion or statement. While every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that new methods and techniques involving drug usage, and described within this Journal, should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 22: Evidence profile of RCTs examining alkylating agents plus steroid treatment vs. control in patients with membranous nephropathy.
Supplementary Table 23: Existing systematic review on alkylating agents vs. control for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome.
Supplementary Table 24: Summary table of RCTs examining alkylating agents plus steroid treatment vs. control in patients with membranous nephropathy (categorical outcomes).
Supplementary Table 25: Summary table of RCTs examining alkylating agents plus steroid treatment vs. control in patients with membranous nephropathy (continuous outcomes).
Supplementary Table 26: Summary table of RCTs examining alkylating agents plus steroid treatment vs. ACTH in patients with membranous nephropathy (categorical outcomes).
Supplementary Table 27: Summary table of RCTs examining alkylating agents plus steroid treatment vs. ACTH in patients with membranous nephropathy (continuous outcomes).
Supplementary Table 28: Evidence profile of RCTs examining CsA/TAC treatment vs. control for idiopathic membranous nephropathy.
Supplementary Table 29: Existing systematic reviews on CsA/TAC treatment vs. placebo for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome.
Supplementary Table 30: Summary table of RCT examining CsA/TAC treatment vs. control for idiopathic membranous nephropathy (categorical outcomes).
Supplementary Table 31: Summary table of RCT examining CsA/TAC treatment vs. control for idiopathic membranous nephropathy (continuous outcomes).
Supplementary Table 32: Evidence profile of RCTs examining MMF treatment vs. control for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome.
Supplementary Table 33: Summary table of RCTs examining MMF treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome (categorical outcomes).
Supplementary Table 34: Summary table of RCTs examining MMF treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome (continuous outcomes).
Supplementary material is linked to the online version of the paper at http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/GN.php

VU

NANCY, le **11 juin 2013**
Le Président de Thèse

Professeur L. FRIMAT

NANCY, le **13 juin 2013**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6484

NANCY, le **17 juin 2013**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUMÉ

L'évolution de la glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique (GEMi) est variable ; le traitement immunosuppresseur (IS) est débattu. En 2006, le réseau Néphrolor a proposé une stratégie standardisée de prise en charge de cette pathologie. Notre étude avait pour objectif principal de comparer les résultats de la prise en charge des GEMi en Lorraine avant et après la mise en place de cette stratégie. L'objectif secondaire était d'évaluer les pratiques professionnelles dans ce cadre.

Cette étude multicentrique rétrospective observationnelle comparait les données cliniques et les résultats des GEMi incidentes entre 2002 et 2005 (AVANT) puis entre 2007 et 2010 (APRES) : dates de point respectivement fixées au 31/12/2006 et au 31/12/2011. Chez les patients néphrotiques sans insuffisance rénale, la stratégie s'appuyait sur une appréciation du risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale basée sur le débit urinaire de β2-microglobuline (uβ2m, seuil à 0,5 µg/min). Les patients à haut risque devaient recevoir un traitement IS alternant corticoïdes et cyclophosphamide pendant 6 mois. La rémission était complète (RC) si la protéinurie était < 0,3 g/24h, et partielle (RP) si < 3 g/24h.

74 GEMi ont été diagnostiquées, dont 22 patients néphrotiques dans le groupe AVANT et 28 dans le groupe APRES parmi lesquels 20 avaient une fonction rénale normale. Chez les néphrotiques, il n'y avait pas de différences significatives concernant la probabilité et le délai moyen de survenue d'une rémission entre les deux groupes (p=0,26). Le taux de rémission semblait plus important dans le groupe APRES (22 dont 6 RC et 16 RP) que dans le groupe AVANT (14 dont 2 RC et 12 RP) et le délai moyen de survenue semblait plus court (12,6 versus 18,4 mois) sans que ces différences ne soient significatives. Le dosage de uβ2m était réalisé dans 35 % des cas. 50 % étaient traités par IS en accord avec la stratégie.

Malgré la mise en évidence d'importants écarts entre la stratégie et les pratiques, qui peuvent en partie expliquer ces résultats non significatifs, nous avons observé des changements dans la réflexion et l'attitude thérapeutique du clinicien. Bien que cela reste à confirmer, la mise en place de cette stratégie tend à standardiser et améliorer les pratiques concernant la GEMi en Lorraine, ce qui semble améliorer les résultats en matière de rémission. Nous incitons donc à généraliser l'application de cette stratégie et à poursuivre le suivi de cette cohorte afin d'en évaluer les résultats à plus long terme sur la survie rénale.

TITLE : Management of idiopathic membranous nephropathy : Evaluation of a standardized strategy in a Lorraine health network.

DISCIPLINE : Médecine spécialisée Néphrologie - Année 2013

MOTS CLES : glomérulonéphrite extra-membraneuse, traitement immunosuppresseur, rémission, évaluation des pratiques professionnelles

ADRESSE DE L'UFR :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex