

COMMENT JE TRAITE...

UNE GLOMÉRULONÉPHRITE EXTRA-MEMBRANEUSE

STOFFELS A (1), JOURET F (2, 3), ERPICUM P (2, 3), BOUQUEGNEAU A (2, 3)

RÉSUMÉ : La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est une cause fréquente de syndrome néphrotique de l'adulte. Au cours des dernières années, de nombreux progrès ont été réalisés, tant au niveau diagnostique que thérapeutique. D'un point de vue diagnostique, la découverte de nouveaux antigènes et de pathologies qui peuvent leur être associées a permis d'établir une nouvelle classification des GEM. Au niveau des traitements, de nombreux progrès ont également été réalisés, avec une prise en charge de plus en plus efficace, notamment à l'aide de traitements immunosuppresseurs. Cependant, il persiste des cas de GEM réfractaires aux traitements classiques. De nombreuses molécules sont en cours de développement pour permettre la prise en charge de ces GEM réfractaires. Parmi celle-ci, on retrouve l'obinutuzumab, un anti-CD20 de type II permettant une meilleure déplétion des cellules B que le rituximab déjà utilisé dans cette indication. Pour illustrer ce propos, nous présentons le cas d'un patient souffrant d'une GEM à anticorps anti-thrombospondine (THSD7A) chez lequel une amélioration clinique et biologique a été observée sous obinutuzumab, après échec des traitements conventionnels.

MOTS-CLÉS : *Syndrome néphrotique - Glomérulonéphrite extra-membraneuse - Anti-THSD7A - Obinutuzumab - Immunosuppresseurs*

TREATMENT OF MEMBRANOUS NEPHROPATHY

SUMMARY : Membranous nephropathy (MN) is a frequent cause of nephrotic syndrome in adults. In recent years, many progresses have been made, both in terms of diagnosis and treatment. For diagnosis, the discovery of new antigens and diseases that may be associated with MN led to the establishment of a new classification of MNs. In terms of treatment, many progresses have also been made with increasingly effective management, particularly with the help of immunosuppressive drugs. However, there are still cases of MN refractory to conventional treatments. Numerous molecules are being developed to manage these refractory MNs. Among them, Obinutuzumab, a type II anti-CD20, allows a more profound depletion of B cells compared to Rituximab classically used in clinical routine. To illustrate this point, we present the case of a patient suffering from MN with anti-THSD7A antibodies in whom a clinical and biological improvement was observed with obinutuzumab, after failure of conventional therapies.

KEYWORDS : *Nephrotic syndrome - Membranous nephropathy - Anti-THSD7A - Obinutuzumab - Immunosuppressive agents*

INTRODUCTION

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est la première cause de syndrome néphrotique (SN) chez l'adulte non-diabétique. Outre le risque infectieux et thrombo-embolique, une des complications majeures est l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) (1). Au cours de la dernière décennie, l'utilisation de plus en plus fréquente de traitements immunosuppresseurs a permis une amélioration du pronostic de cette pathologie. Malgré cela, il persiste des cas réfractaires aux traitements classiques. Dès lors, il semble indispensable d'explorer de nouvelles options thérapeutiques. Nous décrivons ici le cas d'un patient atteint d'une GEM primitive à anticorps (Ac) anti-thrombospondines (anti-THSD7A), ayant bénéficié d'un traitement par obinutuzumab (Gazyvaro®) après l'échec des traitements conventionnels.

CAS EXEMPLATIF

Un patient âgé de 30 ans est adressé en consultation de Néphrologie en raison d'œdème des membres inférieurs (OMI). L'anamnèse révèle l'apparition d'OMI progressifs depuis 4 semaines, avec œdème du visage prédominant en matinée. L'examen physique confirme les OMI prenant le godet jusqu'à mi-cuisse, le reste de la propédeutique est normale. Le bilan biologique, sanguin et urinaire, réalisé démontre la présence d'une protéinurie à 5 g/g de créatinine urinaire, d'une hypoalbuminémie à 20 g/L et d'une hypercholestérolémie, confirmant le diagnostic de SN. Le bilan immunologique sanguin réalisé est non-contributif. Dans ce contexte de SN d'origine indéterminée, une ponction-biopsie rénale (PBR) est réalisée. L'étude en microscopie optique met en évidence un épaississement de la membrane basale glomérulaire (MBG) ainsi que la présence de «spicules» (Figure 1A), correspondant à des remaniements de la MBG liés à la présence de dépôts de complexes immuns sur son versant externe. Cet aspect est évocateur d'une GEM : son diagnostic formel repose, cependant, sur la mise en évidence de dépôts granuleux, pariétaux d'IgG en immunofluorescence et immunohistochimie. La prédominance d'immunoglobulines de type IgG4 dans la composition des dépôts (Figure 1B), est évocateur d'une GEM dite primitive. Or, la

(1) Service des Urgences, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(3) Groupe Interdisciplinaire de Génomprotéomique Appliquée (GIGA), Cardiovascular Sciences, ULiège, Belgique.

Figure 1A. Glomérule rénal en microscopie optique, grossissement x40 : coloration à l'argentique de Jones. Epaissement et remaniements de la membrane basale glomérulaire avec présence de spicules (encadré)

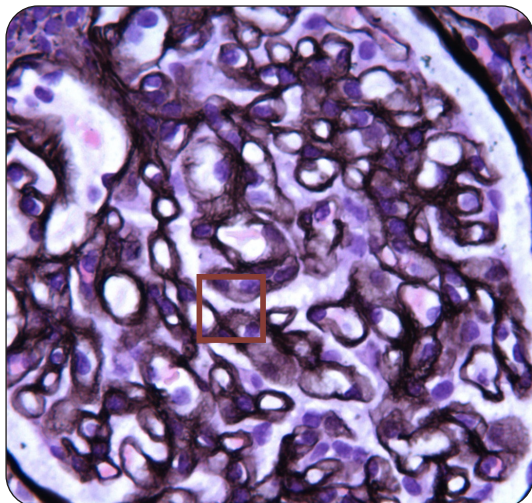
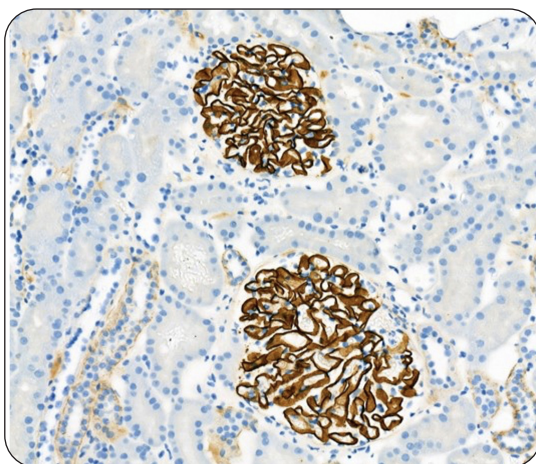
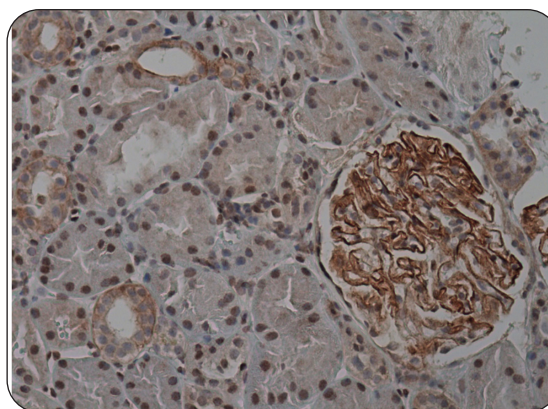


Figure 1B. Immunohistochimie pour l'IgG4. Mise en évidence de dépôts immuns sous-épithéliaux d'IgG4



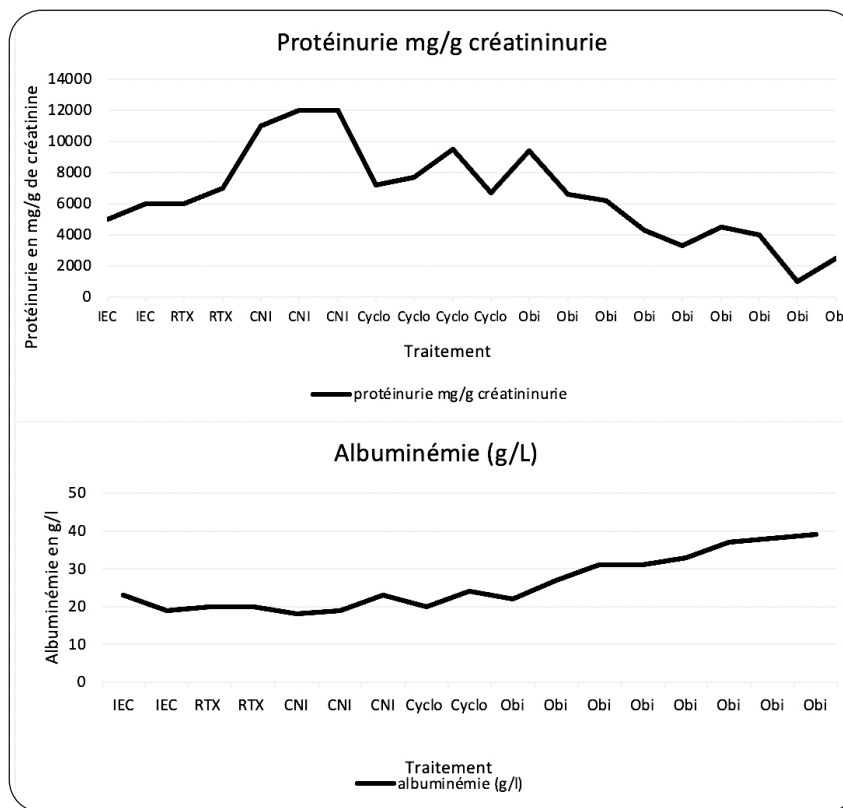
recherche d'anticorps (Ac) circulants anti-PLA2R (présents dans 80 % des GEM primitives) et d'Ac anti-PLA2R par immunohistochimie sur biopsie est revenue négative. C'est dans ce contexte de GEM idiopathique que le dosage sérique des anti-THSD7A est réalisé et revient positif. En immunohistochimie, le marquage sur lame des dépôts extra-membraneux par les anticorps anti-THSD7A (Figure 1C) confirme le diagnostic de GEM primitive à anticorps anti-THSD7A. Le PET-scan réalisé à la recherche d'une cause

Figure 1C. Immunohistochimie pour THSD7A. Mise en évidence de l'antigène THSD7A



secondaire paranéoplasique ne détecte aucune lésion maligne.

D'un point de vue thérapeutique, le patient bénéficie tout d'abord d'un traitement conservateur par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), ce qui permet une légère régression des OMI. Cependant la persistance d'une protéinurie majeure (6 g/g de créatinine urinaire), d'une hypoalbuminémie (20 g/L) et la mise en évidence des anticorps anti-THSD7A sont des facteurs qui placent le patient dans une catégorie à haut risque d'évoluer vers l'IRCT. Un traitement immunosuppresseur est donc rapidement initié. Au vu du jeune âge du patient et afin de limiter la toxicité du traitement, le premier immunosuppresseur administré est un anticorps anti-CD20 (rituximab). Le patient reçoit deux cures de 1 g à 15 jours d'intervalle. Ce traitement n'a pas permis d'amélioration clinique ou biologique franche, avec une protéinurie qui persiste à 7 g/g de créatinine urinaire et une hypoalbuminémie à 20 g/L (Figure 2). En l'absence de réponse, un traitement par inhibiteurs de la calcineurine (CNI, tacrolimus) est initié, avec un taux plasmatique cible entre 5 et 7 ng/mL. Ce CNI a permis une importante régression du syndrome néphrotique clinique, avec disparition complète des œdèmes, mais sans amélioration de la biologie sanguine ou urinaire, la protéinurie persistant à 12 g/g de créatinine urinaire. En l'absence de réponse aux deux précédents traitements, il est décidé de débiter un traitement par cyclophosphamide. Le patient a reçu une dose cumulée de 8,25 g sur une période de 12 mois. Ce traitement a permis une amélioration biologique, tant au niveau de l'albuminémie (24 g/L) que de la protéinurie (7 g/g de créatinine), sans toutefois pouvoir parler de rémission partielle. En raison du risque de toxicité du

Figure 2. Évolution des données biologiques du patient

Évolution de l'albuminémie et de la protéinurie de notre patient au fil des différents traitements reçus sur une période de 40 mois. CNI : inhibiteur de la calcineurine; Cyclo : cyclophosphamide; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; Obi : obinutuzumab; RTX : rituximab.

cyclophosphamide, du jeune âge du patient, de la persistance d'une protéinurie importante et d'une hypoalbuminémie significative malgré un traitement immunosuppresseur bien conduit, il est décidé d'arrêter le cyclophosphamide et de démarrer un traitement par obinutuzumab.

La réponse est rapidement favorable dès la première injection d'obinutuzumab, avec une négativation des anticorps anti-THSD7A quatre mois après le début du traitement, une régression de la protéinurie à 4,4 g/g de créatinine urinaire et une élévation de l'albuminémie à 31 g/L après 8 mois de traitement. Enfin, après 13 mois de traitement par obinutuzumab nous obtenons une normalisation de l'albuminémie à 38 g/L et une régression de la protéinurie à moins d'1 g/g de créatinine. Actuellement, le patient est en rémission partielle depuis 10 mois. Un traitement d'entretien va être poursuivi à raison de 1 injection tous les 12 mois.

DISCUSSION

DÉFINITION ET DIAGNOSTIC

Le SN est défini par (i) une protéinurie supérieure à 3,5 g/24h ou par g de créatinine urinaire, (ii) une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L, (iii) la présence d'un syndrome œdémateux (OMI) et (iiii) une hypercholestérolémie (1-3). La GEM est responsable de 30 % des syndromes néphrotiques chez l'adulte. Elle est liée à des dépôts de complexes immuns formés par des anticorps dirigés contre des antigènes, soit podocytaires (PLA2R, THSD7A, ...) soit non podocytaires (antigène Hb_c (Hépatite B core), antigène tréponème,...). Les dépôts de complexes immuns vont activer le complément et le complexe d'attaque membranaire, provoquant des lésions podocytaires responsables de la protéinurie. Les podocytes lésés par le com-

plexe d'attaque membranaire vont produire des éléments de la MBG en excès : ceux-ci vont s'accumuler entre les dépôts de complexes immuns et autour de ceux-ci, entraînant un épaissement de la MBG et la formation de «spicules» observables en microscopie optique (Figure 1A). Le diagnostic formel de GEM nécessite la mise en évidence de dépôts immuns extra-membraneux d'IgG en immunohistochimie ou immunofluorescence (1-3).

Le diagnostic d'une GEM est le plus souvent réalisé par PBR. Cependant, celle-ci n'est pas indispensable chez les patients présentant un syndrome néphrotique pur d'évolution favorable avec des anticorps anti-PLA2R sériques, car ces derniers ont une spécificité diagnostique proche de 100 % pour les GEM primitives. En-dehors de cette situation, la réalisation d'une PBR est toujours recommandée en cas de suspicion de GEM. De plus, en l'absence d'Ac anti-PLA2R, une cause secondaire (principalement néoplasique) devra impérativement être recherchée (1, 4).

CLASSIFICATION

Les GEM étaient initialement subdivisées en formes primitives/idiopathiques ou formes secondaires en fonction de la présence ou non d'une pathologie associée (pathologie auto-immune, hépatite virale, néoplasie, exposition à des toxiques, ...) et/ou de la présence d'un auto-anticorps (Ac). Les auto-anticorps initialement connus comme étant responsables de GEM étaient les Ac anti-PLA2R et les Ac anti-THSD7A (1, 4). Cependant au cours des dernières années de nombreux nouveaux antigènes cibles podocytaires ont été découverts, notamment : *exostin 1* et *exostin 2* (EXT1 et EXT2), *neural epidermal growth-like 1 protein* (NELL-1), *semaphorin 3B* (Sema3B), *protocadherin 7* (PCDH7) et *neural cell adhesion molecule 1* (NCAM1). Il s'avère qu'en fonction de l'antigène cible présent, les caractéristiques cliniques et de réponses aux traitements sont différentes. En effet, d'un Ac à l'autre, il y a des variations dans l'âge de présentation, le sexe ratio, le pronostic, le sous-type d'immunoglobuline (Ig) ou encore la présence d'une

Tableau I. Tableau comparatif des caractéristiques des GEM en fonction de l'anticorps présent. Adapté de (6)

Antigènes des GEM	Âge moyen	Sexe ratio H/F	Pathologie associée	Anticorps circulants	IHC
PLA2R	54 ans	4/1	Le plus souvent absente	Présents	IgG, C3
NELL-1	63 ans	1/1	Principalement absente. Lésions malignes dans 10 à 33 % des cas	Présents	IgG, C3
EXT1-EXT 2	35 ans	1/4	Lupus érythémateux disséminé et autres pathologies auto-immunes	Absents	Full house Ig, C3, C1q
SEMA3B	Dans la population pédiatrique : 6,9 ans Dans la population adulte : 36,3 ans	6,3/3,7	Rôle de la génétique	Présents	IgG, C3
PCDH7	61 ans	3/1	Pas de pathologie associée	Présents	IgG négatif, activation du complément faible ou absente
THSD7A	49 ans	1/5	Lésions malignes	Présents	IgG, C3
NCAM1	34 ans	1/2,3	Lupus érythémateux disséminé dans 91 % des cas	Présents	Full house Ig, C1q, C3

Comparaison de l'âge moyen des patients touchés, du sexe ratio, des pathologies fréquemment associées, de la présence ou non d'auto-anticorps circulants et de l'immunofluorescence. EXT1-EXT2 : exostin 1 et exostin 2; F : femme; GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse; H : homme; IHC : immunohistochimie; NCAM1 : neural cell adhesion molecule 1; NELL-1 : neural epidermal growth-like 1 protein; PCDH7 : protocadherin 7; PLA2R : récepteur de la phospholipase A2; Sema 3B : semaphorin 3B; THSD7A : thrombospondine.

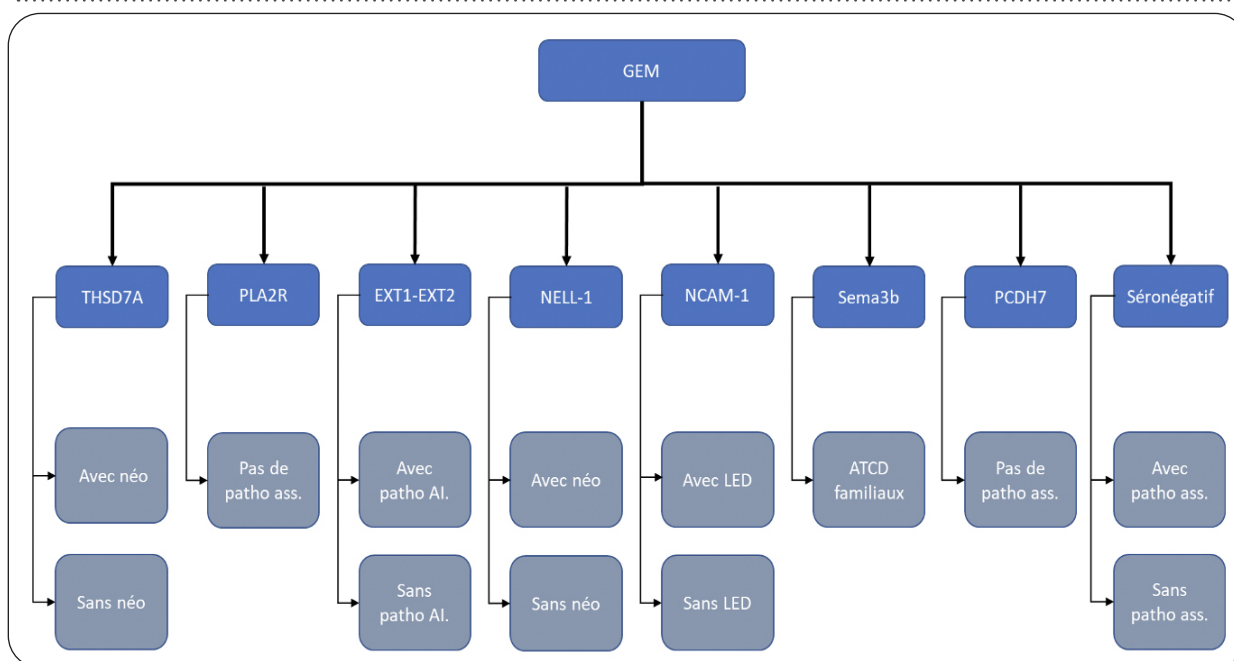
éventuelle pathologie associée (Tableau 1) (5, 6). La découverte de ces nouveaux antigènes cibles a rendu la classification des GEM en primaire et secondaire obsolète et a permis l'émergence d'une nouvelle classification. Celle-ci consiste à classer les GEM (i) en fonction du type d'antigène exprimé, puis (ii) en fonction de la présence ou non d'une pathologie associée (les pathologies à rechercher varient en fonction du type d'antigène cible) (1, 5, 6) (Figure 3). Les Ac anti-PLA2R et anti-THSD7A sont donc les premiers à avoir été découverts. En pratique, l'Ac anti-PLA2R étant présent dans 80 % des GEM idiopathiques, il doit être recherché en premier en cas de suspicion diagnostique. En l'absence de celui-ci, il peut être utile de rechercher la présence d'autres Ac pouvant être responsables de GEM (1). Les Ac anti-PLA2R ont également révélé avoir une importante valeur pronostique (2, 3). En effet, les patients ayant un taux sérique d'Ac anti-PLA2R élevé ont tendance à présenter (i) une protéinurie plus sévère et plus réfractaire aux traitements, (ii) un moindre taux de rémission spontanée et (iii) un plus haut risque d'évolution vers l'IRCT (2, 3). De plus, il a été démontré pour les Ac anti-PLA2R et, dans une moindre mesure, pour les Ac anti-THSD7A que leur diminution puis négativation au niveau sérique est prédictive d'une évolution

favorable de la pathologie et est souvent suivie d'une amélioration clinique et biologique. Toutefois, la première valeur à s'améliorer en cas de réponse au traitement est souvent l'albuminémie. Il est donc intéressant, dans le décours de la GEM et de sa prise en charge, de suivre le taux d'auto-anticorps sériques au même titre que l'albuminémie et la protéinurie afin de suivre l'activité de la pathologie (2-4).

PRISE EN CHARGE

La GEM pouvant présenter une rémission spontanée dans 30 % des cas, la prise en charge débutera le plus souvent par un traitement conservateur (4, 7). Le but de celui-ci est de réduire la protéinurie à l'aide d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine de type II (= sartan) ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Chez les patients jeunes, une association de ces deux traitements est possible s'ils ne permettent pas d'amélioration lorsqu'ils sont utilisés isolément, avec, cependant, un risque de majoration significative de la kaliémie (7). Les gliflozines pourraient également avoir un rôle à jouer. Cependant cela n'est pas encore formellement établi, même si les résultats positifs d'abord objectivés dans la population avec un diabète de type 2 ont été confirmés dans d'autres pathologies rénales,

Figure 3. Schéma de la nouvelle classification des glomérulonéphrites extra-membraneuses
Adapté de (5)



AI : auto-immune; ATCD : antécédents; EXT1-EXT2 : exostin 1 et exostin 2; GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse; LED : lupus érythémateux disséminé; NCAM1 : neural cell adhesion molecule 1; néo : néoplasie; NELL-1 : neural epidermal growth-like 1 protein; patho : pathologie; PCDH7 : protocadherin 7; PLA2R : récepteur de la phospholipase A2; Sema 3B : semaphorin 3B; THSD7A : thrombospondine.

indépendamment de la présence d'un diabète (8). Le traitement conservateur comprend également des mesures hygiéno-diététiques, telles que la perte de poids, l'arrêt du tabagisme et la restriction sodée (4). Un traitement par statine et une thromboprophylaxie peuvent être nécessaires en raison de l'hypercholestérolémie et de l'élévation du risque thrombo-embolique qui sont associés au SN. Concernant l'instauration d'une thromboprophylaxie, il existe des outils d'aide à la décision, tels que le GnTools, (<https://www.med.unc.edu/gntools/>), intégrant les différentes données nécessaires à l'évaluation du risque thrombo-embolique chez ces patients (9).

La décision d'initier un traitement immunosuppresseur dépend du risque d'évolution vers l'IRCT. Ce risque est évalué sur base de différents facteurs tels que la protéinurie, l'albuminémie, la présence d'auto-anticorps, la fonction rénale initiale et la vitesse de dégradation de celle-ci. En fonction du niveau de risque, on évaluera si un traitement immunosuppresseur est nécessaire d'emblée ou non (7). Chez les patients à risque faible ou modéré, un traitement conservateur sera poursuivi pendant habituellement 3 à 6 mois, moyennant un suivi régulier. En l'absence d'évolution favorable après ce délai, une thérapie immunosuppressive pourra être envisagée. Si le risque de progression est plus important, les immunosuppresseurs pourront être débutés précocement, voire dès le diagnostic (4, 7). Les immunosuppresseurs classiquement utilisés sont le cyclophosphamide associé à un glucocorticoïde, le rituximab (MabThera®) et les CNI tels que le tacrolimus. Ils ont tous démontré une supériorité par rapport au traitement conservateur en termes de rémission de la pathologie. Les agents alkylants permettent, quant à eux, de réduire l'évolution vers l'IRCT chez les patients à très haut risque d'évolution péjorative (4, 7). Cependant, les agents alkylants, tels que le cyclophosphamide, sont également associés à des effets secondaires plus fréquents et plus sévères. Dans ce contexte, le cyclophosphamide sera le plus souvent préféré d'emblée chez des patients à haut et très haut risque d'évoluer vers l'IRCT tandis que chez les patients avec un profil de risque plus favorable, le choix se portera initialement vers le rituximab ou un CNI (tacrolimus ou ciclosporine). Chez ces patients, en cas d'échec ou d'évolution défavorable de la pathologie, un relais par cyclophosphamide associé à un glucocorticoïde pourra être réalisé (4, 7).

Malheureusement, malgré ces différentes options thérapeutiques jusqu'à 20 à 30 % des patients ne répondent pas aux traitements

conventionnels (10). Pour ces cas réfractaires, de nouvelles options thérapeutiques sont en cours d'évaluation. Parmi celles-ci, l'obinutuzumab (Gazyvaro®) est un nouvel anti-CD20 de type II, complètement humanisé, ce qui le rend moins immunogène avec moins de réactions allergiques que le rituximab. Ses principaux mécanismes d'actions sont la cytotoxicité et la phagocytose cellulaire dépendantes des Ac, ainsi que l'induction d'une mort cellulaire directe. Ce nouvel anti-CD20 permet une déplétion des cellules B qui est plus durable et plus profonde que ce qu'on peut observer avec le rituximab. Cette molécule est déjà utilisée en hématologie dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et elle a également été comparée au rituximab pour la prise en charge de certains lymphomes non-Hodgkiniens, mais n'est actuellement pas remboursée dans d'autres indications (11-13).

L'obinutuzumab a montré une efficacité dans des cas de GEM, notamment dans trois petites séries de cas. La première porte sur 3 patients (14), la deuxième sur 2 patients (13) et la troisième sur 2 patients présentant une altération sévère de la fonction rénale (15). Tous présentaient des Ac anti-PLA2R sériques et tous se sont avérés réfractaires aux traitements immunosuppresseurs conventionnels. Chez l'ensemble de ces patients, l'obinutuzumab a permis une normalisation de l'albuminémie, une négativation des Ac anti-PLA2R et une amélioration de la fonction rénale. Enfin, dans tous ces cas, le traitement a permis une franche régression de la protéinurie qui persistait cependant à un niveau moindre (13-15). Dans une autre étude portant sur 10 cas de GEM résistant au traitement habituel, l'obinutuzumab a permis une rémission complète chez 40 % des patients, et partielle chez 50 % (16). Trois études visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation de l'obinutuzumab dans le traitement des GEM sont en cours et confirmeront ou non le rôle de ce nouvel anti-CD20 dans la prise en charge des GEM réfractaires (NCT05050214 ; NCT04629248 ; NCT05845762).

CONCLUSION

La GEM est une cause fréquente de SN. Il s'agit d'une pathologie complexe pour laquelle un traitement immunosuppresseur est fréquemment nécessaire. Lors de la suspicion d'une GEM, il est important de rechercher, en priorité, l'anticorps anti-PLA2R au vu de sa fréquence et de son importante spécificité. En l'absence de celui-ci, chez un patient avec une GEM confir-

mée par l'histopathologie, il peut être intéressant de rechercher d'autres antigènes cibles en fonction des caractéristiques du patient. Ensuite, en fonction de l'antigène retrouvé, un bilan des pathologies associées spécifiquement à cet antigène pourra être réalisé, y compris l'exclusion d'une néoplasie le cas échéant.

La prise en charge des GEM réfractaires aux traitements classiques est un problème complexe pour lequel de nouvelles solutions thérapeutiques sont nécessaires. En effet, malgré d'importantes avancées dans la compréhension et la prise en charge de cette pathologie au cours des dernières années, il persiste de nombreux cas réfractaires aux traitements. Dans ce contexte, de nouvelles thérapies telles que l'obinutuzumab sont en cours de développement et semblent prometteuses comme le montrent les résultats favorables dans les quelques cas cliniques publiés ainsi que dans notre observation clinique. Si les études en cours confirment son efficacité, l'obinutuzumab pourrait, dans les prochaines années, venir étoffer l'arsenal thérapeutique disponible pour le traitement des GEM.

Remerciements

Nous remercions le service d'Anatomo-Pathologie pour la collaboration de longue date avec le service de Néphrologie à la lecture de l'histologie rénale au CHU de Liège.

BIBLIOGRAPHIE

- Ronco P, Beck L, Debiec H, et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;**7**:1-23.
- Couser WG. Primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;**12**:983-97.
- Lutz J. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of membranous nephropathy. *Nephrol Ther* 2021;**17S**:S1-10.
- Caravaca-Fontán F, Fernández-Juárez GM, Floege J, et al. The management of membranous nephropathy-an update. *Nephrol Dial Transplant* 2022;**37**:1033-42.
- Sethi S. New «antigens» in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2021;**32**:268-78.
- Sethi S. Membranous nephropathy: a single disease or a pattern of injury resulting from different diseases. *Clin Kidney J* 2021;**14**:2166-9.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* 2021;**100**(Suppl4):S1-276.
- Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 chez les patients avec insuffisance rénale chronique : des essais cliniques aux recommandations et perspectives en pratique clinique. *Rev Med Liege* 2021;**76**:186-94.
- Lee T, Biddle AK, Lionaki S, et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 2014;**85**:1412-20.
- Rojas-Rivera J, Fervenza FC, Ortiz A. Recent clinical trials insights into the treatment of primary membranous nephropathy. *Drugs* 2022;**82**:109-32.
- Tobinai K, Klein C, Oya N, Fingerle-Rowson G. A review of obinutuzumab (Ga101), a novel type ii anti-cd20 monoclonal antibody, for the treatment of patients with b-cell malignancies. *Adv Ther* 2017;**34**:324-56.
- Basu B, Angeletti A, Islam B, Ghiggeri GM. New and old anti-cd20 monoclonal antibodies for nephrotic syndrome. Where we are? *Front Immunol* 2022;**13**:805697.
- Hudson R, Rawlings C, Mon SY, et al. Treatment resistant M-type phospholipase A2 receptor associated membranous nephropathy responds to obinutuzumab: a report of two cases. *BMC Nephrol* 2022;**23**:134.
- Klomjit N, Fervenza FC, Zand L. Successful treatment of patients with refractory pla2r-associated membranous nephropathy with obinutuzumab: a report of 3 cases. *Am J Kidney Dis* 2020;**76**:883-8.
- Naik S, Shukla S, Av N, et al. Obinutuzumab in refractory phospholipase a2 receptor-associated membranous nephropathy with severe CKD. *Kidney Int Rep* 2023;**8**:942-3.
- Sethi S, Kumar S, Lim K, Jordan SC. Obinutuzumab is effective for the treatment of refractory membranous nephropathy. *Kidney Int Rep* 2020;**5**:1515-8.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Stoffels A, Service des Urgences, CHU Liège, Belgique.
Email : Adrien.stoffels@chuliege.be