

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Syndrome néphrotique idiopathique
de l'adulte**

Texte du PNDS

**Centre de Référence Syndrome Néphrotique Idiopathique
de l'enfant et de l'adulte**

Avril 2008

Actualisation Novembre 2014

Actualisation Septembre 2023

Sommaire

Liste des abréviations	2
Synthèse à destination du médecin traitant	5
Texte du PNDS	7
1 Introduction.....	7
2 Bilan initial	8
2.1 Objectifs.....	8
2.2 Professionnels impliqués.....	8
2.3 Examen initial	8
2.4 Anamnèse	8
2.5 Examen clinique	9
2.6 Examens complémentaires systématiques (réalisés en milieu spécialisé).....	9
2.7 Examens complémentaires, selon contexte et selon les résultats de la biopsie	10
3 Prise en charge thérapeutique.....	10
3.1 Objectifs.....	10
3.2 Professionnels impliqués.....	10
3.3 Rôle des associations de malades.....	11
3.4 Éducation thérapeutique	11
3.5 Modification du mode de vie.....	11
3.6 Traitement symptomatique	12
3.7 Traitements spécifiques	14
3.8 Syndrome néphrotique à lésion glomérulaire minime (SNLGM).....	14
3.9 Hyalinose segmentaire et focale primitive (HSF)	18
3.10 Récidive du SNI après transplantation rénale.....	20
4 Suivi	22
4.1 Objectifs.....	22
4.2 Professionnels impliqués.....	22
4.3 Examens de suivi	22
5 Complications.....	23
5.1 Complications spécifiques	23
5.2 Complications liées aux traitements.....	24
Annexe 1. Références bibliographiques	25
Annexe 2. Causes secondaires de LGM et HSF	27
Annexe 3. Complications liées aux traitements	28
Annexe 4. Groupes d'experts du PNDS version initiale 2008.....	29
Annexe 5. Groupe d'experts actualisation du PNDS Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte septembre 2014.....	30
Annexe 6. Groupe d'experts actualisation du PNDS Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte Juillet 2023	31

Liste des abréviations

ACC	Autorisation d'Accès Compassionnel
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
Anti-DNA	Anticorps dirigé contre l'ADN (Acide Désoxyribonucléique)
Anti-PLA2R	Anticorps dirigé contre le récepteur de la phospholipase A2
Anti-Xa	Anticorps dirigé contre le facteur X activé de la coagulation
APOL1	Apolipoprotéine L1
ARA2	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2
AUC	Area Under the Curve / Aire sous la courbe
AVK	Antivitamine K
C3	Fraction du complément 3
C4	Fraction du complément 4
CH50	Complément hémolytique total
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
CNI	Inhibiteurs de la calcineurine
COVID-19	COrona Virus Disease -19
CPK	créatine phospho-kinases
CRP	Protéine C-réactive
CT	cholestérol total
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DTP	Diphtérie tétanos poliomyélite
EAL	Exploration des anomalies lipidiques
ECBU	Examen cytbactériologique des urines
ECG	Électrocardiogramme
ESI	Effets secondaires indésirables
gamma GT	gamma Glutamyl-Transférase
GEM	Glomérulonéphrite Extra-membraneuse
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparines de bas poids moléculaire
HBV	Virus de l'Hépatite B
HCV	Virus de l'Hépatite C
HDL-C	Lipoprotéines de Haute Densité - Cholestérol
HIV	virus de l'immunodéficience humaine
HPV	Papillomavirus humain
HSF	Hyalinose Segmentaire et Focale
HTA	Hypertension Artérielle

IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IgM	Immunoglobulines M
INR	International Normalized Ratio / indicateurs de la coagulation sanguine
IRC	Insuffisance rénale chronique
iSGLT2	inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2
IV	Intra-veineuse
LDH	Lactate déshydrogénase
LDL-C	Lipoprotéines de basse Densité - Cholestérol
LGM	Lésions Glomérulaires Minimales
MFF	Mycophénolate mofétil
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
PA	Pression Artérielle
PFC	Plasma frais congelé
PLA2R	Récepteur de la phospholipase A2
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RAI	Recherche d'agglutinines irrégulières
RC	Rémission complète
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RP	Rémission partielle
Sars-coV-2	coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
SNI	Syndrome Néphrotique Idiopathique
SNLGM	Syndrome Néphrotique à Lésion Glomérulaire Minimale
SGLT2	Cotransporteurs sodium-glucose de type 2
TCA	Temps de céphaline activée
TDM	Tomodensitométrie
TG	Triglycérides
TP	Temps de prothrombine
TSH	Thyroid-stimulating hormone / Hormone thyroïdostimulante
VX-147	Inaxapline / inhibiteur de la fonction de l'apolipoprotéine L1
25 OH Vit D3	25 OH Vitamine D3

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour le syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte a été élaboré par les centres de référence labellisés avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du plan national maladies rares 2005–2008.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les 3 ans.

Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Une actualisation du PNDS a été réalisée en Novembre 2014 par un groupe d'experts comprenant des médecins rattachés au Centre de Référence SNI et des membres de la Commission de Néphrologie Clinique de la Société de Néphrologie

Synthèse à destination du médecin traitant

1. Le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie abondante > 3g/24h (ou approximativement un rapport urinaire protéinurie/créatinurie à 300 mg/mmol ou 3 g/g) et d'une hypoalbuminémie < 30g/l. Les complications aiguës les plus fréquentes sont les infections et les accidents thrombo-emboliques. La présence d'un syndrome œdémateux est fréquente mais non constante et ne rentre pas dans la définition du syndrome néphrotique.
2. Le syndrome néphrotique peut être primitif et dans ce cas l'examen histologique (par la réalisation d'une ponction biopsie rénale) permet de différencier deux formes : le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (LGM) et la hyalinose segmentaire et focale (HSF) primitive. On parle alors de Syndrome Néphrotique Idiopathique. Leur prise en charge est présentée dans ce PNDS. Les syndromes néphrotiques peuvent être secondaires à d'autres pathologies systémiques (diabète, amylose, lupus, hémopathies, glomérulonéphrite extra-membraneuse...) et leurs prises en charge sont traitées dans les guides ou recommandations correspondants à ces pathologies.
3. Les signes d'appels habituels associent la présence d'œdèmes et la détection d'une protéinurie à la bandelette urinaire. Ces signes doivent conduire le médecin généraliste à requérir une consultation de néphrologie en urgence en cas de complications aiguës.
4. Le rôle du néphrologue est de préciser le diagnostic histologique du syndrome néphrotique par la pratique d'une ponction biopsie rénale systématique ; de réaliser le bilan paraclinique ; de définir et débiter une prise en charge thérapeutique spécifique ; d'organiser le suivi en coordination avec le médecin généraliste. Dès la première visite le néphrologue remet au patient un livret d'information thérapeutique et la liste des associations de patients (coordonnées disponibles sur le serveur *Orphanet* : www.orphanet.org). La principale association étant l'association des malades d'un syndrome Néphrotique (AMSN) site internet : <https://amsn.ambitionrecherche.fr/>
5. L'éducation thérapeutique, la modification du mode de vie sont des points essentiels de la prise en charge. Ils impliquent le médecin généraliste, le néphrologue, le diététicien. Un soutien psychologique est parfois nécessaire.
6. L'objectif de l'éducation thérapeutique est de permettre au patient de bien comprendre et de prendre en charge sa maladie, de dialoguer avec les professionnels de santé (le **livret d'information** peut servir de support). Les principaux points abordés sont l'auto-surveillance par bandelettes urinaires, l'information sur les traitements, les dangers de l'automédication, les modalités de dépistage des complications.
Les modifications du mode de vie concernent les règles hygiéno-diététiques : la diététique a une place capitale (se référer au **chapitre diététique** du PNDS). Les autres mesures portent sur l'éviction du tabac, des allergènes potentiels, et la pratique d'une activité physique régulière adaptée au patient. Les répercussions sur la qualité de vie doivent être évaluées régulièrement.
7. Dans l'état actuel de nos connaissances et malgré quelques cas rapportés de première poussée de syndrome néphrotique ou de rechute après vaccination, celle-ci n'est pas contre indiquée (y compris la vaccination anti-SARS-CoV-2 (COVID-19). Elle doit être réalisée dans le cadre des recommandations émises par les autorités de santé : calendrier vaccinal en vigueur, recommandations aux voyageurs et vaccinations professionnelles le cas échéant. Les **vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients sous corticoïdes et/ou immunosuppresseurs**. Dans la mesure du possible et si nécessaire, il faut proposer une vaccination par vaccin vivant atténué au moins deux semaines avant d'instaurer le traitement immunosuppresseur. La vaccination anti-grippale annuelle par le vaccin inactivé ainsi que la vaccination contre les infections invasives du pneumocoque sont particulièrement recommandées (HAS). La vaccination anti-COVID-19 est fortement recommandée, chez ces patients qui du fait de l'administration de traitements immunosuppresseurs sont à risque de formes graves de la COVID-19
8. Les moyens thérapeutiques associent les traitements spécifiques (corticoïdes, immunosuppresseurs) et les traitements symptomatiques (diurétiques, IEC, ARA2, inhibiteurs de SGLT2) ainsi que d'autres mesures en fonction des risques et des complications (antihypertenseur, hypolipémiant, anticoagulant, antibiotique),

9. Le suivi est assuré conjointement par le médecin généraliste et le néphrologue. Après le traitement initial, la fréquence des consultations avec le néphrologue dépendra de l'évolution du syndrome néphrotique et de la réponse au traitement.
10. Ce suivi comporte : l'auto-surveillance de la protéinurie par bandelettes urinaires en fonction de l'évolution de la maladie ; la surveillance clinique (poids, pression artérielle) ; la surveillance biologique, notamment en cas de persistance de protéinurie, tous les 3 mois (créatininémie, ionogramme sanguin, albuminémie, exploration d'anomalies lipidiques, protéinurie des 24 heures, rapport protéinurie/créatininurie (exprimé en mg/mmol ou g/g) sur échantillon, ECBU).

Texte du PNDS

1 Introduction

Ce guide « Syndromes néphrotiques idiopathiques de l'adulte » complète sous la forme d'un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) le guide de l'ALD 19 « Néphropathies chroniques graves », ce syndrome étant répertorié parmi les maladies rares.

Le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie abondante > 3g/24h (ou approximativement un rapport urinaire protéinurie/créatininurie à 300 mg/mmol ou 3 g/g) et d'une hypoalbuminémie < 30g/l. Les signes cliniques d'appel habituels associent la présence d'œdèmes et la détection d'une protéinurie à la bandelette urinaire.

Deux formes de néphropathies glomérulaires primitives peuvent être responsables d'un syndrome néphrotique idiopathique et c'est l'examen histologique du rein, étape diagnostique indispensable chez l'adulte, qui permet de les différencier :

- **Le Syndrome Néphrotique à Lésions Glomérulaires Minimales (SNLGM)**, caractérisé par l'absence d'anomalie glomérulaire visible en microscopie optique et l'absence de dépôt immun en immunofluorescence (parfois rares dépôts isolés d'IgM).
- **La Hyalinose Segmentaire et Focale (HSF) primitive** caractérisée par la présence de lésions scléro-hyalines glomérulaires pouvant s'associer à des dépôts immunologiques (IgM, C3) au sein de ces lésions.

Seuls les traitements des formes primitives de SNLGM et de HSF primitive sont envisagés dans ce guide.

Les principales sources pour élaborer ce PNDS ont été les études cliniques les plus pertinentes, des essais thérapeutiques avec une méthodologie adéquate (**Annexe 1**).

Toutefois, d'autres néphropathies glomérulaires associées ou non à une maladie générale (tels que le diabète, l'amylose, glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM), etc.) peuvent entraîner un syndrome néphrotique. Par ailleurs, certains états pathologiques ou médicaments sont responsables du développement d'un SNLGM, et d'une HSF, alors considérées comme secondaires (**Annexe 2**).

Le PNDS développe la démarche diagnostique et thérapeutique du syndrome néphrotique idiopathique. Précisant aussi le parcours de soins des patients, il a également pour but de faciliter la mise en place d'une prise en charge multidisciplinaire.

La première version du PNDS a été élaboré en 2008 par le centre de référence syndrome néphrotique idiopathique labellisé (**Annexe 4**). Une réactualisation a été réalisée en 2014 par un groupe d'experts comprenant des médecins rattachés au centre de référence et des médecins membres de la commission de néphrologie clinique de la société Française de néphrologie (**Annexe 5**). Ce nouveau PNDS fait suite à la publication de plusieurs études prospectives randomisées concernant le traitement du SNLGM et de la HSF primitive. Le nom des experts ayant participé à la rédaction de ce manuscrit sont mentionnés en **Annexe 6**. Les recommandations mentionnées reposent sur la pratique clinique et les conférences de consensus lorsqu'elles sont disponibles. Elles tiennent compte des spécificités diagnostiques au sein du syndrome néphrotique idiopathique et des protocoles thérapeutiques élaborés par les experts internationaux ainsi que par les experts nationaux qui ont contribué à la rédaction de ce guide. Un guide ne peut cependant envisager tous les cas spécifiques : toutes les comorbidités, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

2 Bilan initial

2.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic de syndrome néphrotique idiopathique ;
- Évaluer la sévérité du syndrome néphrotique ;
- Établir le caractère idiopathique du syndrome néphrotique ;
- Rechercher d'éventuelles complications du syndrome néphrotique : thrombose vasculaire, embolie pulmonaire, insuffisance rénale, infection ;
- Préciser le diagnostic histologique ;
- Rechercher ou identifier les facteurs de mauvais pronostic pour chaque entité histologique ;
- Rechercher les co-morbidités éventuellement associées : maladie métabolique (diabète, dyslipidémie), maladies cardiovasculaires ;
- Élaborer un projet thérapeutique approprié ;
- Définir une stratégie de suivi ;
- Mettre en place une prise en charge psychologique si besoin.

2.2 Professionnels impliqués

Après le diagnostic clinique réalisé par le médecin généraliste, la prise en charge du patient ayant un syndrome néphrotique est *rapidement* confiée au néphrologue, *en urgence* en cas de complications.

L'orientation des patients vers un néphrologue permet :

- De préciser le diagnostic histologique de syndrome néphrotique idiopathique par la pratique de biopsie rénale systématique (*facultative dans les GEM PLA2R positives sans atypies* (PNDS dédié https://www.has-sante.fr/jcms/p_3392035/fr/glomerulonephrite-extra-membraneuse);
- De définir et de débiter une prise en charge thérapeutique spécifique ;
- D'organiser le suivi avec le médecin traitant.

2.3 Examen initial

Orientation du diagnostic étiologique, évaluation de la fonction rénale et étude du retentissement.

2.4 Anamnèse

- Antécédents personnels :
- Terrain atopique ;
- Infection virale, bactérienne ou parasitaire récente ;
- Maladies générales actuelles ou passées pouvant s'accompagner d'une maladie rénale (maladie auto-immune, hémopathies, cancers solides, diabète, hépatite virale, autres maladies chroniques) ;
- Vaccinations récentes ;
- Notion de prise médicamenteuse récente (AINS, lithium, interféron α , toxiques, etc.) ;
- Antécédents familiaux de syndrome néphrotique ou d'autres néphropathies (arbre généalogique si nécessaire).

2.5 Examen clinique

- Poids (prise de poids récente), taille, température ;
- Mesure de la pression artérielle ;
- Évaluation des œdèmes ; diurèse
- Recherche de signes cliniques extra-rénaux orientant vers une cause (adénopathie, éruption cutanée, purpura, arthralgie) ;
- Recherche de complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses, infectieuses.
- Douleur abdominale (œdème de la muqueuse digestive)

2.6 Examens complémentaires systématiques (réalisés en milieu spécialisé)

► Actes biologiques :

- Hémogramme avec plaquettes ;
- Ionogramme sanguin et urinaire ;
- Calcémie ;
- Urée sanguine, créatininémie, (avec estimation du débit de filtration glomérulaire suivant la formule CKD-EPI)
- Bandelette urinaire (recherche de protéinurie, d'hématurie) ;
- Protéinurie des 24h ou rapport protéinurie/créatininurie (mg/mmol ou g/g) sur un échantillon ;
- ECBU
- Électrophorèse des protéines sériques et urinaires ;
- Exploration des anomalies lipidiques (EAL : CT,HDL-C,LDL-C,TG) ;
- Détermination du groupe ABO-rhésus et recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) ;
- Glycémie ;
- TP, TCA.
- Anticorps anti-PLA2R (cible antigénique des GEM (PNDS spécifique GEM : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3392035/fr/glomerulonephrite-extra-membraneuse)

► Actes techniques :

- ECG ;
- Radiographie de thorax ;
- Échographie rénale ;
- Ponction biopsie rénale comportant une étude en microscopie optique, en immunofluorescence, et dans certains cas lorsque cela est possible et nécessaire en microscopie électronique.

(https://www.has-sante.fr/jcms/p_3361210/fr/label-ponction-biopsie-renale-dans-le-diagnostic-des-maladies-renales-chez-l-adulte)

2.7 Examens complémentaires, selon contexte et selon les résultats de la biopsie ¹

Certains examens complémentaires peuvent être nécessaires au diagnostic étiologique, ou à l'évaluation de la sévérité, ou pour une recherche de néoplasie, et/ou avant la mise en route d'un traitement.

► Actes biologiques

Certains examens complémentaires peuvent être nécessaires au diagnostic étiologique, à l'évaluation de la sévérité, et avant la mise en route d'un traitement.

- CRP ;
- Recherche d'anticorps antinucléaires et anti-DNA et des fractions du complément C3, C4, CH50 ; anticorps anti-PLA2R (cible antigénique d'une autre glomérulopathie (GEM)) ;
- Bilan thyroïdien (TSH) ; 25-OH-D3 ;
- Sérologies virales HBV, HCV, HIV (HIV1 et HIV2) ; Sérologie COVID19, test COVID si suspicion
- Transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT, bilirubinémie, LDH ;
- Immunofixation (ou immunoélectrophorèse) du sérum et de l'urine en présence de la découverte d'un pic étroit sur l'électrophorèse des protéines sériques ou urinaires ; ainsi qu'un dosage des chaînes légères kappa et lambda (néphélométrie)

► Actes techniques

- Exploration cardiovasculaire appropriée au degré de risque cardiovasculaire ;
- Études génétiques (recherche d'une anomalie de gène de structure podocytaire), orientées par une notion familiale de protéinurie ou de syndrome néphrotique, l'histoire clinique, l'âge de début, l'étude anatomopathologique rénale, et l'absence de réponse au traitement). Chez l'adulte la réalisation de ce panel ou d'un séquençage de l'exome devra être discutée avec un centre expert systématiquement en cas de syndrome néphrotique corticorésistant
- Écho doppler rénal (veines)

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Objectifs

- Obtenir une rémission complète du syndrome néphrotique ;
- Prévenir les rechutes ;
- Identifier et traiter les complications aiguës ;
- Identifier et traiter les complications d'un syndrome néphrotique persistant ;
- Prévenir et traiter les complications à long terme liées aux effets secondaires des médicaments afin d'assurer le meilleur confort possible pour les patients présentant des rechutes fréquentes.

3.2 Professionnels impliqués

- La prise en charge thérapeutique est initiée par le néphrologue.
- Un encadrement diététique personnalisé est recommandé.
- Une prise en charge multidisciplinaire impliquant : médecin traitant, néphrologue, allergologue, médecin du travail, infirmier, diététicien, psychologue, assistant social, est recommandée.

¹ lue par un anatomo-pathologiste ayant une expertise en pathologie rénale

- Le recours à des avis spécialisés (allergologue, psychologue) peut être justifié selon la pathologie d'origine ou les comorbidités associées.

3.3 Rôle des associations de malades

Les associations de malades ont plusieurs rôles :

- elles organisent l'information des malades et de leurs proches en publiant des documents et revues d'information, en organisant des réunions d'information, avec la participation des professionnels, partout en France, participant ainsi à leur éducation thérapeutique ;
- elles créent une solidarité entre eux et des espaces de rencontre (forum), leur permettant d'échanger leurs expériences ;
- elles œuvrent auprès des pouvoirs publics afin d'améliorer la prise en charge des malades et leur qualité de vie ;
- elles représentent les malades dans les diverses institutions dédiées à la santé ;

Il existe plusieurs associations de malades dans le domaine des maladies rénales comme FRANCE REIN dont le rôle est généraliste et l'Association des Malades atteints de Syndrome Néphrotique (AMSN) (<http://amsn.ambitionrecherche.fr>), plus spécifiquement dédiée à cette pathologie.

3.4 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique débute dès la première visite par la remise de livrets d'informations sur le syndrome néphrotique idiopathique rédigés par le centre de référence (trois livrets spécifiques pour l'adulte et pour l'enfant ont été conçus et sont disponibles auprès de l'association de malades (AMSN)).

L'objectif est de permettre au patient de bien comprendre sa maladie et de dialoguer, lors des consultations futures, avec son médecin, en particulier sur certains aspects liés à la prise en charge thérapeutique et au suivi de sa maladie, tels que :

- l'autosurveillance de la protéinurie par bandelettes urinaires ;
- les traitements (corticoïdes, immunosuppresseurs, anticoagulants, diurétiques) ;
- la place capitale de la diététique (importance du régime dans le cadre d'une corticothérapie à forte dose) ;
- la nécessité de traitements complémentaires (potassium, calcium, vitamine D) ;
- l'auto-médication, à éviter, se renseigner systématiquement auprès de professionnels de santé ;
- le risque de complications du syndrome néphrotique (endocriniennes, osseuses, vasculaires, cutanées, autres) ;
- l'observance, qui doit être surveillée et améliorée, en particulier chez les adolescents. En cas de non observance, l'utilité des différentes thérapeutiques doit être clarifiée. Les causes de non observance doivent être recherchées, une prise en charge psychologique doit être envisagée.

3.5 Modification du mode de vie

- Maintien d'une bonne qualité de l'environnement respiratoire : éviction du tabac ;
- Réduction, au maximum, des facteurs allergisants (orientation vers une consultation d'allergologie et désensibilisation si facteurs authentifiés) ;
- Pratique d'une activité physique régulière, adaptée à l'état clinique du patient ;
- Éducation diététique durant la phase active de la maladie (phase de persistance du syndrome néphrotique) :
 - L'apport énergétique recommandé est de 30 à 35 kcal/kg/j. ;
 - En présence de syndrome œdémateux, l'apport sodé doit être inférieur à 4g/j ;
 - En l'absence de syndrome œdémateux, la présence d'HTA nécessite un apport limité en sel (<6g/j) ;
 - En l'absence d'insuffisance rénale l'apport protidique doit être de 1g/kg/j. Les régimes hyper ou hypoprotidiques ne sont pas recommandés ;

- En cas d'hypercholestérolémie, le régime devra être pauvre en cholestérol et graisses saturées et enrichi en graisses insaturées avant d'envisager la mise en route d'un traitement hypolipémiant spécifique.

Les conseils hygiéno-diététiques sont réévalués à chaque consultation et seront nécessaires tant que persiste le syndrome néphrotique.

- Éducation diététique pour la prévention des effets secondaires de la corticothérapie. La corticothérapie à une posologie supérieure à 20 mg/j est à l'origine d'un certain nombre d'effets secondaires métaboliques qui peuvent être limités par des mesures préventives hygiéno-diététiques suivantes :
 - Apport limité en sucres, éviction des sucres d'absorption rapide (prévention du diabète cortico-induit) ;
 - Apport limité en graisses (prévention de l'hyperlipidémie et de l'obésité) ;
 - Activité physique régulière et augmentation des apports en calcium (prévention de l'ostéoporose) ;
 - Apports limités en sel (prévention de la rétention hydro-sodée et de l'hypertension artérielle) ;
 - Alimentation riche en potassium (prévention de l'hypokaliémie) sauf en cas d'altération significative de la fonction rénale.

3.6 Traitement symptomatique

Il doit être initié à la phase aiguë de la prise en charge et maintenu jusqu'à l'obtention de la guérison du syndrome néphrotique. En cas d'échec partiel ou total du traitement spécifique du syndrome néphrotique, les mesures symptomatiques doivent être poursuivies pour prévenir les complications en rapport avec la protéinurie afin de ralentir la dégradation de la fonction rénale, d'améliorer la qualité de vie des patients, et d'éviter les manifestations thromboemboliques pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients.

► Diurétiques

En cas d'œdèmes, le régime hyposodé est souvent insuffisant et l'emploi de diurétiques est nécessaire.

En première ligne, les diurétiques de l'anse (furosémide ou bumétanide) doivent être utilisés : le traitement doit être progressif. La réponse obtenue est appréciée sur la variation quotidienne du poids, le volume d'urine et la natriurèse sur 24 heures. Le diurétique est utilisé à posologie progressivement croissante, en 2 à 3 prises par jour compte-tenu de sa fixation à l'albumine et de sa courte durée d'action (< 6-8h).

En cas de résistance à cette première ligne de traitement (œdèmes réfractaires), trois pistes peuvent être exploitées, et éventuellement combinées :

1. L'adjonction d'un diurétique distal, préférentiellement le modamide ou un anti-aldostérone ; son usage est contre-indiqué en cas d'altération significative de fonction rénale en raison du risque d'hyperkaliémie. Leur administration doit faire surveiller la kaliémie.
2. L'usage d'un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide). Cependant, l'association diurétique de l'anse + thiazidique, majore le risque d'hypokaliémie brutale.
3. L'administration parentérale du diurétique de l'anse (furosémide IV).

Le recours à des perfusions d'albumine combinées à l'usage de furosémide par voie IV n'est pas recommandé au cours du syndrome néphrotique et est inefficace.

► Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2)

Dans le cas du syndrome néphrotique idiopathique de type LGM, ils ne sont utilisés pour diminuer le débit de la protéinurie qu'en cas d'échec ou de contre-indication des traitements spécifiques (corticothérapie, immunosuppresseurs). Ils ne sont donc pas habituellement prescrits en première intention.

La réduction de la protéinurie dans les formes résistantes au traitement curatif est un objectif essentiel du traitement symptomatique du syndrome néphrotique. L'utilisation de médicaments interférant avec le système rénine angiotensine, en l'absence de contre-indication, s'avère dans ce cas nécessaire. Les IEC et les ARA2 ont démontré leur efficacité dans les néphropathies chroniques et devront par conséquent être utilisés ce d'autant plus qu'une hypertension artérielle est parfois associée au syndrome néphrotique (dans ce cas, ils sont utilisés en première intention avec comme cible thérapeutique une PA < 130 / 80 mmHg, et peuvent être

majorés jusqu'à la dose maximale tolérée). Leur introduction est secondaire à la phase de déplétion et différée en cas d'hypotension artérielle. La restriction sodée et/ou les diurétiques potentialisent l'effet anti-protéinurique des bloqueurs de l'Angiotensine 2.

► Antihypertenseurs

En cas d'hypertension artérielle, toutes les classes d'antihypertenseurs sont utilisables, à condition de veiller à leurs contre-indications respectives. Néanmoins, l'utilisation d'IEC ou d'ARA2 du fait de leur propriété néphroprotectrice devra être envisagée en première intention (cf. plus haut).

► Hypolipémiants

En cas de syndrome néphrotique persistant associé à une augmentation du LDL-C, un traitement hypolipémiant doit être envisagé. L'objectif de traitement est déterminé en fonction du risque cardiovasculaire global (cf. [recommandations ESC 2019](#)). L'hypercholestérolémie du syndrome néphrotique est peu sensible aux précautions de régime ; l'emploi de posologies élevées de statine est associé à une diminution moyenne de 35-40 % de la fraction LDL du cholestérol, souvent insuffisante pour ramener celui-ci dans les valeurs normales. Il faut tenir compte des interactions médicamenteuses potentielles avec les statines, en particulier leur association avec la ciclosporine. Un bilan hépatique et un dosage des enzymes musculaires (CPK) sera également réalisé lors de la mise en route du traitement et au cours du suivi.

► Anticoagulants

Les complications thrombotiques ont une incidence accrue au cours du syndrome néphrotique. Ces complications survenant à la phase active (néphrotique) de la maladie et touchant n'importe quel territoire veineux le plus souvent ou artériel, rendent nécessaire la prise en charge préventive.

Pour tous les patients, mesures générales :

- Éviter le repos au lit prolongé et favoriser la mobilisation ;
- Éviter la déplétion hydrosodée brutale au cours du traitement diurétique (< 1 kg/j chez l'adulte) ;
- Proscrire les ponctions artérielles ou de veines profondes, la pose de cathéters centraux et éviter les perfusions inutiles ;
- Porter des bas ou chaussette de contention (en l'absence d'œdème majeurs).

Pour les patients à haut risque "embolique" (syndrome néphrotique durable et marqué avec albuminémie <20 g/l, autres facteurs de risque thromboembolique) : le traitement préventif par anti-vitamine K (AVK) est recommandé bien que son efficacité n'ait pas été démontrée en l'absence d'étude prospective. Le taux d'INR doit être maintenu entre 2 et 3 jusqu'à obtention d'une albuminémie entre 20 et 25 selon le profil de risque individualisé. Une surveillance pharmacocinétique (INR) accrue est nécessaire en début de traitement compte tenu des modifications pharmacocinétiques de cette classe médicamenteuse au cours du syndrome néphrotique. Pour ce qui est de l'utilisation pratique des anticoagulants avant et après la PBR se référer aux dernières recommandations publiées en juillet 2022 par l'HAS ([recommandations PBR Juillet 2022 HAS](#)). L'emploi d'HBPM doit être prudent en cas de DFG < 30 mL/min. La tinzaparine (Innohep®) peut toutefois être utilisée sans ajustement de dose.

L'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux n'est pas recommandée en l'état actuel de nos connaissances mais pourra si nécessaire être discuté au cas par cas en respectant les contre indications usuelles à leur prescription. Dans ce cadre des études pilotes non contrôlées non randomisées suggèrent une certaine efficacité avec des données de tolérance satisfaisantes (1)

► Autre traitement Néphroprotecteur : Inhibiteurs de SGLT2

- La place des inhibiteurs de SGLT2 en cas de SNI et notamment de HSF associé à une insuffisance rénale chronique et une protéinurie persistante à condition que le DFG soit > 25ml/mn/1.73m² reste à préciser, mais des données préliminaires suggèrent un intérêt certain pour ralentir la progression de la maladie rénale chronique quelque qu'en soit la cause chez des patients sous bloqueurs du système rénine angiotensine à doses maximales tolérées.(2)

► Antibiothérapie

- En cas d'infection avérée.

3.7 Traitements spécifiques

Pour des raisons de simplicité, les guides médecin citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée. Il est entendu que chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

► Précautions à prendre dans des situations particulières

- Une prophylaxie de l'anguillulose (Ivermectine) est indispensable avant l'initiation de la corticothérapie chez tous les sujets à risque (originaire des Antilles ou séjour en zone à risque). Les autres prophylaxies anti-infectieuses (notamment pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*) seront discutées au cas par cas en fonction des traitements immunosuppresseurs utilisés et du terrain.
- Grossesse : le cyclophosphamide, le mycophenolate mofétil (MMF) sont contre indiqués en cas de grossesse. Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés à doses habituelles mais une surveillance rapprochée, multidisciplinaire, impliquant le néphrologue, le gynécologue obstétricien et le médecin traitant est requise. La possibilité d'une insuffisance surrénalienne aigue chez le nouveau-né requiert la présence d'un pédiatre lors de l'accouchement.

► Définitions de la réponse au traitement (3,4)

- Le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie > 3 g/jour (ou ratio protéinurie/créatininurie > 3 g/g ou 300 mg/mmol) et d'une hypoalbuminémie < 30 g/l.
- Une rémission complète (RC) est habituellement définie par l'obtention d'une protéinurie < 0,3 g/jour et une albuminémie > 30g/l. La rémission partielle (RP) est habituellement définie par une albuminémie > 30 g/l et une protéinurie persistante >0,3 g/jour et < 3g/jour
- La rechute est habituellement définie par la récurrence de la protéinurie > 3g/jour chez un patient en RC ou RP. La notion de « rechutes fréquentes » est définie par la survenue d'au moins deux rechutes en 6 mois ou au moins 4 rechutes en 12 mois après l'obtention d'une rémission initiale.
- La corticorésistance est définie par l'absence de rémission obtenue au bout de 16 semaines de traitement par corticoïdes à 1 mg/kg/jour (dans les SNLGM (plutôt 12 semaines) et HSF primitive) chez l'adulte.
- La corticodépendance est habituellement définie comme la survenue d'une rechute durant la diminution des doses de corticoïdes ou dans les deux semaines suivant l'arrêt des corticoïdes.
- La rémission spontanée peut survenir au cours des SNLGM. Elle est exceptionnelle chez les patients présentant une HSF primitive

3.8 Syndrome néphrotique à lésion glomérulaire minime (SNLGM)

Un traitement curatif doit être envisagé après avoir éliminé une cause secondaire au SNLGM (médicaments, hémopathies, etc., voir **Annexe 2**).

► Traitement de première intention

Pendant de nombreuses années il n'existait pas d'étude contrôlée randomisée ayant évalué le traitement optimal du SNLGM de l'adulte (3 REF). En conséquence, les recommandations étaient basées sur des avis d'experts, essentiellement fondés sur les données des études pédiatriques et des quelques études rétrospectives réalisées chez l'adulte.

La corticothérapie reste le traitement de première intention. Ainsi, des études non contrôlées rétrospectives portant sur le traitement par corticoïdes du SNLGM de l'adulte ont permis de montrer que par rapport à la population pédiatrique, la rémission était plus longue à obtenir, concernant jusqu'à 70% des patients à 8 semaines et 93 % après 42 semaines de suivi. En moyenne, 1 patient sur 2 est considéré en RC après 4 semaines de corticothérapie, et environ 90 % des adultes sont corticosensibles au terme d'une corticothérapie prolongée (3).

► Traitement initial

Le traitement initial repose, en l'absence de contre-indication, sur une corticothérapie (Prednisone) à 1mg/kg/jour sans dépasser 80 mg/jour (4). Sa durée conditionne le risque de rechute, et le schéma suivant est proposé :

- une fois la rémission complète obtenue, la posologie de prednisone sera maintenue à 1 mg/kg/jour pendant 2 semaines supplémentaires puis une décroissance sera organisée selon le schéma ci-dessous (cf. Poursuite du traitement, infra). Les taux de RC attendus sont de 57,9% et 70% après respectivement 4 et 8 semaines de traitement (5) et dans une autre étude de 84% et 92% après respectivement 8 et 16 semaines de traitement (6). Dans une étude asiatique 76% des patients étaient en RC après 8 semaines de traitement (7).
- dans les autres cas (rémission incomplète ou absence de rémission), la corticothérapie sera poursuivie à 1 mg/kg/jour pour une durée maximale de 16 semaines.

Remarques

L'intérêt d'une corticothérapie orale à la posologie de 2 mg/kg/jour 1 jour sur 2 (sans dépasser 120 mg/jour) n'est pas clairement établi et ne semble pas permettre de meilleurs résultats que la corticothérapie quotidienne (3).

Certaines études suggèrent que les corticoïdes administrés initialement par voie parentérale intra-veineuse pourrait permettre l'obtention plus rapide d'une RC par rapport à la voie orale exclusive (8,9). Cette voie d'administration pourra être privilégiée à la voie orale notamment en cas de complications aiguës pouvant être associées au SNLGM et/ou de douleurs abdominales liées à l'œdème de la muqueuse intestinale.

► Poursuite du traitement

- Dans l'attente des résultats d'études réalisées chez l'adulte, et même si des données pédiatriques laissent penser qu'une corticothérapie de durée réduite est aussi efficace qu'une corticothérapie prolongée, la corticothérapie sera diminuée progressivement, au rythme initial de 5-10 mg/semaine, en visant 0,5 mg/kg/jour à 2 mois de la rémission. La décroissance sera plus lente par la suite, en visant un arrêt complet des stéroïdes à environ 6 mois de la mise en rémission du syndrome néphrotique.
- En cas de rémission partielle au bout de 16 semaines, le protocole de décroissance de la corticothérapie est identique. L'introduction d'un traitement symptomatique (IEC ou ARA2) visant à réduire la protéinurie, associé à la surveillance de la protéinurie et/ou l'introduction d'un deuxième immunosuppresseur devront être discutées. L'introduction secondaire d'un iSGLT2 pourra être discuté si besoin lorsque les IEC ou ARA2 sont utilisés à doses maximale tolérée.

La durée totale de la corticothérapie est habituellement de 24 semaines (4).

► Traitement des rechutes

Comme les enfants, les adultes sont exposés au risque de rechute (au moins une rechute chez 16 à 70 % des patients selon les études, (23% chez les patients en RC à S4 dans l'étude de Rémy *et al* (5). Ces rechutes répondent le plus souvent favorablement à une seconde cure de corticothérapie, et doivent être traitées, si elles sont peu fréquentes, selon les mêmes modalités que le traitement initial.

Certains patients présentant des rechutes itératives peuvent répondre à une réintroduction de la corticothérapie à une dose < 1 mg/kg/jour.

En cas de rechutes fréquentes, l'introduction d'un immunosuppresseur sera discutée, selon les modalités du chapitre « SNLGM corticodépendant ». Ces deux options permettent une épargne cortisonique.

► En cas de contre-indication aux corticoïdes

En cas de contre-indication ou d'intolérance aux corticoïdes à forte dose (diabète non contrôlé, pathologies psychiatriques), le traitement d'attaque repose sur les immunosuppresseurs avec de plus faibles doses de corticoïdes (0,5 mg/kg/jour) ou en monothérapie.

Ainsi plusieurs études, réalisées depuis 2016, ont permis de préciser les alternatives possibles à la corticothérapie forte dose (1 mg/kg/jour maximum 80 mg/jour) de première intention (5,6,7,10).

Les anti-calcineurines en monothérapie ont été évalués en traitement de première intention dans le SNLGM dans deux études récentes et montrent un taux de rémission identique au traitement par corticothérapie (6,10).

Associés à une corticothérapie à 0,5 mg/kg/jour, les anti-calcineurines permettent une rémission chez 80% des patients à 8 semaines de façon comparable à une corticothérapie à 1 mg/kg/jour (7).

L'association d'une corticothérapie à 0,5 mg/kg/jour à l'acide mycophénolique a montré un taux de rémission comparable à une corticothérapie 1 mg/kg/jour permettant de réduire l'exposition aux corticoïdes (5).

Enfin, de manière plus anecdotique, une publication sous la forme de cas rapportés a montré que chez 6 patients adultes, l'administration exclusive d'une thérapie déplétant les lymphocytes B (Rituximab) pouvait permettre l'obtention d'une RC (11).

► Traitement des SNLGM corticodépendants ou rechuteurs fréquents

En cas de corticodépendance à haut seuil (ou de rechutes fréquentes), plusieurs possibilités thérapeutiques peuvent être proposées. Les taux de rémission prolongée rapportés dans des études non randomisées sont autour de 60 à 80% quelle que soit la molécule proposée (3). Le choix d'une molécule par rapport à l'autre dépend du terrain, des habitudes de prescription et de la réponse du patient.

Ces possibilités sont :

- Les anti-calcineurines (CNI) : la ciclosporine, à la dose de 3-5 mg/kg/jour (12,13) ou le tacrolimus à 0,05-0,10 mg/kg/jour (14) (en deux prises matin et soir, à 12 heures d'intervalle ou forme à libération prolongée une prise par jour), en association à de faibles doses de corticoïdes (0,15 mg/kg/jour pour un maximum de 15 mg/jour), avec adaptation de la posologie aux taux sanguins (taux résiduels cibles de ciclosporine <150 ng/ml en phase de poussée néphrotique puis < 100 ng/ml en phase de rémission, taux résiduels cibles de tacrolimus 7-9 ng/ml en phase de poussée puis 4 à 6 ng/ml en phase de rémission selon la tolérance rénale). L'absence de réponse après 6 mois de CNI doit conduire à arrêter le traitement. Chez les patients initialement sensibles, il existe néanmoins un risque de CNI dépendance avec rechutes au sevrage, voire de cyclo-résistance secondaire. La durée optimale du traitement par anti-calcineurine n'est pas connue, on propose un traitement de 1 à 2 ans (avec un sevrage progressif) pour limiter le risque de néphrotoxicité, qui existe même chez les patients dont les taux résiduels sont dans les cibles. Chez les patients pour lesquels le traitement est poursuivi au-delà de 2 ans (patients ciclosporino-dépendants par exemple), la toxicité rénale des anti-calcineurines peut être évaluée par des mesures ou estimation répétées du débit de filtration glomérulaire par une technique de référence, voire par une biopsie rénale permettant d'évaluer les lésions artériolaires et interstitielles imputables aux anti-calcineurines.
- Le Mycophénolate Mofétil (MMF) : plusieurs études non contrôlées suggèrent que le MMF, en association avec de faibles doses de corticoïdes, peut être utile dans la prise en charge des SNLGM corticodépendants ou ciclosporine dépendants (13,15). La dose initiale est de 2 g/jour en deux prises à adapter éventuellement aux données pharmacocinétiques : en l'absence d'études sur la cible optimale à atteindre dans le syndrome néphrotique, le centre de référence préconise une AUC cible de 40 mg.h/l.
- Thérapies déplétant les lymphocytes B : Chez les patients adultes, plusieurs études non contrôlées ont montré un intérêt du Rituximab (prescription hors AMM) pour réduire les doses des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs ainsi que la fréquence des rechutes chez des patients présentant un SNLGM corticodépendant ou rechuteurs fréquents (16-19). Les doses de Rituximab variaient entre 1 et 4 perfusions de 375 mg/m² mais à l'heure actuelle plusieurs protocoles peuvent être proposés (20). Le protocole le plus couramment utilisé à l'heure actuelle est de deux injections de 1 gramme à 2 semaines d'intervalle. Il semble préférable de débiter le traitement une fois la rémission obtenue par la corticothérapie. Une étude pédiatrique, contrôlée, randomisée contre placebo, menée chez 48 enfants (rechuteurs fréquents ou corticodépendants) a montré qu'un traitement par 4 injections hebdomadaires de Rituximab permettait comparativement au placebo de réduire significativement la fréquence des rechutes (21). Une autre étude comprenant 10 enfants et 20 adultes et qui consistait en deux injections de Rituximab semble retrouver des résultats similaires. Des rechutes

peuvent survenir à distance de l'administration du Rituximab chez les patients ayant initialement répondu. Une seconde cure peut alors être envisagée (22). Le monitoring des sous-populations lymphocytaires après administration de Rituximab n'a pas permis de montrer une valeur seuil de CD19 ou CD20 associée à un risque de rechute mais une étude pédiatrique suggère que la reconstitution précoce de la population des Lymphocytes B mémoires « switchés » pourrait être associée au risque de rechute (23). La répétition systématique (tous les 6 mois à 1 an) des perfusions d'anti-CD20 pour éviter le risque de rechute doit idéalement être discutée en RCP nationale ou auprès d'un centre expert.

- Même si des études doivent confirmer cette hypothèse, la recherche d'anticorps anti-rituximab pourrait s'avérer intéressant pour des patients ayant déjà reçu cette thérapie et ne répondant plus à ce traitement. Dans un tel cas après avis auprès d'un centre expert (RCP nationale SNI mensuelle) pourra se discuter l'administration d'une thérapie humanisée anti-CD20 (obinutuzumab).
- Le Cyclophosphamide : des études non contrôlées chez l'adulte ont montré un bénéfice du cyclophosphamide oral à la dose de 2 mg/kg/jour, chez les patients corticodépendants ou rechuteurs fréquents. Le cyclophosphamide peut être utilisé pour une durée de 8 semaines à 12 semaines, en association avec de faibles doses de corticoïdes ou en monothérapie pour les patients chez lesquels les corticoïdes sont contre-indiqués (12,13).

► Traitement des SNLGM cortico-résistants

La corticorésistance est définie classiquement par la persistance du syndrome néphrotique au traitement corticoïde à doses pleines (1mg/kg/jour) pendant 16 semaines. Cependant Cette durée très prolongée peut paraître excessive et faire courir un risque d'effets secondaires, pour « rattraper » un faible pourcentage de patients entre 8 et 16 semaines. Dans ces formes, l'utilisation de CNi en association avec de faibles doses de corticoïdes (5 à 10 mg/jour) peut être proposée.

Sous réserve d'une corticothérapie prolongée, le SNLGM est rarement cortico-résistant (moins de 10% des cas). La réalisation d'une nouvelle PBR à la recherche de lésions de HSF peut être proposée. Dans ces formes, l'utilisation de ciclosporine en association avec de faibles doses de corticoïdes (5 à 10 mg/jour) est proposée, mais en cas d'échec après 6 mois, le traitement par ciclosporine doit être interrompu. Les rares études non contrôlées rapportant un bénéfice du Rituximab en cas de SNLGM cortico-résistant ont été réalisées chez l'enfant, avec des résultats moins concluants que pour les SNLGM corticodépendants (24,25).

En parallèle, dès la constatation d'une corticorésistance, la recherche d'une anomalie génétique doit être réalisée, surtout chez un sujet jeune (< 50 ans) (contacter les centres de référence). Si celle-ci est avérée, il faut suspendre rapidement le traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur et envisager d'autres mesures thérapeutiques de néphroprotection (IEC, ARA2, autres mesures symptomatiques tels que les iSGLT2), de manière à freiner l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique.

La même attitude thérapeutique est recommandée en l'absence d'anomalie génétique (ou si celle-ci ne peut pas être recherchée pour des raisons matérielles).

L'utilisation de techniques d'aphérèse peut être discutée dans le SNLGM multi-résistant, certains patients atteignant la rémission grâce à ces traitements (26). L'absence d'études prospectives, randomisées et contrôlées ne permet pas de recommander ce traitement ni de proposer un schéma thérapeutique optimal. Un avis auprès d'un centre expert est nécessaire avant de débiter ce type de traitement.

Mise au point concernant l'AMM des thérapies pouvant être utilisées au cours du SNLGM de l'adulte (commission de transparence HAS)

Parmi les thérapies pouvant être utilisées au cours du SNLGM de l'adulte, les seules ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication sont :

- Les Corticoïdes
- Le Cyclophosphamide (Endoxan®)
- La Ciclosporine (Neoral®)

D'autres médicaments sont parfois utilisés dans le traitement du SNLGM de l'adulte mais n'ont pas fait l'objet d'une AMM dans cette indication :

- Le Tacrolimus (Prograf®, Advagraf®, Envarsus®)
- Le Mycophenolate Mofetil (Cellcept®, Myfortic®)
- Le Rituximab (Mabthera®), l'obinutuzumab (Gazyvaro®)

3.9 Hyalinose segmentaire et focale primitive (HSF)

Un traitement curatif doit être envisagé en cas de HSF primitive c'est-à-dire après avoir éliminé une HSF secondaire (**Annexe 2**). Les patients avec une HSF secondaire doivent bénéficier d'un traitement néphroprotecteur en association lorsque cela est possible avec le traitement de la maladie causale. La distinction entre HSF primitive et secondaire peut s'avérer être délicate et il est actuellement admis que les HSF primitives ont le plus souvent un début brutal, et sont caractérisées par un Syndrome Néphrotique intense. Lorsqu'elle est réalisée, mais ce n'est pas le cas de manière systématique en France, l'étude en microscopie électronique met classiquement en évidence un effacement diffus des pieds des podocytes en cas d'HSF primitive et un effacement plus segmentaire en cas d'HSF secondaire (même si cette constatation n'est pas toujours la règle) (27).

Les facteurs pronostiques influençant la réponse au traitement doivent être évalués, et orientent la décision thérapeutique.

Ainsi, les patients ayant une protéinurie non néphrotique ont un bon pronostic (moins de 15% progressent vers l'insuffisance rénale chronique terminale en 10 ans) alors que les patients avec un syndrome néphrotique sont plus à risque de progression vers l'IRC terminale (plus de 50% des patients en 5 à 10 ans) (28).

Les autres facteurs pronostiques sont :

- La fonction rénale à la prise en charge ;
- Plus de 20% de fibrose interstitielle sur la biopsie rénale ;
- Le sous-type histologique selon la classification de Columbia avec une meilleure sensibilité à la corticothérapie pour les HSF de type « Tip lesion » que pour les HSF de type « collapsing glomerulopathy ». Cependant, la corticothérapie reste le traitement de première intention quel que soit le type de variant selon la classification de Columbia (29,30);
- La réponse à la corticothérapie : l'obtention d'une rémission même partielle améliore la survie rénale (75% de survie rénale à 15 ans pour les patients en RP) (31). Cette étude suggère donc que dans certains cas il est nécessaire de se contenter d'une rémission partielle plutôt que d'envisager l'association de plusieurs immunosuppresseurs pour obtenir une rémission complète. Par ailleurs une étude récente a redéfini la rémission partielle au cours des HSF comme étant l'association d'une baisse de la protéinurie de 40% et une valeur < à 1,5g/g (32).

► Traitement de première intention

La corticothérapie est le traitement de première intention. Selon les études, une rémission est obtenue dans 47 à 66% des cas (RC dans 32 à 47% des cas et RP dans 19 à 29% des cas) (28). Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle d'études contrôlées randomisées ayant évalué le schéma optimal (dose et durée) de la corticothérapie. Plusieurs études ont montré que l'obtention d'une rémission était corrélée à la durée du traitement et survenait le plus souvent après 3 à 4 mois de corticothérapie (33). En conséquence, sur la base des données disponibles et de l'avis d'experts, le schéma thérapeutique recommandé est le suivant :

► Traitement initial

- Corticothérapie (Prednisone) à la dose de 1mg/kg/jour sans dépasser 80 mg pendant une durée maximale de 16 semaines (4,28,34).

► Poursuite du traitement

- Si la rémission complète est obtenue, une décroissance progressive des doses sur 6 mois devra être réalisée.
- En cas de rémission partielle, une diminution lentement progressive sur 6 mois, doit être effectuée.
- Les patients dont le syndrome néphrotique persiste après 16 semaines de corticothérapie doivent être considérés en échec de traitement (corticorésistance) et la corticothérapie doit être interrompue. Dans ce cas avant de débiter un traitement de seconde ligne il est nécessaire de se poser la question d'une cause secondaire à l'origine de l'HSF. Si le diagnostic d'HSF primitive est retenu, en parallèle à l'instauration d'un traitement de seconde ligne, il est recommandé de discuter la réalisation d'une étude génétique auprès d'un centre spécialisé (panel des gènes impliqués dans les SN corticorésistants ou séquençage de l'exome) pour ne pas méconnaître une cause génétique résistante à tout traitement immunosuppresseur.

Remarques

L'intérêt d'une corticothérapie orale à la posologie de 2 mg/kg/jour 1 jour sur 2 (sans dépasser 120mg/jour) n'est pas clairement établi et ne semble pas permettre de meilleurs résultats que la corticothérapie quotidienne (28)

En cas de contre indication aux corticoïdes ou à une corticothérapie à fortes doses :

- Chez ces patients le traitement repose en première intention sur les anti-calcineurines, selon les mêmes modalités que dans le SNLGM. Ce traitement devra néanmoins être évité chez les patients présentant une altération significative de la fonction rénale (35,36).
- Le MMF (2 g/jour), administré pendant 6 mois en association avec de plus faibles doses de corticoïdes (0,5 mg/kg/jour), a permis d'obtenir des résultats encourageants dans une étude avec un faible effectif de patients (17 patients dans chaque groupe) (37).

► Traitement des rechutes et HSF corticodépendantes

- La rechute de la HSF chez l'adulte survient chez 25 à 36% des patients en RC et chez plus de 50% des patients en RP (28).
- Chez les patients initialement corticosensibles présentant une rechute de syndrome néphrotique, une seconde cure de corticoïdes peut être envisagée.
- En cas de rechutes fréquentes, un traitement par ciclosporine (ou tacrolimus) doit être envisagé en première intention associée à une faible dose de corticoïdes pour une durée d'au moins 12 mois (28,34). L'utilisation d'anti-calcineurine est déconseillée en cas d'altération significative de la fonction rénale.
- Un traitement par cyclophosphamide 2,5 mg/kg/jour par voie orale pendant 2 mois est une alternative au traitement par anti-calcineurine avec un taux de rémission identique et peut être une incidence des rechutes moins élevée (12).
- Les résultats publiés concernant l'utilisation du Rituximab dans le traitement des HSF corticodépendantes de l'adulte ne sont pas en faveur de son utilisation dans cette indication. Néanmoins une amélioration a tout de même été mise en évidence pour un nombre restreint de patients (études rétrospectives sur des faibles effectifs de patients). Le groupe d'expert admet que son utilisation peut exceptionnellement être justifiée dans cette indication mais les données actuelles ne permettent pas de définir le schéma posologique optimal (20,38).

► HSF corticorésistantes

Ce groupe de patients constitue une population à haut risque d'évolution vers l'IRC terminale. Le traitement de première intention repose sur les anti-calcineurines (ciclosporine, tacrolimus) associé à de faibles doses de corticoïdes (0,15 mg/kg/jour au maximum 15 mg/jour) (4).

Le traitement doit être poursuivi pour une durée d'au moins 6 mois après obtention d'une rémission complète ou partielle (en diminuant les doses de ciclosporine ou de tacrolimus). L'absence de réponse à 6 mois de traitement doit conduire à l'arrêt des anti-calcineurines. Dans tous les cas, il est recommandé d'éviter l'utilisation de ciclosporine à plus de 5 mg/kg/jour, les risques de néphrotoxicité étant alors majorés. Compte tenu du nombre de rechutes important à l'arrêt de la ciclosporine (60% des patients après 78 semaines), certains patients nécessitent un traitement prolongé (parfois plusieurs années) par ciclosporine (39). Un contrôle de la biopsie rénale à la recherche de signes histologiques de toxicité de la ciclosporine peut être proposé en cas de traitement prolongé.

L'utilisation de tacrolimus dans des formes résistantes aux corticoïdes et à la ciclosporine a permis d'obtenir dans une étude des rémissions complètes ou partielles (40,41). Toutefois, il n'y a pas eu de grand essai contrôlé avec ce médicament.

Les études portant sur les agents cytotoxiques (cyclophosphamide, chlorambucil) ne permettent pas de retenir leur utilisation dans cette indication.

La prescription du mycophénolate mofetil (MMF) à la dose de 2 g/jour pour une durée de 6 mois pourra être discutée. Avec ce schéma thérapeutique, une étude non contrôlée non randomisée a permis l'obtention d'une rémission dans 54% des cas (42). La dose pourra être adaptée aux données pharmacocinétiques (AUC cible proposé de 40 mg.h/l).

Les résultats publiés concernant l'utilisation du Rituximab dans le traitement des HSF corticorésistantes de l'adulte ne sont pas en faveur de son utilisation dans cette indication (38,43,44,45). Néanmoins une amélioration a tout de même été mise en évidence pour un nombre restreint de patients (études rétrospectives sur des faibles effectifs de patients). Le groupe d'expert admet que son efficacité peut être testée dans cette indication mais les données actuelles ne permettent pas de définir le schéma posologique optimal.

L'utilisation de techniques d'aphérese peut être envisagée dans l'HSF multirésistante, certains patients atteignant la rémission grâce à ces traitements (26). L'absence d'étude prospectives, randomisées et contrôlées ne permet pas de recommander ce traitement ni de proposer un schéma thérapeutique optimal. Un avis auprès d'un centre expert semble nécessaire avant de débiter ce type de traitement

► Molécules en cours d'évaluation

D'autres molécules sont en cours d'évaluation dans le traitement des HSF. Leur utilisation (hors AMM) doit être réservée aux patients réfractaires à toutes thérapeutiques et discutée avec le Centre de Référence SNI (45). Parmi les molécules en cours de développement, le sparsentan (association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'un inhibiteur du récepteur de type A de l'endothéline) a montré une réduction significativement supérieure de la protéinurie et un nombre de patients plus important atteignant une rémission partielle en comparaison à l'irbesartan pleine dose (étude DUET de phase 2 (46) et données intermédiaires non publiées à ce jour (étude DUPLEX phase 3).

Des données suggèrent que le VX-147 une molécule inhibant l'Apolipoprotéine L1 pourrait réduire le débit de protéinurie de 47,6% en moyenne chez des patients avec une HSF associée à un polymorphisme APOL1 à risque (homozygote G1/G1, homozygote G2/G2, hétérozygote composite G1/G2) chez des patients afro-antillais (47). Compte tenu de ces données préliminaires encourageantes des études à plus grandes échelles sont attendues.

Mise au point concernant l'AMM des thérapies pouvant être utilisées au cours de la HSF de l'adulte (commission de transparence HAS)

Parmi les thérapies pouvant être utilisées au cours de la HSF de l'adulte, les seules ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication sont :

- Les Corticoïdes
- Le Cyclophosphamide (Endoxan®)
- La Ciclosporine (Neoral®)

D'autres médicaments sont parfois utilisés dans le traitement de la HSF de l'adulte mais n'ont pas fait l'objet d'une AMM dans cette indication :

- Le Tacrolimus (Prograf®, Advagraf®, , Envarsus®)
- Le Mycophenolate Mofetil (Cellcept®, Myfortic®)
- Le Rituximab (Mabthera®), l'obinutuzumab (Gazyvaro®)

3.10 Récidive du SNI après transplantation rénale

Le risque de récurrence est globalement estimé à 30 - 50% des patients pour les « HSF » idiopathiques (48,49). La corticorésistance secondaire serait un facteur prédictif de récurrence après transplantation rénale.

En cas de HSF secondaires, le risque de récurrence est nul. Les formes familiales ou génétiques ne récidivent habituellement pas après transplantation (51,52). La récurrence du SNI est définie par l'apparition d'une protéinurie importante (> 3 g/24h) et l'absence d'autres causes de lésions rénales sur la biopsie du greffon. Les lésions histologiques débutent habituellement par une LGM puis évoluent vers la HSF dans un délai variable. Le délai entre la transplantation et l'apparition des premiers signes d'atteinte glomérulaire est important à prendre en compte car dans la majorité des cas la récurrence est immédiate, dès le ou les premiers jours post-opératoires ou de reprise de fonction du greffon, avec une protéinurie de rang néphrotique et souvent une dégradation rapide de la fonction du greffon (55). Le diagnostic de récurrence va être évident en cas de syndrome néphrotique d'apparition précoce mais plus difficile en cas d'apparition tardive (> 3-6 mois) car de nombreuses autres agressions du greffon rénal peuvent être associées à une protéinurie et même à des lésions histologiques de HSF. Parmi les facteurs de risques identifiés de récurrence de SNI, le plus prédictif est l'échec d'une première transplantation en rapport déjà avec une récurrence. Le risque dans cette situation est

proche de 100% lors de la seconde greffe. On retrouve également le jeune âge au diagnostic initial (< 6 ans), la présence d'une prolifération mésangiale sur la biopsie des reins natifs, la rapidité de la dégradation de la fonction rénale nécessitant une dialyse en moins de trois ans, les sujets de race blanche mais aussi l'intensité de la protéinurie lors du diagnostic de la néphropathie initiale.

► Traitement des récurrences

Le traitement de la récurrence est d'autant plus efficace qu'il est débuté précocement, avant que ne surviennent les lésions de hyalinose segmentaire et focale. Il combine un traitement symptomatique (du syndrome néphrotique) et un traitement « spécifique » visant à éliminer le facteur de perméabilité glomérulaire impliqué dans la récurrence de la maladie.

Les traitements spécifiques

Les traitements spécifiques associent 2 étapes : une première étape au cours de laquelle l'objectif est de réduire rapidement le taux circulant du facteur de perméabilité glomérulaire et une seconde étape qui consiste à en réduire la re-synthèse en modulant le système immunitaire.

1) Plasmaphèreses et Immunoabsorption :

La plasmaphérese permet d'échanger une masse et demie de plasma (substituée par de l'albumine à 5% +/- PFC). Elle est réalisée initialement un jour sur deux puis progressivement espacée. La seconde stratégie consiste à utiliser les propriétés du facteur de perméabilité glomérulaire à se fixer sur des colonnes d'immunoabsorption de protéine A. Comme la plasmaphérese, l'immunoabsorption sur colonne de protéine A permet d'obtenir une réduction de la protéinurie (54).

Ces deux stratégies n'ont le plus souvent qu'un effet transitoire. Ces deux traitements entraînant une diminution du taux d'immunoglobulines, un apport substitutif d'immunoglobulines est le plus souvent nécessaire.

2) Les traitements Immunosuppresseurs :

Contrairement au syndrome néphrotique idiopathique survenant chez les malades non transplantés, les immunosuppresseurs sont déjà utilisés chez les patients transplantés pour la prévention du rejet de greffe.

a. Les glucocorticoïdes :

Les corticoïdes peuvent être utilisés pour les récurrences de SNI.

b. Les inhibiteurs des calcineurines :

La posologie initiale de ciclosporine est de 3 à 5 mg/kg/jour avec pour objectif des concentrations résiduelles plutôt élevées selon la fonction rénale. Le traitement intra-veineux initial pendant une période de 15 jours de ciclosporine A conjointement avec des échanges plasmatiques semble associé à une meilleure réponse initiale (55). Le tacrolimus peut être utilisé, à une posologie initiale de 0,1 à 0,2 mg/kg/j avec pour objectif des concentrations résiduelles plutôt élevées selon la fonction rénale. Les taux résiduels doivent être naturellement adaptés à l'évolution de la fonction rénale sous ces fortes doses d'anti-calcineurines

c. L'acide mycophénolique (MMF) :

Le traitement par MMF est maintenu, en association au traitement par inhibiteurs de la calcineurine.

d. Les agents alkylants : le cyclophosphamide :

Leur utilisation n'est pas conseillée lors des récurrences de syndrome néphrotique idiopathique.

e. Inhibiteurs des mTOR :

L'utilisation des mTOR n'est pas recommandée. Ce traitement altère les voies de signalisation podocytaire et induit des lésions glomérulaires de type hyalinose segmentaire et focale (56).

f. Place du Rituximab :

Des résultats suggèrent que le Rituximab pourrait être utilisé comme traitement des récurrences (57,58). Une étude multicentrique française publiée en 2021 suggère que l'ajout du Rituximab pourrait s'avérer efficace en cas d'échec au traitement conventionnel ou pour réduire le risque de dépendance aux échanges plasmatiques (59). Son utilisation pourrait éventuellement être proposée en cas de 2^{ème} transplantation pour prévenir une nouvelle récurrence (60,61) mais une étude française en cours de publication est en défaveur de cette hypothèse.

4 Suivi

La surveillance clinique et paraclinique, la rythmicité, l'organisation du suivi entre néphrologue et médecin généraliste, dépendent du profil évolutif du syndrome néphrotique idiopathique très variable d'un patient à l'autre. Le suivi dépend également des pathologies associées et des risques iatrogènes à moyen et long terme.

4.1 Objectifs

- S'assurer que le patient et son entourage ont bien compris les mesures hygiéno-diététiques, le but du traitement et l'importance de sa durée;
- S'assurer de l'observance au traitement ;
- Vérifier la tolérance au traitement ;
- Surveiller la survenue des rechutes ;
- Dépister la survenue des complications du syndrome néphrotique ;
- Assurer la continuité des soins enfants-adultes. Avant le passage de l'adolescent vers un service adulte, il est souhaitable qu'une consultation de transition puisse être organisée en présence du néphrologue pédiatre ayant pris en charge l'enfant et le néphrologue adulte qui devrait dorénavant poursuivre cette prise en charge ;
- Préserver le maintien de la qualité de vie et de l'intégration socioprofessionnelle.

4.2 Professionnels impliqués

- Le suivi du patient atteint du syndrome néphrotique est du domaine du médecin traitant et/ou du néphrologue.
- A distance du traitement initial, une consultation annuelle du néphrologue est recommandée (qui pourra être espacée selon l'évolution et notamment en l'absence de récurrence) plus précocément dans le cas de corticorésistance ou de survenue de rechute ou de complications.

4.3 Examens de suivi

- Surveillance clinique : évolution de la courbe pondérale, de la tension artérielle, de l'état de surcharge hydrosodée (Oedèmes périphériques, etc.) et des complications (complications de la corticothérapie, thromboses, etc.).
- Surveillance régulière des urines par bandelettes par le patient et/ou le laboratoire : pendant la poussée 2 à 3 fois par semaine, et ensuite une fois par semaine pendant toute la durée du traitement.
- En cas de protéinurie persistante, surveillance biologique (au moins tous les 3 mois) : créatininémie, ionogramme sanguin, albuminémie, bilan lipidique, rapport protéines/créatinine urinaire, protéinurie des 24h, créatininurie, ECBU.
- En l'absence de protéinurie à la bandelette urinaire, et en l'absence de circonstances particulières (surveillance de traitements médicamenteux, ou complications), les examens biologiques sanguins ou autres actes techniques ne sont pas justifiés.

5 Complications

5.1 Complications spécifiques

► Complications thrombo-emboliques

Les complications thrombotiques ont une incidence accrue au cours du syndrome néphrotique. Elles peuvent survenir à tout moment et toucher n'importe quel territoire veineux ou artériel. Les thromboses artérielles surviennent souvent à l'installation du syndrome néphrotique. Les thromboses veineuses sont les plus fréquentes et peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire. Deux variétés singulières de thrombose veineuse peuvent survenir : la thrombose d'un sinus cérébral (céphalées, troubles visuels, convulsion, coma), à identifier par l'IRM ; la thrombose d'une ou des deux veines rénales, assez fréquente, au cours de la glomérulonéphrite extra-membraneuse (cf PNDS dédié), est identifiée par doppler, ou TDM avec injection de produit de contraste.

Traitement curatif

Le traitement curatif d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire se fait selon les modalités habituelles (héparine ou héparine de bas poids moléculaire en l'absence d'insuffisance rénale avec un objectif d'activité anti-Xa entre 0,3 et 0,6, et anti-vitamine K avec un objectif d'INR entre 2-3). Ce traitement doit être prolongé aussi longtemps que le syndrome néphrotique persiste, et repris en cas de rechute après rémission. L'équilibration du traitement par anti-vitamine K peut être difficile en raison de la liaison altérée de l'AVK à l'albumine. Le traitement curatif d'une thrombose artérielle requiert une embolectomie ou un traitement par héparine plus ou moins associée à de l'aspirine.

Traitement préventif

(cf. 3.6 Traitement symptomatique, traitement anticoagulant).

► Insuffisance rénale aiguë

Elle est rare et s'observe plus souvent dans le SNLGM et est habituellement réversible. Le traitement est symptomatique et requiert parfois transitoirement des séances de dialyse.

► Infections

La susceptibilité aux infections bactériennes résulte d'une diminution de l'immunité cellulaire et humorale qui fait partie intégrante de la pathogénie de la maladie. Cette susceptibilité peut être exacerbée par les traitements immunosuppresseurs ainsi que par la persistance d'une fuite massive de protéines dans les formes cortico-résistantes.

Il faudra rechercher un foyer infectieux avant la mise en route des corticoïdes et des immunosuppresseurs. La survenue d'une varicelle requiert un traitement immédiat associant des gammaglobulines spécifiques et de l'aciclovir si la maladie se déclare cliniquement. Il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle en faveur ou non d'une antibioprophylaxie sous corticoïdes par triméthoprime-sulfaméthoxazole du fait de la faible incidence de pneumocystose dans le syndrome néphrotique idiopathique (à discuter au cas par cas).

► Hyperlipidémies

L'hyperlipidémie représente un facteur de risque important de maladies cardio-vasculaires. Ce risque est faible dans les formes cortico-sensibles qui ne rechutent pas (il n'est donc pas nécessaire de prescrire systématiquement un traitement hypolipémiant durant les quelques semaines où le patient est néphrotique), mais il est accru dans les formes avec des rechutes fréquentes qui requièrent un traitement prolongé par les corticoïdes. Chez l'adulte, ce risque s'ajoute aux facteurs de risque potentiels liés aux habitudes alimentaires et à la sédentarité. En raison des effets de la dyslipidémie sur le risque cardio-vasculaire et peut-être sur la progression de la maladie rénale, il est recommandé d'introduire un traitement par statines ou autre classe d'hypolipémiants. En cas de prise concomitante de ciclosporine, il faudra surveiller l'apparition de myalgies et doser régulièrement le taux de Créatine phosphokinase (une fois par mois en début de traitement). Une augmentation significative des CPK nécessite un arrêt momentané et l'introduction à distance d'une autre classe thérapeutique. Le risque de rhabdomyolyse paraît plus fréquent avec certaines statines. Il faudrait également contrôler le taux résiduel sanguin de ciclosporine (une fois par mois en début de traitement) qui peut augmenter en présence de statines et nécessiter un ajustement.

5.2 Complications liées aux traitements

Les principales complications liées au traitement sont présentées en **Annexe 3**. Toutefois il n'est pas envisageable de pouvoir répertorier dans ce PNDS l'ensemble de celles-ci ainsi que leurs modalités de prise en charge (prévention, traitement, suivi). L'exonération du ticket modérateur est cependant justifiée pour chacune d'elles.

Annexe 1. Références bibliographiques

1. Van Meerhaeghe T, Cez A, Dahan K, Esteve E, Elalamy I, Boffa JJ, et al. Apixaban Prophylactic Anticoagulation in Patients with Nephrotic Syndrome. *TH Open*. oct 2022;6(4):e299-303.
2. Wheeler DC, Jongs N, Stefansson BV, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrol Dial Transplant*. 22 août 2022;37(9):1647-56.
3. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol*. avr 2013;24(5):702-11.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. oct 2021;100(4S):S1-276.
5. Rémy P, Audard V, Natella PA, Pelle G, Dussol B, Leray-Moragues H, et al. An open-label randomized controlled trial of low-dose corticosteroid plus enteric-coated mycophenolate sodium versus standard corticosteroid treatment for minimal change nephrotic syndrome in adults (MSN Study). *Kidney Int*. déc 2018;94(6):1217-26.
6. Medjeral-Thomas NR, Lawrence C, Condon M, Sood B, Warwicker P, Brown H, et al. Randomized, Controlled Trial of Tacrolimus and Prednisolone Monotherapy for Adults with De Novo Minimal Change Disease: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 févr 2020;15(2):209-18.
7. Chin HJ, Chae DW, Kim YC, An WS, Ihm C, Jin DC, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Tacrolimus and Low-Dose Corticosteroid with High-Dose Corticosteroid for Minimal Change Nephrotic Syndrome in Adults. *J Am Soc Nephrol*. janv 2021;32(1):199-210.
8. Shinzawa M, Yamamoto R, Nagasawa Y, Oseto S, Mori D, Tomida K, et al. Comparison of methylprednisolone plus prednisolone with prednisolone alone as initial treatment in adult-onset minimal change disease: a retrospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 6 juin 2014;9(6):1040-8.
9. Fukudome K, Fujimoto S, Sato Y, Kitamura K. Comparison of the effects of intravenous methylprednisolone pulse versus oral prednisolone therapies on the first attack of minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrology (Carlton)*. mars 2012;17(3):263-8.
10. Li X, Liu Z, Wang L, Wang R, Ding G, Shi W, et al. Tacrolimus Monotherapy after Intravenous Methylprednisolone in Adults with Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. avr 2017;28(4):1286-95.
11. Fenoglio R, Sciascia S, Beltrame G, Mesiano P, Ferro M, Quattrocchio G, et al. Rituximab as a front-line therapy for adult-onset minimal change disease with nephrotic syndrome. *Oncotarget*. 22 juin 2018;9(48):28799-804.
12. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(12):1326-32.
13. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. mai 2007;2(3):445-53.
14. Li X, Li H, Chen J, He Q, Lv R, Lin W, et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. juin 2008;23(6):1919-25.
15. Sandoval D, Poveda R, Draibe J, Pérez-Oller L, Díaz M, Ballarín J, et al. Efficacy of mycophenolate treatment in adults with steroid-dependent/frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Kidney J*. oct 2017;10(5):632-8.
16. Munyentwali H, Bouachi K, Audard V, Remy P, Lang P, Mojaat R, et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int*. mars 2013;83(3):511-6.
17. Ruggenenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasà M, et al. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. avr 2014;25(4):850-63.
18. Takei T, Itabashi M, Moriyama T, Kojima C, Shiohira S, Shimizu A, et al. Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant*. mai 2013;28(5):1225-32.
19. Guitard J, Hebrat AL, Fakhouri F, Joly D, Daugas E, Rivalan J, et al. Rituximab for minimal-change nephrotic syndrome in adulthood: predictive factors for response, long-term outcomes and tolerance. *Nephrol Dial Transplant*. nov 2014;29(11):2084-91.
20. Gauckler P, Shin JI, Alberici F, Audard V, Bruchfeld A, Busch M, et al. Rituximab in adult minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis - What is known and what is still unknown? *Autoimmun Rev*. nov 2020;19(11):102671.
21. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 4 oct 2014;384(9950):1273-81.
22. Bruchfeld A, Benedek S, Hilderman M, Medin C, Snaedal-Jonsdottir S, Korkeila M. Rituximab for minimal change disease in adults: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant*. avr 2014;29(4):851-6.
23. Colucci M, Carsetti R, Cascioli S, Casiraghi F, Perna A, Ravà L, et al. B Cell Reconstitution after Rituximab Treatment in Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. juin 2016;27(6):1811-22.
24. Kamei K, Okada M, Sato M, Fujimaru T, Ogura M, Nakayama M, et al. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. juill 2014;29(7):1181-7.
25. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol*. déc 2010;5(12):2207-12.
26. Moret L, Ganea A, Dao M, Hummel A, Knebelman B, Subra JF, et al. Apheresis in Adult With Refractory Idiopathic Nephrotic Syndrome on Native Kidneys. *Kidney Int Rep*. août 2021;6(8):2134-43.
27. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol*. mars 2018;29(3):759-74.
28. Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. *J Am Soc Nephrol*. nov 2012;23(11):1769-76.
29. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int*. mars 2006;69(5):920-6.
30. Deegens JKJ, Steenbergen EJ, Borm GF, Wetzels JFM. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population--epidemiology and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. janv 2008;23(1):186-92.
31. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Focal and

- segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol.* avr 2005;16(4):1061-8.
32. Troost JP, Trachtman H, Nachman PH, Kretzler M, Spino C, Komers R, et al. An Outcomes-Based Definition of Proteinuria Remission in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 mars 2018;13(3):414-21.
 33. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis.* oct 1999;34(4):618-25.
 34. 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):840-56.
 35. Goumenos DS, Tsagalis G, El Nahas AM, Shortland JR, Davlouros P, Vlachojannis JG, et al. Immunosuppressive treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a five-year follow-up study. *Nephron Clin Pract.* 2006;104(2):c75-82.
 36. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, Cairns TDH, Griffith M, McLean AG, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant.* déc 2004;19(12):3062-7.
 37. Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rathi M, Kohli HS, Gupta KL, Joshi K, et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant.* juin 2008;23(6):1926-30.
 38. Sinha A, Bagga A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome: implications for patients' management. *Nat Rev Nephrol.* mars 2013;9(3):154-69.
 39. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* déc 1999;56(6):2220-6.
 40. Segarra A, Vila J, Pou L, Majó J, Arbós A, Quiles T, et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* avr 2002;17(4):655-62.
 41. Ramachandran R, Kumar V, Rathi M, Nada R, Jha V, Gupta KL, et al. Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience. *Nephrol Dial Transplant.* oct 2014;29(10):1918-24.
 42. Segarra A, Amoedo ML, Martinez Garcia JM, Pons S, Praga M, Garcia EI, et al. Efficacy and safety of « rescue therapy » with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis--a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant.* mai 2007;22(5):1351-60.
 43. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, González E, Alexandru S, Delgado R, Ramos N, et al. Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* août 2009;4(8):1317-23.
 44. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, Radin M, et al. High-Dose Rituximab Ineffective for Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Long-Term Observation Study. *Am J Nephrol.* 2017;46(2):108-13.
 45. De Vriese AS, Wetzels JF, Glasscock RJ, Sethi S, Fervenza FC. Therapeutic trials in adult FSGS: lessons learned and the road forward. *Nat Rev Nephrol.* sept 2021;17(9):619-30.
 46. Trachtman H, Nelson P, Adler S, Campbell KN, Chaudhuri A, Derebail VK, et al. DUET: A Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sparsentan in Patients with FSGS. *J Am Soc Nephrol.* nov 2018;29(11):2745-54.
 47. Egbuna O, Zimmerman B, Manos G, Fortier A, Chirieac MC, Dakin LA, et al. Inaxaplin for Proteinuric Kidney Disease in Persons with Two APOL1 Variants. *N Engl J Med.* 16 mars 2023;388(11):969-79.
 48. Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* janv 2010;25(1):25-31.
 49. Uffing A, Pérez-Sáez MJ, Mazzali M, Manfro RC, Bauer AC, de Sottomaior Drumond F, et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 févr 2020;15(2):247-56.
 50. Ding WY, Koziell A, McCarthy HJ, Bierzynska A, Bhagavatula MK, Dudley JA, et al. Initial steroid sensitivity in children with steroid-resistant nephrotic syndrome predicts post-transplant recurrence. *J Am Soc Nephrol.* juin 2014;25(6):1342-8.
 51. Jungraithmayr TC, Hofer K, Cochat P, Chernin G, Cortina G, Fargue S, et al. Screening for NPHS2 mutations may help predict FSGS recurrence after transplantation. *J Am Soc Nephrol.* mars 2011;22(3):579-85.
 52. Brown EJ, Pollak MR, Barua M. Genetic testing for nephrotic syndrome and FSGS in the era of next-generation sequencing. *Kidney Int.* mai 2014;85(5):1030-8.
 53. Canaud G, Delville M, Legendre C. Recurrence of Focal and Segmental Glomerulosclerosis After Transplantation. *Transplantation.* févr 2016;100(2):284-7.
 54. Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med.* 6 janv 1994;330(1):7-14.
 55. Canaud G, Zuber J, Sberro R, Royale V, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant.* mai 2009;9(5):1081-6.
 56. Letavernier E, Bruneval P, Mandet C, Duong Van Huyen JP, Péraldi MN, Helal I, et al. High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis de novo. *Clin J Am Soc Nephrol.* mars 2007;2(2):326-33.
 57. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med.* 4 mai 2006;354(18):1961-3.
 58. Dello Strologo L, Guzzo I, Laurenzi C, Vivarelli M, Parodi A, Barbano G, et al. Use of rituximab in focal glomerulosclerosis relapses after renal transplantation. *Transplantation.* 15 août 2009;88(3):417-20.
 59. Lanaret C, Anglicheau D, Audard V, Büchler M, Caillard S, Couzi L, et al. Rituximab for recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: Results of a nationwide study. *Am J Transplant.* sept 2021;21(9):3021-33.
 60. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med.* 1 juin 2011;3(85):85ra46.
 61. Audard V, Kamar N, Sahali D, Cardeau-Desangles I, Homs S, Remy P, et al. Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transpl Int.* mai 2012;25(5):e62-66.

Annexe 2. Causes secondaires de LGM et HSF

LGM secondaires

- Médicaments
 - AINS
 - Interféron
 - Rifampicine
 - Lithium
- Hémopathies
 - Maladie de Hodgkin
 - Lymphomes non hodgkiniens (rare)

Hyalinoses segmentaires et focales secondaires

- Principales causes génétiques : résumées dans le tableau ci-dessous (peuvent évoluer selon l'actualisation des connaissances)

Fonction du gène	Gène
Protéine du diaphragme de fente	NPHS1, NPHS2, CD2Ap, TRPC6, FAp1
Liaison à l'actine	PLCE1, ACTN4, MYO1E, MYH9, INF2, ANLN, AVIL
Régulation de l'actine	ARHGDI1, ARHGAP24, KANK1, KANK2, KANK4, MAGI2, DLC1, ITSN1, ITSN2, DAAM2
Facteurs de transcription nucléaire	LMX1B, WT1, SMARCA1, NFX5
Protéines du complexe du pore nucléaire	NUP93, NUP85, NUP107, NUP133, NUP160, NUP205, XPO5
Protéines mitochondriales	COQ2, COQ6, COQ8B, PDSS2, MTTL1
Complexe KEOPS	OSGEP, TP53RK, TPPKB, LAGE3
Protéines lysosomales	SCARB2
Protéines d'adhésion	ITGA3, ITGB4, LAMB2
Protéines de la membrane basale glomérulaire	COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, LAMA5
Autres	SGPL1, CUBN, PTPRO, WDR73, EMP2, DGKE, ALG1

- Réduction néphronique : oligoméganéphronie, dysplasie, hypo ou aplasie rénale, reflux vesico-urétéral, néphrectomie, évolution de toute maladie rénale chronique
- Infections virales : VIH, parvovirus B19, COVID-19
- Infections parasitaires : paludisme
- Toxiques : pamidronate, interférons, lithium, anabolisants, héroïne
- Situations responsables d'hyperfiltration glomérulaire : Obésité, diabète, drépanocytose, cardiopathies cyanogènes, glycogénose etc.
- Lésions non spécifiques de néphropathies glomérulaires (ex : IgA)

Annexe 3. Complications liées aux traitements

Complications liées à la corticothérapie

- Nécrose aseptique des têtes fémorales,
- Ostéoporose,
- Diabète,
- Psychose, dépression,
- Infection,
- Myopathie.
- Cataracte

Complications liées au cyclophosphamide (cf. PNDS Vasculite)

- Leucopénie réversible à l'arrêt du traitement,
- Cystite hémorragique,
- Gonado-toxicité : l'utilisation du cyclophosphamide (Endoxan) chez l'adolescent ou l'adulte jeune devrait faire discuter l'éventualité d'un spermogramme avant traitement et en fonction des résultats juger de l'opportunité d'une cryopreservation du sperme
- Néoplasie (risque potentiel pour une dose cumulative totale au dessus de 200 mg/kg).
- Chez la femme, le traitement par cyclophosphamide (Endoxan) pourrait être envisagé, en dernière intention, après échec de la ciclosporine et du mycophénolate mophetil (MMF).
- Chez la femme, en cas d'utilisation du cyclophosphamide, une contraception efficace est nécessaire, mettant les ovaires au repos, avec en particulier le chloremadinone (1 cp/j en continu) ou les analogues de la LHRH (triptoréline-Décapeptyl®) (hors AMN). Il est souhaitable de réaliser une cryopréservation de sperme chez l'homme ou d'ovaire/ovocytes chez la femme en âge de procréer (ou d'embryons pour les couples) avant de débiter le traitement.

Complications liées à la ciclosporine

- Hypertrophie gingivale,
- Tremblement,
- Hypertrichose,
- Néphrotoxicité potentielle au delà de deux ans de traitement ininterrompu. L'apparition d'une insuffisance rénale impose l'arrêt de la ciclosporine. Cet arrêt peut être transitoire s'il survient dans un contexte d'insuffisance rénale fonctionnelle ou définitif s'il correspond à des lésions parenchymateuses

Complications liées au mycophénolate mofétil

- Diarrhées
- Infections opportunistes
- Malformations fœtales (en particulier de l'oreille) en cas de prise en cours de grossesse

Complications liées aux anti-CD20

- Fièvre et frissons, symptômes pseudo-grippaux. Réaction sévère pseudo-anaphylactique lors de la perfusion, généralement observée lors de la première perfusion (pendant la perfusion ou dans les 30 à 120 minutes de perfusion.
- Neutropénie tardive hypogammaglobulinémie infections

Annexe 4. Groupes d'experts du PNDS

Groupe de rédaction et de relecture (centres de référence, représentants des sociétés savantes)

Dr AUDARD Vincent, Néphrologue, Paris
Pr BENSMAN Albert, Néphrologue pédiatre, Paris
Pr CHAUVEAU Dominique, Néphrologue, Toulouse
Pr DANTAL Jacques, Néphrologie, Nantes
Pr DURRBACH Antoine, Néphrologie, Paris
Pr LANG Philippe, Néphrologie, Paris
Dr LESAVRE Philippe, Néphrologue, Paris
Pr NIAUDET Patrick, rédacteur, Néphrologue pédiatre, Paris
Dr PLAISIER Emmanuelle, Néphrologue, Paris
Pr RONCO Pierre, Néphrologue, Paris
Dr SAHALI Dil, Néphrologue, coordonnateur centre de référence labellisé, Paris
Pr TSIMARATOS Michel, co-rédacteur, néphrologue pédiatre, Marseille
D^r VANHILLE Philippe, Néphrologie, Valenciennes

Groupe de travail multidisciplinaire

D^r GASPARI François, CNAMTS
M. JUVIN Philippe, Association des Malades atteints de Syndrome Néphrotique (AMSN)
Dr LADRIERE Laurence, RSI
Dr LUSTMAN Matthieu, médecin généraliste, Montreuil
Dr MERCIER Sylvie, Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux (FNAIR)
Dr POUTIGNAT Nathalie, HAS
Dr SANTANA Pascale, médecin généraliste, Paris
Et les membres du groupe de rédaction

Annexe 5. Groupe d'experts actualisation du PNDS Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte septembre 2014

Centre de référence syndrome néphrotique idiopathique

Pr AUDARD Vincent, Néphrologue, Créteil Coordonnateur du PNDS

Dr DAHAN Karine, Néphrologue, Paris

Pr DANTAL Jacques, Néphrologue, Nantes

Pr DURRBACH Antoine, Néphrologue Kremlin Bicêtre

Dr HUMMEL Aurélie, Néphrologue Paris

Dr KOFMAN Tomek, néphrologue Créteil

Pr SAHALI Dil Néphrologue coordonnateur centre de référence SNI

Commission de néphrologie (Société de Néphrologie)

Pr BOFFA Jean-Jacques Néphrologue, Paris (président de la commission de néphrologie de la société de Néphrologie)

P^r CHAUVEAU Dominique, Néphrologue, Toulouse

Dr KARRAS Alexandre, Néphrologue Paris

Dr GUERROT Dominique, Néphrologue, Rouen

Dr JOURDE- CHICHE Noémie, Néphrologue, Marseille

Pr MOULIN Bruno (président de la société de Néphrologie)

Dr PROVOT François, Néphrologue Lille

Dr VUIBLET Vincent, Néphrologue Reims

Annexe 6. Groupe d'experts actualisation du PNDS Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte Septembre 2023

Centre de référence maladie rare (CRMR) syndrome néphrotique idiopathique

Pr AUDARD Vincent, Néphrologue, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Créteil Coordonnateur du PNDS et du CRMR

Pr BOFFA Jean Jacques, Néphrologue Hôpital Tenon, Paris

Pr ESNAULT Vincent, Néphrologue CHU de Nice, Nice

Pr KNEBELMANN Bertrand, Néphrologue, Hôpital Necker, Paris

Dr MOREL Antoine, Néphrologue Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Créteil

Pr RIGOTHIER Claire, Néphrologue, Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Pr SAHALI Dil Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Créteil

Pr SEITZ-POLSKI Barbara, Néphrologue immunologiste, CHU de Nice, Nice

Commission de néphrologie (Société Française de Néphrologie Dialyse et Transplantation)

Dr BOBOT Mickaël Centre de Néphrologie et Transplantation Rénale, Hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille

Dr CARTERY Claire Service de Néphrologie et médecine interne, centre hospitalier de Valenciennes.

Dr COUTURIER Aymeric Unité Néphrologie, Hôpital Américain, Neuilly-sur-Seine

Dr DE LAFORCADE Louis Service de Néphrologie-Hémodialyse-Dialyse péritonéale
CH Robert Boulin Libourne

Pr GUERROT Dominique Service de Néphrologie et Transplantation CHU de Rouen

Pr JOURDE-CHICHE Noémie Centre de Néphrologie et Transplantation Rénale, Hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille

Groupe de relecture

Dr JEANTET Guillaume, néphrologue, référent PNDS, Montpellier

Dr AVRAMESCU Marina, néphropédiatre, référente PNDS, Paris

Mr ATTOUT Tarik, PhD, Chargé de Mission de Coordination ORKiD, Paris.

