

**Protocole National de Diagnostic et de Soins  
(PNDS)**

**Syndrome néphrotique idiopathique  
de l'adulte**

**Texte du PNDS**

**Centre de référence du Syndrome Néphrotique  
Idiopathique de l'enfant et de l'adulte**

**Avril 2008  
Actualisation Novembre 2014**

# Sommaire

<b>Synthèse à destination du médecin généraliste</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Protocole national de diagnostic et de soin</b> .....	<b>6</b>
1.1 Introduction.....	6
<b>2 Bilan initial</b> .....	<b>7</b>
2.1 Objectif .....	7
2.2 Professionnels impliqués.....	8
2.3 Examen initial .....	8
2.4 Anamnèse .....	8
2.5 Examen clinique .....	8
2.6 Examens complémentaires systématiques (réalisés en milieu spécialisé) .....	9
2.7 Examens complémentaires, selon contexte et selon les résultats de la biopsie .....	10
<b>3 Prise en charge thérapeutique</b> .....	<b>10</b>
3.1 Objectifs.....	10
3.2 Professionnels impliqués.....	11
3.3 Rôle des associations de malades.....	11
3.4 Éducation thérapeutique .....	12
3.5 Modification du mode de vie.....	12
3.6 Traitement symptomatique.....	13
3.7 Traitements spécifiques .....	16
<b>4 Suivi</b> .....	<b>31</b>
4.1 Objectifs.....	31
4.2 Professionnels impliqués.....	31
4.3 Examens de suivi .....	32
<b>5 Complications</b> .....	<b>32</b>
5.1 Complications spécifiques.....	32
5.2 Complications liées aux traitements.....	34
<b>Références</b> .....	<b>35</b>
<b>Annexe 1. Causes secondaires de LGM, HSF et GEM</b> .....	<b>38</b>
<b>Annexe 2. Complications liées aux traitements</b> .....	<b>39</b>

**Annexe 3. Groupes d'experts du PNDS.....41**

## Synthèse à destination du médecin généraliste

Le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie abondante  $>3\text{g/jr}$  et d'une hypoalbuminémie  $< 30\text{g/l}$ . Les complications aiguës les plus fréquentes sont les infections et les accidents thrombo-emboliques.

Le syndrome néphrotique peut être primitif et dans ce cas l'examen histologique permet de différencier trois formes : le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (LGM), la hyalinose segmentaire et focale (HSF) et la glomérulopathie extramembraneuse (GEM). Leur prise en charge est présentée dans ce PNDS. Les syndromes néphrotiques peuvent être secondaires à d'autres pathologies (diabète, amylose, lupus...) et leurs prises en charge sont traitées dans les guides ou recommandations correspondants.

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 rapidement voire en urgence en cas de complications aiguës.

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](http://www.orphanet.org)).

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.

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'autosurveillance par bandelettes urinaires, l'information sur les traitements, les dangers de l'automédication, les modalités de dépistage des complications.

Les modifications du mode 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, et la pratique d'une activité physique régulière adaptée au patient. Les répercussions sur la qualité de vie doivent être évaluées régulièrement.

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. 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 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).

Les moyens thérapeutiques associent les traitements spécifiques (corticoïdes, immunosuppresseurs) et les traitements symptomatiques (diurétiques, IEC, ARA2) ainsi que d'autres mesures en fonction des risques et des complications (antihypertenseur, hypolipémiant, anticoagulant, antibiotique),

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 SN et de la réponse au traitement.

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 sur échantillon, ECBU).

# 1 Protocole national de diagnostic et de soin

## 1.1 Introduction

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

Le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie abondante > 3g/j 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.

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

- **Néphrose lipoïdique ou syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (LGM)**, 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).
- **Hyalinose segmentaire et focale (HSF)** caractérisée par la présence de lésions scléro-hyalines glomérulaires pouvant s'associer à des dépôts immunologiques (IgM, C3) au sein de ces lésions.
- **Glomérulopathie extramembraneuse (GEM)** caractérisée par la présence de dépôts glomérulaires extra-membraneux d'IgG et de C3.

Toutefois, d'autres néphropathies glomérulaires associées ou non à une maladie générale (tels que le diabète, l'amylose) peuvent entraîner un syndrome néphrotique. Par ailleurs, certains états pathologiques ou médicaments sont responsables du développement d'une LGM, d'une HSF ou d'une GEM, alors considérée comme secondaire (Annexe 2).

**Seul le traitement des formes primitives de LGM, de HSF et de GEM est envisagé dans ce guide.**

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.

Le PNDS a été élaboré par le centre de référence syndrome néphrotique idiopathique labellisé (2008). 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 de néphrologie (annexe 4) 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 co-morbidités, 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. Les principales sources pour élaborer ce PNDS ont été les études les plus pertinentes en termes d'analyse et de critique, des essais thérapeutiques avec une méthodologie adéquate (Annexe 1).

## 2 Bilan initial

### 2.1 Objectif

- 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 .
- 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 ;
- 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 ;
- Maladie actuelle ou passée pouvant s'accompagner d'une maladie rénale (maladie auto-immune, hémopathies, diabète, maladies chroniques) ;
- Vaccinations récentes ;
- Notion de prise médicamenteuse récente (sels d'or, penicillamine, AINS, lithium, interféron  $\alpha$ , 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 ;
- Recherche de signes cliniques extra rénaux orientant vers une cause (adénopathie, éruption cutanée, purpura, arthralgie) ;
- Recherche de complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses, infectieuses.



## 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 du MDRD simplifié ou CKD-EPI<sup>1</sup>);
- Bandelettes urinaires (recherche de protéinurie, d'hématurie) ;
- Protéinurie des 24 h ou rapport protéinurie/créatininurie 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, TCK.

### ► Actes techniques

- ECG ;
- Radio de thorax ;
- Échographie rénale ;
- Ponction biopsie rénale, précédée d'un bilan d'hémostase et comportant une étude en microscopie optique, en immunofluorescence, et dans certains cas rares en microscopie électronique.

---

<sup>1</sup> MDRD simplifiée (Modification of the Diet in Renal Disease) :  $DFG = 186.3 \times (Pcr)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times (0.742 \text{ si femme}) \times (1.212 \text{ si sujet noir})$ .

CKD EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) :  $DFG = 141 \times \min(Scr/K, 1)^a \times \max(Scr/K, 1)^{-1.209} \times 0,993^{Age} \times 1,018$  (si sexe = femme) Avec : Scr : créatinine sérique (µmol/L), K : 62 pour les femmes et 80 pour les hommes, a : -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes, min indique le minimum de Scr/K ou 1, max indique le maximum de Scr/K ou 1

La formule de Cockcroft ne peut pas être appliquée en cas de syndrome néphrotique

## 2.7 Examens complémentaires, selon contexte et selon les résultats de la biopsie<sup>2</sup>

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

### ► Actes biologiques

- CRP ;
- Recherche d'anticorps antinucléaires et antiDNA
- Dosage des fractions du complément C3, C4, CH50
- Anticorps anti PLA2R
- Bilan thyroïdien (TSH) ;
- Sérologies virales HBV, HCV, HIV (HIV1 HIV2) ;
- Transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT, bilirubinémie, LDH ;
- Immunofixation (ou immunoélectrophorèse) du sérum et de l'urine en présence d'un pic étroit sur l'électrophorèse des protéines sériques ou urinaire. (dosage des chaînes légères kappa , 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 ;
- Examens seulement requis en cas de forte présomption clinique ou biologique (fibroscopie digestive, biopsie ganglionnaire, exploration pneumologique, scanner abdomino-pelvien, TEPscan autres) ;
- Écho doppler rénal.

## 3 Prise en charge thérapeutique

### 3.1 Objectifs

- Obtenir une rémission complète du syndrome néphrotique ;
- Prévenir les rechutes ;

---

<sup>2</sup> lue par un anatomo-pathologiste ayant une expertise en pathologie rénale

- 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 qui ont 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.
- 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 ;
- elles peuvent, dans leur domaine d'intérêt, stimuler et contribuer au financement de la recherche sur les maladies et les traitements.

Il existe plusieurs associations de malades dans le domaine des maladies rénales comme la Fédération Nationale d'Aide aux Insuffisants Rénaux (FNAIR) 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 (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 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 ;

- en l'absence d'insuffisance rénale l'apport protidique doit être de 1g/kg/j. Les régimes hyper ou hypoprotidique 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 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 les 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 s'avèrent indispensables 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 désodé est souvent insuffisant et l'emploi de diurétiques est nécessaire.

En première ligne, les diurétiques de l'anse (furosémide ou bumétanide) sont utilisés, le traitement doit être progressif. La réponse obtenue est appréciée sur la variation quotidienne du poids, le volume d'urine et la natriurèse/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 :

- 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.
- L'usage d'un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide). Cependant, l'association diurétique de l'anse + thiazidique, majore le risque d'hypokaliémie brutale.
- 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.

► **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.

Dans le cas des glomérulopathies extramembraneuses, ils doivent en revanche être prescrits précocément.

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).

► **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 AFSSAPS HAS mars 2005). 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 tout moment et touchant n'importe quel territoire veineux ou artériel, rendent nécessaire la prise en charge préventive.

Pour tous les patients, mesures générales :

- éviter le repos au lit et favoriser la mobilisation ;
- éviter la déplétion hydrosodée brutale au cours du traitement diurétique (<1 kg/j chez l'adulte), corriger l'hypovolémie ;
- proscrire les ponctions artérielles ou de veines profondes, la pose de cathéters centraux et éviter les perfusions inutiles.

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 AVK est recommandé bien que son efficacité n'ait pas été démontrée en l'absence d'étude prospective. Pour le cas particulier de la GEM, un traitement anti-coagulant pourra être instauré pour un albuminémie < 25 g/l.

Le taux d'INR doit être maintenu entre 2 et 3 jusqu'à obtention d'une albuminémie supérieure à 20gr/l (voire 25 g/l en cas de GEM). Une surveillance pharmacologique (INR) accrue est nécessaire en début de traitement compte tenu des modifications pharmacocinétiques de cette classe médicamenteuse au cours du syndrome néphrotique. Dans tous les cas, le traitement anticoagulant devra être interrompu avant la pratique de la ponction biopsie rénale (72 heures pour les AVK et 24 heures pour les héparines de bas poids moléculaire). Les anticoagulants ne seront repris que dix jours après la réalisation de la ponction biopsie rénale. L'emploi d'HBPM est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clearance

inférieure à 30ml/mn), et déconseillé dans l'insuffisance rénale légère ou modérée (clearance 30-60ml/mn). Dans ces deux situations, l'héparine non fractionnée peut être utilisée.

L'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux n'est pas recommandée en l'état actuel de nos connaissances

► **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 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 seront discutées au cas par cas en fonction des traitements immunosuppresseurs utilisés.

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 surrénale aigue chez le nouveau-né requiert la présence d'un pédiatre lors de l'accouchement.

► **Définitions**

Le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie > 3 g/j (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/j et une albuminémie > 30 g/l. La rémission partielle (RP)



est habituellement définie par une albuminémie > 30 g/l et une protéinurie persistante >0,3 g/j.

La rechute est habituellement définie par la récurrence de la protéinurie > 3 g/j 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 1.

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 LGM et HSF) 2.

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 syndromes néphrotiques à lésion glomérulaire minimale (LGM) et des glomérulopathies extramembraneuses (GEM) . Elle est exceptionnelle chez les patients présentant une hyalinose segmentaire et focale primitive (HSF).

#### ► **Syndrome néphrotique à lésion glomérulaire minimale (SNLGM)**

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

#### ► **Traitement de première intention**

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude contrôlée randomisée ayant évalué le traitement optimal du SNLGM de l'adulte. En conséquence, les recommandations sont 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. 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 traitement. 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 1.

#### ► **Traitement initial**

Le traitement initial repose, en l'absence de contre-indication, sur une corticothérapie (Prednisone) à 1mg/kg/j sans dépasser 80 mg/j 1,2. 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/j pendant 3 semaines supplémentaires puis une

décroissance sera organisée selon le schéma ci dessous (cf. Poursuite du traitement, infra) ;

- 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/jr 1 jour sur 2 (sans dépasser 120 mg/jr) n'est pas clairement établi et ne semble pas permettre de meilleurs résultats que la corticothérapie quotidienne<sup>1</sup>.

Certaines études suggèrent que les corticoïdes administrés initialement par voie parentérale intra-veineuse pourraient permettre l'obtention plus rapide d'une RC par rapport à la voie orale exclusive<sup>3,4</sup>.

#### ► Poursuite du traitement

La corticothérapie sera diminuée progressivement, au rythme initial de 5-10 mg/sem, en visant 0.5 mg/kg/j à 2 mois de la rémission. La décroissance sera plus lente par la suite, en visant un arrêt complet des stéroïdes à 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.

Une étude randomisée contrôlée est par ailleurs en cours en France (étude MSN) pour évaluer l'intérêt de l'acide mycophénolique pour l'épargne cortisonique lors du traitement initial.

#### ► 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). 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/j. 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. Dans cette situation, il y a trop peu d'études pour émettre des recommandations en termes de molécules, de doses et de durée optimale pour le SNLGM<sup>1</sup>.

► **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% quelque soit la molécule proposée<sup>1</sup>. Le choix d'une molécule par rapport à l'autre dépend du terrain, des habitudes de prescription et de la réponse du patient.

- Les anticalcineurines : la ciclosporine, à la dose de 3-5 mg/kg/jour 5, 6 ou le tacrolimus à 0.05-0.1 mg/kg/jour (en deux prises matin et soir, à 12 heures d'intervalle) 7, en association à de faibles doses de corticoïdes (0,15 mg/kg/j pour un maximum de 15 mg/j), 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). L'absence de réponse après 6 mois de ciclosporine doit conduire à arrêter le traitement. Chez les patients initialement sensibles, il existe néanmoins un risque de ciclo-dépendance avec rechutes au sevrage, voire de ciclo-résistance secondaire. La durée optimale du traitement par anticalcineurine 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 anticalcineurines peut être évaluée par des mesures 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 anticalcineurines.
- Le cyclophosphamide : des études non contrôlées chez l'adulte ont montré un bénéfice du cyclophosphamide oral, à la dose de 2 mg/kg/j, chez les patients cortico-dépendants 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.
- 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. La dose initiale est de 2 g/j en deux prises à

adapter éventuellement aux données pharmacocinétiques : en l'absence d'étude sur la cible optimale à atteindre dans le syndrome néphrotique, le centre de référence préconise une AUC cible de 40 mg.h/l.

- Le rituximab : 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 8-10. Les doses de rituximab variaient entre 1 et 4 perfusions de 375 mg/m<sup>2</sup>. Il semble préférable de débiter le traitement une fois la rémission obtenue par la corticothérapie 8. Des rechutes peuvent survenir à distance du rituximab chez les patients ayant initialement répondu, qui ont parfois répondu à une nouvelle perfusion 11. 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 12.

### ► **Traitement des SNLGM corticorésistants**

La corticorésistance est définie par la persistance du syndrome néphrotique au traitement corticoïde à doses pleines (1mg/kg/j) pendant 16 semaines.

Sous réserve d'une corticothérapie prolongée, le SNLGM est rarement corticorésistant (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 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 corticorésistant ont été réalisées chez l'enfant, avec des résultats moins concluants que pour les SNLGM corticodépendants <sup>13, 14</sup>.

En parallèle, dès la constatation d'une corticorésistance, la recherche d'une anomalie génétique doit être discutée (contacter les centres de référence ou le laboratoire du Pr Corinne Antignac, INSERM U574, Hôpital Necker). Si celle-ci est avérée, il faut suspendre rapidement le traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur et envisager d'autres mesures thérapeutiques (IEC, ARA2, autres mesures symptomatiques), de manière à freiner l'évolution vers l'insuffisance rénale.

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).

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

---

Centre de référence du Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'enfant et de l'adulte / Novembre 2014

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®)
- Le mycophenolate mofetil (Cellcept®)
- Le rituximab (Mabthera®)

### ► Hyalinose segmentaire et focale primitive (HSF)

Un traitement curatif doit être envisagé en cas de HSF idiopathique (primitive), c'est-à-dire après avoir éliminé une HSF secondaire (cf. 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.

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)<sup>15</sup>.

Les autres facteurs pronostiques sont :

- la fonction rénale à la prise en charge
- plus de 20% de fibrose interstitielle sur la biopsie rénale
- le type histologique selon la classification de Columbia sur la réponse à la corticothérapie avec une meilleure sensibilité pour les HSF de type « Tip lesion » que pour les HSF de type « collapsing glomerulopathy ». Cependant, la corticothérapie reste le traitement de première intention quelque soit le type de variants 16, 17
- 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) 18.

### ► 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)<sup>15</sup>. 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<sup>19</sup>. 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/j sans dépasser 80 mg pendant une durée maximale de 16 semaines<sup>2,15</sup>.

► **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. En l'absence d'antécédents familiaux ou de consanguinité parentale, il n'y a actuellement pas d'indication (hors protocole de recherche) à rechercher des anomalies dans les gènes codant pour les protéines podocytaires à l'exception du polymorphisme R229Q du gène NPHS2 (codant pour la podocine)<sup>20</sup>.

**Remarque**

L'intérêt d'une corticothérapie orale à la posologie de 2 mg/kg/jr 1 jour sur 2 (sans dépasser 120mg/j) n'est pas clairement établi et ne semble pas permettre de meilleurs résultats que la corticothérapie quotidienne<sup>15</sup>.

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 anticalcineurines, 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.
- le MMF (2 g/jr), administré pendant 6 mois en association avec de plus faibles doses de corticoïdes (0,5 mg/kg/jr), a permis d'obtenir des résultats encourageants dans une étude de faible effectif<sup>21</sup>

► **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<sup>15</sup>.

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. L'utilisation d'anticalcineurine est déconseillée en cas d'altération significative de la fonction rénale<sup>2, 15</sup>.

Un traitement par cyclophosphamide 2,5mg/kg/j par voie orale pendant 2 mois est une alternative au traitement par anticalcineurine avec un taux de rémission identique et peut être une incidence des rechutes moins élevée<sup>5</sup>. 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<sup>22</sup>.

#### ► HSF corticorésistante

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

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). L'absence de réponse à 6 mois de traitement doit conduire à l'arrêt de la ciclosporine. Dans tous les cas, il est recommandé d'éviter l'utilisation de ciclosporine à plus de 5 mg/kg/j, 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. 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<sup>23</sup>. 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<sup>24</sup>. 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. 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)<sup>22, 25</sup>. Le groupe d'expert s'admet que son efficacité peut en dernier recours être testée dans cette indication mais les données actuelles ne permettent pas de définir le schéma posologique optimal.

#### ► Molécules en cours d'évaluation

D'autres molécules (Abatacept, Adalimumab, Fresolimumab, Galactose) 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 les médecins du Centre de Référence Syndrome néphrotique idiopathique.

#### **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®)
- Le mycophénolate mofetil (Cellcept®)
- Le rituximab (Mabthera®)



### ► Récidive du SNI après transplantation rénale

Le risque de récidive est globalement estimé à 30 - 50% des patients pour les « HSF » idiopathiques<sup>26</sup>. La corticorésistance secondaire serait un facteur prédictif de récidive après transplantation rénale<sup>27</sup>.

En cas de HSF secondaires, le risque de récidive est nul. Les formes familiales ou génétiques ne récidivent habituellement pas après transplantation<sup>28, 29</sup>. La récidive du SNI est définie par l'apparition d'une protéinurie (>3 grammes/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 greffe et l'apparition des premiers signes d'atteinte glomérulaire est important à prendre en compte car dans la majorité des cas la récidive 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<sup>30</sup>. Le diagnostic de récidive 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 récidive de SNI, le plus prédictif est l'échec d'une première transplantation en rapport déjà avec une récidive. Le risque dans cette situation est proche de 100% lors de la seconde greffe<sup>31</sup>. 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<sup>30, 31</sup>.

### ► Traitement des récdives

Le traitement de la récidive 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 récidive 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.

### Plasmaphèreses et Immunoabsorption

---

Centre de référence du Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'enfant et de l'adulte / Novembre 2014

La plasmaphérèse permet d'échanger une masse et demi 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 plasmaphérèse, l'immunoabsorption sur colonne de protéine A permet d'obtenir une réduction de la protéinurie<sup>32</sup>.

Ces deux stratégies n'ont le plus souvent qu'un effet transitoire il est nécessaire de leur adjoindre un traitement immunomodulateur. Ces deux traitements entraînent une diminution du taux d'immunoglobulines. Un apport substitutif d'immunoglobulines est le plus souvent nécessaire.

### **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.

#### *Les glucocorticoïdes*

Les corticoïdes peuvent être utilisés pour les récives de SNI.

#### *Les inhibiteurs des calcineurines*

La posologie initiale de ciclosporine est de 3 à 5 mg/kg/j avec pour objectif des concentrations résiduelles élevées, comprises entre 200 et 350 ng/ml, ou des concentrations à 2H comprises entre 1200 et 1400 ng/ml. Le traitement intraveineux initial pendant une période de 15 jours de ciclosporine A conjointement avec des échanges plasmatiques semble associé à une meilleure réponse initiale<sup>33</sup>. Le tacrolimus peut être utilisé, à une posologie initiale de 0,1 à 0,2 mg/kg/j avec pour objectif des concentrations résiduelles élevées, entre 10 et 20 ng/ml.

#### *Le MMF*

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

#### *Les agents alkylants : le cyclophosphamide*

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

#### *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<sup>34</sup>.

## Les traitements en cours d'évaluation

### *rituximab*

Des résultats encore préliminaires suggèrent que le Rituximab pourrait être utilisé comme traitement des récurrences<sup>35, 36</sup>. Son utilisation peut être proposée en cas de 2<sup>ème</sup> greffe pour prévenir une nouvelle récurrence<sup>37, 38</sup>

### *abatacept*

L'inhibition de CD80 par l'abatacept, une protéine recombinante bloquant l'interaction de CD28 et CD80 pourrait être une perspective intéressante pour le traitement des HSF des malades ayant une expression ectopique podocytaire de CD80<sup>39</sup>. Cependant, l'expression de CD80 au niveau des podocytes lors des poussées ne semble survenir que dans un nombre limité de cas et des données contradictoires ont été publiées sur ce sujet.

## ► Glomérulopathie extramembraneuse (GEM)

La décision d'initier la mise en route d'un traitement spécifique d'une GEM tient compte des connaissances acquises sur l'histoire naturelle des GEM dites idiopathiques. Ainsi, une rémission spontanée survient entre 5 et 32 % des cas selon les études. Une étude récente portant sur 328 patients ne recevant pas de traitement immunosuppresseur mais uniquement néphroprotecteur pour les 2/3 d'entre eux retrouve une rémission spontanée chez 32% des patients après un délai moyen de 14,7 mois (1 à 66 mois)<sup>40</sup>. Par ailleurs, l'incidence de l'insuffisance rénale chronique, compliquant l'évolution d'une GEM primitive, est d'environ 14 % à 5 ans, 35 % à 10 ans et 41 % à 15 ans. En conséquence, compte tenu de l'évolution bénigne de la maladie chez certains patients, la mise en route d'un traitement spécifique reposant sur des molécules potentiellement toxiques, est le plus souvent envisagée chez des patients présentant des facteurs de risque de progression rapide vers l'insuffisance rénale chronique.

Le principal facteur pronostic d'évolution vers une IRT étant l'existence d'une protéinurie de fort débit (supérieure à 5 g/24 h) pendant plus de 6 mois. Il semble légitime de proposer un traitement spécifique aux patients présentant un syndrome néphrotique persistant pendant plus de 6 mois.

La GEM peut être idiopathique (environ 75% des cas) ou secondaire. Un objectif majeur de l'évaluation initiale est de déterminer s'il existe une cause identifiable à la GEM (Annexe 2). La prescription d'une recherche d'anticorps (Ac) anti-récepteur de la phospholipase A2 (PLA2R) circulants est recommandée dans l'évaluation initiale d'une GEM, à visée diagnostique et pronostique. La technique utilisée actuellement dans certains CHU est l'immunofluorescence (technique semi quantitative). Un test ELISA est en cours de commercialisation. Il serait également souhaitable à l'avenir de

rechercher l'antigène sur la biopsie puisque la recherche de cet antigène permet améliorer la sensibilité du diagnostic de l'immunisation anti PLA2R.

La sensibilité des anticorps anti-PLA2R varie de 70 à 80% pour le diagnostic de GEM idiopathique <sup>41</sup>. Sur les données actuelles, la positivité des Ac anti-PLA2R ne permet pas d'exclure formellement une GEM secondaire, mais permet de limiter à des patients à risque particulier (facteurs de risque de néoplasie, exposition au VHB, ...Annexe 2) la prescription d'examen invasifs et/ou coûteux pour la recherche d'une étiologie <sup>42</sup>.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il semble que ce ne soit pas le taux d'anticorps anti PLA2R qui constitue une indication au traitement mais l'évolution de ce taux et c'est pourquoi nous suggérons d'intégrer la sérologie PLA2R dans la décision thérapeutique au même titre que l'évolution de la fonction rénale et la protéinurie. Ainsi, chez les patients séropositifs pour l'anticorps, une révision moderne des recommandations internationales pourrait être de traiter les patients qui présentent un syndrome néphrotique persistant après 6 mois de traitement néphroprotecteur, uniquement s'ils présentent une stagnation ou une élévation du taux d'anticorps anti PLA2R. Evidemment cette attitude n'est pas applicable chez les 30 % de GEM idiopathiques séronégatives.

La concentration des Ac anti-PLA2R apparaît associée à la réponse au traitement et précocement prédictive de rechutes de la GEM <sup>42, 43</sup>.

Il apparaît raisonnable de proposer une mesure des Ac anti-PLA2R à 3 et 6 mois de traitement néphroprotecteur dans une GEM idiopathique présentant des Ac anti-PLA2R positifs initialement.

Il apparaît raisonnable de proposer une mesure régulière et progressivement espacée des Ac anti-PLA2R au cours des 2 premières années de suivi d'une GEM idiopathique présentant des Ac anti-PLA2R positifs initialement et ayant nécessité l'instauration d'un traitement immunosuppresseur.

#### ► **Traitement initial pendant 6 mois**

Traitement par IEC ou ARA2 pendant 6 mois (délai plus court en cas d'altération de la fonction rénale ou de syndrome néphrotique mal toléré) pour tous les patients, de façon à réduire au maximum le débit de protéinurie, tout en maintenant des chiffres tensionnels < 130/80 mmHg, avec surveillance de la fonction rénale et de la protéinurie.

► **Poursuite du traitement après 6 mois**

Après 6 mois, 3 groupes de patients peuvent être identifiés pour lesquels seront proposées des stratégies thérapeutiques distinctes :

(Chez les patients séronégatifs pour l'Ac anti PLA2R et antigène PLA2R négatif sur la PBR, on ne peut évidemment pas utiliser la surveillance sérologique comme aide à la décision thérapeutique.)

- **Groupe 1** (faible risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique soit un risque < 5% après 5 ans d'évolution) : patients ayant un DFG >60 ml/min et présentant une protéinurie < 3gr/j sur 6 mois d'observation et /ou une albuminémie supérieure à 30 g/l. Dans les cas où le test est disponible, il est possible de s'aider de la cinétique du taux d'Ac de PLA2R au cours de l'évolution. Dans des études récentes la diminution du taux des Ac semble être un facteur prédictif de la rémission<sup>44, 45</sup>. Dans ce cas il est recommandé de poursuivre le traitement par IEC ou ARA2. Réévaluation de la stratégie thérapeutique tous les 3 mois en cas d'évolution vers le groupe 2 ou 3 et dans le cas d'aggravation ultérieure.
  
- **Groupe 2** (risque moyen de progression vers l'insuffisance rénale chronique) : patients ayant un DFG > 60ml/min et présentant une protéinurie supérieure à 3 g/24 et/ou une albuminémie inférieure à 30 g/l. Dans les cas où le test est disponible, il est possible de s'aider de la cinétique du taux d'Ac de PLA2R au cours de l'évolution : un taux d'Ac élevé semble être un facteur pronostic péjoratif et l'élévation du taux d'Ac serait le reflet de l'activité immunologique de la maladie<sup>44, 45</sup>. Plusieurs attitudes thérapeutiques sont possibles.
  - Le protocole thérapeutique proposé par Ponticelli, chez des patients âgés de moins de 75 ans, repose sur l'alternance de cycles mensuels d'une corticothérapie (perfusions intraveineuses de méthylprednisolone, 1 g/j pendant trois jours consécutifs, puis prednisone 0,5 mg/kg/j per os pendant 27 jours) et d'un agent alkylant per os [chlorambucil (0,2 mg/kg/j) ou cyclophosphamide, (2,5 mg/kg/j)] pour une durée de 6 mois<sup>46</sup>. Une rémission (complète ou incomplète) est observée chez 80-90 % des patients, mais une rechute survient chez environ 30 % des patients à l'arrêt du traitement. Les études portant sur les effets secondaires des agents alkylants tendent à privilégier le cyclophosphamide par voie orale, par rapport au chlorambucil.
  - Une alternative au traitement combinant agent alkylant et corticothérapie consiste en un traitement combinant ciclosporine à la posologie de 3 à 4 mg/kg/j et prednisone (0,15 mg/kg/j) pour une durée minimale de 6 mois. Une rémission complète ou partielle est observée chez 75% des patients traités, mais la moitié des malades sensibles au traitement rechutent dans le semestre suivant la fin du

traitement. Un traitement prolongé 12 mois avec une diminution progressive des doses chez les répondeurs semble diminuer le risque de rechute<sup>46</sup>. L'emploi prolongé de ciclosporine n'est pas exempt d'un risque de néphrotoxicité (cf. supra).

- ▶ L'utilisation du rituximab (prescription hors AMM) à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> par semaine pendant 2 semaines est en cours d'évaluation dans un PHRC national. Dans l'attente de ces données, des résultats intéressants ont été rapportés à court ou moyen terme sur la rémission du syndrome néphrotique dans plusieurs études non contrôlées et une bonne tolérance chez les patients avec notamment l'absence de risque d'infertilité ou de cancer secondaire liée au cyclophosphamide et l'absence de toxicité rénale<sup>22, 46</sup>.
- ▶ Deux essais retrouvent également des résultats encourageant avec un traitement par ACTH mais il s'agit encore une fois de petites séries de moins de 15 patients<sup>46</sup>.
- **Groupe 3** (risque élevé de progression vers l'insuffisance rénale chronique)
  - ▶ patients présentant une dégradation progressive de la fonction rénale. Si l'insuffisance rénale est modérée (DFG > 30 ml/mn), outre la mise en route du traitement symptomatique, un traitement immuno-suppresseur en associant en alternance du cyclophosphamide (1,5 mg/kg/j) à une corticothérapie comme décrit dans le groupe 2 pourra être proposé. Une surveillance hématologique hebdomadaire sera effectuée avec adaptation posologique éventuelle, la toxicité du cyclophosphamide étant plus importante en cas d'IRC. Des études portant sur des faibles effectifs suggèrent chez ces patients un rôle bénéfique de la ciclosporine mais le risque de néphrotoxicité peut alors être majoré. Le rituximab peut également être envisagé chez ces patients compte tenu de sa bonne tolérance, il n'y a néanmoins pas eu d'étude réalisée chez les patients présentant un DFG altéré.
  - ▶ patients présentant une IR sévère DFG < 30 ml/mn, aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance des traitements immunosuppresseurs. Néanmoins s'il persiste un syndrome néphrotique sévère et une activité immunologique importante de la maladie (anticorps anti PLA2R élevés lorsque le dosage est disponible, la prescription d'un traitement immunosuppresseur peut se discuter au cas par cas comme dans le paragraphe précédent.

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

Le seul traitement ayant actuellement une AMM dans le traitement des GEM idiopathiques est le cyclophosphamide (Endoxan®). Les autres

médicaments parfois utilisés dans les GEM idiopathiques le sont donc en dehors d'une AMM pour l'instant : corticoïdes, ciclosporine (Neoral®), tacrolimus (Prograf®), mycophenolate mofetil (Cellcept®), rituximab (Mabthera®).

## 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 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.

Après le traitement initial, une consultation annuelle du néphrologue est recommandée, plus précocément dans le cas de corticoresistance ou de survenue de rechute ou de complications.

## 4.3 Examens de suivi

- Surveillance clinique : évolution de la courbe pondérale, de la tension artérielle.
- 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 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.
- En cas de protéinurie persistante, surveillance biologique (au moins tous les 3 mois) : créatininémie, ionogramme sanguin, albuminémie, EAL, protéinurie des 24 h, créatininurie, ECBU.

## 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 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, et presque exclusivement observée au cours de la glomérulopathie extra-membraneuse, est identifiée par doppler, IRM 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, 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 de l'AVK à l'albumine. Le traitement curatif d'une thrombose artérielle requiert embolectomie ou héparine plus ou moins associé à l'aspirine.



### **Traitement préventif**

(cf. 3.6 Traitement symptomatique, traitement anticoagulant)

#### **► Insuffisance rénale aiguë**

Elle est rare, 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 corticorésistantes.

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.

#### **► Hyperlipidémies**

L'hyperlipidémie représente un facteur de risque important de maladie cardio-vasculaire. Ce risque est faible dans les formes corticosensibles qui ne rechutent pas mais il est accru dans les formes avec des rechutes fréquentes qui requièrent un traitement prolongé par les corticoïdes et dans les syndromes néphrotiques prolongés. 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, il est recommandé d'introduire un traitement par statines ou autre classe d'hypolipémifiants en cas de syndrome néphrotique prolongé. En cas de prise concomitante de ciclosporine, il faudra surveiller l'apparition de myalgies et doser régulièrement le taux de créatine phospho-kinase (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.

## Références

1. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:702-11.
2. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient. *Kidney Int* 2012;82:840-56.
3. 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)* 2012;17:263-8.
4. Shinzawa M, Yamamoto R, Nagasawa Y, 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* 2014;9:1040-8.
5. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, 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;8:1326-32.
6. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:445-53.
7. Li X, Li H, Chen J, et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1919-25.
8. Muniyentali H, Bouachi K, Audard V, et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int* 2013;83:511-6.
9. Ruggenti P, Ruggiero B, Cravedi P, et al. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:850-63.
10. Takei T, Itabashi M, Moriyama T, et al. Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1225-32.
11. 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* 2014;29:851-6.
12. Iijima K, Sako M, Nozu 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. *The Lancet* 2014;384:1273-81.
13. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2207-12.
14. Kamei K, Okada M, Sato M, et al. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1181-7.
15. Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1769-76.
16. Deegens JK, Steenbergen EJ, Borm GF, Wetzels JF. Pathological variants of focal

- segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population--epidemiology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:186-92.
17. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006;69:920-6.
  18. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1061-8.
  19. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999;34:618-25.
  20. Machuca E, Hummel A, Nevo F, et al. Clinical and epidemiological assessment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with the NPHS2 R229Q variant. *Kidney Int* 2009;75:727-35.
  21. Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rathi M, et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1926-30.
  22. Sinha A, Bagga A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome: implications for patients' management. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:154-69.
  23. Segarra A, Vila J, Pou L, 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* 2002;17:655-62.
  24. Segarra A, Amoedo ML, Martinez Garcia JM, et al. Efficacy and safety of 'rescue therapy' with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis--a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1351-60.
  25. Fernandez-Fresnedo G, Segarra A, Gonzalez E, et al. Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1317-23.
  26. Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:25-31.
  27. Ding WY, Koziell A, McCarthy HJ, et al. Initial steroid sensitivity in children with steroid-resistant nephrotic syndrome predicts post-transplant recurrence. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1342-8.
  28. Brown EJ, Pollak MR, Barua M. Genetic testing for nephrotic syndrome and FSGS in the era of next-generation sequencing. *Kidney Int* 2014;85:1030-8.
  29. Jungraithmayr TC, Hofer K, Cochat P, et al. Screening for NPHS2 mutations may help predict FSGS recurrence after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:579-85.
  30. Canaud G, Audard V, Kofman T, Lang P, Legendre C, Grimbert P. Recurrence from primary and secondary glomerulopathy after renal transplant. *Transpl Int* 2012;25:812-24.
  31. Ponticelli C, Glasscock RJ. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2363-72.
  32. Dantal J, Bigot E, Bogers W, et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:7-14.
  33. Canaud G, Zuber J, Sberro R, et al. Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant* 2009;9:1081-6.

34. Letavernier E, Bruneval P, Mandet C, et al. High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis de novo. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:326-33.
35. Dello Strologo L, Guzzo I, Laurenzi C, et al. Use of rituximab in focal glomerulosclerosis relapses after renal transplantation. *Transplantation* 2009;88:417-20.
36. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med* 2006;354:1961-3.
37. Audard V, Kamar N, Sahali D, et al. Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transpl Int* 2012;25:e62-6.
38. Forni A, Sageshima J, Wei C, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011;3:85ra46.
39. Yu CC, Forni A, Weins A, et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med* 2013;369:2416-23.
40. Polanco N, Gutierrez E, Covarsi A, et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:697-704.
41. Debiec H, Ronco P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update. *Semin Immunopathol* 2014;36:381-97.
42. Hofstra JM, Wetzels JF. Phospholipase A2 receptor antibodies in membranous nephropathy: unresolved issues. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1137-9.
43. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1735-43.
44. Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt H, Panzer U, Stahl RA. M-type Phospholipase A2 Receptor Autoantibodies and Renal Function in Patients with Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1883-90.
45. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1357-66.
46. Waldman M, Austin HA, 3rd. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1617-30.

## **Annexe 1. Causes secondaires de LGM, HSF et GEM**

### **LGM secondaires**

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

### **Hyalinoses segmentaires et focales secondaires**

- Causes génétiques : INF2, ACTN4, TRPC6, NPHS2, MYH9, WT1, LMX1b (gènes dont les mutations peuvent être responsable d'un syndrome néphrotique à l'âge adulte)
- Réduction néphronique : oligoméganéphronie, dysplasie, hypo ou aplasie rénales, reflux vesico urétéral, néphrectomie, évolution de toute maladie rénale chronique
- Infections virales : VIH, parvovirus B19
- Toxiques: pamidronate, interférons, lithium, anabolisants, héroïne, anti VEGF, inhibiteur de mTOR
- Situations responsables d'hyperfiltration glomérulaire : obésité, diabète, drépanocytose, cardiopathies cyanogènes, glycogénose etc
- Lésions non spécifiques de néphropathies glomérulaires (ex IgA)

### **Glomérulopathies extra-membraneuses secondaires**

- Tumeurs solides : poumons, digestif, sein, mélanomes etc etc
- Maladies auto-immunes
  - Lupus
  - Polyarthrite rhumatoïde
  - Syndrome de Gougerot-Sjögren
  - Sarcoidose
- Médicaments
  - Sels d'or
  - D-Pénicillamine
  - Captopril
- Infections
  - Hépatite B
  - Syphilis, lèpre, filariose

## **Annexe 2. Complications liées aux traitements**

### **1 Complications liées à la corticothérapie**

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

### **2 Complications liées au cyclophosphamide (cf PNDIS Vascularite)**

- Leucopénie réversible à l'arrêt du traitement,
- Cystite hémorragique,
  
- Gonado-toxicité : l'utilisation du cyclophosphamide (Endoxan) chez l'adolescent ou l'adulte jeune doit faire proposer une cryopréservation du sperme
- Néoplasie (risque potentiel pour une dose cumulative totale au dessus de 200 mg/kg).
- Chez la femme en âge de procréer, en cas d'utilisation du cyclophosphamide, une contraception efficace est nécessaire, mettant les ovaires au repos, avec en particulier le chloremadinone (1 cp/j en continu) ou les analogues de la LHRH (triptoréline-Décapeptyl®) (hors AMN). Il est souhaitable de réaliser une cryopréservation de sperme chez l'homme ou d'ovaire/ovocytes chez la femme en âge de procréer (ou d'embryons pour les couples) avant de débiter le traitement.

### **3 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. Une biopsie rénale peut être utile pour clarifier son mécanisme. L'arrêt peut être transitoire si'il survient dans un

contexte d'insuffisance rénale fonctionnelle ou définitif s'il correspond à une néphrotoxicité chronique de l'anti-calcineurine

- 
- 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

#### **4 Complications liées au mycophénolate mofétil**

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



## **Annexe 3. Groupes d'experts du PNDS**

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

Dr AUDARD Vincent, Néphrologue, Paris  
P<sup>r</sup> BENSMAN Albert, Néphrologue pédiatre, Paris  
P<sup>r</sup> CHAUVEAU Dominique, Néphrologue, Toulouse  
P<sup>r</sup> DANTAL Jacques, Néphrologie, Nantes  
Pr DURRBACH Antoine, Néphrologie, Paris  
Dr KOFMAN Tomek, néphrologue Créteil Pr LANG Philippe, Néphrologie, Paris  
Dr LESAVRE Philippe, Néphrologue, Paris  
P<sup>r</sup> 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<sup>r</sup> VANHILLE Philippe, Néphrologie, Valenciennes

### **Groupe de travail multidisciplinaire**

D<sup>r</sup> 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

## **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<sup>r</sup> 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