



HAL
open science

Syndrome néphrotique idiopathique : caractéristiques et identification des facteurs prédictifs d'évolution

Charlotte Mannat Dumas de La Roque

► To cite this version:

Charlotte Mannat Dumas de La Roque. Syndrome néphrotique idiopathique : caractéristiques et identification des facteurs prédictifs d'évolution . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01390076

HAL Id: dumas-01390076

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01390076>

Submitted on 31 Oct 2016

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

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

Université de Bordeaux
UFR des Sciences médicales

Année 2016

Thèse n° 3082

Thèse pour l'obtention du
Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Discipline : néphrologie

Présentée et soutenue publiquement
par Charlotte Mannat Dumas De La Roque
née le 14/01/1988 à Saintes (17)
le 26/09/2016

**SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE :
CARACTERISTIQUES ET IDENTIFICATION DES
FACTEURS PREDICTIFS D'EVOLUTION**

Directrice de Thèse : Madame le Docteur Claire Rigother

Rapporteur : Monsieur le Professeur Jérôme Harambat

Président du Jury : Monsieur le Professeur Christian Combe

Membres du Jury :

- Monsieur le Professeur Lionel Couzi
- Monsieur le Docteur Carlos Frangié
- Monsieur le Professeur Pierre Merville
- Monsieur le Professeur Dil Sahali

Remerciements

Au Professeur Combe, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée, avant même le début de mon internat lorsque j'ai fait fonction d'interne en dialyse, puis tout au long de ma formation.

Au Professeur Harambat, vous me faites l'honneur d'être le rapporteur de ce travail. Vos remarques enrichiront cette thèse et les travaux qui s'en suivront.

Au Professeur Merville, merci de m'avoir fait découvrir la transplantation rénale et de m'avoir ouvert les portes de la recherche avec l'initiation de mon année de master 2 d'immunologie qui m'a enrichie et éclairée.

Au Professeur Sahali, c'est un honneur de vous compter parmi les juges de cette thèse. Je vous remercie d'être venu à Bordeaux pour la soutenance de cette thèse.

Au Professeur Couzi, merci Lionel d'avoir accepté de juger cette thèse. C'est un plaisir d'apprendre et de travailler à tes côtés.

Au Docteur Frangié, merci Carlos d'avoir accepté de juger cette thèse. Merci de ta confiance et de l'accueil que vous m'avez réservé lors de mon semestre dans ton service.

Au Docteur Rigothier, merci Claire pour tes enseignements, tes conseils, ta disponibilité. C'était un plaisir d'écrire cette thèse sous ta direction. Je serai ravie de continuer à travailler à tes côtés.

Aux médecins anatomopathologistes qui ont permis l'initiation de ce travail à partir des données histologiques : Dr Colette Deminière, Pr Jean-Michel Goujon, Dr Caroline Lavignac, Dr Sébastien Lepreux.

À tous les néphrologues d'Aquitaine pour leur participation à ce travail, pour la confiance qu'ils m'ont accordée et l'accueil qu'ils m'ont réservé lors de mes visites.

À tous les internes qui ont croisé ma route durant ces années.

À mes chefs de clinique pour leur soutien, leurs conseils, leurs enseignements : Sébastien, Séverine, Gabrielle, Magalie, Romain.

À tous les soignants des services de dialyse, transplantation, néphrologie et d'ailleurs qui m'ont fait partager leurs expériences.

À mes proches :

À Arthur, qui fait mon bonheur chaque jour,

À mes parents pour leur soutien inconditionnel et sans limite,

À ma grande sœur Fanny, sans qui je ne serais pas celle que je suis,

À Zoé, Oscar et Élise, pour tous les beaux moments qui ont illuminé ces années,

À mes grands-parents,

À la famille loups.

Sommaire

TABLE DES ILLUSTRATIONS	7
TABLE DES TABLEAUX	7
TABLE DES FIGURES	7
ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	10
1. PRESENTATION DU SYNDROME NEPHROTIQUE.....	10
a) <i>Epidémiologie</i>	10
b) <i>Clinique</i>	10
c) <i>Histopathologie</i>	11
2. PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME NEPHROTIQUE.....	14
a) <i>Rôle du podocyte et de l'ultrastructure du diaphragme de fente</i>	15
b) <i>Rôle de l'endothélium glomérulaire</i>	16
c) <i>Rôle du facteur circulant de perméabilité</i>	17
d) <i>Rôle de la réponse immunitaire</i>	19
3. ETIOLOGIES DU SYNDROME NEPHROTIQUE.....	23
a) <i>Anomalies génétiques</i>	23
b) <i>Causes secondaires</i>	26
c) <i>Syndrome néphrotique idiopathique</i>	26
4. TRAITEMENT DU SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE.....	27
a) <i>Définitions</i>	27
b) <i>Traitement de première ligne</i>	27
c) <i>Traitement des rechutes</i>	28
d) <i>Traitement de la dépendance et résistance aux corticoïdes</i>	28
e) <i>Autres thérapeutiques spécifiques</i>	29
f) <i>Traitement de support</i>	34
5. FACTEURS DE RISQUE DE RECHUTE.....	37
a) <i>Rechutes sur reins natifs</i>	37
b) <i>Rechutes sur rein transplanté</i>	37
6. JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	38
a) <i>Cohortes de LGM chez l'adulte dans la littérature</i>	39
b) <i>Cohortes de HSF chez l'adulte dans la littérature</i>	39
7. OBJECTIFS.....	42
PATIENTS ET METHODES	43
1. TYPE D'ETUDE	43

2.	CRITERES D'INCLUSION	43
3.	CRITERES D'EXCLUSION	43
4.	METHODE DE RECUEIL	43
5.	DONNEES CLINICO-BIOLOGIQUES.....	44
6.	DEFINITION DES EVENEMENTS	44
7.	ANALYSE STATISTIQUE	44
	RESULTATS.....	46
	1. LESIONS GLOMERULAIRES MINIMES.....	46
1.	CARACTERISTIQUES BASALES DE LA POPULATION	46
2.	TRAITEMENTS.....	47
	a) <i>Corticothérapie</i>	48
	b) <i>Autres immunosuppresseurs</i>	49
	c) <i>Rituximab</i>	49
3.	EVOLUTION.....	50
	a) <i>Rémissions</i>	51
	b) <i>Rechutes</i>	52
	c) <i>Evolution biologique</i>	54
4.	COMPLICATIONS	55
	a) <i>Complications infectieuses</i>	56
	b) <i>Diabète cortico-induit</i>	57
	c) <i>Complications néoplasiques</i>	57
	2. HYALINOSE SEGMENTAIRE ET FOCALE.....	58
1.	CARACTERISTIQUES BASALES DE LA POPULATION	58
2.	TRAITEMENTS.....	59
	a) <i>Corticothérapie</i>	60
	b) <i>Autres immunosuppresseurs</i>	61
	c) <i>Rituximab</i>	61
5.	EVOLUTION.....	62
	a) <i>Rémissions</i>	63
	b) <i>Rechutes</i>	64
	c) <i>Evolution biologique</i>	66
6.	COMPLICATIONS	67
	a) <i>Complications infectieuses</i>	68
	b) <i>Diabète cortico-induit</i>	68
	c) <i>Complications néoplasiques</i>	69

DISCUSSION	70
1. COMPARAISON DE NOTRE COHORTE DE LGM A LA LITTERATURE INTERNATIONALE.....	70
a) <i>Epidémiologie</i>	70
b) <i>Traitements et rechutes</i>	72
c) <i>Complications</i>	75
2. COMPARAISON DE NOTRE COHORTE D'HSF A LA LITTERATURE INTERNATIONALE.....	77
a) <i>Epidémiologie</i>	77
b) <i>Traitements et rechutes</i>	79
c) <i>Complications</i>	81
3. LGM ET HSF, DEUX ENTITES ANATOMO-CLINIQUES DISTINCTES ?.....	82
4. POINTS FORTS ET LIMITES DE L'ETUDE	83
a) <i>Points forts</i>	83
b) <i>Limites</i>	83
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	84
BIBLIOGRAPHIE	85
RESUME.....	101
ABSTRACT	102

Table des illustrations

Table des Tableaux

Tableau 1 : Variantes histologiques de la hyalinose segmentaire et focale.....	12
Tableau 2 : Classification morphologique des HSF et corrélation pronostique	13
Tableau 3 : Syndromes néphrotiques d'origine génétique.....	23
Tableau 4 : Schéma d'administration et effets à moyen et long terme de l'utilisation du rituximab dans le SNI	30
Tableau 5 : Traitement de première ligne des HSF dans la littérature.....	40
Tableau 6 : Traitement en cas de HSF corticodépendante ou avec rechute.....	40
Tableau 7 : Traitement en cas de HSF corticorésistante.....	41
Tableau 8 : Caractéristiques épidémiologiques de la population de LGM.....	47
Tableau 9 : Traitements de la population de LGM.....	48
Tableau 10 : Répartition des traitements, taux de rémission et de rechute selon la classe d'âge dans la population de SNI à LGM	49
Tableau 11 : Rémissions et rechutes dans la population de LGM.....	51
Tableau 12 : Analyse multivariée pour les variables associées à la survenue de rechute des LGM.....	54
Tableau 13 : Principales complications survenues au cours du suivi des SNI à LGM.....	56
Tableau 14 : Caractéristiques épidémiologiques de la population de HSF	59
Tableau 15 : Traitements de la population de HSF.....	60
Tableau 16 : Répartition des traitements, taux de rémission et de rechute selon la classe d'âge dans la population de SNI à HSF	61
Tableau 17 : Rémissions et rechutes dans la population de HSF	63
Tableau 18 : Analyse multivariée pour les variables associées à la survenue de rechute des HSF	66
Tableau 19 : Principales complications survenues au cours du suivi des SNI à HSF	68
Tableau 20 : Epidémiologie des cohortes de LGM de l'adulte publiées dans la littérature	71
Tableau 21 : Traitements, réponses et rechutes dans les cohortes des LGM de l'adulte.....	73
Tableau 22 : Complications dans les cohortes de LGM de l'adulte	75
Tableau 23 : Epidémiologie des cohortes des HSF de l'adulte publiées dans la littérature	78
Tableau 24 : Traitements, réponses et rechutes dans les cohortes des HSF de l'adulte	80

Table des Figures

Figure 1 : Le podocyte et le diaphragme de fente.....	15
Figure 2 : Mécanismes immunologiques impliqués dans la pathogénie du SNI.....	20
Figure 3 : Arbre décisionnel des modalités de prescription de la corticothérapie au cours du syndrome néphrotique idiopathique.....	28
Figure 4 : Mécanismes d'action du rituximab dans le SNI.....	30
Figure 5 : Diagramme de flux des dossiers de LGM.....	46
Figure 6 : Evolution des LGM idiopathiques	50
Figure 7 : Survie rénale sans rechute dans le SNI à LGM.....	52
Figure 8 : Survie rénale sans rechute dans le SNI à LGM : (A) selon l'âge au diagnostic ; (B) selon la présentation initiale (SN pur ou impur) ; (C) selon le DFG au diagnostic ; (D) selon l'albuminémie au diagnostic ; (E) selon la réponse à 8 semaines de traitement ; (F) selon le traitement par bloqueur du SRA	53
Figure 9 : Evolution du DFG estimé selon MDRD, de la protéinurie et de l'albuminémie au cours du syndrome néphrotique à LGM	55
Figure 10 : Diagramme de flux des dossiers de HSF.....	58
Figure 11 : Evolution des HSF idiopathiques	62
Figure 12 : Survie rénale sans rechute dans le SNI à HSF	64
Figure 13 : Survie rénale sans rechute dans le SNI à HSF : (A) selon l'âge au diagnostic ; (B) selon la présentation initiale (SN pur ou impur) ; (C) selon le DFG au diagnostic ; (D) selon l'albuminémie au diagnostic ; (E) selon la réponse à 12 semaines de traitement ; (F) selon le traitement par bloqueur du SRA	65
Figure 14 : Evolution du DFG estimé selon MDRD, de la protéinurie et de l'albuminémie au cours du syndrome néphrotique à HSF	67

Abréviations

ACTH : adrénocorticotrope hormone
ARA 2 : antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2
BCR, TCR : B-cell receptor, T-cell receptor
CD2AP : CD2-associated protein
CLCF-1 : cardiotrophin-like cytokine factor-1
c-mip : c-maf inducing protein
GEM : glomérulonéphrite extramembraneuse
HSF : hyalinose segmentaire et focale
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFN : interféron
IL : interleukine
INF2 : inverted formin 2
LGM : lésions glomérulaires minimales
MBG : membrane basale glomérulaire
NCK : non-catalytic region of tyrosin kinase adaptor protein
NEP : neutral endopeptidase
NF- κ B : nuclear factor κ B
N-WASP : Wiskott Aldrich syndrom protein
PH : pleckstrin homology
PI3K : phosphatidyl-inositol-3-kinase
PLA2R : phospholipase A2 récepteur
PLC ϵ 1 : phospholipase C epsilon 1
RTKI : receptor tyrosin kinase inhibitor
SH : Src homology
SMD : sclérose mésangiale diffuse
SNI : syndrome néphrotique idiopathique
SRA : système rénine angiotensine
suPAR : soluble urokinase Plasminogen activator receptor
THSD7A : trombospondin type-1 domain containing 7A
TLR : toll-like receptor
TNF : tumor necrosis factor
VEGF : vascular epithelial growth factor
VPF : vascular permeability factor

Introduction

Le syndrome néphrotique se définit par une fuite massive de protéines dans les urines, supérieure à trois grammes par jour, associée à une hypoalbuminémie inférieure à 30 grammes par litre.

La protéinurie peut être isolée, on parle alors de syndrome néphrotique pur. A l'inverse, on parle de syndrome néphrotique impur lorsqu'elle s'accompagne d'une hématurie, d'une hypertension artérielle ou d'une insuffisance rénale aiguë.

1. Présentation du syndrome néphrotique

a) Epidémiologie

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) représente près de 90% des néphropathies d'origine glomérulaire de l'enfant et 15 à 30% de celles de l'adulte (1), avec une prédominance masculine. Il s'agit cependant d'une maladie rare avec une incidence variable dans le monde, entre 1 cas pour 33000 et 1 cas pour 20000 habitants. Il se répartit dans le monde de manière inégale, avec un gradient nord-sud lié aux traits génétiques et environnementaux impliqués dans sa physiopathologie.

Chez l'adulte, 80% des cas de LGM sont sensibles aux corticoïdes. On note des récurrences dans 60 à 80% des cas, 20 à 25% d'insuffisance rénale aiguë et environ 10% d'évolution vers la maladie rénale chronique. Environ 50% des HSF de l'adulte sont sensibles aux corticoïdes. En cas de corticorésistance, le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique est plus important, compris entre 50 et 70%. Le risque de récurrence sur le greffon lors d'une transplantation rénale est de l'ordre de 30% avec des facteurs de risque identifiés.

b) Clinique

Le tableau clinique initial est marqué par la présence d'œdèmes décrits comme mous, blancs, indolores, prenant le godet. Ils prédominent dans les territoires déclives et dans les régions où la pression extravasculaire est moindre (zone périorbitaire). Il s'associe parfois à ces œdèmes des épanchements des séreuses pouvant aller jusqu'à un tableau d'anasarque. Les œdèmes s'accompagnent d'une prise de poids.

Ce syndrome œdémateux est secondaire à une expansion anormale du secteur extracellulaire par rétention hydrosodée au niveau rénal qui réside dans l'activation aspécifique et inadaptée de la pompe Na-K-ATPase au pôle basal de la cellule principale du tube collecteur cortical. Il en résulte une baisse de la concentration urinaire de sodium et donc un déséquilibre positif de la balance sodée (2). La formation des œdèmes se fait par une distribution de l'expansion

volémique au profit du secteur interstitiel plus que du secteur vasculaire par majoration du débit d'eau transcapillaire. Cette augmentation du débit transcapillaire n'est pas en rapport exclusivement avec la baisse de la pression oncotique. Il s'y ajoute probablement un trouble primaire de la perméabilité endothéliale par modification des jonctions intercellulaires qui ont des caractéristiques moléculaires communes avec le podocyte, entraînant des modifications de la conductivité hydraulique de la barrière endothéliale (2).

Le syndrome néphrotique peut également se révéler par des complications aiguës. L'insuffisance rénale aiguë au cours du syndrome néphrotique peut relever de trois mécanismes : fonctionnel par hypovolémie efficace, nécrose tubulaire aiguë par hypovolémie sévère, thrombose uni ou bilatérale des veines rénales. L'incidence des accidents thromboemboliques prédomine aux veines rénales et varie, tout site confondu, entre 10 et 40% selon les séries (3). Des thromboses artérielles sont également rapportées. Cette complication résulte de modifications de l'hémostase pouvant survenir à plusieurs niveaux : augmentation de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation, consommation intravasculaire du facteur XII, hypercoagulabilité plaquettaire. Un épisode infectieux peut aussi révéler le syndrome néphrotique idiopathique, en particulier une infection à germe encapsulé favorisée par l'hypogammaglobulinémie.

L'existence de signes extra-rénaux (articulaires, cutanés, ophtalmologiques) associés peut orienter vers un syndrome néphrotique secondaire à une maladie systémique, infectieuse ou néoplasique.

c) Histopathologie

Le syndrome néphrotique idiopathique englobe plusieurs entités sur le plan histologique : lésions glomérulaires minimes, hyalinose segmentaire et focale, prolifération mésangiale diffuse, glomérulonéphrite extramembraneuse.

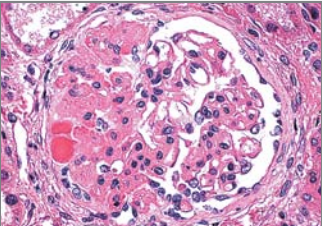
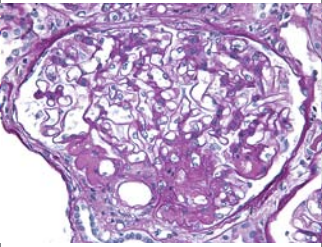
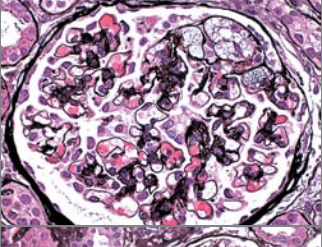
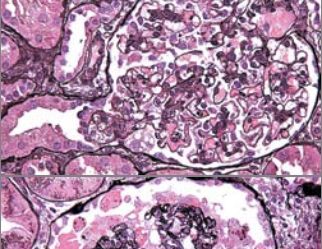
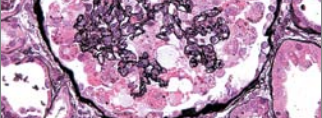
Lésions glomérulaires minimes

Les lésions glomérulaires minimes (LGM) correspondent à une absence d'anomalie morphologique en microscopie optique, sans dépôt en immunofluorescence, avec un effacement des pédicelles en microscopie électronique. Cet effacement des pédicelles est secondaire à un événement initial aboutissant à une désorganisation du diaphragme de fente et du cytosquelette podocytaire.

Hyalinose segmentaire et focale

La hyalinose segmentaire et focale (HSF) se définit par une expansion mésangiale segmentaire, une oblitération des capillaires, une sclérose et des dépôts hyalins de topographie focale et segmentaire. En immunofluorescence, il existe des dépôts segmentaires d'IgM et de C3. Cette entité histologique a été décrite pour la première fois en 1957 (4). Plusieurs formes de HSF ont été individualisées et classifiées en fonction de leur topographie et de la nature des altérations capillaires associées (5–7). On distingue ainsi HSF non spécifique (NOS), péri-hilaire, cellulaire, du pôle tubulaire (tip lesions) et avec collapsus (Tableau 1).

Tableau 1 : Variantes histologiques de la hyalinose segmentaire et focale, issu de (7).

Histologic Subtype	Glomerular Lesion	Defining Features	Associations	Clinical Features
NOS		The usual generic form of FSGS. FSGS(NOS) does not meet defining criteria for any other variant. Foot-process effacement is variable.	Primary or secondary (including genetic forms and other diverse secondary causes). Cross-sectional studies suggest this is the most common subtype. Other variants can evolve into FSGS (NOS) over time.	May present with the nephrotic syndrome or subnephrotic proteinuria.
Perihilar		Perihilar hyalinosis and sclerosis involving the majority of glomeruli with segmental lesions. Perihilar lesions are located at the glomerular vascular pole. In adaptive FSGS, there is usually glomerular hypertrophy (glomerulomegaly). Foot-process effacement is relatively mild and focal, which probably reflects the heterogeneous adaptive responses of glomeruli.	Common in adaptive FSGS associated with obesity, elevated lean body mass, reflux nephropathy, hypertensive nephrosclerosis, sickle cell anemia, and renal agenesis. Predisposition for vascular pole is probably due to normally increased filtration pressures at the proximal afferent end of glomerular capillary bed, which are heightened under conditions of compensatory demand and vasodilatation of the afferent arteriole.	In adaptive FSGS, patients are more likely to present with subnephrotic proteinuria and normal serum albumin levels.
Cellular		Expansile segmental lesion with endocapillary hypercellularity, often including foam cells and infiltrating leukocytes, with variable glomerular epithelial-cell hyperplasia. There is usually severe foot-process effacement.	Usually primary, but also seen in a variety of secondary forms. This is the least common variant. It is thought to represent an early stage in the evolution of sclerotic lesions.	Usually presents with the nephrotic syndrome.
Tip		Segmental lesion involving the tubular pole, with either adhesion to tubular outlet or confluence of podocytes and tubular epithelial cells. Compared with other variants, it has the least tubular atrophy and interstitial fibrosis. There is usually severe foot-process effacement.	Usually primary. Probably mediated by physical stresses on the paratubular segment owing to the convergence of protein-rich filtrate on the tubular pole, causing shear stress and possible prolapse.	Usually presents with abrupt onset of the nephrotic syndrome. More common in white race. Best prognosis, with highest rate of responsiveness to glucocorticoids and lowest risk of progression.
Collapse		Implosive glomerular-tuft collapse with hypertrophy and hyperplasia of the overlying visceral epithelial cells. Hyperplastic glomerular epithelial cells may fill the urinary space, resembling crescents. Severe tubular injury and tubular microcysts are common. There is usually severe foot-process effacement.	Primary or secondary to Viruses: HIV-1, parvovirus B19, SV40, EBV, CMV, hemophagocytic syndrome Drugs: pamidronate and interferon Vaso-occlusive disease: atheroemboli, calcineurin inhibitor nephrotoxicity, and chronic allograft nephropathy	Most aggressive variant of primary FSGS with black racial predominance and severe nephrotic syndrome. Worst prognosis, with poor responsiveness to glucocorticoids and rapid course to renal failure.

La classification de Columbia associe à chaque forme histologique un pronostic en termes de rémission et d'évolution vers la maladie rénale chronique (Tableau 2).

Tableau 2 : Classification morphologique des HSF et corrélation pronostique, issu de (8).

Classification des hyalinoses segmentaires et focales (Columbia)	Rémission (%)	Évolution vers l'insuffisance rénale chronique (%)
Hyalinose segmentaire et focale avec collapsus glomérulaire	13	66
Hyalinose segmentaire et focale du pôle tubulaire	76	6
Hyalinose segmentaire et focale avec prolifération cellulaire	44	28
Hyalinose segmentaire et focale périhilare	Non déterminé	Non déterminé
Hyalinose segmentaire et focale non spécifique	39	35

Prolifération mésangiale diffuse

La prolifération mésangiale diffuse (SMD) est la forme la moins répandue. Elle est due à une mutation du gène WT1, qui code pour un facteur de transcription ayant un rôle dans la différenciation podocytaire au cours de la néphrogénèse. WT1 contrôle également l'expression d'un certain nombre de gènes dans le podocyte mature, comme ceux de la néphrine et de la podocalyxine. Les mutations de ce gène sont à l'origine de deux principaux phénotypes regroupés en syndromes : le syndrome de Denys Drash (sclérose mésangiale diffuse, pseudohermaphrodisme masculin, tumeur de Wilms) et le syndrome de Frasier (HSF, pseudohermaphrodisme masculin, gonadoblastome) (9).

Glomérulonéphrite extramembraneuse

L'incidence de la glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM) chez l'adulte est estimée à 1 cas pour 100 000 avec une prédominance masculine. La GEM est idiopathique dans 70 à 80% des cas. Les causes secondaires de GEM sont infectieuses (hépatite B, syphilis), auto-immunes (lupus), paranéoplasiques, toxiques. Sur le plan histologique, la microscopie optique est peu informative avec parfois un aspect épaissi, spiculé du versant externe de la membrane basale glomérulaire. L'étude en immunofluorescence fait le diagnostic avec la présence de dépôts le long de la face externe de la membrane basale glomérulaire, faits d'IgG et de C3. Le *primum movens* de la GEM réside dans le dépôt de complexes immuns entre la membrane basale glomérulaire et les pieds des podocytes. Plusieurs auto-anticorps ont été identifiés dans cette maladie, avec en premier lieu les anticorps anti-PLA2R (phospholipase A2 récepteur), en cause dans 70% des cas (10). 5 à 10% des cas anti-PLA2R négatifs expriment des auto-anticorps anti-THSD7A (trombospondin type-1 domain containing 7A) (11). Des anticorps anti-NEP (neutral endopeptidase) peuvent également être en cause (12). La GEM est une

entité à part car de mécanisme physiopathologique bien différent, raison pour laquelle cette entité ne sera pas traitée dans cette thèse (13).

2. Physiopathologie du syndrome néphrotique

La fuite protéique résulte d'une hyperperméabilité de la barrière de filtration glomérulaire qui est constituée de trois éléments :

- Les cellules endothéliales glomérulaires forment l'endothélium fenestré du capillaire glomérulaire, d'une épaisseur de 200 nm. Les pores, ou fenestrations, mesurent 60 à 80 nm de diamètre et couvrent 20% de la surface endothéliale. La fenestration est sous la dépendance du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) synthétisé et sécrété par les podocytes. Une seconde protéine est impliquée dans la formation des fenestrations : plasmalemmal vesicle-associated protein-1 (PV-1). PV-1 est recrutée par le récepteur au VEGF et s'assemble en multimères pour participer à la formation des fenestrations, avant de disparaître une fois la fenestration mature (14). Au sein des fenestrations, il existe un pore non spécifique aux cellules endothéliales glomérulaires. La particularité de ce pore réside dans son organisation "en rayon de roue" qui lui confère des caractéristiques de sélectivité. Par ailleurs, la surface endothéliale est chargée négativement par la présence de glycosaminoglycanes, permettant ainsi de réduire la quantité de protéines qui traverse l'endothélium.
- La membrane basale glomérulaire (MBG), matrice extracellulaire, se compose essentiellement de laminine 11 ($\alpha 5$, $\beta 2$, $\gamma 1$), de perlecan, de collagène de type IV, de nidogène et de protéoglycanes (15). Elle possède trois feuilletts visibles en microscopie électronique : la lamina rara interne sur laquelle repose l'endothélium, la lamina rara externe sur laquelle reposent les prolongements des podocytes, et entre les deux la lamina densa qui forme la couche la plus épaisse. Son épaisseur globale est de 300 nm, variable selon l'âge et le sexe. Cette membrane est complètement imperméable aux protéines de grands poids moléculaire comme les IgM (900 kDa).
- Les cellules épithéliales viscérales différenciées appelées podocytes. Les podocytes sont des cellules polarisées caractérisées par un corps cellulaire volumineux situé dans la chambre urinaire et des expansions cytoplasmiques appelées pédicelles reposant sur la face externe de la membrane basale. L'espace entre deux pédicelles forme un espace optiquement vide de 40 nm appelé fente de filtration ou diaphragme de fente. Cet espace est occupé par un complexe multi-protéique s'apparentant à une structure jonctionnelle. Ce complexe lutte contre le passage des protéines dans la chambre urinaire (16,17).

a) Rôle du podocyte et de l'ultrastructure du diaphragme de fente

Le maintien des caractéristiques de filtration de la barrière glomérulaire est dépendant de l'intégrité du diaphragme de fente, du domaine basal d'ancrage du podocyte sur la membrane basale glomérulaire par le biais des intégrines et du cytosquelette podocytaire. Tout processus qui altère les connexions dynamiques existant entre ces trois structures est susceptible d'entraîner une dysfonction de la barrière de filtration glomérulaire et donc une protéinurie de rang néphrotique.

Le syndrome néphrotique est donc une maladie du podocyte qui peut être de deux ordres : une altération des signaux intracellulaires ou une anomalie de structure. Dans les deux cas, il en résulte une perte de l'intégrité fonctionnelle du podocyte qui peut être réversible et donc sensible au traitement, ou irréversible et par conséquent résistante au traitement.

Les études génétiques menées sur les cas familiaux ou congénitaux de syndromes néphrotiques ont permis l'identification de plusieurs gènes impliqués dans le développement d'un syndrome néphrotique corticorésistant. Ces gènes codent pour les principales protéines qui structurent le diaphragme de fente (Figure 1).

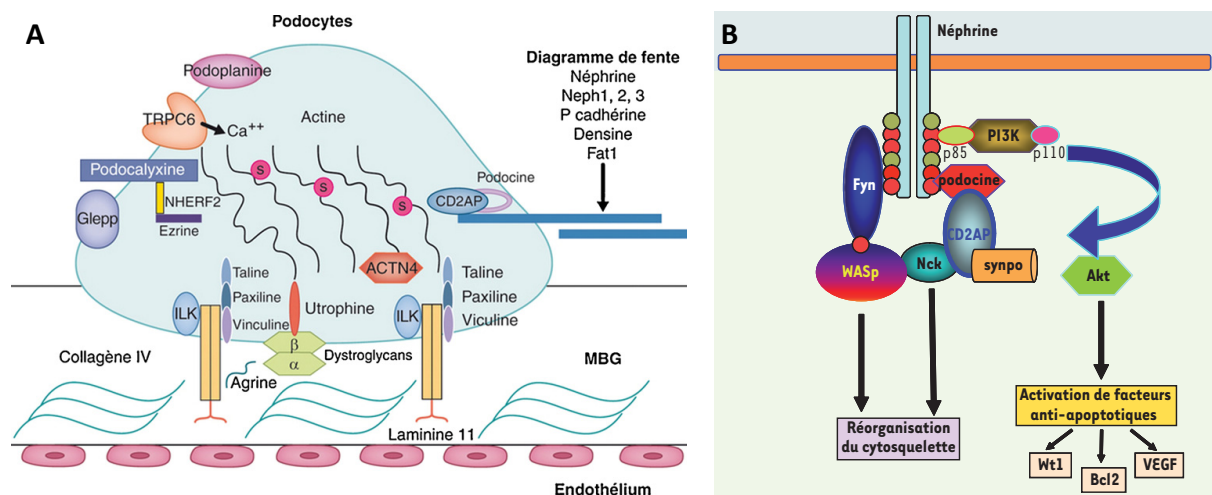


Figure 1 : Le podocyte et le diaphragme de fente, issue de (8). (A) Vue schématique du podocyte et des protéines impliquées dans la barrière de filtration glomérulaire. (B) Les voies de signalisation de la néphrine.

La néphrine est la protéine fondamentale du diaphragme de fente. Cette protéine transmembranaire de 180 kDa (1241 acides aminés) présente trois domaines : un domaine extracellulaire constitué de résidus immunoglobuline-like lui conférant un rôle de récepteur dont la liaison à son ligand (encore inconnu à ce jour) initierait une cascade d'activations ; un domaine transmembranaire de type fibronectine de type 3 ; un court domaine intracellulaire

interagissant directement ou indirectement avec les différentes protéines du diaphragme de fente et le cytosquelette. La protéine Fyn, membre de la famille des Src kinases, induit une phosphorylation de la néphrine au niveau de son extrémité carboxy-terminale intracytoplasmique (18). A l'état basal, la néphrine phosphorylée par Fyn va activer la phosphatidyl-inositol-3-kinase (PI3K), activant la sérine-thréonine kinase Akt qui joue un rôle essentiel dans la survie du podocyte. La phosphorylation de la néphrine permet aussi de stabiliser le complexe fonctionnel néphrine-podocine (19). La déphosphorylation de la néphrine entraîne l'interruption de la voie de signalisation par son détachement de la podocine et sa liaison à la β -arrestine-2, suivie de son endocytose et de sa dégradation (20).

La podocine est une protéine membranaire de 42 kDa de la famille des stomatines, exprimée exclusivement dans les podocytes au niveau du diaphragme de fente. Elle présente une structure en épingle à cheveu avec une partie centrale ancrée dans la membrane plasmique et deux extrémités cytosoliques amino et carboxy-terminales (-NH₂ et -COOH). La podocine et CD2AP (CD2-associated protein) constituent avec la néphrine un complexe interagissant avec l' α -actinine-4, protéine impliquée dans la formation du cytosquelette d'actine.

CD2AP est une protéine adaptatrice qui intervient dans la survie cellulaire et l'organisation du cytosquelette. Il s'agit d'une molécule de 80 kDa constituée d'une partie -NH₂, site de liaison à l'actine, d'une région riche en proline, et d'une partie C-terminale avec 3 domaines -SH3 (Src Homology), l'un d'entre eux interagissant avec le cluster CD2 des lymphocytes T. CD2AP interagit directement avec p85 (sous-unité régulatrice de la PI3K) au contact du complexe néphrine-podocine et renforce les signaux anti-apoptotiques émis (21).

La protéine N-WASP (pour Wiskott Aldrich syndrom protein), autre protéine du diaphragme de fente également phosphorylée par Fyn, entraîne le recrutement et l'ancrage de NCK aux microdomaines lipidiques (22,23). Les protéines de la famille NCK (non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein) sont des protéines cytoplasmiques de 47 kDa : NCK1 et NCK2. Chacune possède un domaine -SH3 qui joue un rôle dans le remodelage du cytosquelette d'actine et un domaine -SH2 qui permet de connecter le complexe protéique podocytaire dont la néphrine phosphorylée au cytosquelette d'actine (24).

La perte d'intégrité de structure ou de fonction de chacune de ces protéines peut être à l'origine d'un syndrome néphrotique.

b) Rôle de l'endothélium glomérulaire

Le rôle de l'endothélium glomérulaire dans la genèse et le développement du syndrome néphrotique reste à préciser. La coopération cellulaire entre les cellules endothéliales et les

podocytes est fondamentale dans le maintien des caractéristiques de filtration de la barrière glomérulaire (25). En effet, l'inactivation de l'expression du récepteur du VEGF (VEGFR2) induit le développement d'un syndrome néphrotique par effacement des pédicelles. Les inhibiteurs des récepteurs du VEGF peuvent également induire des syndromes néphrotiques (26).

c) Rôle du facteur circulant de perméabilité

L'existence d'un facteur circulant de perméabilité glomérulaire est suggérée depuis plusieurs décennies, reposant sur plusieurs descriptions :

- La disparition du syndrome néphrotique en quelques semaines après une greffe rénale lorsque le patient receveur est sain et que le patient donneur présente un syndrome néphrotique idiopathique (27–29).
- L'obtention d'une rémission ponctuelle avec l'utilisation de techniques d'échanges plasmatiques et d'immunoabsorption, que ce soit sur rein propre (30,31) ou sur greffon rénal (32–34).
- La transmission materno-fœtale transitoire du syndrome néphrotique (35).
- L'induction d'une protéinurie chez le rat par injection de sérum de patient en poussée de SNI secondaire à une HSF (36–38) ou par injection de surnageant de lymphocytes T de patient avec SNI à LGM (39).

Ce facteur circulant n'a pas été identifié à ce jour. Le spectre d'analyse immunochimique des colonnes d'immunoabsorption de patients traités pour récurrence de la maladie sur le greffon rénal oriente la recherche vers une protéine de poids moléculaire entre 30 et 50 kDa ayant la capacité de se lier à la protéine A (40,41). Plusieurs protéines ont fait l'objet d'études dans ce sens sans atteindre un niveau de preuve suffisant.

Pour les LGM, plusieurs candidats ont été évalués : le facteur de perméabilité vasculaire VPF, l'interleukine 13, l'hémopexine.

- VPF (vascular permeability factor) est une lymphokine sécrétée par les lymphocytes T qui agit sur les capillaires systémiques et glomérulaires en augmentant leur perméabilité (39).
- La production spontanée d'interleukine 13 par les lymphocytes T a été mise en évidence chez des sujets présentant un SNI à LGM, avec une augmentation significative de l'expression de l'ARN messager de l'IL-13 en contexte de rechute du syndrome néphrotique (42,43). Un modèle murin a renforcé l'hypothèse de l'implication de l'IL-13 en induisant une albuminurie chez des rats transfectés pour le

gène de l'IL-13 (44). Dans ce modèle, l'albuminurie était associée à une surexpression de certains gènes dont celui du CD80. CD80, aussi appelé B7-1, est une protéine transmembranaire présente à la surface des lymphocytes B et des cellules présentatrices d'antigènes, ainsi qu'à la surface des podocytes. Il a par la suite été démontré une augmentation du CD80 urinaire chez les sujets atteints de SNI à LGM. Cette excrétion régressait avec la rémission de la protéinurie. Le CD80 urinaire a ainsi été proposé comme un marqueur de diagnostic différentiel entre LGM et HSF. Cependant, la distribution des valeurs du CD80 ne permettent finalement pas de discriminer les deux formes histologiques avec précision (45).

- L'hémopexine est une protéase qui active la protéine kinase B et Rho A, induisant une réorganisation du cytosquelette d'actine sur des cultures podocytaires, de manière réversible et dépendante de la néphrine. Elle induit aussi une réduction du glycocalyx endothélial avec une augmentation de la diffusion de l'albumine (46).

Pour l'HSF, Königshausen et *al.* décrit dans sa revue les trois principales pistes évoquées : suPAR, CLCF-1, auto-anticorps anti-CD40 (47).

- suPAR est la forme soluble libérée après clivage de la protéine membranaire à ancre-GPI uPAR (urokinase Plasminogen Activator Receptor). Elle se compose de trois domaines et est hautement glycosylée. De manière physiologique, suPAR est présente à faible taux dans le sang et les urines. suPAR régule la mobilisation des polynucléaires neutrophiles et des cellules souches. Son taux augmente en condition inflammatoire. Elle a été récemment identifiée comme un biomarqueur de risque notamment cardiovasculaire dans la population générale puis chez l'insuffisant rénal chronique. Wei et *al.* a mis en évidence le rôle de suPAR dans la pathologie podocytaire et a fortiori dans l'HSF avec des taux élevés (valeur supérieure à 3000 pg/mL) dans une étude de cohorte (48,49). Cependant, ce taux de suPAR n'était pas significativement augmenté dans les LGM ni dans les GEM. Il ne permettait pas de discriminer le syndrome néphrotique idiopathique secondaire à une HSF des autres podocytopathies. Enfin, suPAR ne s'avère pas spécifique des podocytopathies puisqu'une élévation de son taux sérique est retrouvée dans certains processus néoplasiques (50). Il existe néanmoins une corrélation inverse entre les taux de suPAR et la progression de la maladie rénale chronique. Les mécanismes d'élimination rénale du suPAR sont probablement impliqués dans cette observation, mais le comportement tubulaire de cette protéine reste inconnu. Le rôle de suPAR dans l'HSF reste très controversé (51).

- CLCF-1 (Cardiotrophin-Like Cytokine Factor-1) est une cytokine de la famille de l'IL-6. Savin et *al.* ont identifié cette protéine comme facteur de perméabilité potentiel à partir du plasma de sujets porteurs d'HSF, avec des concentrations jusqu'à 100 fois plus élevées que dans les groupes contrôles (52).
- La présence d'auto-anticorps anti-CD40 a été mise en évidence avant transplantation rénale par Deville et *al.* chez des patients avec HSF récidivant sur le greffon (53). Le CD40 est une molécule de co-stimulation membre de la superfamille du TNF récepteur exprimée sur les cellules présentatrices d'antigènes, monocytes-macrophages, cellules dendritiques et dans divers tissus spécialisés comme l'endothélium. Sa liaison à son ligand CD40 active l'endothélium et induit l'augmentation de l'expression de cytokines dont suPAR.

L'identification du facteur de perméabilité circulant reste à ce jour un enjeu majeur dont l'étude pourrait permettre de développer de nouvelles pistes thérapeutiques notamment pour les formes corticorésistantes ou les récurrences sur greffon rénal.

d) Rôle de la réponse immunitaire

Plusieurs arguments orientent vers une origine immunologique du syndrome néphrotique idiopathique corticosensible. On peut notamment induire une protéinurie chez le rat par administration de surnageant de lymphocytes T prélevés dans le sang périphérique ou de plasma de patients atteints de syndrome néphrotique idiopathique (39,40). Cependant, la compréhension des mécanismes impliqués reste encore limitée.

1. Lymphocytes T

Le rôle du système immunitaire T dans la pathogénie du SNI, en particulier pour les LGM, est décrit depuis une quarantaine d'années (54). Cependant, la description exacte des modifications de la signalisation lymphocytaire T et la place des différentes sous-populations lymphocytaires restent encore à préciser. Il semble en fait coexister lors d'une poussée de SNI des marqueurs d'activation lymphocytaire de type Th1 (Interféron- γ , TNF- α , IL-2, IL-8) et de type Th2 (IL-13, IL-10) par activation de voies transcriptionnelles antagonistes comme NF- κ B, c-maf, AP1, T-bet (Figure 2). Au niveau lymphocytaire, cet environnement cytokinique particulier entraînerait un déséquilibre de l'immunité adaptative avec une dérégulation des interactions cellulaires B/T et diminution de la différenciation en lymphocytes T régulateurs (55). De plus, au niveau podocytaire, cet environnement cytokinique aurait des propriétés de modification directe de l'ultrastructure cellulaire (56).

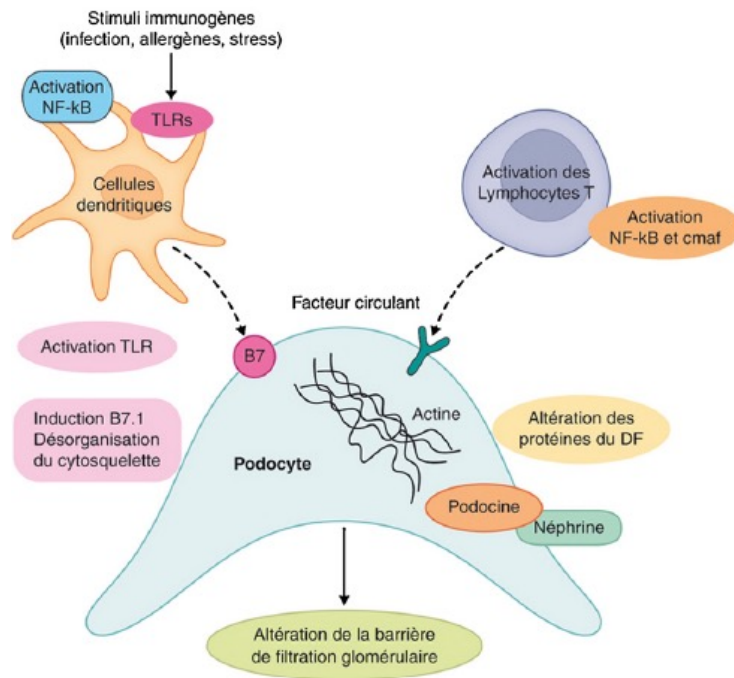


Figure 2 : Mécanismes immunologiques impliqués dans la pathogénie du SNI, issue de (8).

2. *C-mip*

Les études fondamentales sur cette dysfonction lymphocytaire T ont permis de mettre en évidence le rôle de c-maf dans les voies de signalisation T au cours du syndrome néphrotique. Il s'agit d'un facteur de transcription connu pour promouvoir les lymphocytes T de type Th2 et atténuer la différenciation Th1. Parmi les transcrits identifiés comme surexprimés à la phase aiguë de la maladie (57), c-mip s'est avéré être un candidat potentiel, initialement sous sa forme tronquée Tc-mip (Truncated c-maf inducing protein) (58). C-mip est fortement exprimé par les cellules lymphocytaires T en phase aiguë de la maladie. Il entraîne une forte expression de c-maf, majore la transcription de l'IL-4, freine l'expression d'IFN γ , entraîne une redistribution de certaines protéines du cytosquelette par une voie indépendante de PI3-kinase.

La différence structurelle entre Tc-mip et son isoforme naturelle c-mip réside dans leur extrémité N-terminale. En effet, le domaine N-terminal de c-mip se caractérise par son domaine PH, Popleckstrin Homology. Il s'agit d'un domaine commun à des protéines impliquées dans la signalisation intracellulaire et l'organisation du cytosquelette. En revanche, Tc-mip ne présente pas ce domaine dans sa partie N-terminale et comporte donc 29 acides aminés de moins que son isoforme. L'analyse de l'expression de ces deux isoformes dans les cellules mononucléées de sang circulant périphérique humain en contexte

physiologique et en contexte pathologique de syndrome néphrotique a permis d'émettre l'hypothèse d'un blocage de la voie de régulation de c-maf par c-mip.

Les recherches sur le mode d'action de ce couple de transcrits Tc-mip/c-mip ont permis d'identifier la filamine-A comme un partenaire essentiel à leur action sur le cytosquelette (59).

D'autres facteurs de transcription ont été identifiés comme cible potentielle de c-mip. Parmi eux, la famille NF- κ B, qui joue un rôle essentiel dans la régulation de gènes impliqués dans la réponse immunitaire et inflammatoire, la prolifération et la différenciation cellulaires et l'apoptose. Trois principales voies sont connues pour activer NF- κ B : les Toll-like receptors de l'immunité innée ; les B et T cell receptors de l'immunité adaptative ; la superfamille du TNF. A l'état basal, NF- κ B est régulé par des protéines inhibitrices I- κ B qui empêchent sa translocation nucléaire et donc son activité de facteur de transcription. En situation d'activation, I- κ B est phosphorylée, ce qui permet son ubiquitination et sa dégradation par le protéasome.

Les études sur ces voies de signalisation ont permis de démontrer, au niveau des cellules mononucléées du sang périphérique, le rôle inhibiteur de c-mip sur la voie NF- κ B. En effet, c-mip bloque la transformation de I- κ B α et la translocation nucléaire de RelA, membre de la famille NF- κ B (60). De la même manière, au niveau podocytaire, il a pu être montré que c-mip inhibe NF- κ B par inhibition de RelA. Il s'y associe une élévation des taux de caspase-3 et une baisse d'expression de Bcl2, suggérant un rôle pro-apoptotique de c-mip dans des modèles d'HSF *in vitro et in vivo* (61).

C-mip joue donc un rôle crucial dans l'organisation du cytosquelette podocytaire et dans l'initiation et l'amplification de la réponse immunitaire. Le parfait exemple physiopathologique du lien qui peut exister entre dysfonction podocytaire et dysfonction lymphocytaire est celui du lymphome de Hodgkin. Il s'agit d'un lymphome malin caractérisé par la présence de cellules de Reed-Sternberg, dérivées à plus de 98% des cellules B et à moins de 2% des cellules T. Il s'avère que le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes est fréquemment associé aux lymphomes de Hodgkin, avec une fréquence de 42% (62). L'analyse de l'expression de c-mip au cours de cette maladie a permis de mettre en évidence une expression sélective de cette protéine dans les podocytes et les cellules de Reed-Sternberg chez les patients associant lymphome de Hodgkin et LGM, mais pas en cas de lymphome de Hodgkin seul. Cette surexpression semble associée à un défaut de Fyn. Pour rappel, Fyn est une protéine essentielle dans la survie podocytaire et dans l'architecture du cytosquelette d'actine. Ainsi, une surexpression de c-mip semble être à l'origine d'une

dérégulation des voies de signalisation du cytosquelette. Dans ce modèle, c-mip est principalement exprimé au niveau des zones de transition des tissus hématopoïétiques entre follicules lymphoïdes et cellules lymphoïdes B, suggérant un rôle dans la fonction lymphocytaire B.

La question de la spécificité de l'expression de c-mip se pose alors, puisqu'il s'agit d'une protéine impliquée dans de multiples voies de signalisation cellulaire. Des travaux ont ainsi comparé les biopsies rénales de patients atteints de glomérulopathies diverses : LGM, HSF, IgA, HIVAN, diabète (63). Dans les cas de LGM en poussée, il a pu être démontré en hybridation *in situ* et en immunohistochimie que l'expression de c-mip était importante et restreinte aux podocytes. Cette expression régresse en période de rémission. Les cas de HSF ont montré une répartition identique de c-mip, mais une surexpression limitée à certains cas seulement. Les néphropathies à IgA, HIVAN et diabétiques ne présentaient pas de surexpression de c-mip.

Il a également été démontré une surexpression de c-mip dans le contexte de LGM et HSF associées aux traitements anti-cancéreux ciblant le VEGF, en particulier les inhibiteurs du récepteur du VEGF. Cette surexpression est associée à une faible expression de RelA. Cette diminution d'expression de RelA est associée *in vivo* et *in vitro* à une levée de la répression de la transcription de c-mip.

Ainsi, c-mip est un gène quiescent en conditions basales, surexprimé en situation pathologique de manière spécifique et réversible à la fois au niveau podocytaire et au niveau lymphocytaire. Il représente donc un acteur dans le lien entre dysfonction podocytaire et dysimmunité au cours du syndrome néphrotique idiopathique.

3. *Lymphocytes B*

A l'activation lymphocytaire T, s'associe une altération des populations lymphocytaires B. Cette atteinte est attestée par la baisse fréquente des taux sériques d'immunoglobulines. Cette baisse n'est pas uniquement liée à la fuite protéique urinaire, puisqu'elle est spécifique de certains sous-types d'immunoglobulines : IgG1 et IgG2 (64). Elle a été suspectée initialement devant l'efficacité du rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20 qui bloque la prolifération et la différenciation cellulaire B) dans les LGM corticodépendantes (65). Il a également été mis en évidence l'interaction directe du rituximab avec la sphingomyélin phosphodiesterase acid-like 3bprotein (SMPDL), exprimée à la surface de lymphocytes Th17 et des podocytes. Le rituximab en se fixant directement sur cette protéine induirait un remodelage direct du cytosquelette d'actine, expliquant son efficacité dans cette podocytopathie (66).

Ainsi, la dysfonction lymphocytaire B reste encore partiellement incomprise à ce jour, mais il semble bien exister une anomalie de coopération lymphocytaire B / T à la phase aiguë du syndrome néphrotique idiopathique.

3. Etiologies du syndrome néphrotique

a) Anomalies génétiques

A ce jour, l'approche génétique par clonage positionnel a permis d'identifier les principaux gènes responsables de la majorité des cas de SNI génétiques. Ils sont résumés dans le Tableau 3 et décrits dans les paragraphes ci-dessous.

La recherche génétique sera orientée selon la présentation clinique, l'intégration dans un tableau syndromique, l'âge d'apparition du syndrome néphrotique. Ainsi, chez l'adulte, on orientera plutôt les recherches selon le contexte vers INF2, TRPC6, ACTN4 devant un mode de transmission autosomique dominant, NPHS2 devant un mode de transmission autosomique récessif, WT1 en cas de corticorésistance sans contexte familial évident.

Tableau 3 : Syndromes néphrotiques d'origine génétique, issu de (8).

Nom du gène	Syndrome associé	Chromosomique localisation	Type de transmission	Caractéristiques cliniques	Relation structure/fonction
Néphrine (NPHS1)	Syndrome néphrotique congénital de type finlandais	19q13	Autosomique récessif	Protéinurie massive débutant avant la naissance (hydramnios)	Protéine d'adhésion transmembranaire localisée dans le diaphragme de fente
Podocine (NPHS2)	Syndrome néphrotique corticorésistant	1q25–q31	Autosomique récessif	Protéinurie survenant entre 3 mois et 5 ans, parfois chez l'adulte avec progression vers l'insuffisance rénale	Protéine structurale impliquée dans la voie de signalisation de la néphrine
Alpha-actinine4 (FSGS1)	Hyalinose segmentaire et focale héréditaire	19q13	Autosomique dominant	Âge d'apparition et sévérité variable Progression vers l'insuffisance rénale	Protéine du cytosquelette
Canal calcique <i>Trpc6</i> (<i>transient receptor potential cation channel</i> -FSGS2)	Hyalinose segmentaire et focale héréditaire	11q21–22	Autosomique dominant	Protéinurie sévère apparaissant à l'âge adulte avec progression vers l'insuffisance rénale dans 60 % des cas	Canal calcique qui interagit avec la plateforme de signalisation diaphragme de fente
Protéine associée à CD2 (FSGS3)	Hyalinose segmentaire et focale	6p12	Autosomique récessif	Hyalinose segmentaire et focale	Protéine interagissant avec le domaine cytoplasmique de la néphrine
Phospholipase C epsilon 1 (PLcε1-NPHS3)	Hyalinose segmentaire et focale	10q23–q24	Autosomique récessif	Hyalinose segmentaire et focale d'apparition précoce avec rapide progression vers l'insuffisance rénale	Phospholipase catalysant l'hydrolyse des polyphosphoinositides Rôle important dans la signalisation proximale

1. NPHS1

NPHS1 est le gène codant pour la néphrine, la protéine fondamentale du diaphragme de fente. Il est localisé sur le chromosome 19. Une mutation aboutissant à un allèle pathologique donne

un tableau de syndrome néphrotique congénital dit de type finlandais en raison de la fréquence de cette mutation en Finlande (1 naissance sur 8200). Le mode de transmission est autosomique récessif avec une cinquantaine de mutations identifiées à ce jour. Les patients atteints présentent une protéinurie massive dès le stade intra-utérin avec retard de croissance intra-utérin, prématurité et syndrome œdémateux. Il en résulte une espérance de vie réduite à deux ans. Le diagnostic prénatal permet une prise en charge néonatale rapide avec néphrectomie précoce pour limiter les complications liées au syndrome néphrotique (67,68).

2. *NPHS2*

NPHS2 est le gène codant pour la podocine, localisé sur le chromosome 1. Les anomalies génétiques concernant ce gène sont transmises selon un mode autosomique récessif. La mutation du gène *NPHS2* aboutit le plus souvent à un syndrome néphrotique corticorésistant qui se révèle dans les cinq premières années de vie et évolue rapidement vers l'insuffisance rénale chronique terminale (69). Chez l'adulte, le variant G755A code pour la podocine mutée-R229Q. Ce variant a une prévalence de 7% dans les néphropathies glomérulaires chroniques avec une récurrence précoce du tableau clinico-histologique dans la première année de greffe rénale (70).

3. *PLCε1 (NPHS3)*

Le gène *PLCε1* code pour l'enzyme phospholipase C epsilon 1, qui active des signaux indispensables à la croissance, la différenciation cellulaire et au contrôle de l'expression des gènes. Les mutations de ce gène sont de transmission autosomique dominante à pénétrance variable. Elles sont à l'origine d'un arrêt du développement glomérulaire avec blocage de la maturation podocytaire au stade "S-shaped body" avec histologiquement deux types d'atteinte possible : sclérose mésangiale diffuse due à une mutation induisant une protéine tronquée ; hyalinose segmentaire et focale due à une mutation faux sens (71). Le tableau clinique est celui d'un syndrome néphrotique corticorésistant. L'évolution se fait rapidement vers l'insuffisance rénale avec un mauvais pronostic (72).

4. *ACTN4 (FSG1)*

Le gène *ACTN4*, localisé sur le chromosome 19, code pour l'alpha-actinine 4. L'α-actinine-4 est une protéine de 100 kDa qui permet d'ancrer les filaments d'actine, impliquée dans la réticulation du cytosquelette d'actine. Le maintien de l'architecture du cytosquelette d'actine est crucial dans le maintien de l'ultrastructure podocytaire. Les mutations du gène *ACTN4* entraînent des formes familiales très rares de syndrome néphrotique corticorésistant

d'évolution lente apparaissant à l'adolescence avec des lésions de hyalinose segmentaire et focale de transmission autosomique dominante (73).

5. *TRPC6 (FSGS2)*

Le gène *TRPC6*, Transient Receptor Potential cation Channel subfamily member 6, localisé sur le chromosome 11 code pour un canal perméable aux ions calciques au niveau du diaphragme de fente où il interagit avec la néphrine et la podocine. La mutation du gène *TRPC6* est à l'origine de syndromes néphrotiques corticorésistants avec des lésions de hyalinose segmentaire et focale qui surviennent chez l'adulte jeune et évoluent rapidement vers l'insuffisance rénale avec 60% de maladie rénale stade V à 10 ans. La transmission est autosomique dominante à pénétrance complète (74,75). Des cas pédiatriques ont également été décrits.

6. *CD2AP (FSGS3)*

Le défaut d'expression de *CD2AP* est hétérogène en terme de mutations et de phénotypes. Des mutations aboutissant à un déficit partiel en *CD2AP* ont été rapportées, avec des tableaux de hyalinose segmentaire et focale corticorésistante, évoluant rapidement vers l'insuffisance rénale chronique terminale, surtout en cas de mutation homozygote (76). Le mode de transmission peut être autosomique dominant ou récessif à pénétrance variable.

7. *INF2*

Le gène *INF2* code pour la protéine inverted formin 2, impliquée dans la polymérisation des filaments d'actine et la stabilisation des microtubules. Les mutations de ce gène sont à l'origine de syndrome néphrotique corticorésistant avec des lésions de hyalinose segmentaire et focale survenant chez l'adulte jeune, évoluant rapidement vers l'insuffisance rénale terminale. La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance incomplète (77). *INF2* est également impliqué dans la myélinisation et la maintenance de la myéline, sa mutation pouvant également être à l'origine de la maladie de Charcot-Marie-Tooth.

8. *WT1*

Le gène *WT1* code pour un facteur de transcription de la famille des protéines en doigt de zinc impliqué dans la néphrogénèse. Les mutations de ce gène sont responsables de deux syndromes. Le syndrome de Denys Drash associe une glomérulopathie rapidement progressive avec des lésions de sclérose mésangiale diffuse, un pseudohermaphrodisme masculin et une prédisposition au néphroblastome. Le syndrome de Frasier associe une glomérulopathie de progression moins rapide avec des lésions de hyalinose segmentaire et

focale, un pseudohermaphrodisme masculin et une prédisposition au gonadoblastome (78,79). La symptomatologie apparaît le plus souvent dans l'enfance, mais elle peut se révéler à l'âge adulte. La survenue de la mutation est le plus souvent sporadique, l'absence de terrain familial pouvant retarder le diagnostic génétique.

9. LMX1B

Le gène LMX1B code pour un facteur de transcription impliqué dans la mise en place du collagène de type IV de la membrane basale glomérulaire. Il est impliqué dans le remplacement du collagène IV $\alpha1\alpha2$ par le collagène IV $\alpha3\alpha4\alpha5$ au cours de l'embryogénèse glomérulaire. Les mutations de LMX1B sont à l'origine du syndrome nail-patella, qui est une onycho-ostéo-dysplasie héréditaire avec anomalies de la lunule unguéale, hypoplasie voire aplasie rotulienne, exostoses des ailes iliaques, dysplasie des coudes associées à un syndrome néphrotique avec des lésions de hyalinose segmentaire et focale et des anomalies caractéristiques de la membrane basale glomérulaire en microscopie électronique. Le mode de transmission est autosomique dominant. Le syndrome néphrotique peut survenir à tout âge avec une évolution progressive vers l'insuffisance rénale terminale (80).

b) Causes secondaires

Le syndrome néphrotique peut être secondaire à une maladie de système, une infection, une prise de toxique. L'histoire de la maladie et l'histologie permettent de faire le diagnostic. Le traitement est alors celui de la cause.

Les LGM secondaires peuvent être médicamenteuses (anti-inflammatoires non stéroïdiens, interféron, exceptionnellement Rifampicine ou Lithium) ou liées à une hémopathie (maladie de Hodgkin, ou plus rarement lymphome malin non hodgkinien) (81).

Les HSF secondaires peuvent être d'origine congénitale (agénésie rénale, hypoplasie segmentaire), mécanique par reflux vésico-urétéral, liée à une réduction néphronique acquise (en particulier au cours des néphropathies vasculaires), d'origine infectieuse (VIH), métabolique (obésité, diabète), toxique (héroïne), hypoxique (drépanocytose).

c) Syndrome néphrotique idiopathique

A ce jour, il est largement admis que le syndrome néphrotique idiopathique corticosensible s'apparente à une maladie du système immunitaire dont la cible est le rein. L'initiation de la cascade immunologique qui conduit à l'installation de la maladie est probablement multifactorielle avec une part environnementale liée aux stimuli du système immunitaire (allergènes, virus, vaccinations).

4. Traitement du syndrome néphrotique idiopathique

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont multiples :

- Obtenir une rémission complète et durable
- Prévenir les rechutes
- Identifier et traiter les complications aiguës
- Prévenir et traiter les complications chroniques

Ces objectifs et les moyens de les atteindre sont détaillés dans les recommandations internationales des KDOQI 2012 (82, 83).

a) Définitions

La rémission complète est définie par une protéinurie inférieure à 0,3 g/24h ou un rapport protéinurie sur créatininurie inférieur à 300 mg/g.

La rémission partielle est définie par une protéinurie entre 0,3 et 3,5 g/24h ou une baisse de plus de 50% par rapport à la protéinurie initiale.

La rechute correspond à une ré-ascension de la protéinurie au-delà de 3,5 g/24h après une rémission complète.

La corticorésistance se définit par la persistance d'une protéinurie au-delà de quatre mois de corticoïdes à dose d'attaque de 1mg/kg/j, soit deux lignes de 8 semaines complètes à la dose d'attaque.

La corticodépendance se définit par deux rechutes dans les deux semaines suivant l'arrêt de la corticothérapie.

Ces définitions sont tirées des recommandations internationales publiées en 2012 (83).

b) Traitement de première ligne

Le traitement de référence repose sur la corticothérapie depuis l'étude de Black et *al.* dans les années 70. La rémission, définie par une protéinurie inférieure à 1g/j était obtenue dans 75% des cas à 6 mois sous 20 mg/j de corticoïdes contre 50% à 18 mois dans le groupe contrôle (84). Les recommandations internationales préconisent une corticothérapie orale à raison de 1 mg/kg (maximum 80 mg) tous les jours ou 2 mg/kg (maximum 120 mg) un jour sur deux jusqu'à la rémission. La durée du traitement est de quatre à huit semaines pour les LGM, huit à douze semaines pour les HSF (Figure 3).

Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice à l'utilisation de bolus intraveineux en plus de la corticothérapie orale (85). Le recours aux boli de corticoïdes se discute dans l'optique d'une épargne cortisonique.

Les protocoles de décroissance sont variables selon les études, mais il a été mis en évidence un risque accru de récurrence en cas de décroissance rapide (86). La décroissance selon les recommandations se fera donc sur six mois jusqu'à l'arrêt complet du traitement en suivant une baisse progressive à raison de 10 mg toutes les deux semaines jusqu'à 0,15 mg/kg/j puis par marche de 2,5 mg toutes les deux à quatre semaines.

En cas de contre-indication aux corticoïdes, il est recommandé d'utiliser en première intention la cyclophosphamide ou les anti-calcineurines.

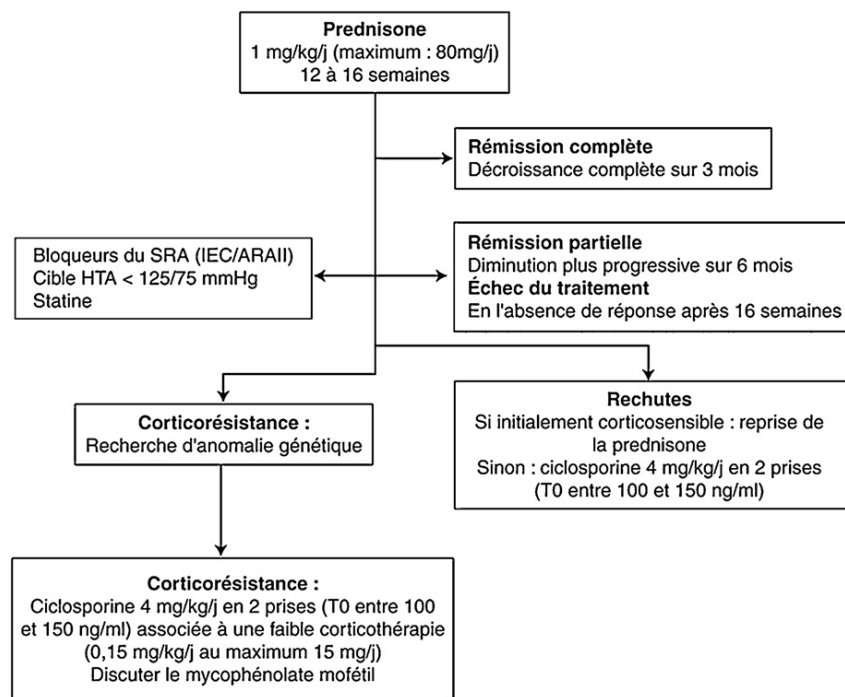


Figure 3 : Arbre décisionnel des modalités de prescription de la corticothérapie au cours du syndrome néphrotique idiopathique, issue de (8).

c) Traitement des rechutes

La première rechute est prise en charge selon le schéma thérapeutique initial ayant permis d'obtenir la rémission complète. En cas de rechutes répétées, le traitement est celui de la corticodépendance ou résistance décrit ci-dessous.

d) Traitement de la dépendance et résistance aux corticoïdes

La cyclosporine est le traitement de choix en cas d'échec des corticoïdes, à raison de 3 à 5 mg/kg/jour pendant quatre à six mois. Le traitement d'entretien est maintenu pendant 12 mois après la rémission, suivi d'une décroissance progressive à raison de 25% tous les deux mois (87,88). On ciblera un taux résiduel entre 100 et 200 ng/ml les deux premiers mois puis entre

75 et 150 ng/ml par la suite. Le traitement par ciclosporine est associé à une corticothérapie de 0,15 mg/kg/j pendant six mois. Associée à une corticothérapie à moindre dose, la ciclosporine est aussi efficace que la corticothérapie à pleine dose (89). L'arrêt de la corticothérapie s'effectue sur quatre semaines. Les données de la littérature montrent un taux de réponse entre 60 et 80% sous ciclosporine, avec 50 à 73% de rechutes pour les SNI avec LGM ou HSF corticorésistants ou dépendants (90–93).

En cas d'intolérance ou d'échec, le mycophénolate mofétil (MMF) est à envisager entre 500 et 1000 mg/jour pendant 1 à 2 ans (94,95), en association avec une corticothérapie à forte dose. Ce traitement permet d'obtenir 50 à 80% de rémission (96,97).

Autre alternative, la cyclophosphamide peut être utilisée à la dose de 2 à 2,5 mg/kg/jour pendant huit semaines.

En cas d'échec ou chez un patient en âge de procréer, il est préférable d'utiliser le tacrolimus entre 0,05 et 0,1 mg/kg/jour (98,99). Segarra et *al.* observait 48% de rémission et 76% de rechute chez les sujets avec HSF résistants ou dépendants aux corticoïdes et à la ciclosporine. Dans leur modèle d'analyse multivariée, une réponse préalable à la ciclosporine était prédictive d'une bonne réponse au tacrolimus (100). Li et *al.* observait 57% de rémission et 35% de rechute chez les sujets avec LGM, HSF ou SMD résistants aux corticoïdes et à la ciclosporine (101).

Après trois mois de rémission, la dose d'immunosuppresseur sera diminuée autant que possible pour un entretien de 1 à 2 ans.

e) Autres thérapeutiques spécifiques

1. Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20, marqueur lymphocytaire B. Son utilisation s'est développée en néphrologie ces dernières années, en particulier dans les vascularites à ANCA. Dans le cadre du SNI, son utilisation est désormais validée pour les cas pédiatriques corticodépendants ou rechuteurs fréquents, dans un objectif d'épargne cortisonique. Chez l'adulte, les données sont plus limitées, avec de petites cohortes, ou de faibles nombres de cas dans des études plus larges. Les indications de l'utilisation du rituximab chez l'adulte sont le plus souvent issues des indications pédiatriques : corticodépendance ou rechutes fréquentes.

En 2013, la revue de Sinha résumait les principaux résultats du rituximab dans le SNI, le plus souvent dans l'enfance ou se poursuivant à l'âge adulte (Tableau 4). En 2014, deux autres

études montraient une prévention des récives et une épargne vis à vis des autres traitements immunosuppresseurs lors de l'utilisation du rituximab (102,103).

Les mécanismes d'action du rituximab dans le SNI résideraient dans la modification de la réponse lymphocytaire B/T d'une part et par fixation directe sur les podocytes par le biais de la protéine SMPDL-3b d'autre part. Le rituximab régulerait l'activité acide-sphingomyélinase (ASMase) et stabiliserait ainsi l'organisation des récepteurs et la signalisation cellulaire dans les podocytes (Figure 4) (66,104).

Tableau 4 : Schéma d'administration et effets à moyen et long terme de l'utilisation du rituximab dans le SNI, adapté de (104).

1 ^{er} Auteur Année	N =	Age (ans)	Histologie	Durée de la maladie (ans)	Nombre de doses à 375 mg/m ²	Suivi (mois)	Nb de patients avec autre traitement	Réponse	Statut en fin de suivi
Peters 2008	4	20 (15 – 20)	1 LGM 3 HSF	8 (8 – 18)	2 doses/3 patients 4 doses/1 patient	11,5 (6 – 16)	3	1 RC 2 RP	3 rémissions
Fernandez-Fresnedo 2009	8	26 (19 – 55)	8 HSF	2,8 (2 – 8,9)	8 doses/1 patient 4 doses/7 patients	14,5 (12 – 24)	8	3 RP	2 rémissions
Gulati 2010	33	12,7 (2 – 41)	17 LGM 18 HSF	6,4 (1 – 15)	4 doses/28 patients 1-2 doses/5 patients	21,5 (12 – 48)	6	9 RC 7 RP	15 rémissions
Prytula 2010	27	3 (1,5 – 11)	11 LGM 11 HSF		1-2 doses/7 patients 3-5 doses/20 patients	5 (1 – 16)	9	6 RC 6 RP	2 rémissions
Sugiura 2011	5	27 (24 – 47)		12 (0,1 – 18)	1 dose pour tous	≥ 6	3	2 RC 3 RP	5 rémissions
Kari 2011	4	10 (8 – 11)	1 LGM 2 HSF	2,3 (0,5 – 5)	1 dose pour tous	≥ 6	1	1 RP	0 rémissions
Kisner 2012	4	47 (31 – 51)	2 LGM 2 HSF	14 (0,5 – 13)	1 dose/1 patient 2 doses/2 patients	3 (3 – 8)	3	1 RC 2 RP	3 rémissions
Kong 2012	11	36 (18 – 89)	7 LGM 4 HSF	2,5 (0,2 – 39)	4 doses/2 patients 1-2 doses/9 patients	19	2	7 RC 3 RP	10 rémissions
Ochi 2012	2	21, 25	2 HSF	12	1 dose pour tous	12	2	0	0 rémissions
Ito 2012	19				2,3 ± 1,4 doses (moyenne)		18	6 RC 6 RP	12 rémissions

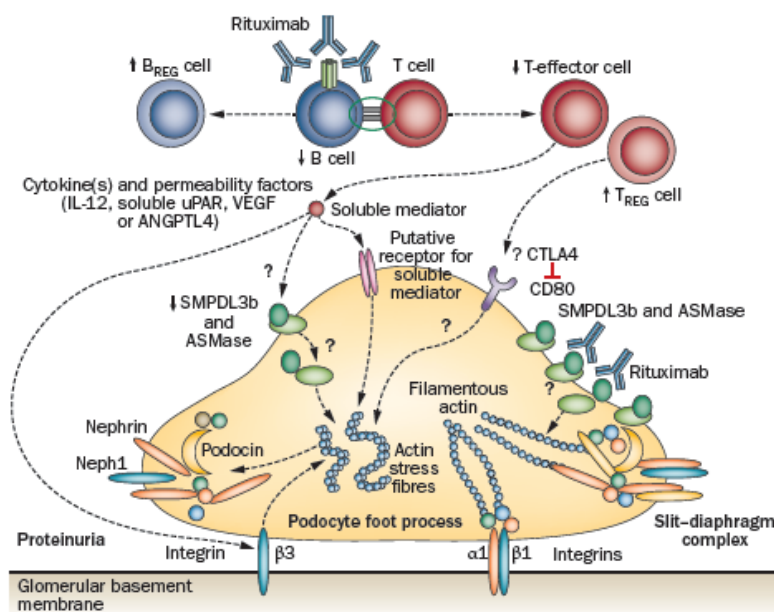


Figure 4 : Mécanismes d'action du rituximab dans le SNI, issue de (104).

- LGM et rituximab

Dans le travail de Munyentwaii et *al.*, 17 patients adultes avec un SNI à LGM corticodépendants ou rechuteurs fréquents ont été traités par rituximab (105). Le suivi moyen était de 29,5 mois. Onze patients (64,7%) n'ont présenté aucune rechute après injection de rituximab ; neuf (52,9%) ont pu arrêter tout traitement immunosuppresseur. Six patients (35,3%) ont présenté au moins une rechute, après un délai moyen de 11,9 mois. Chez ces patients rechuteurs, le rituximab permettait néanmoins une diminution significative du traitement immunosuppresseur oral.

L'équipe Suédoise de Bruchfeld a publié en 2014 une série de 16 patients adultes traités par rituximab. 12 étaient corticodépendants, 4 étaient corticorésistants (106). Les patients ont reçu entre 2 et 4 injections de rituximab, avec une dose totale entre 1000 et 2800 mg. La rémission complète a été obtenue chez 13 patients (81,2%) permettant un arrêt ou une baisse de la corticothérapie. Deux patients sont entrés en rémission partielle (12,5%) ; un patient n'a pas répondu au rituximab (6,2%). La déplétion lymphocytaire B définie par un taux de cellules CD19⁺ (marqueur lymphocytaire B co-exprimé avec le CD20) inférieur à 0,05% a été obtenue dès la première injection pour 14 des 16 patients (87,5 %). Sur un suivi médian de 44 mois, sept patients sous rituximab ont présenté de nouveaux épisodes de rechute (43,7%).

L'équipe Japonnaise de Iwabuchi a réalisé une étude prospective sur 25 patients traités par rituximab (107). Tous les patients ont reçu quatre fois une injection de 375 mg/m² à raison d'une injection toutes les six mois pendant deux ans. Le traitement était ensuite poursuivi pour 20 patients, stoppé pour cinq patients.

Dans l'expérience toulousaine chez 41 LGM de l'adulte (103), 32 rémissions ont été obtenues après rituximab (25 complètes, 7 partielles). 18 patients ont rechuté par la suite. Sur les 17 patients retraités, 13 ont été mis en rémission complète, 4 en rémission partielle. Le suivi médian était de 44 mois. 89% des patients avaient reconstitué leur pool de CD19⁺ au moment de la rechute. Aucun effet secondaire grave n'a été observé notamment pas d'infection sévère.

L'équipe de Dekkers à Rotterdam a publié en 2015 une cohorte de 10 patients ayant reçu du rituximab pour des tableaux de LGM résistant aux immunosuppresseurs dont quatre cas de l'adolescence se poursuivant à l'âge adulte et deux cas adultes (108). L'âge médian était de 26 ans, avec en moyenne 10,5 ans de syndrome néphrotique (début des symptômes à un âge médian de 16 ans). Le schéma consistait en 2 injections de 375 mg/m² à 1 ou 2 semaines d'intervalle. Sur un suivi moyen de 43 mois post-rituximab, trois patients ont présenté au moins une rechute. La déplétion B a été complète pour tous les patients durant le mois suivant l'injection de rituximab, permettant un arrêt complet de tout autre traitement

immunosuppresseur. Il n'y avait pas de suivi systématique des lymphocytes B par la suite. A noter un événement immunoallergique lié à la première injection chez un des 10 patients. Aucun événement infectieux lié à l'utilisation du rituximab n'a été observé dans cette étude.

- HSF et rituximab

Sur les 30 études de la revue de Beer et *al.* (109), deux se sont intéressées à l'utilisation du rituximab chez l'adulte dans un contexte d'HSF.

L'étude espagnole du groupe de travail GLOSEN décrit huit patients atteints d'HSF corticorésistante âgés de 19 à 55 ans. Tous les patients recevaient au moins quatre injections de 375 mg/m² selon un rythme hebdomadaire. Un patient a reçu en tout huit injections hebdomadaires, un patient a reçu en plus deux injections à 6 mois, un autre a reçu en plus une injection à 1 an. Il n'y a pas eu d'effet secondaire notable durant le suivi moyen de 16,4 mois. Seuls deux patients sur les huit ont été améliorés de manière significative et durable sur le plan biologique, mais avec des protéinuries supérieures à 3 g/j. Il n'y avait pas de différence en terme de dosage des lymphocytes CD19⁺ entre les patients répondeurs et non répondeurs.

L'étude italienne de Ruggenti et *al.* comprenait huit patients atteints d'HSF corticodépendants ou rechuteurs fréquents, dont cinq à l'âge adulte. Trois patients ont présenté une récurrence après rituximab. La déplétion lymphocytaire B était obtenue très rapidement et durait entre 6 et 12 mois. Le groupe de patients rechuteurs présentait un taux de cellules CD19⁺ dès 8 mois comparable au taux de base c'est à dire avant rituximab. A l'inverse, le groupe de patients non rechuteurs gardait des taux de cellules CD19⁺ significativement plus bas durant tout le suivi. Six patients ont présenté des effets indésirables graves dont quatre infections sévères et un mélanome *in situ*. Ces patients combinaient d'autres traitements immunosuppresseurs au rituximab. Aucun n'a présenté de séquelles au décours des complications.

2. Aphérèses

Dans l'hypothèse d'un facteur de perméabilité circulant, l'utilisation des aphérèses (plasmaphérèse, immunoadsorption) a été testée dans quelques cas de LGM (110) et surtout en cas de récurrence de HSF sur le greffon rénal. L'utilisation de la lipaphérèse a également été étudiée au Japon, avec des résultats rétrospectifs montrant une tendance à une baisse plus précoce de la protéinurie sous lipaphérèse en association avec une corticothérapie orale (111,112).

3. Léflunomide

Le léflunomide est un agent antiprolifératif utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde et les rhumatismes psoriasiques. Il a été évalué dans le SNI à LGM corticodépendant et corticorésistant, permettant l'obtention de la rémission dans 94% des cas et une épargne de corticoïdes (113).

4. ACTH

L'ACTH (adrénocorticotrope hormone) a été historiquement utilisée dans des cas de glomérulonéphrite extramembraneuse, permettant une réduction significative de la protéinurie et une amélioration de la fonction rénale. Son mécanisme d'action n'est pas clairement établi, mais en 2010 une équipe suédoise a émis l'hypothèse de l'implication d'une famille de récepteurs naturels de l'ACTH, les récepteurs à la mélanocortine (MCR). Ces récepteurs sont exprimés au niveau glomérulaire et leur activation permettrait de stabiliser la morphologie des podocytes et de diminuer le stress oxydatif local. Dans le SNI, l'ACTH a été surtout évaluée pour des cas d'HSF, avec des taux de rémission autour de 30% difficilement interprétable du fait de l'hétérogénéité des présentations cliniques et des protocoles d'administration (114).

5. Anti-fibrotiques

L'utilisation d'agents anti-fibrotiques a également été évaluée dans cette application, avec l'adalimumab, un anti-TNF α utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires de l'intestin et la rosiglitazone, antidiabétique oral de la famille des thiazolidinediones dont l'AMM a été suspendue depuis du fait d'une augmentation du risque cardiovasculaire. Le FONT study group a étudié ces molécules dans des cas d'HSF montrant un ralentissement de la progression de la maladie rénale chronique (115,116).

6. Inhibiteur du protéasome

La voie du NF- κ B est une autre cible thérapeutique apparue avec l'évolution de la compréhension des mécanismes immunologiques qui soutiennent le SNI. Le blocage de l'activation du NF- κ B a été étudié par une équipe italienne en utilisant le saquinavir, traitement antirétroviral inhibiteur du protéasome. Leur étude sur des SN idiopathiques ou secondaires corticorésistants ou corticodépendants traités par 30 mg/kg/j de saquinavir pendant 6 mois a montré une réduction des rechutes et une épargne cortisonique dans 63% des cas (117).

7. Galactose

Les travaux de recherche sur l'identification du facteur de perméabilité circulant ont mis en évidence la fixation et l'inactivation de ce facteur par le galactose. L'intérêt du galactose a été étudié dans des cas de SNI avec HSF corticorésistants. A raison d'une administration de 0,2 mg/kg deux fois par jour pendant 16 semaines, les auteurs ont mesuré une baisse du facteur de perméabilité dans le sang, sans obtenir de baisse significative de la protéinurie (118).

8. Lévamisol

Le lévamisol est une molécule antiparasitaire dérivée de l'imidazothiazole qui a des propriétés immunomodulatrices utilisées notamment dans le cancer du colon. Elle est utilisée chez l'enfant à visée d'épargne cortisonique avec une réduction de la fréquence et de la sévérité des rechutes. Elle présente cependant un risque important de neutropénie, qui régresse à l'arrêt du traitement. Le mécanisme d'action du lévamisol dans le SNI n'est pas élucidé à ce jour. Il semble que la molécule ait une action directe au niveau podocytaire avec l'implication probable des récepteurs aux glucocorticoïdes (119). Chez l'adulte, l'étude de 15 cas de SNI avec rechutes fréquentes ou corticodépendance montre 93,3% de bonne réponse au lévamisol (baisse ou arrêt des traitements immunosuppresseurs, diminution des rechutes) (119).

f) Traitement de support

1. Traitement du syndrome œdémateux

L'objectif est de négativer la balance sodée. Le traitement consiste donc en une restriction sodée comprise entre 2 et 4 g/jour, associée à des diurétiques de l'anse *per os* ou intraveineux. On y ajoute éventuellement un diurétique thiazidique pour une action synergique. Le recours à un diurétique distal inhibiteur du transport du sodium doit être privilégié sous couvert de la kaliémie du fait de l'hyperactivité des canaux ENaC objectivée dans les syndromes néphrotiques. On utilisera préférentiellement l'amiloride.

La correction de la surcharge hydrosodée passe par une surveillance étroite de la volémie pour s'amender du risque d'hypovolémie pouvant entraîner une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, une nécrose tubulaire aiguë voire un choc hypovolémique.

2. Traitement anti-protéinurique

Le traitement à visée anti-protéinurique, dans un contexte de SNI résistant aux thérapeutiques spécifiques, repose sur l'utilisation de bloqueurs du système rénine-angiotensine (SRA) : inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine de

type 2 (ARA 2). Les apports protidiques doivent être retreints mais suffisants entre 0,8 et 1 g/kg/jour.

3. Prévention et traitement des complications

En cas de syndrome néphrotique prolongé, une attention particulière sera portée à la prévention et à la prise en charge des complications aiguës et chroniques.

- Risque thrombotique

La prise en charge de l'hypercoagulabilité consiste en une anticoagulation curative en cas de thrombose. Le traitement anticoagulant est recommandé en prévention primaire en cas d'albuminémie inférieure à 20 g/l lors de syndromes néphrotiques prolongés avec facteurs de risque thromboemboliques surajoutés : protéinurie supérieure à 10 g/jour, indice de masse corporelle supérieur à 35 kg/m², antécédent familial de maladie thromboembolique avec prédisposition génétique, dyspnée avec insuffisance cardiaque congestive, chirurgie abdominale ou orthopédique récente, immobilisation prolongée. Cependant, aucune étude prospective randomisée n'a démontré l'efficacité d'un traitement par anti-vitamine K en prévention dans le syndrome néphrotique. La coumadine est la molécule de prédilection pour l'anticoagulation orale, avec un INR cible compris entre 2 et 3. La surveillance pharmacologique doit être accrue surtout en début de traitement compte-tenu des modifications pharmacocinétiques liées au syndrome néphrotique (120).

- Risque infectieux

Le risque infectieux est majoré au cours du syndrome néphrotique du fait de taux diminués d'IgG et d'IgA. Il existe un risque accru particulièrement pour les infections à germes encapsulés (Pneumocoque, Haemophilus, Klebsielle). En cas d'infections répétées un dosage des immunoglobulines sériques est recommandé. Si le taux d'IgG est inférieur à 6 g/l, on peut administrer des immunoglobulines intraveineuses. Il est également recommandé de vacciner les patients contre le pneumocoque et contre la grippe. En revanche, il n'y a pas d'indication à une antibioprofylaxie générale au long cours. Les vaccins vivants sont contre-indiqués dans ce contexte.

- Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est très fréquente au cours du syndrome néphrotique. Il est nécessaire de maintenir la tension artérielle dans un contrôle strict avec une cible de 130/80 mmHg. Les molécules de choix sont les bloqueurs du système rénine-angiotensine IEC et

ARA2 en première intention. Les diurétiques seront choisis en association en deuxième intention.

- Dyslipidémie

La dyslipidémie du syndrome néphrotique survient précocement dans l'histoire de la maladie et s'aggrave avec l'évolution de la maladie. Elle réside d'une part dans des modifications quantitatives avec une augmentation des concentrations sériques du cholestérol, des triglycérides et de l'apolipoprotéine A2 par augmentation de la synthèse hépatique secondaire à l'hypoalbuminémie. D'autre part il existe des modifications qualitatives avec une diminution du catabolisme liée aux modifications de la composition des lipoprotéines et des pertes urinaires de protéines régulatrices du métabolisme lipidique (2). La prise en charge de la dyslipidémie consiste en la mise en place de règles hygiéno-diététiques auxquelles s'ajoute un traitement par statine qui sera introduit prudemment à dose croissante, sous une surveillance stricte des CPK. Le traitement de la dyslipidémie n'a pas sa place à la phase aiguë, mais seulement en cas de syndrome néphrotique prolongé résistant au traitement de première intention.

- Iatrogénie

La iatrogénie peut survenir à chaque stade de la maladie : de manière précoce avec un risque de toxicité et de surdosage médicamenteux du fait de la modification de la fraction libre des médicaments conséquence de l'hypoalbuminémie et de manière tardive avec la nécessité d'adapter les posologies en cas de dégradation de la fonction rénale.

En particulier la iatrogénie induite par la corticothérapie au long cours à une posologie supérieure à 20 mg/j doit être prévenue de manière active, précoce et prolongée durant tout le traitement : apports limités en sucres et éviction des sucres d'absorption rapide pour prévenir le diabète cortico-induit ; apports limités en graisses pour prévenir l'hyperlipidémie et l'obésité ; activité physique régulière et augmentation de l'apport en calcium et vitamine D pour prévenir l'ostéoporose ; alimentation riche en potassium pour prévenir l'hypokaliémie. Ces principales mesures s'intègrent dans le suivi indispensable du patient atteint de SNI et sont recommandées par la Haute Autorité de Santé dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) publié en 2008 et révisé en 2014 (120).

- Risque néoplasique

La question de la majoration du risque de survenue de cancer dans cette population reste en suspens. Il a été montré que les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés ont un risque

accru de développer une néoplasie, en particulier vésicale, rénale, thyroïdienne (121). Ce risque se modifie chez les patients transplantés, avec le retour à une fonction rénale physiologique d'une part, et l'instauration d'un traitement immunosuppresseur d'autre part (122,123). Le risque auquel les patients atteints de syndrome néphrotique sont exposés associe donc celui lié aux traitements immunosuppresseurs et celui lié à la dysfonction rénale le cas échéant, mais il n'a pas été clairement évalué à ce jour à notre connaissance sur de larges cohortes.

4. Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques complètent la prise en charge de manière globale avec arrêt du tabac, restriction des apports sodés, maintien d'un apport énergétique suffisant à 30 - 35 kcal/kg/j, régime pauvre en cholestérol et en graisses saturées. Enfin, les patients doivent être éduqués à l'auto-surveillance de la protéinurie par bandelette urinaire tout au long du suivi afin de détecter de manière précoce une éventuelle rechute.

5. Facteurs de risque de rechute

a) Rechutes sur reins natifs

Il n'a pas été identifié à ce jour de facteur prédictif clinique ou biologique ni de marqueur moléculaire qui permettrait de prédire l'évolution du SNI en terme de réponse au traitement et de survenue de rechute.

Récemment, Lee et *al.* (124) ont étudié les facteurs prédictifs de rechute sur reins natifs chez 195 sujets avec SNI à LGM. En analyse multivariée, le risque de rechute diminuait de 24% à chaque 10 années d'âge supplémentaire (OR 0,79 ; IC 95% 0,65 – 0,96 ; $p = 0,017$). Une durée de traitement courte était un facteur de risque indépendant de rechute (OR 0,91 ; IC 95% 0,87 – 0,97 ; $p = 0,001$). Un traitement de première ligne associant corticothérapie orale et cyclophosphamide permettait de réduire de 64% la probabilité de rechute (OR 0,36 ; IC 05% 0,13 – 0,95 ; $p = 0,039$) en comparaison avec une corticothérapie seule ou avec anti-calcineurine. La sévérité du syndrome néphrotique relatée par l'albuminémie n'apparaissait pas dans cette étude comme un facteur associé au risque de rechute, de même que de la réalisation de bolus intraveineux de corticoïdes.

b) Rechutes sur rein transplanté

La récurrence de la maladie glomérulaire sur le greffon est définie par la survenue des mêmes lésions histologiques sur le greffon rénal que celles qui avaient été identifiées sur les reins natifs. Les rechutes post-transplantation rénale surviennent dans environ 30% des cas, avec un

taux qui augmente à 85% en cas d'antécédent de perte de greffon par récurrence de la maladie glomérulaire (125). La récurrence d'HSF sur le greffon est associée à un pronostic altéré de la fonction du greffon avec un risque plus élevé de rejet aigu, d'insuffisance rénale aiguë et de perte de greffon (126–128).

Chez l'adulte, le délai de récurrence de la maladie sur le greffon est d'environ 7,5 mois. Ce délai est bien plus court chez l'enfant, à 2 semaines (129).

Les principaux facteurs de risque identifiés à ce jour sont l'âge jeune (en particulier inférieur à 15 ans), l'évolution rapide de la maladie initiale sur les reins propres (dans les 3 ans suivant le diagnostic), l'antécédent de récurrence du greffon rénal. L'aspect histologique initial sur les reins natifs serait aussi un facteur de risque de récurrence en cas de prolifération mésangiale ou de forme avec collapsus glomérulaire. La classification de Columbia ne permet cependant pas de prédire la récurrence d'HSF sur le greffon (130).

L'histologie du greffon lors de la récurrence du SNI montre souvent des lésions glomérulaires minimales à la phase précoce de la récurrence, avec un effacement des pédicelles. Les lésions d'HSF s'installent progressivement et peuvent être analysées selon la classification de Columbia, comme sur rein natif.

La principale hypothèse physiopathologique dans le contexte de récurrence du SNI à HSF sur le greffon rénal est celle du facteur circulant de perméabilité.

La réalisation d'échanges plasmatiques préalables à la transplantation permettrait de prévenir ou du moins de retarder la récurrence chez les patients à haut risque (131). Les échanges plasmatiques sont également le traitement de choix pour induire la rémission en cas de récurrence, en association à de fortes doses de ciclosporine ou de cyclophosphamide (132–134). Le rituximab et les anti-TNF α ont également été étudiés dans ce contexte avec des résultats encourageants (135,136).

6. Justification de l'étude

Le syndrome néphrotique idiopathique est donc l'une des principales maladies glomérulaires de l'adulte. Il englobe des entités distinctes au pronostic et à l'évolution difficilement prévisible. Les données de la littérature chez l'adulte restent cependant limitées. Dans les études publiées ces 30 dernières années, les inclusions sont anciennes, souvent avant 2000. Ceci permet une durée de suivi et un nombre d'inclusion plus importants, mais il en découle un manque de données sur des traitements d'utilisation plus récente. De plus, ces études regroupent une certaine hétérogénéité dans la prise en charge thérapeutique et parfois une inadéquation avec les prises en charges actuelles.

a) Cohortes de LGM chez l'adulte dans la littérature

Depuis 1986, 14 études de cohorte se sont intéressées au SNI avec LGM chez l'adulte, principalement en Asie, quelques unes au Royaume-Uni et aux Etats-Unis. Il s'agit d'études rétrospectives, monocentriques pour la plupart (86,94,99,124,137–146).

Les définitions cliniques pour le diagnostic, le suivi et la réponse au traitement sont globalement homogènes dans ces études et correspondent aux définitions en vigueur dans les dernières recommandations.

De manière générale, la tendance montre que la plupart des patients sont traités par corticothérapie en première intention. Le taux de rémission à 8 semaines du début du traitement varie de 30 à 90% selon les études. Un pourcentage marginal de cas de rémissions spontanées est décrit. Sur ces études anciennes, le traitement de seconde intention est la cyclophosphamide. Sur le plan de la fonction rénale, on retient peu d'évènements rénaux, peu d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale (0 à 11%) et vers l'épuration extrarénale, même dans les cohortes au suivi le plus long. Ces études n'ont pas permis de mettre en évidence de façon claire un marqueur pronostic en terme de réponse au traitement et de risque de rechute. La tendance est celle de rechutes plus fréquentes et plus précoces chez les patients plus jeunes (âge inférieur à 40 – 50 ans à l'inclusion).

b) Cohortes de HSF chez l'adulte dans la littérature

Depuis 1986, 14 cohortes ont décrit les données épidémiologiques du SNI secondaire à une HSF chez l'adulte, principalement aux Etats-Unis et en Europe. Il s'agit d'études rétrospectives, monocentriques pour la plupart (94,114,146–157).

Les définitions cliniques pour le diagnostic, le suivi et la réponse au traitement sont assez hétérogènes dans ces études, ce qui en limite l'interprétation. De plus, ces cohortes incluent souvent des patients avec une protéinurie de rang non néphrotique et une albuminémie supérieure à 30 g/l.

Bien qu'il ait été montré que le principal facteur prédictif de rémission pour le SNI secondaire à une HSF est le traitement (158), la prise en charge thérapeutique est restée très variable selon les séries, avec 33 à 98% de corticothérapie en première intention. Les taux de rémission sont variables également entre 50 et 94% sous traitement. Comme pour les SNI à LGM, un pourcentage minime de rémission spontané est décrit. Le pronostic rénal est plus altéré pour les SNI secondaires à une HSF que pour les cas de LGM, avec 15 à 50% d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Dans la revue de Korbet et *al.* (159), la progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale était fortement associée à l'absence

de rémission. Ces études n'ont pas permis de mettre en évidence de façon claire un marqueur pronostic en terme de réponse au traitement et de risque de rechute.

Beer et *al.* ont publié une revue s'intéressant au traitement de la HSF chez l'adulte (109). Ils ont inclus 30 articles sur les 20 dernières années, cohortes ou essais thérapeutiques : 7 études s'intéressaient au traitement de première ligne, 5 études s'intéressaient aux cas de corticodépendance et rechutes fréquentes, 20 études concernaient les sujets corticorésistants. La durée de suivi variait dans ces études entre 16 et 62 mois.

Comme dans le SNI à LGM, la plupart des patients était traitée en première intention par corticothérapie orale, en mono ou bithérapie. Le taux de patients traités variait entre 8 et 79% selon les études, avec un taux de réponse allant de 50 à 69%. Le taux de rechute variait de 27 à 67%. Le Tableau 5 décrit les études concernant le traitement de première ligne.

Tableau 5 : Traitement de première ligne des HSF dans la littérature, adapté de (109).

1 ^{er} Auteur Année	Schéma	Pays	N traité/total	RC	RP	NR	Traitement	Protéinurie initiale	Rechute	Durée du suivi
Rydel 1995	Cohorte rétrospective	Etats-Unis	30/81	12	3	15	Corticoïdes	13,6 ± 10	67%	62 mois
Ponticelli 1999	Cohorte rétrospective	Italie	53/80	21	10	22	Corticoïdes		25,8%	
Choi 2002	Cohorte rétrospective	Etats-Unis	10/18	3	2	5	Mycophénolate mofétil	4,5 ± 3,1		7,9 mois
Duncan 2004	Cohorte prospective	Royaume-Uni	6/6	0	6	0	Tacrolimus	11 ± 4,5	0	12,8 mois
Goumenos 2006	Cohorte rétrospective	Grèce/R-U	8/51	5		3	Corticoïdes		12,5%	60 mois
Goumenos 2006	Cohorte rétrospective	Grèce/R-U	7/51	6		1	Corticoïdes + ciclosporine		28,6%	60 mois
Goumenos 2006	Cohorte rétrospective	Grèce/R-U	5/51	4		1	Corticoïdes + azathioprine		0	60 mois
Senthil Nayagam 2008	Essai randomisé prospective	Inde	17/33	10	2	5	Corticoïdes + mycophénolate mofétil		33,3%	15,3 mois
Senthil Nayagam 2008	Essai randomisé prospective	Inde	16/33	9	2	5	Corticoïdes		27,3%	16,2 mois
Jafry 2012	Cohorte rétrospective	Egypte	79/124	36	4	39	Corticoïdes	6 ± 4,4	35%	26 mois

N : nombre de sujets ; NR : non répondeur ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle R-U : Royaume-Uni.

Le Tableau 6 décrit les études concernant le traitement de la corticodépendance.

Tableau 6 : Traitement en cas de HSF corticodépendante ou avec rechute, adapté de (109).

1 ^{er} Auteur Année	Schéma	Pays	N traité/total	RC	RP	NR	Traitement	Protéinurie initiale	Rechute	Durée du suivi
Lee 1995	Observationnel prospective	Corée	5/5	4	1	0	Ciclosporine			18 mois
Cho 2007	Essai clinique pro	Etats-Unis	6/6	0	0	6	Sirolimus	8,4 ± 6		8 mois
Dimkovic 2009	Cohorte pro	Serbie	10/13	3	5	2	Mycophénolate mofétil	5,1		
Hogan 2013	Observ. pro	Etats-Unis	6/24	0	2	4	ACTH	7,7 ± 6,2		
Ruggenti 2014	Observ. pro	Italie	8/8				Rituximab	0,3	37,5	12 mois

ACTH : adrénocorticotrope hormone ; N : nombre de sujets ; NR : non répondeur ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle.

En cas de corticodépendance ou de rechutes, il est observé un recours à la ciclosporine ou au MMF. De manière plus marginale, une utilisation du sirolimus et de l'ACTH était retrouvée. Le rituximab permettait de maintenir une rémission, mais peu de patients ont été étudiés.

Les études sur la corticorésistance sont plus nombreuses. La ciclosporine était fréquemment utilisée, avec des taux de réponse variant de 57 à 78% et des taux de rechute de 52 à 76%. Le taux de réponse semblait inférieur avec le MMF, entre 15 et 33% selon les études. L'utilisation de techniques d'échanges plasmatiques et d'immunoabsorption a également été étudiée, avec des résultats mitigés. Globalement, le taux de réponse était faible. L'ACTH permet d'obtenir 44% de rémission dans cette indication. L'utilisation du rituximab a été peu étudiée dans ce contexte. Le galactose et les anti-fibrotiques font l'objet de peu de données et semblent obtenir des taux de rémission insuffisants. Le Tableau 7 décrit les études concernant le traitement de la corticorésistance.

Tableau 7 : Traitement en cas de HSF corticorésistante, adapté de (109).

1 ^{er} Auteur Année	Schéma	Pays	N traité/total	RC	RP	NR	Traitement	Protéinurie initiale	Rechute	Durée du suivi
Ittel 1995	Cohorte rétrospective	Allemagne	7/7	1	3	3	Ciclosporine	13,7 ± 3,8		6 mois
Risler 1996	Essai randomisé prospective	Allemagne	23				Ciclosporine	5,4 ± 5,2		36 mois
Risler 1996	Essai randomisé prospective	Allemagne	24				Chlorambucile	3,4 ± 4,9		36 mois
Yokoyama 1998	Cohorte rétrospective	Japon	14/14				LDL-adsorption	7,2 ± 3,6		
Mitwalli 1998	Cohorte rétrospective	Arabie Saoudite	11/11	6	2	3	Echanges plasmatiques	5,3 ± 1,2		275 mois
Haas 1998	Cohorte rétrospective	Autriche	5/5	1	0	4	Immuno- adsorption	13,6 ± 8,9		
Feld 1998	Cohorte rétrospective	Etats-Unis	8/8	0	2	6	Echanges plasmatiques		0%	24 mois
Catran 1999	Essai randomisé prospective	Amérique du Nord	26/49	3	15	8	Ciclosporine	6,9 ± 3,3	61%	24 mois
Ponticelli 1999	Cohorte rétrospective	Italie	9/80	0	7	2	Ciclosporine			
Muso 2001	Cohorte rétrospective	Japon	17/27	8	4	5	LDL-aphérèse	6,2 ± 3,3		
Segarra 2002	Cohorte rétrospective	Espagne	25/25	10	8	7	Tacrolimus	10,3 ± 9,5	76%	12 mois
Heering 2004	Observationnel prospective	Allemagne	34/57	8	13	13	Ciclosporine	5,5 ± 2,6		
Heering 2004	Observationnel prospective	Allemagne	23/57	4	11	8	Chlorambucile	4,2 ± 0,6		
Catran 2004	Observationnel prospective	Etats-Unis	18/18	0	6	12	Mycophénolate mofétil	9,1 ± 5,2		
Umblin 2006	Essai Clinique	Etats-Unis	21/21	4	8	9	Sirolimus	8 ± 1,2		6 mois
Fernandez- Fresnedo 2009	Cohorte rétrospective	Espagne	8/8	0	3	5	Rituximab	14 ± 4,4		12 mois
Li 2009	Observationnel prospective	Chine	7/8	3	1	3	Tacrolimus	7	25%	12 mois
Medrano 2011	Cohorte rétrospective	Espagne	27/27	0	4	23	Mycophénolate mofétil	7,7 ± 3,9		12 mois
Hogan 2013	Observationnel prospective	Etats-Unis	15/24	2	2	12	ACTH	6,3 ± 6	14%	
Fan 2013	Observationnel prospective	Chine	7/7	3	3	1	Tacrolimus		17%	12 mois
Ramachandran 2014	Observationnel prospective	Inde	44/44	17	6	21	Tacrolimus	4,5 ± 3,6	52%	14 mois
Trachtman 2015	Essai randomisé prospective	Etats-Unis	7/21	0	3	4	Galactose	5,4 ± 5		6 mois
Trachtman 2015	Essai randomisé prospective	Etats-Unis	6/21	0	0	6	Adalimumab	12,2 ± 17		6 mois

ACTH : adrénocorticotrope hormone ; N : nombre de sujets ; NR : non répondeur ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle.

7. Objectifs

Notre objectif primaire était de constituer une cohorte régionale de syndromes néphrotiques idiopathiques diagnostiqués LGM ou HSF par biopsie de rein propre afin d'en décrire les caractéristiques initiales et l'évolution.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher :

- les facteurs prédictifs de l'évolution favorable avec réponse au traitement,
- les facteurs de récurrence à court, moyen et long terme,
- les facteurs d'évolution vers la maladie rénale chronique.

Patients et Méthodes

1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective multicentrique descriptive.

2. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants : tous patients de 15 ans et plus ayant eu une biopsie rénale entre janvier 2007 et décembre 2014 dont la présentation histologique permettait de conclure à un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes ou hyalinose segmentaire et focale, en Aquitaine.

3. Critères d'exclusion

Étaient exclus du recueil les patients greffés rénaux au diagnostic (biopsies de greffon rénal) et les patients avec un suivi disponible inférieur à 2 mois.

4. Méthode de recueil

Afin de ne pas omettre de patients ni inclure à tort des patients, nous nous sommes basés sur le diagnostic anatomopathologique. Nous avons donc interrogé les laboratoires d'anatomopathologie effectuant la lecture des biopsies rénales des différents centres de néphrologie d'Aquitaine. Ainsi, nous avons pu recueillir les données de quatre laboratoires d'anatomopathologie : CHU de Bordeaux (Dr Sébastien Lepreux), Laboratoire de Cytologie et d'Anatomie Pathologiques à Bordeaux (Dr Colette Deminière), CHU de Poitiers (Pr Goujon), CH de Brive La Gaillarde (Dr Caroline Lavignac).

Nous avons alors établi la liste des patients éligibles pour notre étude dans 9 centres d'Aquitaine répartis dans 5 villes :

- Bayonne (64), 2 centres : centre hospitalier de la Côte Basque, clinique Delay
- Bordeaux (33), 4 centres : centre hospitalo-universitaire hôpital Pellegrin, clinique Saint Augustin, hôpital privé Saint Martin, polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine
- Libourne (33), 1 centre : centre hospitalier Robert Boulin
- Périgueux (24), 1 centre : clinique Francheville
- Saintes (17), 1 centre : centre hospitalier de Saintonge

Un recueil de données dans chaque centre inclus a été réalisé à partir des dossiers papiers et informatiques.

A partir des données disponibles, les patients inclus ont été classés en 3 groupes : syndrome néphrotique idiopathique, syndrome néphrotique secondaire et syndrome non néphrotique.

5. Données clinico-biologiques

Différentes données épidémiologiques ont été recueillies : âge lors de la biopsie, tableau clinique initial, nombre de biopsies au cours du suivi, antécédents personnels et familiaux, facteurs de risque cardiovasculaires (CV : hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme), complications, évolution de la fonction rénale, réponse au traitement, nombre de rechutes, traitements reçus (molécules, doses, durées), recherche de facteur génétique ou d'étiologie secondaire, morbi-mortalité cardiovasculaire et globale, durée du suivi.

Nous avons recueilli des données biologiques : créatinine, protéinurie, albuminémie tous les mois les six premiers mois suivant la biopsie puis tous les six mois jusqu'en décembre 2015, bilan lipidique de manière annuelle.

Nous avons également recueilli des données cliniques durant le suivi : taille, poids annuel, tension artérielle tous les six mois.

Enfin, les dates de rechute étaient colligées, ainsi que les différentes lignes de traitements : molécules, dose initiale, durée d'exposition.

6. Définition des événements

Les définitions utilisées étaient celles des recommandations en vigueur. La réponse complète était définie par une protéinurie $< 0,3$ g/j, la réponse partielle était une protéinurie entre 0,3 et 3 g/j. Une rechute se définissait par la réapparition d'une protéinurie au delà de 3 g/j après rémission.

Le débit de filtration glomérulaire est estimé selon la formule MDRD (160).

Nous avons défini la survenue d'un événement rénal durant le suivi par une augmentation de la créatinine de plus de 20% et/ou une baisse du DFG de plus de 15 ml/min/1,73m² estimé selon la formule de MDRD. La proportion de maladie rénale chronique stade V sans ou avec épuration extra-rénale était également évaluée.

7. Analyse statistique

A partir de ces données, nous avons réalisé une analyse d'épidémiologie descriptive dans un premier temps et analytique dans un deuxième temps, à la recherche de facteurs prédictifs de réponse au traitement, de rechute et d'évolution défavorable vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

Les analyses statistiques descriptives ont été réalisées avec le logiciel Prism (GraphPad). Les valeurs quantitatives à répartition gaussienne étaient comparées par t-test. Pour les variables de répartition non gaussienne, le test non paramétrique utilisé était le Mann-Whitney. Les

courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du Log-Rank.

Pour l'étude des variables associées à la survenue des rechutes, nous avons réalisé une analyse multivariée selon le modèle de Cox avec le logiciel Statistica (StatSoft).

Résultats

Dans un esprit de clarté, nous présentons successivement les résultats concernant le SN à LGM et le SN secondaire à une HSF.

1. Lésions glomérulaires minimes

Au total, sur les neuf centres inclus dans notre étude, nous avons recensé 218 patients adultes pour qui le diagnostic de LGM a été porté entre janvier 2007 et décembre 2014. Nous avons observé 17 cas de LGM secondaires et 26 cas qui n'avaient pas de syndrome néphrotique au sens propre du terme. Le diagramme de flux est présenté dans la Figure 5.

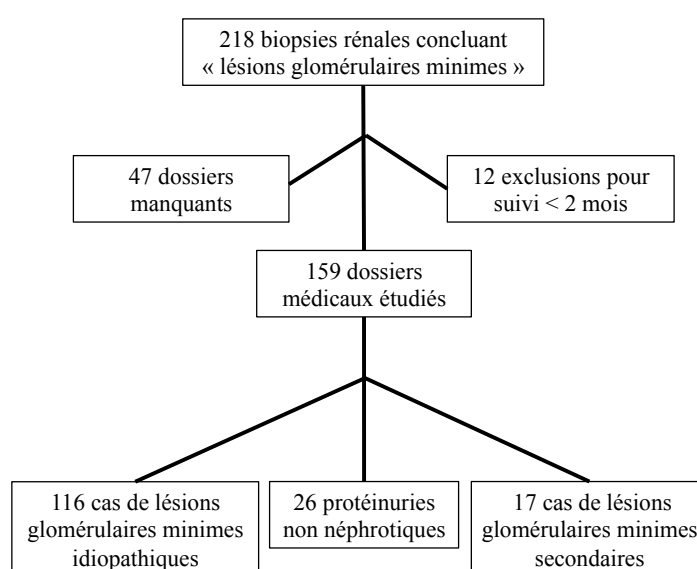


Figure 5 : Diagramme de flux des dossiers de LGM.

1. Caractéristiques basales de la population

Les caractéristiques initiales de la population sont résumées dans le Tableau 8, distinguant les syndromes néphrotiques idiopathiques et secondaires. Parmi les 116 syndromes néphrotiques à LGM idiopathiques, 14 sont survenus dans l'enfance et se sont poursuivis à l'âge adulte. 16 patients avaient déjà été biopsiés avant la biopsie d'inclusion, 7 dans l'enfance (âge médian 11 ans, IQ 5 – 15), 9 adultes (âge médian 22 ans, IQ 20 – 32,5). Nous avons exclu de l'analyse les SNI survenus dans l'enfance (n = 14) ou à l'âge adulte avec plus d'une rechute avant la biopsie d'inclusion (n = 5) en raison du manque de données disponibles, notamment biologiques sur les lignes de traitement et les rechutes. Sur les 10 SNI à LGM ayant eu une autre biopsie après la biopsie d'inclusion, 6 ont évolué vers l'HSF (5 étaient rechuteurs, 1 non

répondeur). Sur les 4 patients avec antécédent familial de SNI, seuls 2 ont eu une recherche génétique et une mutation a été identifiée (mutation de FoxP3 avec syndrome d'IPEX).

Tableau 8 : Caractéristiques épidémiologiques de la population de LGM.

		LGM idiopathique	LGM secondaire	p
N =	Total	97	17	
	< 30 ans	26,8%	17,7%	
	30 – 59 ans	39,2%	52,9%	
	≥ 60 ans	34%	29,4%	
Age	Médiane (IQ)	47 (27,5 – 64)	52 (34,5 – 63,5)	0,57
Sexe ratio	H/F	55/42	11/6	
Pur/Impur		36/61	6/11	
Hypertension artérielle	Total	48,8%	7,1%	0,003
	< 30 ans	21,7%	0	
	30 – 59 ans	53,3%	12,5%	
	≥ 60 ans	35,5%	0	
IMC	Médiane (IQ)	27 (23 – 30)	23 (20,5 – 28,5)	0,08
Facteur génétique	recherché	7 (7,2%)	0	
	identifié	1 (1%)	0	
SNI familial		4 (4,1%)	0	
Antécédent de thrombose	Veineuse	3 (3,1%)	1 (4,8%)	
	Artérielle	3 (3,1%)	0	
Facteur de risque CV	Médiane (IQ)	1 (0 – 1,5)	1 (0 – 1,5)	0,55
Bilan de thrombose	Fait	16 (16,5%)	3 (14,3%)	
	Positif	0	1 (4,8%)	
DFG estimé à la biopsie (MDRD en ml/min/1,73m²)	≥ 90	36,8%	35,3%	0,69
	60 – 89	28,7%	23,5%	
	30 – 59	26,5%	35,3%	
	15 – 29	3,4%	5,9%	
	< 15	4,6%	0%	
Protéinurie à la biopsie	Médiane (IQ)	6,5 (4,2 – 11)	5,8 (3,6 – 8,2)	0,04
Albumine (g/l) à la biopsie	Médiane (IQ)	21 (16 – 23,5)	28 (19,5 – 36,7)	0,004
	< 30 g/l	88,2%	56,2%	
	<20 g/l	42,3%	25%	
Cholestérol total (g/l)	Médiane (IQ)	3,7 (2,4 – 5)	2,9 (2 – 3,4)	0,04
Triglycérides (g/l)	Médiane (IQ)	1,9 (1,2 – 2,7)	2,1 (1,5 – 3,8)	0,46

2. Traitements

Les traitements spécifiques et non spécifiques du syndrome néphrotique sont résumés dans les Tableaux 9 et 10. 94,8% des LGM idiopathiques ont été traitées avec au maximum 7 lignes de

traitement. Cinq patients n'ont reçu aucun traitement spécifique du syndrome néphrotique. 52,9% des LGM secondaires ont été traitées avec au maximum 2 lignes de traitement. Huit patients n'ont reçu aucun traitement spécifique du syndrome néphrotique.

Tableau 9 : Traitements de la population de LGM.

		LGM idiopathique	LGM secondaire	p
N =		97	17	
Corticothérapie	N =	89 (91,7%)	7 (41,2%)	
	Durée (mois)			
	1 ^{ère} ligne	8 (5 – 14,7)	13 (5 – 47)	0,20
	Totale	13 (7 – 20,5)	20 (13 – 47)	0,21
Autre immuno-suppresseur	Ciclosporine	37,1%	14,3%	
	MMF	19,8%	4,8%	
	Endoxan	5,2%	0	
	Tacrolimus	3,4%	0	
	Azathioprine	0,9%	0	
Rituximab	N =	9 (9,3%)	3 (17,6%)	
	Nb injections	2 (2 – 3)	4 (2 – 4)	
Anticoagulant	N =	45 (46,4%)	4 (23,5%)	
	Indication			
	FA	2	0	
	MTEV	6	1	
	Albumine < 20	35	2	
	Inconnue	2	1	
Bloqueur du SRA	Aucun	24 (24,7%)	8 (47,1%)	
	IEC	37 (38,1%)	6 (35,3%)	
	ARA2	24 (24,7%)	3 (17,6%)	0,03
	IEC + ARA2	12 (12,4%)	0	

a) Corticothérapie

Sur 97 SNI à LGM, 91,7% des patients (n=89) ont reçu une corticothérapie orale, avec une durée cumulée médiane de 13 mois (IQ 7 – 20,5). Ces 89 patients ont tous reçu une corticothérapie en première intention, avec une durée médiane de traitement de 1^{ère} ligne de 8 mois (IQ 5 – 14,7). La dose initiale de la corticothérapie était de 1 mg/kg/j dans 86,5% des cas. Seuls 13,5% de ces patients ont reçu des boli de méthylprednisolone. La corticothérapie

orale était associée à un autre immunosuppresseur en première intention pour 19 patients (21,3%), sans impact significatif sur la survenue de rechute.

Tableau 10 : Répartition des traitements, taux de rémission et de rechute selon la classe d'âge dans la population de SNI à LGM.

	< 30 ans	30 – 59 ans	≥ 60 ans
N =	26	38	33
Lignes de traitement	2 (1 – 3)	1 (1 – 2)	1 (1 – 2)
Corticothérapie	100%	94,7%	81,8%
Ciclosporine	42,3%	31,6%	21,2%
MMF	30,8%	21,1%	6,1%
Endoxan	7,7%	10,5%	0
Tacrolimus	3,8%	7,9%	0
Azathioprine	3,8%	0	0
Rituximab	15,4%	7,9%	6,1%
Anticoagulant	53,8%	47,4%	39,4%
Bloqueur SRA	53,8%	76,3%	90,1%
Rémission	100%	89,5%	90,9%
Rechuteurs	53,8%	44,1	40%

b) Autres immunosuppresseurs

Parmi les SNI à LGM, 30,9% des patients (n=30) ont reçu un traitement par ciclosporine avec une durée cumulée médiane de 25 mois (IQ 10 – 43). 12 de ces patients ont été traités par ciclosporine en première intention, avec des doses allant de 100 à 300 mg par jour. La ciclosporine était associée à une corticothérapie en première intention chez 11 patients.

18 patients ont reçu un traitement par mycophénolate mofétil, avec une durée cumulée médiane de 19 mois (IQ 5,7 – 30,5), 7 en première intention (doses allant de 0,5 à 2 g/j) et 4 en première intention en association à une corticothérapie.

c) Rituximab

9,3% des patients atteints de SNI à LGM ont reçu du rituximab (n=9). La dose administrée était de 375 mg/m² avec un nombre médian de 2 injections par patient (IQ 2 – 3). Les patients traités par rituximab avaient présenté entre 1 et 4 rechutes avant traitement (médiane 1 rechute). Trois patients ont présenté une rechute après traitement et deux n'ont pas rechuté. Le

traitement immunosuppresseur a pu être arrêté au décours des injections de rituximab pour huit des neuf patients. Le dernier dosage de CD19 disponible était de 0,007 G/l (IQ 0,001 – 0,04) avec un délai médian de 6,5 mois (IQ 5 – 18,2) après la dernière injection.

17,6% des patients atteints de SN à LGM de cause secondaire ont reçu du rituximab (n=3). Il s'agissait de LGM secondaire à une hémopathie dans les trois cas. Tous ont reçu une dose de 375 mg/m² avec un nombre médian de 4 (IQ 2 – 4) injections par patient. Les patients traités par rituximab avaient présenté 1 rechute avant traitement et n'ont pas rechuté après traitement. Le dernier dosage de CD19 disponible était en médiane de 0,017 (IQ 0,017 – 0,018) G/l avec un délai médian de 11 mois (8 – 14) après la dernière injection.

Aucun événement infectieux grave n'a été recueilli après traitement.

3. Evolution

Le suivi médian était de 45 mois (IQ 27 – 80,5) pour les LGM idiopathiques, 29 mois (IQ 12 – 45) pour les LGM secondaires (p = 0,02).

L'évolution des 97 cas de LGM idiopathiques est résumée dans la Figure 6. 92,8% des patients ont présenté une rémission au cours du suivi. Parmi les non rechuteurs, neuf avaient résisté à une corticothérapie bien conduite et ont répondu à une deuxième ligne de traitement immunosuppresseur sans rechute au cours du suivi.

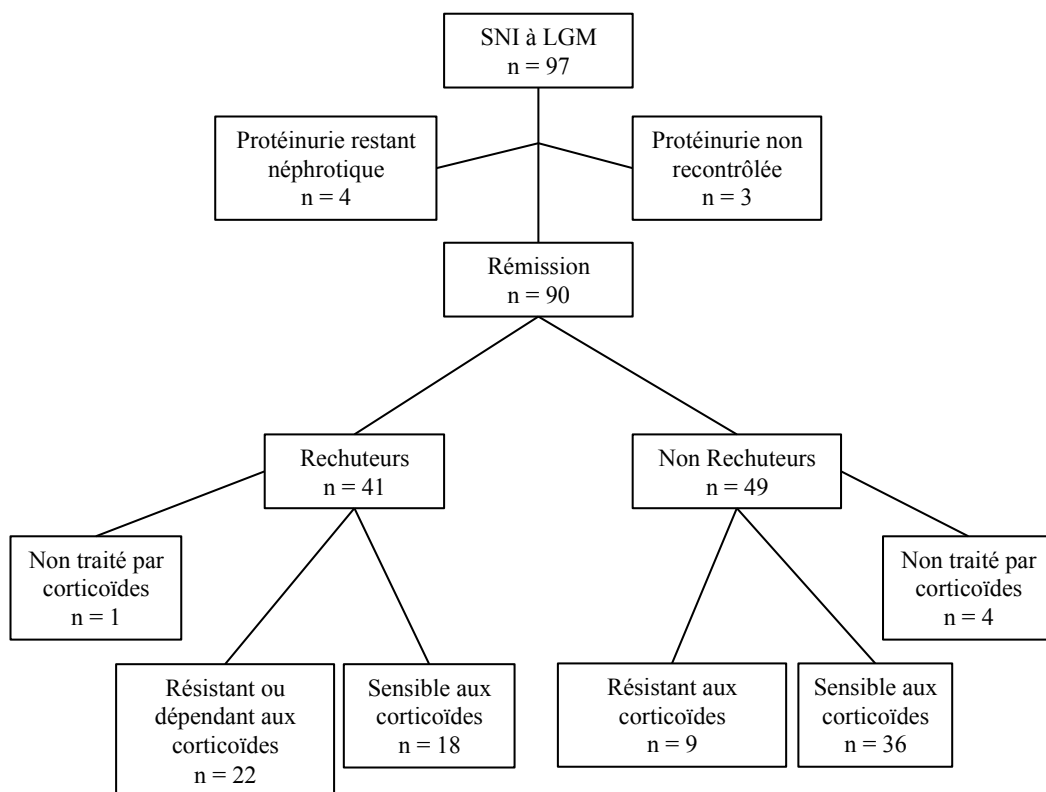


Figure 6 : Evolution des LGM idiopathiques.

Le Tableau 11 décrit les rémissions et rechutes dans la population de LGM idiopathiques et secondaires.

Tableau 11 : Rémissions et rechutes dans la population de LGM.

		LGM idiopathique	LGM secondaire	p
N =		97	17	
Durée de suivi	Médiane (IQ)	45 (27 – 80,5)	29 (12 – 45)	0,02
Rémission		90 (92,8%)	12 (70,6%)	0,0017
Rémission à 8 semaines	RC	43,4%	0	
	RP	31,3%	50%	
	Total	74,7%	50%	0,21
Rechuteurs	N =	41 (45,5%)	2 (16,7%)	0,026
Rechutes par patient	Médiane (IQ)	2 (1 – 2,5)	1 (1 – 2)	
Délai 1^{ère} rechute (mois)	Médiane (IQ)	7 (5,1 – 13,6)	31,5 (9 – 54)	0,28

a) Rémissions

Sur tout le suivi, 92,8% des patients atteints de SNI ont présenté une rémission (n=90), avec un délai médian de 2 mois (IQ 1 – 4,2, maximum 18 mois). Quatre patients n’ont pas été mis en rémission au cours du suivi : un non traité, un avec une ligne de corticothérapie en cours au dernier suivi, deux avec une ligne de corticothérapie et mise en dialyse rapide sur insuffisance rénale terminale. Trois patients n’avaient pas de protéinurie de contrôle disponible dans le dossier. A 8 semaines, parmi les 83 patients ayant eu une protéinurie de contrôle, le taux de rémission était de 74,7%, réparti en 43,4% de rémission complète et 31,3% de rémission partielle. Au dernier suivi, sur les cinq patients n’ayant reçu aucun traitement spécifique du syndrome néphrotique, deux sont entrés en rémission spontanée avec un délai de 2 et 5 mois. Sur tout le suivi, 12 des 17 patients atteints de SN secondaire ont présenté une rémission (70,6%), avec un délai médian de 5 mois (IQ 1,2 – 16,5, maximum 24 mois). Deux patients n’ont pas été mis en rémission au cours du suivi. Trois patients n’avaient pas de protéinurie de contrôle disponible dans le dossier. A 8 semaines, parmi les huit patients ayant eu une protéinurie de contrôle, le taux de rémission était de 50%, toutes partielles. Au dernier suivi,

sur les huit patients non traités dans ce groupe, cinq ont présenté une rémission spontanée, un est resté protéinurique, deux n’avaient pas de protéinurie de contrôle disponible.

Aucun des patients en rémission spontanée n’a rechuté dans notre cohorte.

b) Rechutes

Sur les 90 SNI à LGM ayant présenté une rémission durant le suivi, 41 ont rechuté (45,5%). Le nombre médian de rechute était de 2 (IQ 1 – 2,5) avec un maximum de 6 rechutes (Figure 7). Le délai médian entre la PBR initiale et la 1^{ère} rechute était de 7 mois (IQ 5,1 – 13,6).

16,7% (n=2) des patients atteints de SN secondaires ayant présenté une rémission durant le suivi ont rechuté. Le délai de rechute pour ces deux patients était de 9 et 54 mois.

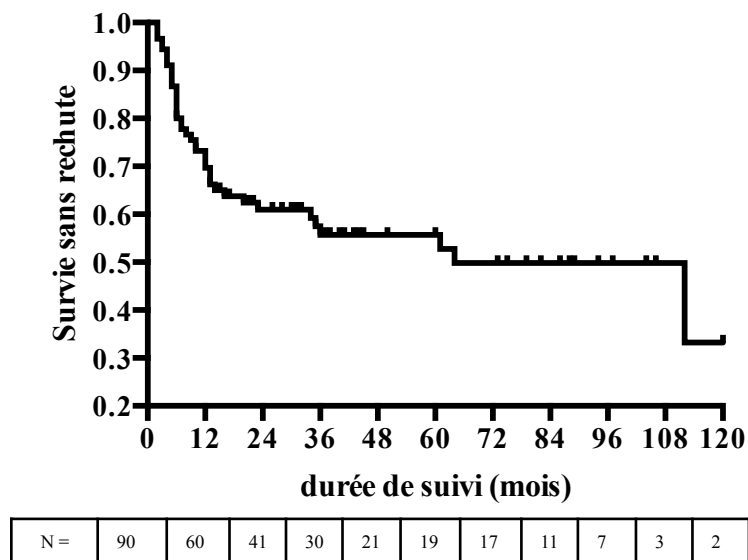
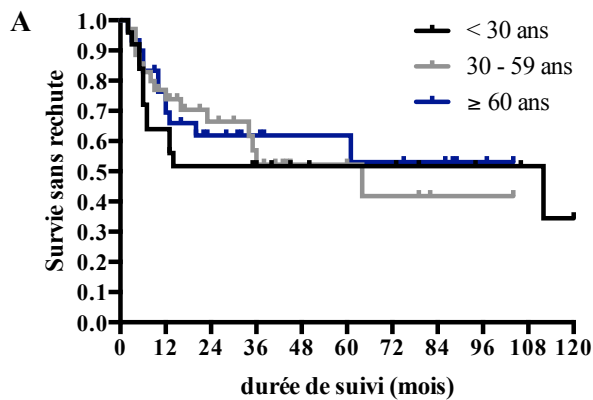
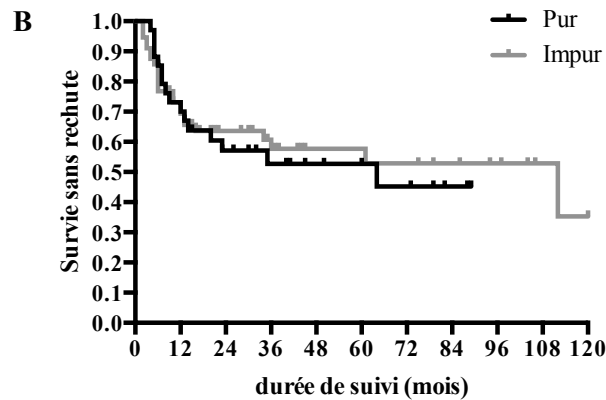


Figure 7 : Survie rénale sans rechute dans le SNI à LGM.

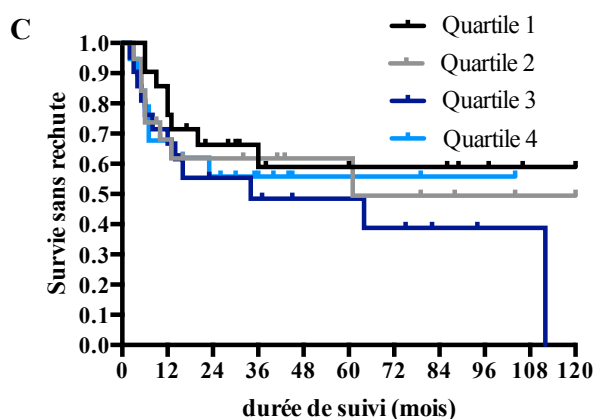
La Figure 8 montre la survie sans rechute en fonction de la présentation initiale et de la réponse à la première ligne de traitement. Nous n’avons pas observé d’influence sur la survenue des rechutes de l’âge au diagnostic ($p=0,88$), du caractère pur ou impur du syndrome néphrotique ($p=0,75$), du DFG ($p=0,65$), de l’albuminémie ($p=0,30$), du traitement par bloqueur du SRA ($p=0,32$), ni du statut de la réponse après huit semaines ($p=0,73$). Le MDRD est réparti en quartiles ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$): quartile 1 < 48 ; quartile 2 $48 - 78$; quartile 3 $79 - 102$; quartile 4 ≥ 103 . L’albuminémie est répartie en quartiles (g/l) : quartile 1 < 16 ; quartile 2 $16 - 20$; quartile 3 $21 - 22$; quartile 4 ≥ 23 .



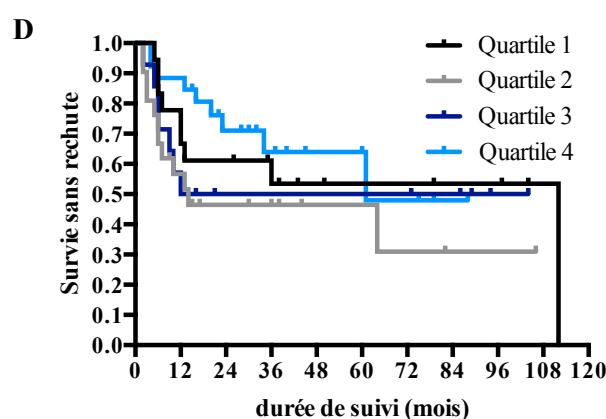
< 30 ans	25	16	12	10	8	7	7	5	4	3	2
30-59 ans	35	24	17	11	6	5	4	1	1	0	0
≥ 60 ans	30	20	12	9	7	7	6	5	2	0	0



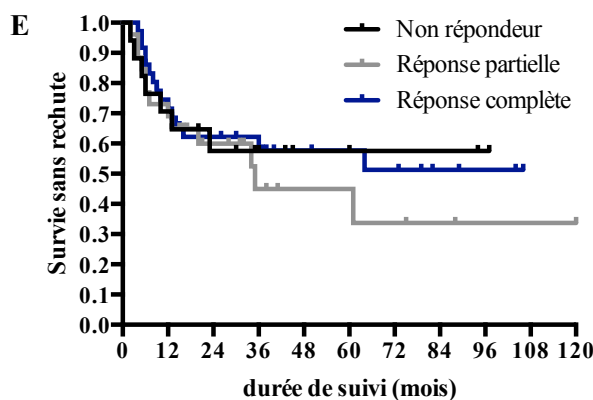
Pur	34	23	16	12	9	7	6	2	0	0	0
Impur	56	37	25	18	12	11	11	9	7	3	2



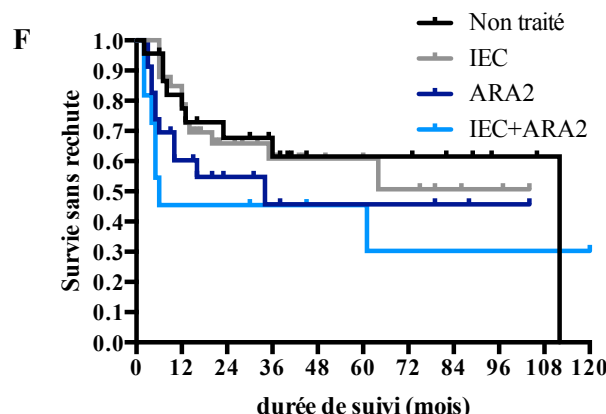
Quartile 1	21	16	12	8	6	5	5	5	3	1	1
Quartile 2	19	11	8	7	5	5	4	3	2	1	1
Quartile 3	21	14	8	7	5	5	4	2	1	1	0
Quartile 4	19	12	9	5	2	2	2	1	1	0	0



Quartile 1	18	12	10	7	5	4	4	3	3	1	0
Quartile 2	21	11	7	5	3	3	2	1	1	0	0
Quartile 3	14	7	5	5	5	5	5	4	1	0	0
Quartile 4	26	23	12	9	5	4	3	1	0	0	0



Non répondeur	17	12	8	5	3	2	2	2	1	0	0
Réponse partielle	26	17	11	6	4	4	3	2	1	1	1
Réponse complète	36	24	16	13	10	9	8	4	3	0	0



Non traité	23	17	13	10	6	6	6	4	2	1	0
IEC	33	26	16	11	8	6	5	4	2	0	0
ARA2	23	12	7	5	4	4	4	2	1	0	0
IEC + ARA2	11	5	5	4	3	3	2	2	2	2	2

Figure 8 : Survie rénale sans rechute dans le SNI à LGM : (A) selon l'âge au diagnostic ; (B) selon la présentation initiale (SN pur ou impur) ; (C) selon le DFG au diagnostic ; (D) selon l'albuminémie au diagnostic ; (E) selon la réponse à 8 semaines de traitement ; (F) selon le traitement par bloqueur du SRA.

Les variables, prises indépendamment, n'étaient pas statistiquement associées à la survenue de rechute. Nous avons réalisé une analyse multivariée prenant en compte les principales variables potentiellement associées à la survenue de rechute dans la littérature (Tableau 12). Dans notre modèle, ces variables ne sont pas statistiquement associées à la survenue de rechute.

Tableau 12 : Analyse multivariée pour les variables associées à la survenue de rechute des LGM.

Variable		Ratio de risque	IC 95%	p
Age		0,98	0,95 – 1,00	0,08
Tableau initial	Pur vs Impur	1,21	0,49 – 3,00	0,68
Hypertension artérielle		0,48	0,20 – 1,17	0,11
DFG estimé en MDRD		1,00	0,99 – 1,01	0,53
Albuminémie		0,95	0,90 – 1,01	0,12
Bloqueurs du SRA	Aucun vs IEC/ARA2	0,40	0,12 – 1,17	0,09
Réponse à 8 semaines	Réponse complète	1	(référence)	
	Réponse partielle	1,52	0,55 – 4,20	0,26
	Non répondeur	0,75	0,26 – 2,19	0,34

c) Evolution biologique

Sur le plan de la fonction rénale, 40,6% des SNI ont présenté un évènement rénal au cours du suivi, sans différence significative avec les SN secondaires (45%, $p = 0,72$).

Au dernier suivi, trois patients étaient en hémodialyse et deux autres avaient un DFG estimé par la formule MDRD inférieur à 15 ml/min/1,73m² parmi les patients présentant un SNI à LGM. Un patient avec SN secondaire était hémodialysé au dernier suivi, aucun n'était en maladie rénale chronique stade V sans suppléance.

La Figure 9 montre l'évolution du DFG estimé, de la protéinurie et de l'albuminémie au cours du suivi des SN à LGM. De manière générale, la fonction rénale reste stable au cours du suivi car le nombre de patients évoluant vers la maladie rénale terminale est faible.

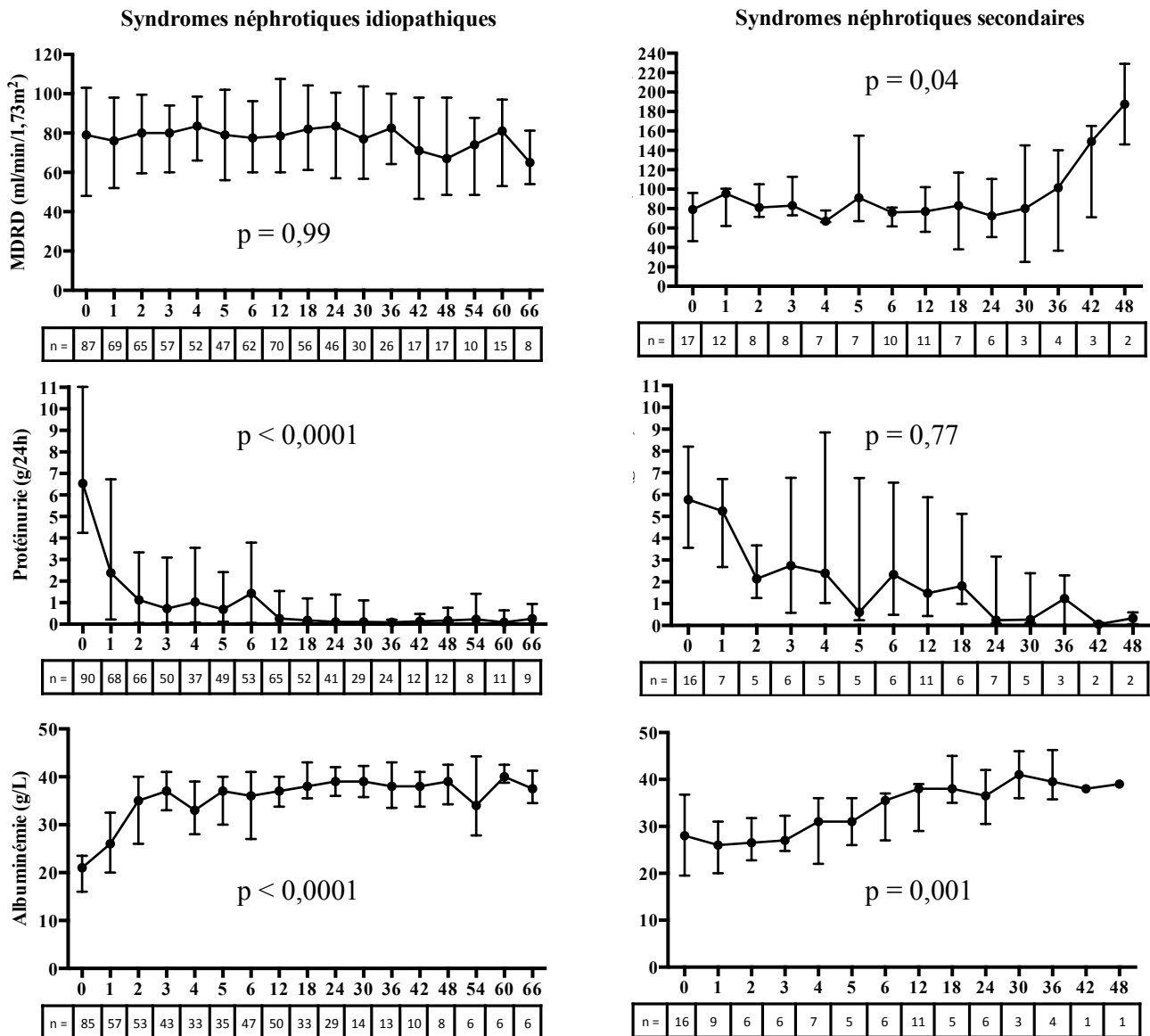


Figure 9 : Evolution du DFG estimé selon MDRD, de la protéinurie et de l'albuminémie au cours du syndrome néphrotique à LGM (médianes, quartiles).

4. Complications

Le Tableau 13 résume les complications survenues au cours du suivi des SNI à LGM. Nous avons observé cinq décès dans le groupe SNI (4,3%) : un par néoplasie ovarienne, deux en contexte infectieux (cryptococcose neuro-méningée et choc septique compliqué d'infarctus mésentérique), deux de cause inconnue. Cinq décès sont survenus dans le groupe SN secondaire (23,8%, $p=0,014$) : un AVC hémorragique, un état de choc d'origine indéterminé, un lymphome en échappement, deux de cause inconnue.

Tableau 13 : Principales complications survenues au cours du suivi des SNI à LGM.

Complication	LGM Idiopathique	
Diabète cortico-induit	Total	10 (11,2%)
	< 30 ans	1
	30 – 59 ans	4
	≥ 60 ans	5
Complications thrombotiques	Total	7 (7,2%)
	< 30 ans	1
	30 – 59 ans	3
	≥ 60 ans	3
Complications infectieuses	Total	26 (23,3%)
	< 30 ans	6
	30 – 59 ans	12
	≥ 60 ans	8
Complications néoplasiques	Total	8 (7,7%)
	< 30 ans	1
	30 – 59 ans	4
	≥ 60 ans	3
Décès	Total	5 (4,3%)
	< 30 ans	0
	30 – 59 ans	1
	≥ 60 ans	4

a) Complications infectieuses

Nous avons observé 23,3% de patients ayant présenté des épisodes infectieux durant le suivi parmi les SNI, dont 4 infections graves : un décès par cryptococcose neuro-méningée, deux chocs septiques (l'un à point de départ urinaire, l'autre à point de départ pulmonaire), une péritonite. Les points d'appels infectieux étaient les suivants : urinaire (46,1%), pulmonaire (19,2%), cutané (19,2%), oro-pharyngé (15,4%), digestif (5,2%).

9,5% des patients ont présenté des épisodes infectieux dans le groupe SN secondaire (p=0,07) : l'un à point de départ urinaire, l'autre à point de départ oro-pharyngé (avec une hypogammaglobulinémie associée).

b) Diabète cortico-induit

Sur les 89 patients atteints de SNI ayant reçu une corticothérapie, 11,2% (n=10) ont présenté ou décompensé un diabète.

L'IMC à la prise en charge était significativement plus élevé chez les patients ayant développé un diabète cortico-induit par la suite (32 vs 26, $p = 0,004$). La durée médiane de corticothérapie était comparable chez les patients ayant développé un diabète ou non (13 mois dans les deux cas, $p = 0,57$). Il n'y avait pas de différence en terme d'utilisation et de durée d'exposition à la ciclosporine. Les patients étaient répartis de manière comparable sur l'âge.

Aucun des huit patients avec SN secondaire traités par corticothérapie n'a développé de diabète cortico-induit.

c) Complications néoplasiques

Huit patients atteints de SNI ont développé une néoplasie au cours du suivi : quatre cancers de la sphère uro-génitale, un cancer cutané, un cancer pulmonaire, une leucémie, une tumeur intracrânienne.

Un seul patient atteint de SN secondaire a présenté une néoplasie ($p=0,73$).

2. Hyalinose segmentaire et focale

Au total, sur les neuf centres inclus dans notre étude, nous avons recensé 179 patients adultes pour qui le diagnostic de HSF a été porté entre janvier 2007 et décembre 2014. Nous avons observé 14 cas de HSF secondaire et 54 cas qui n'avaient pas de syndrome néphrotique au sens propre du terme. Le diagramme de flux est représenté dans la Figure 10.

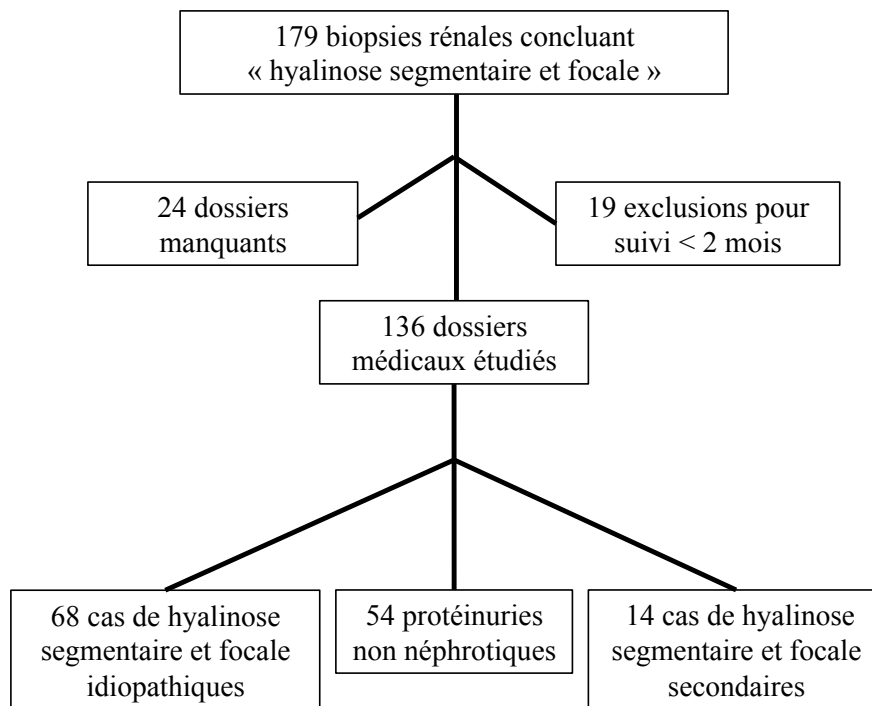


Figure 10 : Diagramme de flux des dossiers de HSF.

1. Caractéristiques basales de la population

Les caractéristiques initiales de la population sont résumées dans le Tableau 14, distinguant les syndromes néphrotiques idiopathiques et secondaires.

Parmi les 68 patients présentant une HSF idiopathique, tous ont été diagnostiqués à l'âge adulte. Cinq patients étaient connus pour une LGM biopsiée auparavant (délai médian de 13 ans).

Tableau 14 : Caractéristiques épidémiologiques de la population de HSF.

		HSF idiopathique	HSF secondaire	p
N =	Total	68	14	
	< 30 ans	13,2%	0	
	30 – 59 ans	48,5%	57,1%	
	≥ 60 ans	38,2%	42,9%	
Age	Médiane (IQ)	57 (42,2 – 66,7)	51,5 (40,25 – 66,7)	0,97
Sexe ratio	H/F	48/20	10/4	
Pur/Impur		9/59	5/9	
Hypertension artérielle	Total	46,3%	41,7%	0,77
	< 30 ans	33,3%	0	
	30 – 59 ans	25%	14,3%	
	≥ 60 ans	80%	80%	
IMC	Médiane (IQ)	29 (25 – 33)	27 (24,7 – 28,5)	0,60
Facteur génétique	recherché	1 (1,5%)	2 (13,3%)	
	Identifié	0	0	
SNI familial		0	0	
Antécédent de thrombose	Veineuse	1 (1,5%)	0	
	Artérielle	5 (7,3%)	2 (14,3%)	
Facteur de risque CV	Médiane (IQ)	1 (1 – 2)	1,5 (1 – 2)	0,54
Bilan de thrombose	Fait	5 (7,3%)	2 (14,3%)	
	Positif	1 (1,5%)	1 (7,1%)	
DFG estimé à la biopsie (MDRD en ml/min/1,73m²)	≥ 90	6,2%	14,3%	0,26
	60 – 89	12,5%	28,6%	
	30 – 59	51,6%	42,8%	
	15 – 29	28,1%	14,3%	
	< 15	1,6%	0	
Protéinurie à la biopsie	Médiane (IQ)	6 (3,9 – 9)	6,8 (3,8 – 11,3)	0,52
	Albumine (g/l)	29 (23 – 37)	32 (21,5 – 35,7)	
Cholestérol total (g/l)	< 30 g/l	51,2%	40%	0,75
	<20 g/l	13,9%	10%	
Triglycérides (g/l)	Médiane (IQ)	2 (1,8 – 3,4)	2,4 (2,1 – 2,7)	0,41
	Médiane (IQ)	2 (1 – 3)	1,5 (1,1 – 2,6)	0,44

2. Traitements

Les traitements spécifiques et non spécifiques du syndrome néphrotique sont résumés dans les Tableaux 15 et 16. 63,3% des HSF idiopathiques ont été traitées avec au maximum 4 lignes de traitement. Les autres patients n'ont reçu aucun traitement spécifique du syndrome néphrotique. 57,1% des HSF secondaires ont été traitées avec au maximum 2 lignes de

traitement. Aucun traitement spécifique du syndrome néphrotique n'a été administré chez les autres patients.

Tableau 15 : Traitements de la population de HSF.

		HSF idiopathique	HSF secondaire	p
N =		68	14	
Corticothérapie	N =	35 (51,5%)	6 (42,8%)	
	Durée (mois)			
	1 ^{ère} ligne	12 (8 – 18)	8 (5,2 – 10,2)	
	Totale	15 (8 – 36)	15 (8,2 – 56,7)	0,88
Autre immuno- suppresseur	Ciclosporine	23 (33,8%)	0	
	MMF	7 (10,3%)	7,1%	
	Endoxan	1 (1,5%)	0	
	Tacrolimus	0	0	
	Azathioprine	0	0	
Rituximab	N =	3 (4,4%)	1 (7,1%)	
	Nb injections	4 (2 – 4)	3	
Anticoagulant	N =	12 (17,6%)	1 (7,1%)	
	Indication			
	FA	7	0	
	MTEV	0	0	
	Albumine < 20	5	1	
	Inconnue	0	0	
Bloqueur du SRA	Aucun	3 (4,4%)	1 (7,1%)	
	IEC	32 (47,1%)	5 (35,7%)	
	ARA2	14 (20,6%)	6 (42,8%)	0,88
	IEC + ARA2	19 (27,9%)	2 (14,3%)	

a) Corticothérapie

Sur 68 SNI à HSF, 51,5% ont reçu une corticothérapie orale (n=35) avec une durée cumulée médiane de 15 mois (IQ 8 – 36). Ces 35 patients ont tous reçu une corticothérapie en première intention avec une durée médiane de 12 mois (IQ 8 – 18) et une dose initiale de 1 mg/kg/j dans 62,8% des cas. 22,8% de ces patients ont reçu des boli de méthylprednisolone. La corticothérapie orale était associée à un autre immunosuppresseur en première intention pour 12 patients, sans impact significatif sur la survenue de rechute.

Tableau 16 : Répartition des traitements, taux de rémission et de rechute selon la classe d'âge dans la population de SNI à HSF.

	< 30 ans	30 – 59 ans	≥ 60 ans
N =	9	33	26
Lignes de traitement	1 (0 – 2)	1 (0 – 1,5)	0 (0 – 1)
Corticothérapie	55,6%	54,5%	46,1%
Ciclosporine	66,7%	39,4%	12,1%
MMF	22,2%	12,1%	3,8%
Endoxan	0	0	3,8%
Rituximab	11,1%	6,1%	0
Anticoagulant	11,1%	12,1%	23,1%
Bloqueur SRA	88,9%	97%	96,1%
Rémission	77,8%	75,7%	69,2%
Rechuteurs	28,6%	20%	16,7%

b) Autres immunosuppresseurs

Parmi les 68 SNI secondaires à une HSF, 3,8% ont reçu un traitement par ciclosporine (n=23), avec une durée cumulée médiane de 13 mois (IQ 5 – 26). 11 de ces patients ont été traités par ciclosporine en première intention, avec des doses allant de 150 à 400 mg par jour. Pour huit patients la ciclosporine en première intention s'associait à une corticothérapie. Sept patients ont reçu un traitement par mycophénolate mofétil, avec une durée cumulée médiane de 25 mois (IQ 1,5 – 54). Cinq de ces patients ont été traités par MMF en première intention, avec des doses allant de 1 à 1,5 g par jour. Pour deux patients le MMF était associé à une corticothérapie en première intention.

c) Rituximab

4,4% des sujets avec HSF idiopathique ont reçu du rituximab (n=3). Tous ont reçu une dose de 375 mg/m² avec un nombre médian de 4 injections par patient (IQ 2 – 4). Les deux premiers patients traités par rituximab avaient présenté respectivement 2 et 3 rechutes avant traitement. Aucun n'a rechuté après traitement et ils ont pu être sevrés de corticoïdes au décours. Le troisième patient était non répondeur et n'a pas répondu au rituximab. Il est resté sous ciclosporine au décours. Le dernier dosage de CD19 disponible était de 0,047 G/l (IQ 0 – 0,34) avec un délai médian de 3 mois (IQ 1 – 13) après la dernière injection.

7,1% des sujets présentant une HSF de cause secondaire ont reçu du rituximab (n=1) à raison de 3 injections de 375 mg/m². Il s'agissait d'une patiente avec une HSF secondaire à une leucémie myéloïde chronique, sans rechute. Le dernier dosage de CD19 disponible était de 0 G/l, 2 mois après la dernière injection.

Aucun événement infectieux grave n'a été recueilli après traitement.

5. Evolution

Le suivi médian était de 66 mois (IQ 30 – 92) pour les HSF idiopathiques, 51 mois (IQ 28,7 – 73,5) pour les HSF secondaires (p = 0,21).

Nous avons observé 5,9% de décès (n=4) parmi les HSF idiopathiques, aucun parmi les HSF secondaires.

L'évolution des 68 cas de HSF idiopathiques est résumée dans la Figure 11. 73,5% des patients ont présenté une rémission au cours du suivi. Parmi les non rechuteurs, 18 avaient résisté à une corticothérapie bien conduite et ont répondu à une deuxième ligne de traitement immunosuppresseur sans rechute au cours du suivi.

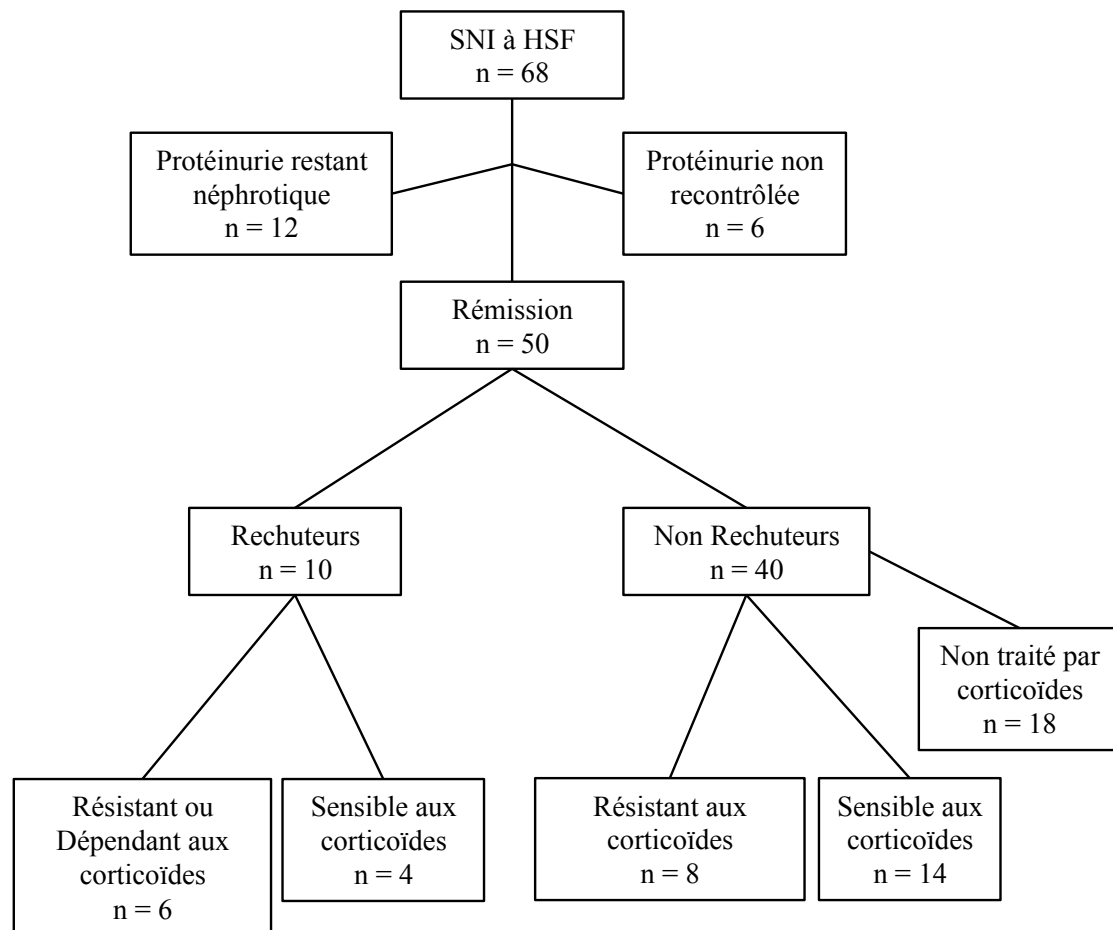


Figure 11 : Evolution des HSF idiopathiques.

Le Tableau 17 décrit les rémissions et rechutes dans la population de HSF idiopathiques et secondaires.

Tableau 17 : Rémissions et rechutes dans la population de HSF.

		HSF idiopathique	HSF secondaire	p
N =		68	14	
Durée de suivi	Médiane (IQ)	66 (30 – 92)	51 (28,7 – 73,5)	0,21
Rémission		50 (73,5%)	8 (57,1%)	0,08
Rémission à 12 semaines	RC	4,2%	0%	
	RP	44,7%	25%	
	Total	48,9%	25%	0,27
Rechuteurs	N =	10 (20%)	3 (37,5%)	0,69
Rechutes par patient	Médiane (IQ)	1 (1 – 1,25)	1 (1 – 2)	
Délai 1^{ère} rechute (mois)	Médiane (IQ)	14,5 (10,7 – 22,5)	37 (13 – 55)	0,23

a) Rémissions

Au cours du suivi, 73,5% des patients atteints de HSF idiopathique ont présenté une rémission (n=50) avec un délai médian de 3 mois (IQ 1 – 6, maximum 24 mois). Douze patients n'ont pas été mis en rémission au cours du suivi : six non traités dont un patient greffé en préemptif et un patient mis en hémodialyse, cinq avec une seule ligne de traitement dont deux mis en hémodialyse, un avec deux lignes de traitement. Six patients n'avaient pas de protéinurie de contrôle. A 12 semaines, parmi les 47 patients ayant eu une protéinurie de contrôle, le taux de rémission était de 48,9%, dont 4,2% de rémission complète et 44,7% de rémission partielle. Au dernier suivi, sur les 31 patients n'ayant reçu aucun traitement spécifique du syndrome néphrotique, 64,5% sont entrés en rémission spontanée (n=20) avec un délai médian de 3 mois (IQ 2 – 10,5). 75% des rémissions spontanées étaient des rémissions partielles avec une protéinurie persistante supérieure à 1g/j pour 86,7% des patients.

Au cours du suivi, 57,1% des patients atteints de HSF secondaire ont présenté une rémission (n=8) avec un délai médian de 4 mois (IQ 1 – 15, maximum 42 mois). Cinq patients n'ont pas été mis en rémission au cours du suivi. Un patient n'avait pas de protéinurie de contrôle disponible dans le dossier. A 12 semaines, parmi les huit patients ayant eu une protéinurie de

contrôle, le taux de rémission était de 25%, toutes partielle. Au dernier suivi, sur les huit patients non traités dans ce groupe, trois ont présenté une rémission spontanée, cinq sont restés protéinuriques.

Aucun des patients en rémission spontanée n'a rechuté dans notre cohorte.

b) Rechutes

20% des HSF idiopathiques ayant présenté une rémission ont rechuté durant le suivi (n=10). Le nombre médian de rechute était de 1 (IQ 1 – 1,25) avec un maximum de 3 rechutes (Figure 12). Le délai médian entre la PBR initiale et la 1^{ère} rechute était de 14,5 mois (IQ 10,7 – 22,5). 37,5% des HSF secondaires ayant présenté une rémission ont rechuté durant le suivi (n=3) avec un délai de 13, 37 et 55 mois.

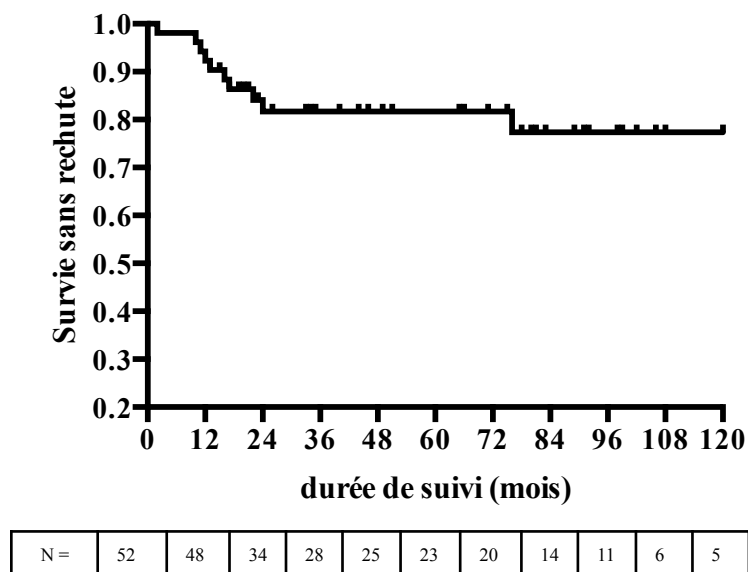
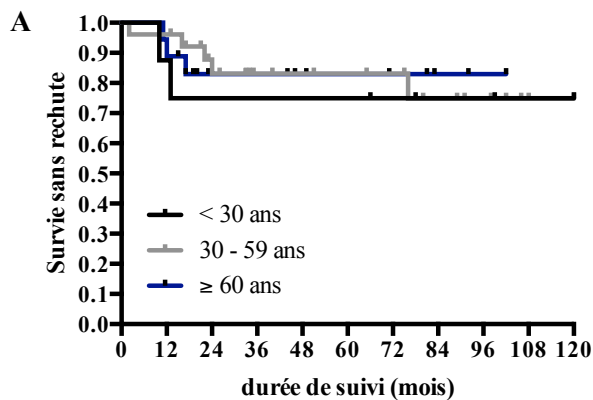
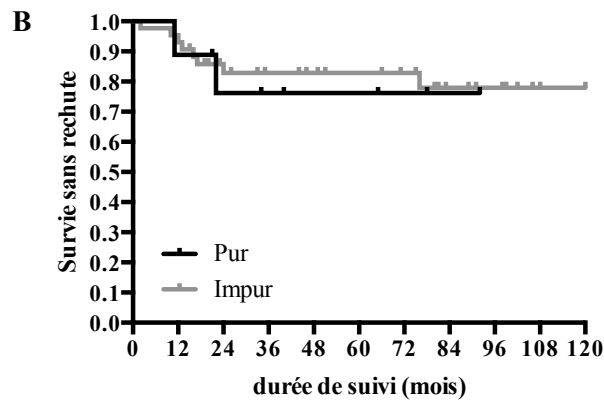


Figure 12 : Survie rénale sans rechute dans le SNI à HSF.

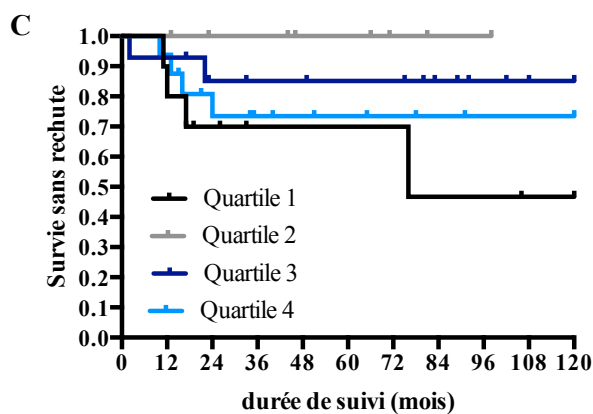
La Figure 13 montre la survie sans rechute en fonction de la présentation initiale et de la réponse à la première ligne de traitement. Nous n'avons pas observé d'influence sur la survenue des rechutes de l'âge au diagnostic ($p=0,87$), du caractère pur ou impur du syndrome néphrotique ($p=0,79$), du DFG ($p=0,20$), de l'albuminémie ($p=0,26$), du traitement par bloqueur du SRA ($p=0,92$), ni du statut de la réponse après 12 semaines ($p=0,54$). Le MDRD est réparti en quartiles ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) : quartile 1 < 29 ; quartile 2 $29 - 41$; quartile 3 $42 - 57$; quartile 4 ≥ 58 . L'albuminémie est répartie en quartiles (g/l) : quartile 1 < 23 ; quartile 2 $23 - 28$; quartile 3 $29 - 36$; quartile 4 ≥ 37 .



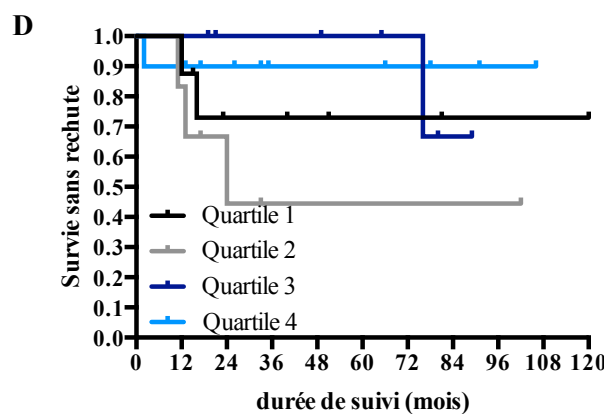
< 30 ans	8	7	6	6	6	6	5	4	4	3	3
30 - 59 ans	26	25	18	14	13	12	11	8	6	2	2
≥ 60 ans	18	16	10	8	6	5	4	2	1	0	0



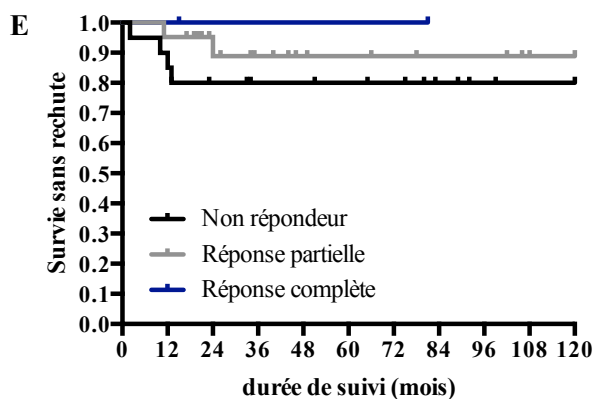
Pur	9	8	6	4	3	3	2	1	0	0	0
Impur	43	40	28	24	22	20	18	13	11	5	5



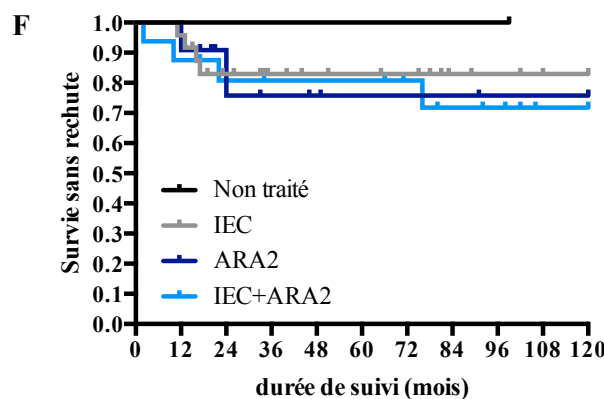
Quartile 1	10	8	5	3	3	3	3	2	2	1	1
Quartile 2	8	8	6	6	4	4	2	1	1	0	0
Quartile 3	14	13	10	9	9	8	8	5	3	1	1
Quartile 4	16	15	10	7	6	5	4	3	2	2	2



Quartile 1	8	7	4	4	3	2	2	1	1	1	1
Quartile 2	6	5	2	1	1	1	1	1	1	0	0
Quartile 3	7	7	5	5	5	4	3	1	0	0	0
Quartile 4	10	9	7	4	4	4	3	2	1	0	0



Non répondeur	20	17	14	11	11	10	9	6	4	3	3
Réponse partielle	21	20	14	11	8	7	6	5	5	1	1
Réponse complète	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0



Non traité	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
IEC	24	23	16	12	10	9	8	4	3	1	1
ARA2	11	10	5	4	3	2	2	2	1	1	1
IEC + ARA2	16	14	12	11	11	11	9	7	5	3	3

Figure 13 : Survie rénale sans rechute dans le SNI à HSF : (A) selon l'âge au diagnostic ; (B) selon la présentation initiale (SN pur ou impur) ; (C) selon le DFG au diagnostic ; (D) selon l'albuminémie au diagnostic ; (E) selon la réponse à 12 semaines de traitement ; (F) selon le traitement par bloqueur du SRA.

Les variables, prises indépendamment, n'étaient pas statistiquement associées à la survenue de rechute. Nous avons réalisé une analyse multivariée prenant en compte les principales variables potentiellement associées à la survenue de rechute dans la littérature. Dans notre modèle, ces variables ne sont pas statistiquement associées à la survenue de rechute. Le modèle n'était pas applicable (NA : non applicable) pour la variable prenant en compte le traitement par bloqueur du SRA car le groupe non traité ne comprenait qu'un seul patient (Tableau 18).

Tableau 18 : Analyse multivariée pour les variables associées à la survenue de rechute des HSF.

Variable		Ratio de risque	IC 95%	p
Age		0,99	0,92 – 1,05	0,71
Tableau initial	Pur vs Impur	2,53	0,17 – 37,67	0,50
Hypertension artérielle		0,38	0,01 – 11,91	0,58
DFG estimé en MDRD		0,99	0,93 – 1,03	0,40
Albuminémie		0,97	0,87 – 1,09	0,64
Bloqueurs du SRA	Aucun vs IEC/ARA2	NA	NA	NA
Réponse à 12 semaines	Répondeur	1	(référence)	
	Non répondeur	4,58	0,42 – 50,34	0,21

c) Evolution biologique

Sur le plan de la fonction rénale, 62,3% des HSF idiopathiques ont présenté un évènement rénal au cours du suivi, 61,5% pour les HSF secondaires (p = 0,99).

Au dernier suivi, huit patients étaient en hémodialyse, six étaient greffés et quatre autres avaient un DFG estimé par la formule MDRD < 15 ml/min/1,73m² parmi les HSF idiopathiques, soit 26,5% d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Deux patients avec HSF secondaire étaient hémodialysés au dernier suivi, un était greffé, un était en maladie rénale chronique stade V sans suppléance.

La Figure 14 montre l'évolution du DFG estimé, de la protéinurie et de l'albuminémie au cours du suivi.

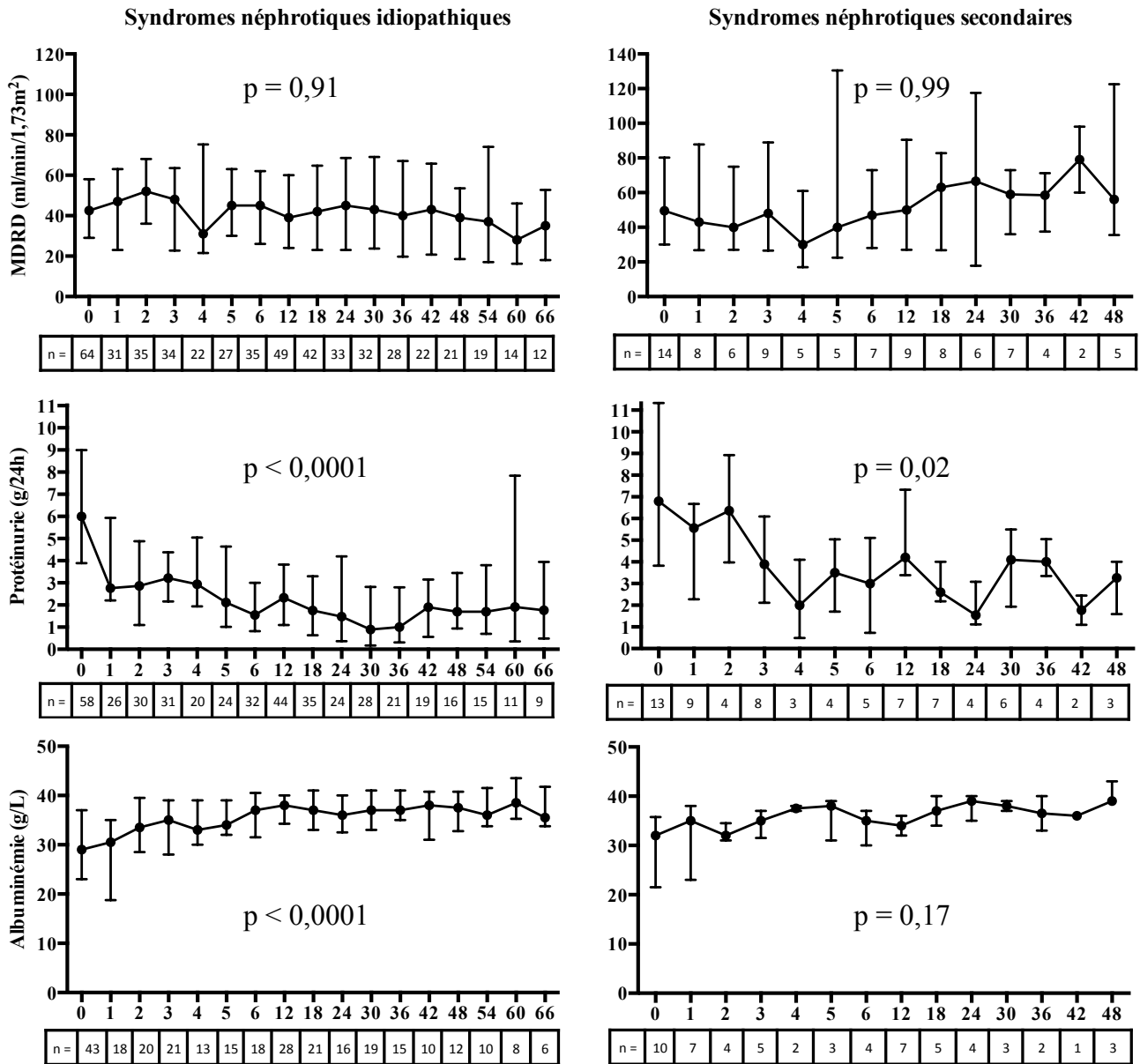


Figure 14 : Evolution du DFG estimé selon MDRD, de la protéinurie et de l'albuminémie au cours du syndrome néphrotique à HSF (médianes, quartiles).

6. Complications

Le Tableau 19 résume les complications survenues au cours du suivi. Nous avons observé quatre décès dans le groupe HSF idiopathique (5,9%) : un par insuffisance rénale terminale non dialysée, un arrêt cardiaque par dissociation électromécanique, deux de cause inconnue. Aucun décès n'est survenu dans le groupe HSF secondaire.

Tableau 19 : Principales complications survenues au cours du suivi des SNI à HSF.

Complication	HSF Idiopathique	
Diabète cortico-induit	Total	4 (11,4%)
	< 30 ans	0
	30 – 59 ans	1
	≥ 60 ans	3
Complications thrombotiques	Total	2 (2,9%)
	< 30 ans	0
	30 – 59 ans	0
	≥ 60 ans	2
Complications infectieuses	Total	9 (13,2%)
	< 30 ans	3
	30 – 59 ans	1
	≥ 60 ans	5
Complications néoplasiques	Total	0
	< 30 ans	-
	30 – 59 ans	-
	≥ 60 ans	-
Décès	Total	4 (5,9%)
	< 30 ans	0
	30 – 59 ans	1
	≥ 60 ans	3

a) Complications infectieuses

Nous avons observé neuf patients (13,2%) ayant présenté des épisodes infectieux durant le suivi parmi les HSF idiopathiques, dont une infection grave à point de départ pulmonaire. Les points d'appels infectieux étaient les suivants : urinaire (11,1%), pulmonaire (44,4%), cutané (44,4%).

Trois patients ont présenté des épisodes infectieux dans le groupe HSF secondaire (21,4%, p=0,68) : un à point de départ urinaire (choc septique), deux à point de départ pulmonaire.

b) Diabète cortico-induit

Sur les 35 patients atteints de HSF idiopathique ayant reçu une corticothérapie, quatre ont présenté ou décompensé un diabète (11,4%).

Le BMI à la prise en charge n'était pas significativement différent chez les patients ayant développé un diabète cortico-induit par la suite (29,5 vs 27, $p=0,29$). La durée médiane de corticothérapie était comparable chez les patients ayant développé un diabète ou non (7,5 vs 16 mois, $p=0,19$). Il n'y avait pas de différence en terme d'utilisation et de durée d'exposition à la ciclosporine. Les patients étaient répartis de manière comparable sur l'âge.

Un des six patients avec une HSF secondaire traité par corticothérapie a développé un diabète cortico-induit (16,7%) dans un contexte d'obésité morbide. Il avait reçu 20 mois de corticothérapie sans autre traitement immunosuppresseur.

c) Complications néoplasiques

Aucun patient atteint de HSF idiopathique n'a développé de néoplasie au cours du suivi. Un patient avec HSF secondaire a développé un carcinome rénal à cellules claires. Il n'avait pas reçu de traitement spécifique du syndrome néphrotique mais était sous immunosuppresseurs au long cours pour greffe pulmonaire.

Discussion

Notre travail décrit une cohorte française multicentrique rétrospective de syndromes néphrotiques idiopathiques à LGM et HSF en Aquitaine.

Au final, sur 218 dossiers anatomopathologiques avec le diagnostic de LGM, 116 correspondaient à des cas de syndrome néphrotique à LGM idiopathique. Sur 179 dossiers anatomopathologiques avec le diagnostic d'HSF, 68 correspondaient à des cas de syndrome néphrotique secondaire à une HSF idiopathique. L'exclusion des cas pédiatriques se poursuivant à l'âge adulte limite l'hétérogénéité de la cohorte, ce travail étant dédié à la maladie de l'adulte, qui diffère potentiellement de celle de l'enfant par son évolution et sa réponse au traitement.

1. Comparaison de notre cohorte de LGM à la littérature internationale

Nous avons résumé les caractéristiques épidémiologiques, les traitements et les complications des cohortes de LGM de la littérature internationale dans les Tableaux 20, 21 et 22 afin de les comparer à notre cohorte.

a) Epidémiologie

Avec un âge médian de 47 ans, notre population est plus âgée que la plupart des cohortes décrites dans la littérature allant de 27 à 50 ans en moyenne. On retrouve une prédominance masculine. Le pourcentage d'hypertension artérielle au diagnostic est également légèrement plus élevé à 48,8% contre 9 à 47% dans la littérature. Ce résultat s'explique par la répartition épidémiologique de l'hypertension artérielle d'une part, qui augmente avec l'âge dans la population générale comme dans la population de syndrome néphrotique ; d'autre part, dans notre étude, 2/3 des cas sont des syndromes néphrotiques impurs.

Sur le plan biologique, le DFG estimé initial dans notre population était comparable à ceux décrits dans la littérature. Le DFG médian est globalement resté stable dans la population totale au long du suivi. Avec trois mises en dialyse et deux insuffisances rénales chroniques terminales sans épuration extra-rénale, notre cohorte a évolué vers la maladie rénale terminale dans 5% des cas. Les données de la littérature avancent un taux entre 0 et 11% de maladie rénale chronique. Les taux de protéinurie et d'albuminémie observés étaient également comparables à ceux de la littérature et ont globalement évolué vers la normalisation au long du suivi.

Tableau 20 : Epidémiologie des cohortes des LGM de l'adulte publiées dans la littérature.

1 ^{er} Auteur Année	Pays	Nombre de sujets	Dates d'inclusion	Age (ans) Moy. ± ET min - max	Sexe ratio H/F	Protéinurie (g/24h ou g/g)	Albumine (g/L)	HTA	Fonction rénale à l'inclusion	IRCT en fin de suivi	Durée du suivi
Nolasco 1986 (137)	Royaume-Uni	89	1963 – 1982	42 ± 19 (15 – 82)	50/39	10,2 (1,2 – 40)	19,7 (2 – 28)	30%	12% < 20ml/min ou > 250 µmol/l	11%	91 ± 63 mois 1 – 24 ans
Nair 1987 (138)	Inde	58	ND	27,7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	35,8 mois
Korbet 1988 (139)	Etats-Unis	40	ND	40,7 ± 19,8 (15 – 78)	13/27	8,7 ± 5,7	ND	21%	18% > 115 µmol/l	ND	63,5 mois (4 – 176)
Fujimoto 1991 (140)	Japon	33	1979 – 1989	27,7 ± 11,2 16 – 56	22/11	12,4 (4 – 29,5)	18 (10 – 26)	9,1%	15% > 115 µmol/l	3%	46 ± 29 mois 6 – 123
Mak 1996 (86)	Royaume-Uni	51	1950 – 1993	37 (15 – 77)	21/30	16,4 (3,5 – 51)	17 (4 – 29)	47%	55% > 130 µmol/l 47% < 50 ml/min	2%	12,9 ans
Huang 2001 (141)	Chine	46	1990 – 1998	30,9 ± 16,2 (16 – 78)	25/21	10,2 ± 6,3	18 ± 7	13%	115 ± 80 µmol/l 82 ± 33 ml/min	ND	45 mois (1 – 10 ans)
Nakayama 2002 (142)	Japon	62	1979 – 1998	38 ± 2,3 (19 – 77)	33/29	13,5 ± 1,3	18 ± 1	35,1%	33% > 106 µmol/l	2%	4,7 ans (0,2 – 17,5)
Choi 2002 (94)	Etats-Unis	7	1996 – 1999	41 (21 – 74)	3/4	4,7 (0,1 – 20,3)	34 (13 – 46)	ND	115 µmol/l (53 – 539)	0	ND
Tse 2003 (143)	Chine	50	ND	48,3 ± 18,1 (18 – ND)	28/22	11,1 ± 7,5	21,5 ± 7,2	22%	97 ± 38 µmol/l 92 ± 38 ml/min	ND	72 ± 63 mois
Waldman 2007 (99)	Etats-Unis	95	1990 – 2005	45,1 ± 1,6 (19 – 78)	37/58	9,9 ± 0,71	22 ± 8	42,9%	123 ± 11 µmol/l 72 ± 4 ml/min	4%	4,3 mois (3,9 – 13,8)
Shinzawa 2013 (144)	Japon	142	2000 – 2009	43 (IQ 26-64)	86/53	8,2	19	PAS 122 PAD 74	75 µmol/l	0	3,6 ans (2 – 6,9)
Szeto 2014 (145)	Chine	340	1984 – 2004	38,3 ± 22,6	190/150	4,9 (3 – 8,5)	ND	20,6%	80 µmol/l (70 – 100) 92 ml/min (71 – 115)	9,4%	5,7 mois (3,9 – 7,7)
Lee 2016 (119)	Corée	195	1979 – 2013	38 (23 – 53)	113/82	10,9 ± 6,7	20 (16 – 23)	13,3%	88 µmol/l (70 – 124) 76 ± 31 ml/min	0,5%	82 mois (44 – 153)
Fernandez -Juarez 2016 (146)	Espagne	71	2007 – 2011	50,5 ± 20,1	ND	8,7 ± 7,3	21 ± 6,5	ND	109,6 ± 76,9 µmol/l	ND	44 mois (22 – 56)

Les durées de suivi sont très variables dans la littérature (3 mois à 13 ans). Notre cohorte présente un suivi moyen de 45 mois pour les SNI à LGM. Le suivi était significativement moins long pour les LGM secondaires : beaucoup de patients n'avaient pas de suivi néphrologique au long cours et étaient en fait suivis par le spécialiste concerné par la maladie sous-jacente.

La recherche de facteur génétique chez l'adulte n'est pas évaluée dans les larges études de cohortes à notre connaissance, de même que les antécédents familiaux de syndrome néphrotique. Ces éléments sont intéressants en particulier pour les cas de SNI récidivants de l'adulte jeune chez qui une cause génétique ne doit pas être méconnue (161). Notre travail montre que l'analyse génétique tient une place sans doute trop marginale dans le bilan initial des SNI avec lésions de type LGM. Une recherche génétique devrait être réalisée de manière plus systématique, en particulier chez les sujets jeunes de moins de 30 ans, à visée diagnostique, pronostique pour la réponse au traitement, mais aussi pour conseil génétique dans cette tranche de population en âge de procréer. L'identification d'une anomalie génétique est importante pour limiter l'exposition à des traitements immunosuppresseurs ayant un impact direct à moyen et long terme et s'orienter précocement vers un projet de transplantation rénale donneur vivant le cas échéant.

b) Traitements et rechutes

La durée d'exposition aux corticoïdes est plus longue dans notre étude que dans la plupart des cohortes (4 à 32 semaines en moyenne) à l'exception de celle de Nakayama qui cumule 3,5 ans de corticothérapie (142). Nos données en terme de rémission sont strictement comparables, tant à 8 semaines qu'en terme de rémission totale sur le suivi. Avec 35% de corticodépendance et/ou corticorésistance, notre cohorte présente des chiffres comparables aux données des cohortes de la littérature avec 33% de corticodépendance et 15% de corticorésistance dans la récente cohorte de Lee.

La durée d'exposition à la ciclosporine est plus longue dans notre étude que dans les recommandations (25 mois vs 12 mois). Dans notre cohorte, la plupart des patients traités par ciclosporine ont reçu plusieurs lignes de ce traitement au cours des rechutes, ce qui explique une durée d'exposition totale plus longue.

Tableau 21 : Traitements, réponses et rechutes dans les cohortes des LGM de l'adulte.

1 ^{er} Auteur Année	NT / RS	Traitement 1 ^{ère} ligne	Durée Corticoïdes	Rémission	Rechuteurs	Nb de rechutes	Cortico dépd / rechute fqt	Cortico-résistance
Nolasco 1986 (137)	8/0	CTC : 84% CTC + Aza : 4,5% Cyc : 2,2%	13 ± 5 sem.	8 sem. : 59% 16 sem. : 76%	44 (76%)	1,7 ± 1,8 1 - 8	30%	19%
Nair 1987 (138)	0	CTC : 100%	ND	8 sem. : 82% 16 sem. : 93%	17 (31,4%)	ND	ND	ND
Korbet 1988 (139)	2/2	CTC : 85%	32 sem.	8 sem. : 52,5% 16 sem. : 77% Total : 91% RC	20 (64,5%) Dans les 3 mois après RC 70%	2	26%	9%
Fujimoto 1991 (140)	0	CTC : 85% Bolus + per os : 15%	ND	8 sem. : 75,7%	48,5%	1,9 ± 1 1 - 4	4	1
Mak 1996 (86)	12/12	CTC : 72% Bolus + per os : 2% Cyc : 2%	Moy. 4,3 sem.	8 sem. 26 (70%) 16 sem. 33 (89%) 21 sem. 34 (92%)	50% 1 ^{ère} année 3 la 2 ^{ème} année 2 après 4 ans	Moy. 3,3 1 - 8	8%	8%
Huang 2001 (141)	0	CTC : 100%	20 – 28 sem.	8 sem. 80% 12 sem. 94%	15 (44%)	Moy. 1,5	14%	6%
Nakayama 2002 (142)	5/5	CTC : 92%	3,5 ± 0,4 ans	8 sem. 38 (67%) 16 sem. 44 (77%) 42 sem. 53 (93%)	53 (62,3%)	0,4 ± 0,1	26,4%	1,6%
Choi 2002 (94)	0	CTC : 100%	ND	85,7%	33,3%	1,5	100%	0
Tse 2003 (143)	3/3	CTC : 94%	10 mois	8 sem. 89% 16 sem. 97%	27 (54%)	1,5	38%	4%
Waldman 2007 (99)	ND	CTC : 92%	26,6 ± 2,9 sem.	74,8%	73,1%	2,9 ± 0,3	28,6%	25%
Shinzawa 2013 (144)	9	CTC : 41,5% CTC Bolus : 45,8% CsA : 6,3%	ND	95,8%	79 (58,1%)	1 – 9	0	ND
Szeto 2014 (145)	0	CTC : 100%	ND	8 sem. : 30,9% Total : 90,3%	128 (37,6%)	ND	25,3%	9,7%
Lee 2016 (119)	0	CTC : 76,9% CTC + CsA : 12,8% CTC + ACN : 10,3%	30 sem. 21 – 50	94,9% 22j (14 – 53)	67,2%	1 - 33	33%	14,9%
Fernandez-Juarez 2016 (146)	0	CTC : 100%	24,7 ± 20,7 sem.	ND	ND	2,1 ± 1,6	27,4%	9,6%

CTC : corticoïdes ; MMF : mycophénolate mofétile ; ACN : anticalcineurine ; Cyc : cyclophosphamide ; CsA : ciclosporine ; Aza : azathioprine ; ND : information non disponible ; NT : non traité ; RS : rémission spontanée.

L'utilisation du rituximab concerne peu de patients dans notre cohorte. On observe néanmoins que l'utilisation de cette molécule a permis le maintien en rémission et l'épargne cortisonique de six des neuf patients traités.

Avec 45,5% de rechutes, nos données sont également comparables à celles de la littérature, en particulier aux études de Fujimoto et Huang (140,141) qui présentent respectivement 48,5% et 44% de rechute pour une durée suivi identique à la notre respectivement 46 et 45 mois. De manière générale, il apparaît que les connaissances sur ces 30 dernières années n'ont pas permis de faire progresser le pronostic du SNI à LGM, tant en terme de réponse au traitement initial, qu'en terme de survenue de rechute.

La comparaison des courbes de survie sans rechute n'a pas permis de mettre en évidence d'impact de la présentation clinique et biologique initiale, ni de la réponse à 8 semaines sur la survenue de rechutes. Nous n'avons pas identifié d'influence de l'âge, contrairement à ce que retrouvaient les études plus anciennes de Nolasco et Mak (86,137) qui montraient une

tendance à plus de rechutes de manière plus précoce chez les sujets jeunes. Dans l'étude de Mak et *al.*, l'âge jeune (< 30 ans) était significativement associé à une réponse plus précoce. L'étude de Nolasco et *al.* montrait une tendance à des rechutes plus précoces et plus fréquentes chez les patients ayant répondu rapidement à la corticothérapie. Dans ces deux études la durée de corticothérapie était courte, respectivement à 13 et 4 semaines en moyenne. Ces résultats soulignent la nécessité de poursuivre le traitement dans son intégralité, sans arrêt prématuré. Dans notre cohorte, la durée médiane de corticothérapie est de huit mois, ce qui se rapproche plus des recommandations internationales qui conseillent huit semaines de corticothérapie à pleine dose suivies d'une décroissance progressive sur six mois.

Nous n'avons pas mis en évidence d'association statistique en analyse multivariée entre les caractéristiques clinico-biologiques initiales et la survenue de rechute. Cette observation diffère de l'étude de Szeto et *al.* (145) où l'âge et la présentation histologique initiale étaient associés à la survenue de rechutes. L'absence de reproductibilité de cette association d'une cohorte à l'autre souligne les limites des études de cohortes rétrospectives monocentriques dont nous disposons. De plus, il semble que ces critères clinico-biologiques simples soient insuffisants dans la prédiction de la rechute étant donné qu'aucun facteur associé n'a été clairement identifié en analyse multivariée à ce jour. L'étude des facteurs prédictifs de rechute dans le SNI doit intégrer le caractère complexe et multifactoriel de l'évolution de cette maladie et doit donc passer par de larges études prospectives multicentriques avec la création de sérothèques et urothèques dans le but de mettre en évidence de nouvelles pistes en terme de facteurs pronostics.

L'étude de la répartition par âge des lignes de traitement montre un usage moindre des traitements immunosuppresseurs dans la tranche d'âge de 60 ans et plus. Cette tranche de la population recevait un traitement de support anti-protéinurique par IEC/ARA2 dans une plus grande proportion. Ce résultat peut s'expliquer par la crainte du prescripteur d'exposer des sujets âgés polypathologiques à des traitements immunosuppresseurs aux effets secondaires bien décrits pour la population générale. Seuls deux patients de moins de 60 ans n'ont pas reçu de corticothérapie. L'un avait un IMC à l'inclusion à 33, ce qui a pu être un argument contre la corticothérapie. L'autre est entré en rémission spontanée durant le premier mois. La conduite à tenir sur le plan thérapeutique pour les patients âgés (sujets âgés de plus de 60 ans et très âgés de plus de 80 ans) n'est pas discutée dans les recommandations en vigueur concernant les SNI à LGM et HSF. Les données dans la littérature sont peu nombreuses sur la

question (162). La glomérulopathie la plus fréquente dans cette tranche d'âge est la glomérulonéphrite extramembraneuse. Les données de la littérature sont cependant limitées concernant la GEM chez les sujets âgés. Il en ressort une tendance à plus de complications sous corticothérapie (163,164). L'utilisation du chlorambucile (165), de la ciclosporine et du mirobizine (166) ont également été étudiés dans cette indication, sans niveau de preuve suffisant. Les KDIGO recommandent pour la population âgée dans le contexte de GEM l'utilisation de traitements immunosuppresseurs seulement en cas de mise en jeu du pronostic vital, de protéinurie supérieure à 4 g/j malgré un traitement symptomatique ou de dégradation de la fonction rénale avec augmentation de la créatinine de 30% en 6-12 mois (83). L'état général, le degré d'autonomie et l'activité du SNI à LGM ou HSF reflétée par la protéinurie et l'albuminémie, ainsi que la fonction rénale devraient, comme pour la GEM, être analysés avant l'initiation d'un traitement immunosuppresseur chez les sujets âgés. L'évaluation de la balance bénéfice-risque devra prendre en compte le bénéfice attendu du traitement pour chaque patient afin de ne pas envisager une abstention thérapeutique à tort des patients âgés.

c) Complications

L'incidence des complications liées au SN ou aux traitements est peu décrite dans la littérature.

Tableau 22 : Complications dans les cohortes de LGM de l'adulte.

1 ^{er} Auteur Année	Décès	Néoplasie	Evènements thrombotiques	Diabète cortico-induit
Nolasco 1986 (137)	15 (17%)	4	11 veineux 3 artériels 15,7%	ND
Nair 1987 (138)	0	0	ND	ND
Korbet 1988 (139)	ND	ND	ND	ND
Fujimoto 1991 (140)	1	ND	3%	ND
Mak 1996 (86)	1	3	3 veineux 4 artériels 13,7%	ND
Huang 2001 (141)	2	ND	0	ND
Nakayama 2002 (142)	0	0	ND	4 (7%)
Choi 2002 (94)	ND	ND	ND	ND
Tse 2003 (143)	0	ND	ND	ND
Waldman 2007 (99)	0	ND	3 veineux 1 artériels 4,2%	1 %
Shinzawa 2013 (144)	1	1	ND	28 (43,1%)
Szeto 2014 (145)	62 (18,2%)	35 (10,3%)	10 veineux (2,9%)	60 (17,7%)
Lee 2016 (119)	1	1	ND	ND
Fernandez- Juarez 2016 (146)	ND	ND	ND	ND

Nous avons observé 7,2% de complication thrombotique, valeur similaire à celles décrites dans la littérature variant entre 3 et 15%. 6% des patients inclus avaient déjà présenté un événement thromboembolique antérieurement, cependant aucune prédisposition n'a été mise en évidence dans les bilans de thrombophilie. A noter que la quasi totalité de nos patients hypoalbuminémiques < 20 g/l ont reçu une anticoagulation en prévention. Il n'existe pas d'étude randomisée quant à l'utilisation ou non du traitement anticoagulant en contexte de syndrome néphrotique avec hypoalbuminémie. L'hypercoagulabilité dans le syndrome néphrotique n'est pas seulement corrélée à l'hypoalbuminémie. Le risque de thrombose a également été corrélé à l'hypofibrinogénémie (167) et au déficit en facteur III (168). Le dosage de ces facteurs doit donc rentrer en compte dans la décision de traitement par anticoagulation efficace en prévention primaire. Par ailleurs, outre les anomalies de la cascade de coagulation, le risque thrombotique du syndrome néphrotique est aussi associé à une dysfonction plaquettaire (169,170). L'utilisation de traitement antiagrégant plaquettaire a été étudiée dans la GEM avec une bonne efficacité et relativement peu d'effets secondaires à type de saignements (171). Ce traitement n'a pas été étudié dans le SNI avec LGM ou HSF de l'adulte à notre connaissance. En pratique, on pourrait s'inspirer des recommandations en vigueur chez l'enfant, issues du PNDS de la haute autorité de santé (172). Ainsi, en cas de syndrome néphrotique majeur prolongé ou avec au moins un facteur de risque de complication thrombotique (albumine < 20 g/l, fibrinogène > 6 g/l, antithrombine III < 70%, D-dimères > 1000 ng/ml), un traitement anticoagulant préventif par anti-vitamine K est à privilégier. Pour les formes intermédiaires, un traitement antiagrégant type acétylsalicylate de lysine peut se discuter, voire une abstention thérapeutique. Nous n'avons pas relevé l'incidence de survenue d'évènements hémorragiques chez les patients traités par anticoagulant. L'utilisation des antiagrégants serait également intéressante à étudier dans notre population, tout comme la réalisation d'une étude randomisée pour apprécier l'indication d'un traitement anticoagulant.

Nous avons observé 11% de diabète cortico-induit chez nos patients atteints de SNI, les taux de la littérature variant de 1 à 43%. L'étude japonaise de Nakayama (142) retrouvait 7% de diabète cortico-induit pour une durée d'exposition aux corticoïdes de 3,5 ans en moyenne. Dans notre étude, la durée d'exposition est bien moindre avec une médiane de 13 mois au total. Cependant, les facteurs prédisposant comme l'IMC ou les règles hygiéno-diététiques conseillées ne sont pas décrits dans cet article, empêchant la comparaison. Aucun diabète cortico-induit n'a été noté chez les patients atteints de SN secondaire à LGM, malgré une

durée d'exposition aux corticoïdes comparable. L'hypothèse d'un biais d'information doit ici être soulevée, ces patients étant suivis principalement hors néphrologie (oncologie, médecine interne).

Nous avons observé 7,7% d'évènements néoplasiques dans notre population de SNI avec LGM. 37,5% des évènements néoplasiques concernaient les patients de 60 ans et plus. La majoration du risque néoplasique chez les sujets insuffisants rénaux est connue (173,174) mais les recommandations ne statuent pas sur une prise en charge particulière dans les cas de syndrome néphrotique. L'examen clinique à la prise en charge doit s'attacher à rechercher scrupuleusement tout point d'appel néoplasique, à la recherche d'une cause secondaire et en vue de l'introduction du traitement immunosuppresseur. Par la suite, le suivi pourrait être calqué sur celui du patient greffé rénal tant que la maladie est active (protéinurie persistante) et durant toute la durée du traitement. Après rémission et arrêt du traitement, en l'absence de maladie rénale chronique, le suivi pourrait être comparable à celui de la population générale. Des études avec un suivi plus long prenant en compte les facteurs de risque et les évènements néoplasiques sont nécessaires pour identifier clairement le risque néoplasique dans cette population afin d'adapter la prise en charge préventive.

Le taux de décès était significativement plus élevé pour les cas de SNI secondaire, sans doute en lien avec la maladie causale (hémopathie, infection).

2. Comparaison de notre cohorte d'HSF à la littérature internationale

Nous avons résumé les caractéristiques épidémiologiques, les traitements et les complications dans les cohortes d'HSF de la littérature internationale dans les Tableaux 23 et 24 afin de les comparer à notre cohorte. On note une hétérogénéité importante dans les critères d'inclusion, avec des protéinuries souvent inférieures à 3g/l et des albuminémies supérieures à 30 g/l.

a) Epidémiologie

Avec un âge médian de 57 ans, notre population est plus âgée que dans la littérature (30 à 47 ans en moyenne). Nous avons retrouvé la prédominance masculine connue. Dans notre cohorte, 46% des patients étaient hypertendus au diagnostic, comme décrit dans la littérature (37,5 à 49% selon Li *et al.* et Rydel *et al.* (101,150)).

Tableau 23 : Epidémiologie des cohortes des HSF de l'adulte publiées dans la littérature.

1 ^{er} Auteur Année	Pays	Nombre de sujets	Dates d'inclusion	Age (ans) Moy. ± ET min - max	Sexe ratio H/F	Protéinurie (g/24h ou g/g)	Albumine (g/L)	HTA	Fonction rénale à l'inclusion	IRCT en fin de suivi	Durée du suivi
Korbet 1986 (147)	Etats-Unis	46	1975 – 1984	36,9 ± 2,5 (15 – 80)	28/18	ND	ND	63%	71% < 133 µmol/l	20%	67,8 ± 26,4 mois
Banfi 1991 (148)	Italie	59	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	30%	75 ± 51 mois
Korbet 1994 (149)	Etats-Unis	492	Revue 1970 – 1990	ND	295 /197	ND	ND	43%	ND	50%	5,5 ans
Rydel 1995 (150)	Etats-Unis	81	1975 - 1993	40 ± 17	47/34	8,1 ± 8,1	ND	49%	186 ± 141 µmol/l	25%	62,4 ± 74,4 mois
Alexopoulos 2000 (151)	Grèce	33	1984 – 1996	41 (14 – 77)	20/13	3,5 ± 3,3	ND	48%	168 ± 132 µmol/l	33,3%	55 mois (8 – 142)
Choi 2002 (94)	Etats-Unis	18	1996 – 1999	37 (16 – 65)	12/6	2,7 (0,1 – 20)	37 (14 – 46)	ND	164 µmol/l (53 – 539)	0	ND
Stirling 2005 (152)	Royaume- Uni	136	1975 – 1999	44 (14 – 83)	86/50	7,5	26,2	ND	112 µmol/l	27 %	5 ans
Troyanov 2005 (153)	Canada	281	1974 – 2003	43 ± 16	185 /96	4,7 (0,2 – 98,3)	ND	PAM 107 ± 15	73 ± 31 ml/min	26%	65 mois
Vlasic-Matas 2009 (154)	Croatie	60	1995 – 2005	ND	39/21	ND	ND	ND	ND	15%	5 ans
Jafry 2012 (155)	Pakistan	124	1995 – 2006	30,9 ± 13,6 (17 – 85)	86/38	4,7 (2,5 – 8,9)	23 ± 0,9	PAS 131 PAD 88	138 ± 120 µmol/l IRC 33,8%	0	64 semaines (IQ 32 – 156)
Hogan 2013 (114)	Etats-Unis	24	2009 – 2012	45,3 ± 15,8	14/8	4,6 (2,2 – 8)	29 (20 – 36)	ND	177 µmol/l (97 – 239)	ND	70 ± 31 semaines
Kwon 2014 (156)	Corée	111	2004 – 2013	47,2 ± 16,2	44/67	3,02 (1,4 – 5,5)	33 ± 10	56,8%	81,7 ± 33 ml/min	14,4%	35,4 mois
Greenwood 2016 (157)	Australie	98	1997 – 2014	45 (20 – 88)	50/48	3,1 (0,07 – 18)	34 (15 – 46)	78%	131 µmol/l 53 ml/min (2 – 134 ml/min)	38%	4,3 ans (0 – 16,5 ans)
Fernandez- Juarez 2016 (146)	Espagne	48	2007 – 2011	44,3 ± 19,1	ND	6,9 ± 5,8	28,2 ± 9,9	ND	121,1 ± 61,8 µmol/l	ND	44 mois (22 – 56)

Sur le plan biologique, le DFG initial est plus altéré dans notre cohorte que dans celles de la littérature, potentiellement en rapport avec un retard diagnostique, ce paramètre étant associé à un âge plus avancé. Au terme du suivi, 26,5% des patients avaient atteint le stade V de la maladie rénale chronique. Dans la littérature, 16 à 59% des patients ont une insuffisance rénale terminale au dernier suivi. Il a été montré que la survie rénale est significativement meilleure en cas de rémission qu'en cas de persistance d'une protéinurie néphrotique (92% de survie rénale à 10 ans chez les patients en rémission contre 33% en l'absence de rémission, $p < 0,001$) (175). Laurin *et al.* retrouvaient en analyse multivariée une meilleure survie rénale en cas de traitement par corticoïdes et/ou anticalcineurines, par rapport à l'absence de traitement immunosuppresseur (HR 0,49 ; IC 95% 0,28 – 0,86) (176). Les taux de protéinurie observés étaient également comparables à ceux de la littérature, mais l'albuminémie apparaissait moins abaissée dans notre cohorte que dans le plupart des cohortes publiées. Le seuil d'albuminémie pourrait être un marqueur biologique pour le diagnostic différentiel entre SN primitif et secondaire. En effet, la tendance est à une hypoalbuminémie plus profonde en cas de SN idiopathique, alors que les SN de cause secondaire ont des taux d'albumine moins bas et supérieurs à 30 g/l.

Avec un suivi médian de 66 mois, notre cohorte a l'un des suivis les plus longs de la littérature, puisque les données varient pour l'heure entre 12 et 75 mois en moyenne.

La recherche de facteurs génétiques était marginale dans notre cohorte de HSF de l'adulte et n'est pas décrite dans les cohortes de la littérature. Il serait pourtant intéressant d'évaluer cette donnée dans cette population à risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale pour évaluer le risque de récurrence sur le greffon en cas de greffe rénale. L'analyse génétique devrait donc être réalisée, comme pour les LGM, de manière plus systématique, en particulier pour les patients jeunes < 30 ans, en cas d'antécédents familiaux de syndrome néphrotique et pour les patients avec des facteurs de risque de récurrence en cas de greffe : protéinurie supérieure à 4g/j, dégradation rapide de la fonction rénale en 6-12 mois.

b) Traitements et rechutes

Les HSF ont reçu moins de lignes de traitement et 45,6% des patients n'ont reçu aucun traitement spécifique. A noter 64,5% de rémission spontanée parmi les patients non traités. Ce chiffre est bien plus élevé que les cas sporadiques de rémission spontanée décrits dans la littérature. On note néanmoins qu'il s'agit de rémission partielle dans 75% des cas, soit 16%

seulement de rémission complète spontanée. 86,6% des patients en rémission partielle spontanée ont gardé une protéinurie supérieure à 1g/j durant le suivi.

Le pourcentage de traitement par corticothérapie en première ligne dans notre étude est comparable à celui de la littérature. Nous avons cependant observé un taux de rémission plus élevé (73% contre 60% le plus souvent), s'agissant pour la plupart de rémissions partielles. Le taux de rechute de notre cohorte est parmi les plus bas (20% à 66 mois de suivi contre 15% au plus bas pour la même durée de suivi), pouvant aller jusqu'à 70% dans la récente étude de Greenwood où le taux de rémission est important à 93,8% (157).

Tableau 24 : Traitements, réponses et rechutes dans les cohortes des HSF de l'adulte.

1 ^{er} Auteur Année	NT / RS	Traitement 1 ^{ère} ligne	Durée Corticoïdes	Rémission (semaines)	Rechuteurs	Nb de rechutes	Cortico dépd / rechute fqt	Cortico- résistance
Korbet 1986 (147)	13 NT	CTC : 35% CTC + Cyc : 4% CTC + Chlo : 2%	3,75 mois (1 – 10)	50%	17%	ND	ND	ND
Banfi 1991 (148)	0	CTC : 46% CTC + Aza/Cyc : 32% Aza/Cyc : 22%	9,3 ± 8 mois	60%	ND	ND	ND	ND
Korbet 1994 (149)	ND	ND	ND	49%	15%	ND	ND	ND
Rydel 1995 (150)	51/2	CTC : 33% CTC + agent cytotoxique : 3,7%	5,5 ± 4 mois	50% (3,7 ± 2 mois)	67%	ND	ND	ND
Alexopoulos 2000 (151)	6	CTC : 33%	ND	82%	ND	ND	ND	18%
Choi 2002 (94)	0	CTC : 44,4% CTC + MMF : 22,2% MMF : 33,3%	ND	ND	ND	ND	ND	11,1%
Stirling 2005 (152)	60 NT	CTC : 56%	14 mois	65,8%	ND	ND	ND	ND
Troyanov 2005 (153)	6 RS	ND	ND	61,2%	47,1%	ND	ND	ND
Vlasic-Matas 2009 (154)	6/4	CTC : 52%	ND	63,3%	ND	ND	ND	ND
Jafry 2012 (155)	ND	CTC : 63,7%	20 IQ 16 – 24	50,6% (12,6 ± 7,9 sem.)	35%	ND	ND	49%
Hogan 2013 (114)	2	CTC : 87,5%	ND	ND	ND	ND	28,6%	71,4%
Kwon 2014 (156)	61	CTC : 42% CsA : 2,7%	39,4 sem. (23,3 – 69,4)	57,6%	ND	ND	ND	ND
Greenwood 2016 (157)	29	CTC : 30,6%	ND	93,8%	70%	ND	ND	ND
Fernandez- Juarez 2016 (146)	0	CTC : 98% MMF : 2%	55,6 ± 39,4 sem.	ND	ND	1,5 ± 1,2	10%	50%

CTC : corticoïdes ; MMF : mycophénolate mofétil ; Chlo : chlorambucil ; Cyc : cyclophosphamide ; CsA : ciclosporine ; Aza : azathioprine ; NT : non traité ; RS : rémission spontanée.

L'utilisation du rituximab est ici marginale. Cependant on observe une consolidation de la rémission et le sevrage en corticoïdes de deux des trois patients traités, allant dans le sens des données de la littérature quant à l'intérêt de ce traitement dans les SNI récidivants. L'utilisation du rituximab reste difficilement analysable dans notre cohorte comme dans la littérature du fait de faibles effectifs de patients et de protocoles d'administration variables. Un essai thérapeutique avec dosage systématique des CD19 à court, moyen et long terme semble incontournable pour valider l'utilisation de cette molécule dans la population adulte.

c) Complications

A notre connaissance, la fréquence des complications du SNI à HSF en terme de thrombose, de diabète cortico-induit et de néoplasie n'est pas décrite dans la littérature. Le taux de décès est variable, entre 0 et 19% (147,153,157).

La survenue des complications thrombotiques, néoplasiques et métaboliques n'est pas décrite à notre connaissance dans les cohortes de HSF publiées. Dans notre travail, on observait 3% de complications thromboemboliques parmi les HSF idiopathiques, soit deux fois moins que dans notre cohorte de LGM. Ces deux populations étaient différentes en terme de risque thrombotique, avec pour les LGM des taux d'albumine plus bas. Dans la cohorte d'HSF, il était noté moins d'antécédents thromboemboliques et de prescription de traitement anticoagulant. Comme pour la LGM, l'évaluation de l'utilisation d'anti-vitamine K ou d'antiagrégants plaquettaires en prévention primaire mérite d'être étudiée et évaluée.

Nous avons observé 11,4% de diabète cortico-induit dans notre cohorte d'HSF, ce qui est strictement comparable à ce que nous avons observé dans notre cohorte de LGM. L'incidence du diabète cortico-induit dans la HSF idiopathique n'est pas décrite à notre connaissance dans la littérature. Dans la population générale, l'incidence du diabète cortico-induit est bien plus élevée, entre 34% et 56% (177). Le diagnostic de diabète cortico-induit repose sur les mêmes critères que ceux du diabète non iatrogène : glycémie supérieure à 1,26 g/l à jeun ou supérieure à 2 g/l quelque soit le moment, hémoglobine glyquée supérieure à 6,5% (178). Les principaux facteurs de risque identifiés dans la population générale sont la dose et la durée du traitement, l'âge avancé, les antécédents familiaux de diabète, le surpoids, l'intolérance au glucose préexistante. L'association à d'autres traitements diabétogènes comme le MMF ou les anti-calcineurines majore également le risque de développer un diabète (179). A titre de comparaison, l'incidence du diabète post-transplantation rénale (NODAT) varie entre 7% et 46% selon les séries (180). La population des transplantés se rapproche de notre population d'étude par l'âge, l'utilisation de traitements immunosuppresseurs et la maladie rénale chronique. Parmi les facteurs de risque de NODAT, la protéinurie a été associée à un risque fort dès 0,3 g/j (l'association n'était cependant plus significative au delà de 1 g/j) (181). L'incidence de 11% de diabète cortico-induit est donc plutôt faible dans notre population à risque. La prise en charge du dépistage et du traitement du diabète cortico-induit chez les patients traités pour un SNI à LGM ou HSF n'est pas spécifiquement codifiée dans les recommandations. Dans le cadre du NODAT, il a été démontré qu'une insulinothérapie

précoce était associée à une meilleure évolution du diabète induit (182). Ainsi, par analogie dans notre population, le dépistage par autocontrôles glycémiques réguliers et glycémie à jeun à chaque bilan sanguin est à conseiller pour pouvoir proposer une prise en charge thérapeutique précoce et ainsi limiter autant que possible la durée du diabète iatrogène.

Nous avons observé 13,2% d'événements infectieux au cours du suivi des HSF idiopathiques. Le taux d'infections était plus élevé parmi les LGM idiopathiques à 23,3%. Le pourcentage d'infections sévères était cependant similaire, respectivement à 11,1 et 15,4%. Nos données sont comparables avec les 12,7% d'événements infectieux calculés par Stuck *et al.* chez 2111 patients traités par corticothérapie toute indication confondue (183). Le risque infectieux est multifactoriel dans le contexte du SNI, avec l'hypogammaglobulinémie liée au syndrome néphrotique, les traitements immunosuppresseurs (dose, durée d'exposition) et l'insuffisance rénale chronique. En l'absence de symptomatologie, la surveillance clinique semble nécessaire et suffisante, sans réalisation d'examens complémentaires systématiques. La prise en charge devrait être cependant rapide avec un bilan étiologique étendu à la recherche d'une infection bactérienne, virale, fongique dès les premières manifestations septiques. Un traitement probabiliste doit être initié précocement selon le point d'appel. Aucune prophylaxie anti-infectieuse n'est recommandée dans ce contexte.

3. LGM et HSF, deux entités anatomo-cliniques distinctes ?

Dans notre cohorte, six patients avec SNI à LGM ont évolué vers l'HSF lors du suivi. Cinq patients avec HSF avaient précédemment été pris en charge pour SNI à LGM. La question d'un continuum histopathologique entre ces deux entités peut être soulevée, mais aucune évidence à ce jour ne permet de l'affirmer. Si la physiopathologie du SNI reste encore partiellement incomprise, l'existence d'une pathogénie commune entre LGM et HSF apparaît notamment sur le plan immun. Cependant, les recherches du facteur de perméabilité capillaire orientent vers des molécules différentes entre LGM et HSF dans l'état actuel des connaissances (45,184).

4. Points forts et limites de l'étude

a) Points forts

Cette étude représente la première cohorte française rapportée de SNI à LGM et HSF et la plus vaste cohorte européenne dans la littérature au cours de ces trente dernières années.

Le recrutement des patients à partir des données d'anatomopathologie permet de s'affranchir d'un éventuel biais de sélection dans cette étude épidémiologique. De plus, le caractère multicentrique a permis d'élargir notre cohorte rendant notre population aussi représentative que possible de la population générale.

La durée de suivi de 45 mois (3 ans et 9 mois) est également une force dans notre étude, puisqu'elle permet d'évaluer le devenir à court et moyen terme du SNI. Nous avons pris soin de recueillir la survenue des complications iatrogènes infectieuses, néoplasiques et métabolique à travers le diabète cortico-induit car ces informations manquent souvent dans les cohortes publiées à ce jour.

b) Limites

Le caractère rétrospectif de notre étude en est la principale limite. En effet, il entraîne un biais d'information lié aux dossiers non disponibles rétrospectivement, en particulier ceux des patients décédés. Ce biais d'information est également présent dans les dossiers étudiés, avec des données biologiques manquantes. De plus, l'étude exclusive des dossiers de néphrologie n'a pas permis de recueillir l'intégralité des informations du suivi des patients présentant un SN secondaire dont le suivi rapproché était souvent conduit par la spécialité concernée (oncologie, médecine interne). Cette prise en charge a conduit à une perte de vue précoce du point de vue néphrologique.

Le suivi de 45 mois, même s'il est une force de l'étude, en représente aussi une faiblesse pour ce qui est du devenir à long terme, notamment des conséquences du traitement immunosuppresseur en terme de néoplasie. D'autres complications iatrogènes n'ont pas été évaluées chez nos patients, comme l'ostéoporose liée à la corticothérapie et les troubles de la fertilité liés à l'utilisation des immunosuppresseurs chez des patients en âge de procréer.

Enfin, l'absence de données sur la présentation anatomopathologique peut être soulignée ici, mais cette analyse ne faisait pas partie de nos objectifs initiaux. L'étude anatomopathologique constituera un autre travail de thèse avec étude de différents marqueurs de néphropathie.

Conclusion et perspectives

Nous avons donc analysé une cohorte française multicentrique rétrospective régionale de syndromes néphrotiques idiopathiques à LGM et HSF. Nos données comparées à la littérature internationale montrent qu'il n'y a pas eu, ces trente dernières années, d'avancée significative dans la prise en charge du SNI avec lésions de LGM ou HSF chez l'adulte.

Nous n'avons pas observé, sur les données cliniques et biologiques initiales, de variable associée à la survenue de rechute. Il semble donc nécessaire de trouver de nouveaux marqueurs pronostics, comme le facteur circulant de perméabilité ou encore l'expression de c-mip dans le sérum, les urines et sur les coupes biopsiques.

Il sera intéressant de corrélérer nos données clinico-biologiques à la présentation histologique initiale, voire à l'évolution histologique des patients ayant été biopsiés à plusieurs reprises au cours du suivi. Ces éléments feront l'objet d'un travail à venir sur cette cohorte.

Ce travail se heurte aux limites de son caractère rétrospectif, avec des biais d'information et des biais de perdus de vue qui en limitent la puissance statistique. Il s'agit cependant d'une analyse de la prise en charge du SNI dans notre région permettant d'initier d'autres travaux sur cette cohorte et plus largement dans cette population. Il apparaît particulièrement intéressant de créer un registre prospectif de suivi des SNI à LGM et HSF dans notre région et au niveau national, avec une population prise en charge selon les recommandations en vigueur afin de limiter l'hétérogénéité des traitements. Ce registre permettra d'incrémenter les données cliniques, biologiques et anatomopathologiques durant l'évolution de la maladie sur rein propre, et aussi de poursuivre le suivi pour les HSF post-greffe afin d'identifier les patients à haut risque de récurrence pour en analyser les caractéristiques initiales et évolutives avant la greffe.

Bibliographie

1. Audard V, Lang P, Sahali D. Pathogénie du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. *médecine/sciences*. 2008 Oct;24(10):853–8.
2. Ducloux D. Physiopathology and treatment of nephrotic syndrome complications. *Néphrologie Thérapeutique*. 2011 Feb;7(1):52–7.
3. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron*. 1993;63(3):249–54.
4. Rich AR. A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipid nephrosis. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1957 Apr;100(4):173–86.
5. Das P, Sharma A, Gupta R, Agarwal SK, Bagga A, Dinda AK, et al. Histomorphological classification of focal segmental glomerulosclerosis: A critical evaluation of clinical, histologic and morphometric features. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2012;23(5):1008.
6. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis*. 2004 Feb;43(2):368–82.
7. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(25):2398–411.
8. Sahali D, Audard V, Rémy P, Lang P. Syndromes néphrotiques idiopathiques: physiopathologie et prise en charge thérapeutique spécifique chez l'adulte. *Néphrologie Thérapeutique*. 2012;8(3):180–92.
9. Ahn YH, Park EJ, Kang HG, Kim SH, Cho HY, Shin JI, et al. Genotype-phenotype analysis of pediatric patients with WT1 glomerulopathy. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2016 Jun 14;
10. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):11–21.
11. Tomas NM, Beck LH, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2014 Dec 11;371(24):2277–87.
12. Ronco P, Debiec H. Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization. *J Am Soc Nephrol*. 2005 May;16(5):1205–13.
13. Ronco P, Debiec H. Membranous nephropathy: A fairy tale for immunopathologists,

nephrologists and patients. *Mol Immunol*. 2015 Nov;68(1):57–62.

14. Satchell SC, Braet F. Glomerular endothelial cell fenestrations: an integral component of the glomerular filtration barrier. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009 May;296(5):F947–56.
15. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med*. 2006 Mar 30;354(13):1387–401.
16. Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev*. 2003 Jan;83(1):253–307.
17. Deen WM. What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest*. 2004 Nov 15;114(10):1412–4.
18. Verma R, Wharram B, Kovari I, Kunkel R, Nihalani D, Wary KK, et al. Fyn Binds to and Phosphorylates the Kidney Slit Diaphragm Component Nephrin. *J Biol Chem*. 2003 May 30;278(23):20716–23.
19. Li H. Src-Family Kinase Fyn Phosphorylates the Cytoplasmic Domain of Nephrin and Modulates Its Interaction with Podocin. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Dec 1;15(12):3006–15.
20. Quack I, Rump LC, Gerke P, Walther I, Vinke T, Vonend O, et al. β -Arrestin2 mediates nephrin endocytosis and impairs slit diaphragm integrity. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(38):14110–5.
21. Huber TB, Hartleben B, Kim J, Schmidts M, Schermer B, Keil A, et al. Nephrin and CD2AP Associate with Phosphoinositide 3-OH Kinase and Stimulate AKT-Dependent Signaling. *Mol Cell Biol*. 2003 Jul 15;23(14):4917–28.
22. Jones N, Blasutig IM, Eremina V, Ruston JM, Bladt F, Li H, et al. Nck adaptor proteins link nephrin to the actin cytoskeleton of kidney podocytes. *Nature*. 2006 Apr 6;440(7085):818–23.
23. Verma R. Nephrin ectodomain engagement results in Src kinase activation, nephrin phosphorylation, Nck recruitment, and actin polymerization. *J Clin Invest*. 2006 May 1;116(5):1346–59.
24. Chen M, She H, Davis EM, Spicer CM, Kim L, Ren R, et al. Identification of Nck Family Genes, Chromosomal Localization, Expression, and Signaling Specificity. *J Biol Chem*. 1998 Sep 25;273(39):25171–8.
25. Eremina V, Baelde HJ, Quaggin SE. Role of the VEGF--a signaling pathway in the glomerulus: evidence for crosstalk between components of the glomerular filtration barrier. *Nephron Physiol*. 2007;106(2):p32–7.
26. Izzedine H, Mangier M, Ory V, Zhang S-Y, Sendeyo K, Bouachi K, et al. Expression patterns of RelA and c-mip are associated with different glomerular diseases following anti-

VEGF therapy. *Kidney Int.* 2014 Feb;85(2):457–70.

27. Ali AA, Wilson E, Moorhead JF, Amlot P, Abdulla A, Fernando ON, et al. Minimal-change glomerular nephritis. Normal kidneys in an abnormal environment? *Transplantation.* 1994 Oct 15;58(7):849–52.
28. Rea R, Smith C, Sandhu K, Kwan J, Tomson C. Successful transplant of a kidney with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Feb;16(2):416–7.
29. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis after Retransplantation. *N Engl J Med.* 2012 Apr 26;366(17):1648–9.
30. Ginsburg DS, Dau P. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol.* 1997 Nov;48(5):282–7.
31. Feld SM, Figueroa P, Savin V, Nast CC, Sharma R, Sharma M, et al. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J Kidney Dis.* 1998 Aug;32(2):230–7.
32. Vincenti F, Ghiggeri GM. New Insights into the Pathogenesis and the Therapy of Recurrent Focal Glomerulosclerosis. *Am J Transplant.* 2005 Jun 1;5(6):1179–85.
33. Davenport RD. Apheresis treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: re-analysis of published case-reports and case-series. *J Clin Apheresis.* 2001;16(4):175–8.
34. Matalon A, Markowitz GS, Joseph RE, Cohen DJ, Saal SD, Kaplan B, et al. Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult renal transplant recipients. *Clin Nephrol.* 2001 Oct;56(4):271–8.
35. Kemper MJ, Wolf G, Müller-Wiefel DE. Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *N Engl J Med.* 2001;344(5):386–7.
36. Zimmerman SW. Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clin Nephrol.* 1984 Jul;22(1):32–8.
37. Sharma M, Sharma R, Reddy SR, McCarthy ET, Savin VJ. Proteinuria after injection of human focal segmental glomerulosclerosis factor. *Transplantation.* 2002 Feb 15;73(3):366–72.
38. Avila-Casado M del C, Perez-Torres I, Auron A, Soto V, Fortoul TI, Herrera-Acosta J. Proteinuria in rats induced by serum from patients with collapsing glomerulopathy. *Kidney Int.* 2004 Jul;66(1):133–43.
39. Lagrue G, Xheneumont S, Branellec A, Hirbec G, Weil B. A vascular permeability

factor elaborated from lymphocytes. I. Demonstration in patients with nephrotic syndrome. *Biomed*. 1975 Feb 10;23(1):37–40.

40. 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*. 1994 Jan 6;330(1):7–14.

41. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma M. Permeability factors in nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Res Clin Pract*. 2012 Dec;31(4):205–13.

42. Kimata H, Fujimoto M, Furusho K. Involvement of interleukin (IL)-13, but not IL-4, in spontaneous IgE and IgG4 production in nephrotic syndrome. *Eur J Immunol*. 1995 Jun;25(6):1497–501.

43. Yap HK, Cheung W, Murugasu B, Sim SK, Seah CC, Jordan SC. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Mar;10(3):529–37.

44. Lai K-W, Wei C-L, Tan L-K, Tan P-H, Chiang GSC, Lee CGL, et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol*. 2007 May;18(5):1476–85.

45. Cara-Fuentes G, Wei C, Segarra A, Ishimoto T, Rivard C, Johnson RJ, et al. CD80 and suPAR in patients with minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: diagnostic and pathogenic significance. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2014 Aug;29(8):1363–71.

46. Lennon R, Singh A, Welsh GI, Coward RJ, Satchell S, Ni L, et al. Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;19(11):2140–9.

47. Königshausen E, Sellin L. Circulating Permeability Factors in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Review of Proposed Candidates. *BioMed Res Int*. 2016 Apr; 3765608.

48. Wei C, Hindi SE, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med*. 2011 Jul 31;17(8):952–60.

49. Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ, et al. Circulating suPAR in Two Cohorts of Primary FSGS. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Nov 30;23(12):2051–9.

50. De Bock CE, Wang Y. Clinical significance of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) expression in cancer. *Med Res Rev*. 2004 Jan;24(1):13–39.

51. Cathelin D, Placier S, Ploug M, Verpont M-C, Vandermeersch S, Luque Y, et al. Administration of recombinant soluble urokinase receptor per se is not sufficient to induce

- podocyte alterations and proteinuria in mice. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Aug;25(8):1662–8.
52. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov;5(11):2115–21.
53. Delville M, Sigdel TK, Wei C, Li J, Hsieh S-C, Fornoni A, et al. A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci Transl Med*. 2014 Oct 1;6(256):256ra136.
54. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet Lond Engl*. 1974 Sep 7;2(7880):556–60.
55. Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(2):245–8.
56. Bertelli R, Bonanni A, Di Donato A, Cioni M, Ravani P, Ghiggeri GM. Regulatory T cells and minimal change nephropathy: in the midst of a complex network. *Clin Exp Immunol*. 2016 Feb;183(2):166–74.
57. Sahali D, Pawlak A, Valanciuté A, Grimbert P, Lang P, Remy P, et al. A novel approach to investigation of the pathogenesis of active minimal-change nephrotic syndrome using subtracted cDNA library screening. *J Am Soc Nephrol*. 2002 May;13(5):1238–47.
58. Grimbert P, Valanciute A, Audard V, Pawlak A, Le gouvelo S., Lang P, et al. Truncation of C-mip (Tc-mip), a New Proximal Signaling Protein, Induces c-maf Th2 Transcription Factor and Cytoskeleton Reorganization. *J Exp Med*. 2003 Sep 2;198(5):797–807.
59. Grimbert P, Valanciute A, Audard V, Lang P, Guellaën G, Sahali D. The Filamin-A is a partner of Tc-mip, a new adapter protein involved in c-maf-dependent Th2 signaling pathway. *Mol Immunol*. 2004 Mar;40(17):1257–61.
60. Kamal M, Valanciute A, Dahan K, Ory V, Pawlak A, Lang P, et al. C-mip interacts physically with RelA and inhibits nuclear factor kappa B activity. *Mol Immunol*. 2009 Feb;46(5):991–8.
61. Ory V, Fan Q, Hamdaoui N, Zhang S, Desvaux D, Audard V, et al. c-mip Down-Regulates NF-κB Activity and Promotes Apoptosis in Podocytes. *Am J Pathol*. 2012 Jun;180(6):2284–92.
62. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int*. 1999 Jul;56(1):355–77.
63. Zhang S-Y, Kamal M, Dahan K, Pawlak A, Ory V, Desvaux D, et al. c-mip impairs

podocyte proximal signaling and induces heavy proteinuria. *Sci Signal*. 2010;3(122):ra39.

64. Mathieson PW. Immune dysregulation in minimal change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Aug 1;18(90006):26vi – 29.
65. Guignon V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2008 Aug;23(8):1269–79.
66. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Robier A-P, Jauregui AN, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med*. 2011 Jun 1;3(85):85ra46.
67. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell*. 1998 Mar;1(4):575–82.
68. Patrakka J, Martin P, Salonen R, Kestilä M, Ruotsalainen V, Männikkö M, et al. Proteinuria and prenatal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carriers of nephrin gene mutations. *Lancet Lond Engl*. 2002 May 4;359(9317):1575–7.
69. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet*. 2000 Apr;24(4):349–54.
70. Mohey H, Thibaudin L, Laurent B, Berthoux F. The podocin mutation R229Q and early recurrence (within the first year) of glomerular disease after renal transplantation. *Ann Transplant*. 2013;18:436–42.
71. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nürnberg G, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet*. 2006 Dec;38(12):1397–405.
72. Gbadegesin R, Bartkowiak B, Lavin PJ, Mukerji N, Wu G, Bowling B, et al. Exclusion of homozygous PLCE1 (NPHS3) mutations in 69 families with idiopathic and hereditary FSGS. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2009 Feb;24(2):281–5.
73. Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong HQ, et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet*. 2000 Mar;24(3):251–6.
74. Reiser J, Polu KR, Möller CC, Kenlan P, Altintas MM, Wei C, et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat Genet*. 2005 Jul;37(7):739–44.

75. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF, et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science*. 2005 Jun 17;308(5729):1801–4.
76. Löwik MM, Groenen PJTA, Pronk I, Lilien MR, Goldschmeding R, Dijkman HB, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for a CD2AP mutation. *Kidney Int*. 2007 Nov;72(10):1198–203.
77. Brown EJ, Schlöndorff JS, Becker DJ, Tsukaguchi H, Tonna SJ, Uscinski AL, et al. Mutations in the formin gene INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet*. 2010 Jan;42(1):72–6.
78. Denamur E, Bocquet N, Mougnot B, Da Silva F, Martinat L, Loirat C, et al. Mother-to-child transmitted WT1 splice-site mutation is responsible for distinct glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Oct;10(10):2219–23.
79. Ruf RG, Schultheiss M, Lichtenberger A, Karle SM, Zalewski I, Mucha B, et al. Prevalence of WT1 mutations in a large cohort of patients with steroid-resistant and steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2004 Aug;66(2):564–70.
80. Boyer O, Woerner S, Yang F, Oakeley EJ, Linghu B, Gribouval O, et al. LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Jul;24(8):1216–22.
81. Audard V, Zhang S -y., Copie-Bergman C, Rucker-Martin C, Ory V, Candelier M, et al. Occurrence of minimal change nephrotic syndrome in classical Hodgkin lymphoma is closely related to the induction of c-mip in Hodgkin-Reed Sternberg cells and podocytes. *Blood*. 2010 May 6;115(18):3756–62.
82. Beck L, Bomback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2013 Sep;62(3):403–41.
83. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl*. 2012;2:139-274
84. Black DAK, Rose G, Brewer DB. Controlled Trial of Prednisone in Adult Patients with the Nephrotic Syndrome. *Br Med J*. 1970 Aug 22;3(5720):421–6.
85. Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, Zucchelli P, Pozzi C, Grassi C, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *Br Med J Clin Res Ed*. 1985 Nov 9;291(6505):1305–8.
86. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change

- nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(11):2192–201.
87. Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrosis by immunophilin modulation. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Aug;18 Suppl 6:vi79–86.
88. Matsumoto H, Nakao T, Okada T, Nagaoka Y, Takeguchi F, Tomaru R, et al. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2004 Aug;43(8):668–73.
89. Eguchi A, Takei T, Yoshida T, Tsuchiya K, Nitta K. Combined cyclosporine and prednisolone therapy in adult patients with the first relapse of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jan;25(1):124–9.
90. Lee HY, Kim HS, Kang CM, Kim SG, Kim MJ. The efficacy of cyclosporine A in adult nephrotic syndrome with minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis: a multicenter study in Korea. *Clin Nephrol*. 1995 Jun;43(6):375–81.
91. Ittel TH, Clasen W, Fuhs M, Kindler J, Mihatsch MJ, Sieberth HG. Long-term cyclosporine A treatment in adults with minimal change nephrotic syndrome or focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*. 1995 Sep;44(3):156–62.
92. 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*. 1999 Dec;56(6):2220–6.
93. Heering P, Braun N, Müllejäns R, Ivens K, Zäuner I, Fünfstück R, et al. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*. 2004 Jan 1;43(1):10–8.
94. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int*. 2002 Mar;61(3):1098–114.
95. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, Savage COS, Howie AJ, Adu D. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 Nov;17(11):2011–3.
96. Nayagam LS, 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*. 2008 Jun 1;23(6):1926–30.
97. Dimkovic N, Jovanovic D, Kovacevic Z, Rabrenovic V, Nesic V, Savin M, et al. Mycophenolate mofetil in high-risk patients with primary glomerulonephritis: results of a 1-year prospective study. *Nephron Clin Pract*. 2009;111(3):c189–96.

98. Westhoff TH, Schmidt S, Zidek W, Beige J, van der Giet M. Tacrolimus in steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol.* 2006 Jun;65(6):393–400.
99. 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.* 2007 Apr 11;2(3):445–53.
100. 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.* 2002 Apr 1;17(4):655–62.
101. Li X, Li H, Ye H, Li Q, He X, Zhang X, et al. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR. *Am J Kidney Dis.* 2009 Jul;54(1):51–8.
102. Ruggenti 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.* 2014 Apr 1;25(4):850–63.
103. Guitard J, Hebral A-L, 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.* 2014 Nov;29(11):2084–91.
104. Sinha A, Bagga A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome: implications for patients' management. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Mar;9(3):154–69.
105. 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.* 2013 Mar;83(3):511–6.
106. 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 Apr 1;29(4):851–6.
107. Iwabuchi Y, Takei T, Moriyama T, Itabashi M, Nitta K. Long-term prognosis of adult patients with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome following rituximab treatment. *Medicine (Baltimore).* 2014 Dec;93(29):e300.
108. Dekkers MJ, Groothoff JW, Zietse R, Betjes MGH. A series of patients with minimal change nephropathy treated with rituximab during adolescence and adulthood. *BMC Res Notes.* 2015 Jun 26;8.
109. Beer A, Mayer G, Kronbichler A. Treatment Strategies of Adult Primary Focal

Segmental Glomerulosclerosis: A Systematic Review Focusing on the Last Two Decades. *BioMed Res Int*. 2016;2016:4192578.

110. Kobayashi T, Ando Y, Umino T, Miyata Y, Muto S, Hironaka M, et al. Complete remission of minimal-change nephrotic syndrome induced by apheresis monotherapy. *Clin Nephrol*. 2006 Jun;65(6):423–6.

111. Yokoyama K, Sakai S, Sigematsu T, Takemoto F, Hara S, Yamada A, et al. LDL adsorption improves the response of focal glomerulosclerosis to corticosteroid therapy. *Clin Nephrol*. 1998 Jul;50(1):1–7.

112. Muso E, Mune M, Fujii Y, Imai E, Ueda N, Hatta K, et al. Significantly rapid relief from steroid-resistant nephrotic syndrome by LDL apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron*. 2001 Dec;89(4):408–15.

113. Zhou J, Zhang Y, Liu G, Li J, Xu R, Huang J. Efficacy and safety of leflunomide in treatment of steroid-dependent and steroid-resistant adult onset minimal change disease. *Clin Nephrol*. 2013 Aug;80(2):121–9.

114. Hogan J, Bomback AS, Mehta K, Canetta PA, Rao MK, Appel GB, et al. Treatment of Idiopathic FSGS with Adrenocorticotropic Hormone Gel. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Dec 6;8(12):2072–81.

115. Peyser A, MacHardy N, Tarapore F, MacHardy J, Powell L, Gipson DS, et al. Follow-up of phase I trial of adalimumab and rosiglitazone in FSGS: III. Report of the FONT study group. *BMC Nephrol*. 2010 Jan 29;11:2.

116. Trachtman H, Vento S, Herreshoff E, Radeva M, Gassman J, Stein DT, et al. Efficacy of galactose and adalimumab in patients with resistant focal segmental glomerulosclerosis: report of the font clinical trial group. *BMC Nephrol*. 2015 Jul 22;16.

117. Coppo R, Camilla R, Porcellini MG, Peruzzi L, Gianoglio B, Amore A, et al. Saquinavir in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 May 1;27(5):1902–10.

118. Sgambat K, Banks M, Moudgil A. Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2013 Nov;28(11):2131–5.

119. Jiang L, Dasgupta I, Hurcombe JA, Colyer HF, Mathieson PW, Welsh GI. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome: usefulness in adult patients and laboratory insights into mechanisms of action via direct action on the kidney podocyte. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2015 Jun;128(12):883–93.

120. Haute Autorité de Santé - Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte [Internet].

Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2001046/fr/syndrome-nephrotique-idiopathique-de-l-adulte.

121. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet Lond Engl*. 1999 Jul 10;354(9173):93–9.
122. Yanik EL, Clarke CA, Snyder JJ, Pfeiffer RM, Engels EA. Variation in Cancer Incidence among Patients with ESRD during Kidney Function and Nonfunction Intervals. *J Am Soc Nephrol*. 2016 May 1;27(5):1495–504.
123. Lim WH, Chadban SJ. Cancer in ESRD: Clear on the Epidemiology, Hazy on the Mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2016 May 1;27(5):1272–5.
124. Lee H, Yoo KD, Oh YK, Kim DK, Oh K-H, Joo KW, et al. Predictors of Relapse in Adult-Onset Nephrotic Minimal Change Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(12):e3179.
125. Artero M, Biava C, Amend W, Tomlanovich S, Vincenti F. Recurrent focal glomerulosclerosis: natural history and response to therapy. *Am J Med*. 1992 Apr;92(4):375–83.
126. Kim EM, Striegel J, Kim Y, Matas AJ, Najarian JS, Mauer SM. Recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute rejection. *Kidney Int*. 1994 May;45(5):1440–5.
127. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD, Ko CW, Kirk AD, Welch PG, et al. Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2001 Feb;37(2):366–73.
128. Cibrik DM, Kaplan B, Campbell DA, Meier-Kriesche H-U, Kriesche H-UM. Renal allograft survival in transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant*. 2003 Jan;3(1):64–7.
129. Chadban S. Glomerulonephritis recurrence in the renal graft. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Feb;12(2):394–402.
130. Canaud G, Dion D, Zuber J, Gubler M-C, Sberro R, Thervet E, et al. Recurrence of nephrotic syndrome after transplantation in a mixed population of children and adults: course of glomerular lesions and value of the Columbia classification of histological variants of focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Apr;25(4):1321–8.
131. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005 Dec;5(12):2907–12.
132. Bosch T, Wendler T. Extracorporeal plasma treatment in primary and recurrent focal

- segmental glomerular sclerosis: a review. *Ther Apher*. 2001 Jun;5(3):155–60.
133. Deegens JKJ, Andresdottir MB, Croockewit S, Wetzels JFM. Plasma exchange improves graft survival in patients with recurrent focal glomerulosclerosis after renal transplant. *Transpl Int*. 2004 Mar;17(3):151–7.
134. Canaud G, Martinez F, Noël L-H, Mamzer M-F, Niaudet P, Legendre C. Therapeutic approach to focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in kidney transplant recipients. *Transplant Rev*. 2010 Jul;24(3):121–8.
135. Marasà M, Kopp JB. Monoclonal antibodies for podocytopathies: rationale and clinical responses. *Nat Rev Nephrol*. 2009 Jun;5(6):337–48.
136. Leroy S, Guignon V, Bruckner D, Emal-Aglae V, Deschênes G, Bensman A, et al. Successful Anti-TNF α Treatment in a Child with Posttransplant Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Am J Transplant*. 2009 Apr 1;9(4):858–61.
137. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int*. 1986 Jun;29(6):1215–23.
138. Nair RB, Date A, Kirubakaran MG, Shastry JC. Minimal-change nephrotic syndrome in adults treated with alternate-day steroids. *Nephron*. 1987;47(3):209–10.
139. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal-change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol*. 1988;8(4):291–7.
140. Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, Morita S, Eto T, Tanaka K. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis*. 1991 Jun;17(6):687–92.
141. Huang JJ, Hsu SC, Chen FF, Sung JM, Tseng CC, Wang MC. Adult-onset minimal change disease among Taiwanese: clinical features, therapeutic response, and prognosis. *Am J Nephrol*. 2001 Feb;21(1):28–34.
142. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, Tanaka H, Fujimi S. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2002 Mar;39(3):503–12.
143. Tse K-C, Lam M-F, Yip P-S, Li F-K, Choy B-Y, Lai K-N, et al. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jul 1;18(7):1316–20.
144. Shinzawa M, Yamamoto R, Nagasawa Y, Oseto S, Mori D, Tomida K, et al. Age and prediction of remission and relapse of proteinuria and corticosteroid-related adverse events in adult-onset minimal-change disease: a retrospective cohort study. *Clin Exp Nephrol*. 2013

Dec;17(6):839–47.

145. Szeto C-C, Lai FM-M, Chow K-M, Kwan BC-H, Kwong VW-K, Leung C-B, et al. Long-term Outcome of Biopsy-Proven Minimal Change Nephropathy in Chinese Adults. *Am J Kidney Dis.* 2015 May;65(5):710–8.

146. Fernandez-Juarez G, Villacorta J, Ruiz-Roso G, Panizo N, Martinez-Marín I, Marco H, et al. Therapeutic variability in adult minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Kidney J.* 2016 Jun;9(3):381–6.

147. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. The prognosis of focal segmental glomerular sclerosis of adulthood. *Medicine (Baltimore).* 1986 Sep;65(5):304–11.

148. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D'Amico G, Ponticelli C. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol.* 1991 Aug;36(2):53–9.

149. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis.* 1994 Jun;23(6):773–83.

150. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: Presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis.* 1995 Apr 1;25(4):534–42.

151. Alexopoulos E, Stangou M, Papagianni A, Pantzaki A, Papadimitriou M. Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Sep;15(9):1348–56.

152. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM, Feehally J, Jayne D, Murray HM, et al. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM.* 2005 Jun;98(6):443–9.

153. 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.* 2005 Apr;16(4):1061–8.

154. Vlasić-Matas J, Glavina Durdov M, Capkun V, Galesić K. Prognostic value of clinical, laboratory, and morphological factors in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis - distribution of pathological variants in the Croatian population. *Med Sci Monit.* 2009 Oct;15(10):PH121–8.

155. Jafry N, Ahmed E, Mubarak M, Kazi J, Akhter F. Raised serum creatinine at presentation does not adversely affect steroid response in primary focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Mar 1;27(3):1101–6.

156. Kwon YE, Han SH, Kie JH, An SY, Kim YL, Park KS, et al. Clinical features and outcomes of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants in Korean adult patients. *BMC Nephrol.* 2014;15:52.
157. Greenwood AM, Gunnarsson R, Neuen BL, Oliver K, Green SJ, Baer RA. Clinical presentation, treatment and outcome of focal segmental glomerulosclerosis in Far North Queensland Australian adults. *Nephrol Carlton Vic.* 2016 May 12;
158. Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A, Rance P. Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. *Am J Med.* 1987 May;82(5):938–44.
159. Korbet SM. Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14 Suppl 3:68–73.
160. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994 Mar 31;330(13):877–84.
161. Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2004 Dec;19(12):1313–8.
162. Sumnu A, Gursu M, Ozturk S. Primary glomerular diseases in the elderly. *World J Nephrol.* 2015 May 6;4(2):263–70.
163. Passerini P, Como G, Viganò E, Melis P, Pozzi C, Altieri P, et al. Idiopathic membranous nephropathy in the elderly. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(12):1321–5.
164. Zent R, Nagai R, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy in the elderly: a comparative study. *Am J Kidney Dis.* 1997 Feb;29(2):200–6.
165. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cagnoli L, Cesana B, Pozzi C, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 1989 Jan 5;320(1):8–13.
166. Ito T, Mochizuki K, Oka T, Hanada K, Tanabe K. Study of mizoribine therapy in elderly patients with membranous nephropathy: comparison with patients not receiving mizoribine. *Int Urol Nephrol.* 2015 Jan;47(1):131–5.
167. Zwavinga JJ, Koomans HA, Sixma JJ, Rabelink TJ. Thrombus formation and platelet-vessel wall interaction in the nephrotic syndrome under flow conditions. *J Clin Invest.* 1994 Jan;93(1):204–11.
168. Kauffmann RH, Veltkamp JJ, Van Tilburg NH, Van Es LA. Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med.* 1978 Oct;65(4):607–13.

169. Robert A, Olmer M, Sampol J, Gugliotta JE, Casanova P. Clinical correlation between hypercoagulability and thrombo-embolic phenomena. *Kidney Int.* 1987 Mar;31(3):830–5.
170. Kanfer A. Coagulation factors in nephrotic syndrome. *Am J Nephrol.* 1990;10 Suppl 1:63–8.
171. Medjeral-Thomas N, Ziaj S, Condon M, Galliford J, Levy J, Cairns T, et al. Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism in nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Mar;9(3):478–83.
172. Haute Autorité de Santé - Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant [Internet]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2628561/fr/syndrome-nephrotique-idiopathique-de-l-enfant.
173. Magee C. Kidney Disease and Death From Cancer. *Am J Kidney Dis.* 2014 Jan 1;63(1):7–9.
174. Cohen EP, Krzesinski J-M, Launay-Vacher V, Sprangers B. Onco-nephrology: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis.* 2015 Nov;66(5):869–83.
175. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis in Nephrotic Adults: Presentation, Prognosis, and Response to Therapy of the Histologic Variants. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug 1;15(8):2169–77.
176. Laurin L-P, Gasim AM, Poulton CJ, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, et al. Treatment with Glucocorticoids or Calcineurin Inhibitors in Primary FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Mar 7;11(3):386–94.
177. Gonzalez-Gonzalez JG, Mireles-Zavala LG, Rodriguez-Gutierrez R, Gomez-Almaguer D, Lavallo-Gonzalez FJ, Tamez-Perez HE, et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5:18.
178. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2011 Jan;34(Suppl 1):S62–9.
179. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Tamez-Peña AL. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes.* 2015 Jul 25;6(8):1073–81.
180. Goldmannova D, Karasek D, Krystynik O, Zadrazil J. New-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czechoslov.* 2016 Jun;160(2):195–200.
181. Roland M, Gatault P, Al-Najjar A, Doute C, Barbet C, Chatelet V, et al. Early pulse pressure and low-grade proteinuria as independent long-term risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008 Aug;8(8):1719–28.

182. Hecking M, Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Apr;23(4):739–49.
183. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 1989 Dec;11(6):954–63.
184. Garin EH, Mu W, Arthur JM, Rivard CJ, Araya CE, Shimada M, et al. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2010 Aug;78(3):296–302.

Résumé

Introduction : le syndrome néphrotique, défini par une protéinurie > 3 g/j et une albuminémie < 30 g/l, englobe plusieurs entités histologiques dont les lésions glomérulaires minimes (LGM) et la hyalinose segmentaire et focale (HSF) qui font l'objet de cette étude. Le syndrome néphrotique idiopathique représente 15 à 30% des glomérulopathies de l'adulte. Il est cependant mal caractérisé dans la littérature, avec une physiopathologie partiellement incomprise et une évolution difficilement prédictible.

Patients et méthodes : nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective multicentrique descriptive. Nous avons inclus tous les patients de 15 ans et plus ayant eu une biopsie de rein propre entre janvier 2007 et décembre 2014 dont la présentation histologique permettait de conclure à un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes ou hyalinose segmentaire et focale, en Aquitaine. Etaient exclus les biopsies de greffon rénal et les patients avec un suivi inférieur à 2 mois.

Résultats : nous avons étudié 97 LGM idiopathiques avec un âge médian de 47 ans. 91,7% des patients ont reçu une corticothérapie avec une durée médiane cumulée de 13 mois. Sur un suivi médian de 45 mois, 92,8% des patients sont entrés en rémission, 45,5% ont rechuté après un délai médian de 7 mois. Nous n'avons pas observé d'association statistique entre la présentation clinique et biologique initiale et la survenue des rechutes. 5% des patients ont évolué vers la maladie rénale terminale. Nous avons observé 11% de diabète cortico-induit. Parallèlement, nous avons étudié 68 HSF idiopathiques avec un âge médian de 57 ans. 51,5% des patients ont reçu une corticothérapie avec une durée médiane cumulée de 15 mois. Sur un suivi médian de 66 mois, 73,5% des patients sont entrés en rémission, 20% ont rechuté après un délai médian de 14,5 mois. Nous n'avons pas observé d'association statistique entre la présentation clinique et biologique initiale et la survenue des rechutes. 26,5% des patients ont évolué vers la maladie rénale terminale. Nous avons observé 11,4% de diabète cortico-induit.

Conclusion : notre étude décrit une cohorte française de syndromes néphrotiques idiopathiques à LGM et HSF chez l'adulte. Cette étude souligne la nécessité d'initier de nouveaux travaux multicentriques prospectifs à la recherche de nouveaux facteurs pronostics.

Mots clés : syndrome néphrotique, lésions glomérulaires minimes, hyalinose segmentaire et focale, rechute, corticothérapie.

Idiopathic nephrotic syndrome: characteristics and identification of prognosis factors.

Abstract

Introduction: nephrotic syndrome, defined by proteinuria > 3g/day and albuminemia < 30 g/l, can take various histopathologic forms, including minimal change disease (MCD) and focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS), which are the propose of this study. Idiopathic nephrotic syndrome represents 15 to 30% in adult glomerulopathies. Its pathophysiology remains partially misunderstood. Nowadays, clinical evolution of idiopathic nephrotic syndrome is not predictable.

Patients and methods: the study is a multicentric retrospective descriptive cohort study including all patients aged of 15 years old and more who had renal biopsy concluding minimal change disease or focal and segmental glomerulosclerosis between January 2007 and December 2014. We excluded renal graft biopsies and patients with a follow-up less than two months.

Results: we studied 97 idiopathic MCD. Median age was 47 years old. 91.7% of patients were treated with oral corticosteroids for a median total duration of 13 months. During 45 months of follow-up, 92.8% of patients achieved remission and 45.5% experienced relapse with a median delay of 7 months. No statistical association was observed between clinical and biological initial presentation and relapse occurrence. 5% of patients achieved terminal kidney disease. We observed 11% of steroid-induced mellitus diabetes. We studied 68 idiopathic FSGS with a median age was of 57 years old. 51.5% of patients were treated with oral corticosteroids for a median total duration of 15 months. During 66 months of follow-up, 73.5% of patients achieved remission and 20% experienced relapse with a median delay of 14.5 months. We did not observed statistical association between clinical and biological initial presentation and relapse occurrence. 26.5% of patients achieved terminal kidney disease. We observed 11.4% of steroid-induced mellitus diabetes.

Conclusion: this study describes a French cohort of MCD and FSGS nephrotic idiopathic syndromes. Multicentric prospective studies might be designed to find new prognostic factors.

Key words: nephrotic idiopathic syndrome, minimal change disease, focal and segmental glomerulosclerosis, relapse, corticotherapy.

Syndrome néphrotique idiopathique : caractéristiques et identification des facteurs prédictifs d'évolution

Introduction : le syndrome néphrotique, défini par une protéinurie > 3 g/j et une albuminémie < 30 g/l, englobe plusieurs entités histologiques dont les lésions glomérulaires minimales (LGM) et la hyalinose segmentaire et focale (HSF) qui font l'objet de cette étude. Le syndrome néphrotique idiopathique représente 15 à 30% des glomérulopathies de l'adulte. Il est cependant mal caractérisé dans la littérature, avec une physiopathologie partiellement incomprise et une évolution difficilement prédictible.

Patients et méthodes : nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective multicentrique descriptive. Nous avons inclus tous les patients de 15 ans et plus ayant eu une biopsie de rein propre entre janvier 2007 et décembre 2014 dont la présentation histologique permettait de conclure à un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales ou hyalinose segmentaire et focale, en Aquitaine. Etaient exclus les biopsies de greffon rénal et les patients avec un suivi inférieur à 2 mois.

Résultats : nous avons étudié 97 LGM idiopathiques avec un âge médian de 47 ans. 91,7% des patients ont reçu une corticothérapie avec une durée médiane cumulée de 13 mois. Sur un suivi médian de 45 mois, 92,8% des patients sont entrés en rémission, 45,5% ont rechuté après un délai médian de 7 mois. Nous n'avons pas observé d'association statistique entre la présentation clinique et biologique initiale et la survenue des rechutes. 5% des patients ont évolué vers la maladie rénale terminale. Nous avons observé 11% de diabète cortico-induit. Parallèlement, nous avons étudié 68 HSF idiopathiques avec un âge médian de 57 ans. 51,5% des patients ont reçu une corticothérapie avec une durée médiane cumulée de 15 mois. Sur un suivi médian de 66 mois, 73,5% des patients sont entrés en rémission, 20% ont rechuté après un délai médian de 14,5 mois. Nous n'avons pas observé d'association statistique entre la présentation clinique et biologique initiale et la survenue des rechutes. 26,5% des patients ont évolué vers la maladie rénale terminale. Nous avons observé 11,4% de diabète cortico-induit.

Conclusion : notre étude décrit une cohorte française de syndromes néphrotiques idiopathiques à LGM et HSF chez l'adulte. Cette étude souligne la nécessité d'initier de nouveaux travaux multicentriques prospectifs à la recherche de nouveaux facteurs pronostics.

Titre en anglais : idiopathic nephrotic syndrome: characteristics and identification of prognosis factors.

Discipline : néphrologie

Mots clés : syndrome néphrotique, lésions glomérulaires minimales, hyalinose segmentaire et focale, rechute, corticothérapie.

UFR des Sciences médicales