

## Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 octobre 2023

Par Clovis MUGNIER

### **Syndromes néphrotiques liés aux lésions glomérulaires minimales chez l'adulte : étude comparative en fonction de l'âge**

Thèse dirigée par Zhour EL OUAFI

Examineurs :

M. FATOUMA TOURE, PUPH, CHU Limoges

M. VINCENT GUIGONIS, PUPH, CHU Limoges

M. ERIC DAUGAS, PUPH, CHU Bichat Paris

M. SIMON PARREAU CCA, CHU Limoges

M. CLEMENT DANTHU, PH, CHU Limoges





## Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 octobre 2023

Par Clovis MUGNIER

**Syndromes néphrotiques liés aux lésions glomérulaires minimes  
chez l'adulte : étude comparative en fonction de l'âge.**

Thèse dirigée par ZHOUR EL OUAFI

Examineurs :

M. FATOUMA TOURE, PUPH, CHU Limoges

M. VINCENT GUIGONIS, PUPH, CHU Limoges

M. ERIC DAUGAS, PUPH, CHU Bichat Paris

M. SIMON PARREAU CCA, CHU Limoges

M. CLEMENT DANTHU, PH, CHU Limoges



Le 25 janvier 2023

**Doyen de la Faculté**

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

**Assesseurs**

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE

<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>JOUAN</b> Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MAGNE</b> Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARCHEIX</b> Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

## **Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales**

**BRIE** Joël CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

**KARAM** Henri-Hani MEDECINE D'URGENCE

**MOREAU** Stéphane EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

## **Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers**

**COMPAGNAT** Maxence MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION

**COUVE-DEACON** Elodie BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**DELUCHE** Elise CANCEROLOGIE

**DUCHESNE** Mathilde ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

**ESCLAIRE** Françoise BIOLOGIE CELLULAIRE

**FAYE** Pierre-Antoine BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**FREDON** Fabien ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

**LALOZE** Jérôme CHIRURGIE PLASTIQUE

**LE GUYADER** Alexandre CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE

**LIA** Anne-Sophie BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**PASCAL** Virginie IMMUNOLOGIE

**RIZZO** David HEMATOLOGIE

**SALLE** Henri NEUROCHIRURGIE

**SALLE** Laurence ENDOCRINOLOGIE

**TERRO** Faraj BIOLOGIE CELLULAIRE

**WOILLARD** Jean-Baptiste PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**YERA** Hélène PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE (mission temporaire)

## **P.R.A.G.**

**GAUTIER** Sylvie ANGLAIS

### **Maitre de Conférences des Universités associé à mi-temps**

**BELONI Pascale** SCIENCES INFIRMIERES

### **Professeur des Universités de Médecine Générale**

**DUMOITIER Nathalie** (Responsable du département de Médecine Générale)

### **Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale**

**HOUDARD Gaëtan** (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

### **Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale**

**BUREAU-YNIESTA Coralie** (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

**LAUCHET Nadège** (du 01-09-2020 au 31-08-2023)

**SEVE Léa** (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

### **Professeurs Emérites**

**ADENIS Jean-Paul** du 01-09-2017 au 31-08-2021

**ALDIGIER Jean-Claude** du 01-09-2018 au 31-08-2022

**BESSEDE Jean-Pierre** du 01-09-2018 au 31-08-2022

**BUCHON Daniel** du 01-09-2019 au 31-08-2022

**DARDE Marie-Laure** du 01-09-2021 au 31-08-2023

**DESSPORT Jean-Claude** du 01-09-2020 au 31-08-2022

**MABIT Christian** du 01-09-2022 au 31-08-2024

**MERLE Louis** du 01-09-2017 au 31-08-2022

**MOREAU Jean-Jacques** du 01-09-2019 au 31-08-2023

**NATHAN-DENIZOT Nathalie** du 01-09-2022 au 31-08-2024

**TREVES Richard** du 01-09-2021 au 31-08-2023

**TUBIANA-MATHIEU Nicole** du 01-09-2018 au 31-08-2021

**VALLAT Jean-Michel** du 01-09-2019 au 31-08-2023

**VIROT Patrice** du 01-09-2021 au 31-08-2023



Le 1<sup>e</sup> décembre 2022

**Assistants Hospitaliers Universitaires**

<b>ABDALLAH</b> Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
<b>APPOURCHAUX</b> Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>BUSQUET</b> Clémence	HEMATOLOGIE
<b>HAZELAS</b> Pauline	BIOCHIMIE
<b>LABRIFFE</b> Marc	PHARMACOLOGIE
<b>LADES</b> Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>LOPEZ</b> Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MARTIN ép. DE VAULX</b> Laury	ANESTHESIE REANIMATION
<b>MEYER</b> Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
<b>MONTMAGNON</b> Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
<b>PLATEKER</b> Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
<b>ROUX-DAVID</b> Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>SERVASIER</b> Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

**Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux**

<b>ABDELKAFI</b> Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>AGUADO</b> Benoît	PNEUMOLOGIE
<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ASLANBEKOVA</b> Natella	MEDECINE INTERNE
<b>BAUDOIN</b> Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>BEAUJOUAN</b> Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
<b>BLANCHET</b> Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
<b>BLANQUART</b> Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
<b>BOGEY</b> Clément	RADIOLOGIE

<b>BONILLA</b> Anthony	PSYCHIATRIE
<b>BOSCHER</b> Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>BURGUIERE</b> Loïc	SOINS PALLIATIFS
<b>CHASTAINGT</b> Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
<b>CHAUBARD</b> Sammara	HEMATOLOGIE
<b>CHROSCIANY</b> Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>COLLIN</b> Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>COUMES-SALOMON</b> Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
<b>CURUMTHAULEE</b> Faiz	OPHTALMOLOGIE
<b>DARBAS</b> Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>DU FAYET DE LA TOUR</b> Anaïs	MEDECINE LEGALE
<b>DUPIRE</b> Nicolas	CARDIOLOGIE
<b>FESTOU</b> Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>FORESTIER</b> Géraud	RADIOLOGIE
<b>FRACHET</b> Simon	NEUROLOGIE
<b>GIOVARA</b> Robin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>LADRAT</b> Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>LAGOUEYTE</b> Benoit	ORL
<b>LAPLACE</b> Benjamin	PSYCHIATRIE
<b>LEMACON</b> Camille	RHUMATOLOGIE
<b>MEYNARD</b> Alexandre	NEUROCHIRURGIE
<b>MOI BERTOLO</b> Emilie	DERMATOLOGIE
<b>MOHAND O'AMAR ép. DARI</b> Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>NASSER</b> Yara	ENDOCRINOLOGIE
<b>PAGES</b> Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
<b>PARREAU</b> Simon	MEDECINE INTERNE

<b>RATTI</b> Nina	MEDECINE INTERNE
<b>ROCHER</b> Maxime	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLEE</b> Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>SEGUY ép. REBIERE</b> Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>THEVENOT</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>TORDJMAN</b> Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
<b>TRAN</b> Gia Van	NEUROCHIRURGIE
<b>VERNAT-TABARLY</b> Odile	OPHTALMOLOGIE

### **Chefs de Clinique – Médecine Générale**

**BOURGAIN** Clément  
HERAULT Kévin  
RUDELLE Karen

### **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

<b>HARDY</b> Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE D'URGENCE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

## Remerciements

---

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette thèse.

### **A Madame le Professeur Fatouma TOURE**

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse. Je tiens à vous remercier pour votre soutien indéfectible et votre bienveillance tout au long de mes années d'internat. Vous avez toujours pris le temps de répondre à mes interrogations et de m'accompagner pour que j'atteigne mes objectifs (c'est grâce à vous que j'ai pu toucher du doigt la Recherche !).

Merci de m'avoir transmis votre passion pour la recherche et merci pour vos précieux conseils que je garde en tête pour la suite.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **A Madame le Docteur EL OUAFI**

Je te remercie de m'avoir confié ce travail et d'avoir dirigé cette thèse. C'est un réel plaisir et honneur de terminer cette étape que j'ai commencé avec toi il y a cinq ans. Dès les premiers mois d'internat, j'ai eu la chance de travailler à tes côtés et j'ai su que tu étais exactement LE médecin que je voulais devenir. Je reste admiratif pour ta patience et ta bienveillance envers tous les internes que tu as suivi (j'ai probablement mis cette patience à rude épreuve). En plus d'être un médecin incroyable, tu es une personne inspirante qui pousse les autres à donner le meilleur d'eux-mêmes. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi et je reste infiniment chanceux et heureux d'avoir pu travailler avec toi. Je me réjouis bien sûr de continuer à le faire même si tes SKUDS sont incroyablement terrifiants. *Si tout n'est pas à jeter chez moi c'est probablement grâce à toi.*

Merci du fond du cœur pour ta patience et ta bonne humeur sans lesquelles ce travail n'aurait pas vu le jour.

### **A Monsieur le Professeur GUIGONIS,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Votre disponibilité, votre gentillesse et votre implication dans la pédagogie sont pour moi une référence.

C'est un honneur de vous avoir dans mon jury.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de ma respectueuse admiration.

### **A Monsieur le Professeur DAUGAS,**

Je vous remercie de faire partie de ce jury. Ça a été un réel plaisir de voir votre aisance en physiologie et votre raisonnement médical. Ces quelques mois à travailler à vos côtés m'ont énormément appris et ce fut une chance de vous assister. Je reste admiratif pour votre implication en salle malgré tous vos projets de recherche.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

### **A Monsieur le Docteur PARREAU**

C'est un honneur de t'avoir dans mon jury de thèse, je te remercie d'avoir accepté. Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés en médecine interne sauf bien évidemment au moment de tenir les écarteurs des BAT.

Merci pour ton enthousiasme et ta gentillesse durant ce stage.

### **A Monsieur le Docteur DANTHU**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. J'ai adoré travailler et apprendre à tes côtés. Je me retrouve beaucoup en toi et j'espère pouvoir atteindre un jour ton niveau de médecin hors pair (avec le même niveau d'organisation...).

**A tous les Docteurs de Réanimation** avec qui j'ai eu la chance de travailler, merci pour ce stage qui restera inoubliable.

Au **Docteur Bruno François**, j'admire votre charisme et votre gestion inégalable de toutes les situations : avec vous c'est simple, rien ne peut se passer. J'ai énormément appris à vos côtés et je vous remercie du temps que vous m'avez consacré. Je suis reconnaissant de tous les moments partagés avec vous lors de ce stage.

Au **Docteur Goudein**, merci d'avoir eu la patience et la bienveillance de pardonner chaque « PAPS » et ITV mal alignés.

### **A toute l'équipe de néphrologie :**

Merci de m'avoir accueilli au sein de l'équipe dès mes premiers jours en tant qu'interne, période charnière et particulièrement difficile.

Merci au **Docteur Jean-Phillipe Rerolle** présent à chacun de mes premiers gestes.

A mes chères secrétaires, **Aurélie et Isabelle** qui ont eu la patience de relire mes courriers. Merci pour votre bonne humeur et votre espoir en mon Baudelaire intérieur.

Merci à tous pour votre soutien crucial.

### **A ma famille :**

**A mes parents**, à qui je dois tout. Vous m'avez éduqué avec ces belles valeurs de travail, de respect et d'humilité.

**A ma mère** qui a toujours été là et qui a toujours su trouver les mots (même avec tes mots) pour me remonter le moral. Te rendre fier est l'un de mes vœux les plus chers. Je te promets de faire tout mon possible pour être la meilleure personne qui soit, en prenant exemple sur toi. Merci infiniment pour tout ton amour.

**A mon père** qui m'a toujours poussé et encouragé à accomplir ce long chemin en me soutenant dans les meilleurs moments comme dans ceux remplis de doute... Tu as su me transmettre ta passion ainsi que tes fameuses citations « Ce qui est gratuit a le gout du miel ».

**A mon grand frère**, merci pour ton soutien sans faille depuis toutes ces années. Tu trouves toujours les mots pour me reconforter dans les moments difficiles et tu m'as permis d'avancer. Ton parcours personnel et ta culture générale m'impressionnent et je suis très fier d'avoir un frère comme toi.

**A mes oncles, tantes, cousins**, merci de toujours m'accueillir les bras ouverts pendant tous les événements importants de ma vie. Merci pour votre patience tout au long de ces années.

**A Caroline**, de tout mon cœur, merci pour la personne extraordinaire que tu es. Il est impossible de mesurer à quel point je suis reconnaissant pour tout ce que tu m'apportes. Tu as toujours été là pour moi, dans les bons moments comme dans les moments plus difficiles. Merci d'avoir supporté, avec une patience infinie, les rares moments où j'ai pu être chiant, stressé ou replié sur moi-même. *Je t'aime.*

**A ma belle-famille**, merci pour votre accueil et votre bienveillance permanente depuis notre première rencontre. Vous apprendre la pétanque reste un de mes plus grand succès.

### **A mes amis :**

Étant la seule partie que vous risquez de lire, je me dois de vous faire un peu de lecture *mais* il y a toujours un *mais* dans ce genre de situation. Après ces quelques longs mois d'écriture de ce manuscrit, mon inspiration est aussi floride que mon interprétation devant un bilan de lithiase.

Bien évidemment pour cette partie, je vois deux problèmes majeurs se rajouter à l'équation.

- N'étant pas un grand sentimental avec quelques réactions autistiques dès qu'il faut parler sentiment, il est rare que je vous dise à quel point *je tiens à vous*.
- En terminant ma thèse à la toute fin du délai réglementaire, je n'ai malheureusement pas beaucoup de temps pour vous dire à quel point *je vous aime*.

Si vous êtes cités dans cette thèse, c'est que vous comptez grandement pour moi.

### **A mes amis Creusotins :**

**Au Semi-croustillants**, je n'ai pas vraiment de souvenir de ma vie sans l'avoir partagée avec l'un de vous... tellement d'anecdotes et de fous rire. Chaque instant passé avec vous reste des moments heureux et enrichissants. Je vous resterai éternellement reconnaissant pour votre compréhension durant tant d'années, d'avoir accepté mes torts, mes absences sur WhatsApp et d'avoir gardé votre humour au fil des années. On a découvert la vie ensemble, on a grandi ensemble, on a vécu des moments de joie ensemble (Enoha <3) et on a pu douter ensemble : chacun de ces moments ne fait qu'enrichir notre amitié.

**A Yohan**, à toutes ces années d'idioties sans fin et à toutes nos expériences (bonnes ou mauvaises) depuis 25 ans maintenant. A ton humour et ta bonne humeur permanente : même ne rien faire à tes cotés reste plaisant.

**A Antoine**, comme toutes les histoires à l'eau de rose, j'ai passé beaucoup d'années à la recherche de ce petit Antoine rencontré au tennis qui ne faisait qu'encourager toutes mes bêtises. Nos retrouvailles quelques années plus tard furent pour moi l'une de mes plus belles récompenses. Ta force tranquille et ton humour pince sans rire ??

**A Quentin** tu restes l'exemple d'une amitié qui ne se terminera jamais. Tu as beau être à des milliers de kilomètres, notre amitié reste intacte. Je reste admiratif pour tout ce que tu as réalisé et ce que tu es en train de réaliser.

**A Robin** pour ton humour qui pourrait être à la limite du lourd si tu ne le faisais pas aussi bien. Je reste affreusement jaloux de ce naturel toujours aussi beau.

**A Toto** tu as beau être le plus discret je crois avoir fait une *Kevin* sur beaucoup de tes blagues et je reste impacté par toutes tes références que ce soit musicales (Le restaurant...) ou autres...

**A Kevin** pour ta compréhension du Népalais et ton charisme qui permet de faire douter les gens alors que TU AS TORT. Merci de voler toutes mes idées et de les rendre stylées.

**A Etienne** merci pour ton inspiration artistique et à nos conversations endiablées.

Vous l'aurez compris vous êtes tous très drôle sauf un...

**A mon filleul Enoha.**

### **A mes amis de Dijon :**

Évidemment, il est indispensable de vous mentionner. À quelques jours seulement de la fin théorique de ces années d'études en médecine, je m'engage dans une introspection, revisitant les moments de joie, de rire et même d'adversité que nous avons partagée. Qui aurait pu prédire que la réunion de la campagne Haut-Marnaise, Creusotine, Auxerroise, de la bourgeoisie dijonnaise et Dolienne nous mènerait à vivre autant d'expériences ensemble ? Ces quelques lignes ne sauraient suffire à résumer le bonheur que j'ai éprouvé en votre compagnie.

En arrivant en deuxième année, j'avais récemment fait la connaissance de mon premier amour, "l'ordinateur" et mes projets étaient naturellement bien différents. En m'immergeant dans vos univers respectifs, j'ai eu l'opportunité de vivre des expériences que je n'aurais probablement jamais envisagées dans mon plan initial. Me voilà aujourd'hui à « fredonner » des chansons de Diego ou comme des c\*\*\*\*\*, pour finalement me retrouver plongé dans ce qui ressemble à notre propre univers, sans contrôle absolu.

**A Henri**, à jamais mon Christopher Dunkan Turk.

**A Saturnin**, probablement la relation la plus dure à décrire. Merci pour tous ces moments partagés, à ta folie et à toutes les choses que tu m'as appris qui fait de moi l'homme que je suis.

**A Antoine** ne change rien, ton phelgme, ta vitalité et ta gentillesse sont un vrai bol d'air pour nous. Toujours un plaisir d'écouter tes histoires à dormir debout.

**A Airelle** je n'aurai jamais cru qu'une carte fidélité KFC m'aurait donné accès à tant d'avantages que j'ai eu la chance de profiter pendant toutes ces années. Même le menu Dark eyes a fini par me manquer.

**A Coujuste**, hommage aux deux personnes « en difficulté » ayant eu un rattrapage en anglais pour finir quelques années plus tard par tenter le Master 2 avec cours en anglais uniquement ! Merci pour ta positivité et ta bonne humeur permanente.

**A Adèle**, si tes blagues et ta joie de vivre sont extraordinaires, ce n'est rien par rapport à toutes tes autres qualités que l'on finit par connaître de toi. A jamais la meilleur chanteuse Girlfriend du monde.

**A Celia**, alias PIPOPU merci pour toutes ces sessions rocks.

**A Léa**, merci à ce vent d'Espagne qui a fini par sceller notre amitié jusqu'au Haute terre Limougeaude.

**A Mathilde**, à toutes nos sessions BU et piscine que j'ai si difficilement acquis. Merci pour ta patience et de m'avoir choisi comme témoin plutôt qu'Henri.

**A ManonT**, merci pour ta gentillesse même après ton vol d'oreiller.

**A ManonCh** merci d'avoir rallongé tes années star jusqu'à l'externat.

**A Alicia**, merci pour ton franc-parler, ta spontanéité et surtout d'être aussi beauf que nous.

**A Thib**, le simple *THIIIB* en dit déjà long sur ta personnalité incroyable et ta capacité à enchaîner les boulettes.



**A Shanaz** merci de m'avoir recueilli durant cette Corpo-ski, c'est ce qui m'a permis de vivre autant d'aventure à vos côtés.

### **À mes rencontres Limougeautes :**

Pour finir, Limoges m'a inévitablement éloigné de ma famille et mes amis, me contraignant à un départ plus ou moins imposé vers les contrées de l'Ouest. Ayant effleuré ce qui ressemble à un "No Man's Land", je n'aurais jamais imaginé vivre des expériences aussi merveilleuses au cours de cet internat. Forcé de constater que de véritables amitiés se sont nouées et que la plupart d'entre vous ont pris racine dans mon quotidien.

**A Kentin**, ta joie, ta bonne humeur, ton humour ont rendu mes années d'internat aussi joyeuses et joviales que tu ne l'es. Je suis heureux de t'avoir rencontré et de te côtoyer quotidiennement. Tu as su m'élever par ton édifiante compétence professorale. J'ai l'impression d'avoir grandi médicalement à tes côtés et je reste admiratif de voir ce que tu deviens et ce que tu vas devenir.

**A Hela** la première personne ayant accepté de venir me parler sans y être obligée. Tes tentatives de clash commencent tout doucement à me manquer.

**A Olivier**, un réel plaisir de rencontrer un mec aussi geek que moi ! Une amitié à jamais éternisée par de simples tasses...

**A Cyrielle**, jamais je n'aurais pensé développer autant d'affection pour la personne qui discutait par la fenêtre ce fameux jour... Ta bonté et ta sincérité font de toi une personne véritablement exceptionnelle. J'aurais vraiment souhaité passer au moins un semestre à tes côtés, afin de voir tes qualités humaines en action. Toutes tes petites attentions, qui semblent être si naturelles pour toi, sont aussi intenses qu'une floraison de Strelitzia à Limoges city dans un appartement de 70m<sup>2</sup> rue Montmailler au 4<sup>ème</sup> étage. Tu demeures un modèle pour tous, que ce soit en ce qui concerne ta passion ou ton altruisme. *Des réflexes à un mec bourré....*

**A Claire**, si je devais résumer notre relation ce seraient ces virés en voiture toutes plus farfelues les unes que les autres. La problématique c'est qu'avec toi les limites n'existent plus et le non-sens fait finalement foi dans la finalité de nos conversions. Je n'oublie pas non plus notre moyen de communication à la hauteur de notre relation : notre playlist qui reste l'expression de nos moods respectifs de chaque instant.

**A Thomas**, notre grande Amitié a mis un peu de temps à commencer à mon plus grand chagrin. Rencontrer quelqu'un d'aussi peu en phase avec les conventions sociales que moi a été un véritable plaisir. J'ai savouré chaque instant passé en ta compagnie, que ce soit lors de nos sessions de tennis, de padel ou de nos sorties au cinéma. En attendant notre future carrière de Padeliste, je trépigne d'impatience de refaire une Bandeja que tu ne rattraperas PAS.

**A Arthur**, à tous nos éclats de rire et à nos instants de complicité, malgré notre rivalité pour être le favori de Zora. J'attends avec impatience l'opportunité de travailler à tes côtés et de partager ces sessions de brainstorming.

**A Sébastien**, ce fut un vrai plaisir de te rencontrer en t'humiliant durant ces midis au Babyfoot ! Puis j'ai eu le plaisir de te connaître en tant que co-interne où je garde que de bons souvenirs. Je te pardonne chaque humiliation subit.

**A tous mes co-internes de néphrologie** que j'ai eu la chance de rencontrer Yussuf (sans faute), Insaf, Simon, Chanty, Clara, John, Nicolas (merci pour ces poses du serpent et de nous avoir permis d'humilier ces internistes), Constance, Shawna et Justine.

**A tous mes autres co-internes** que j'ai eu l'honneur de côtoyer : Romain, Salomé, Emma, Bastien, Mathilde C., Celine, Robin (à nos soirées courriers...), Caroline (nos sessions sur le dancefloor représentent parfaitement notre internat ensemble), Mathilde, Jean Guillaume, Dora(L), Teddy, Guillaume C(Au plus néphrologue de tous les Anest-réa et a Torgal et son arc) Guillaume V, Grégory, Clémence, Stéphane, Antonin (L'ami de Clara), Julien (ma toute première rencontre limougeaude), Emilie (à tous les sobriquets que j'ai eu la chance de subir à tes cotés), Madeleine, Wasfi, Augustin (merci de votre inclusion dans les fantastiques).

**A mes co-internes parisiens**, Imane, Lara, Ghida et Rodica, merci pour votre accueil.

**A Etienne**, merci pour toute la frustration transmise via tes sagas incomplètes. A toutes nos longues discussions et ces moments précieux.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :  
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »  
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

ARA2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

AUC : aire sous la courbe

CD : corticodépendance

CNI : inhibiteur de la calcineurine

CR : corticoresistance

CYC : cyclophosphamide

DFG : débit de filtration glomérulaire

GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse

HSF : hyalinose segmentaire et focale

HTA : hypertension artérielle

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IgG : immunoglobuline G

IRA : insuffisance rénale aigue

IRC : insuffisance rénale chronique

LGM : lésion glomérulaire minime

LT : lymphocyte T

MBG : membrane basale glomérulaire

MMF : mycophénolate mofétil

PNDS : protocole national de soin

RC : rémission complète

RP : rémission partielle

RTX : rituximab

SNI : syndrome néphrotique idiopathique

SNLGM : syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

suPAR : récepteur soluble de l'activateur du plasminogène de l'urokinase

VHB : virus de l'hépatite B

## Table des matières

---

I. Revue de la littérature .....	25
I.1. Introduction .....	25
I.2. Épidémiologie des lésions glomérulaires minimales .....	27
I.3. Physiopathologie des lésions glomérulaires minimales .....	29
I.3.1. Dysfonction podocytaire dans les LGMs : altérations structurales et fonctionnelles .....	29
I.3.2. Facteurs génétiques et environnementaux associés aux LGMs .....	34
I.3.2.1. Facteurs génétiques .....	35
I.3.2.2. Facteurs environnementaux .....	36
I.3.3. Facteurs immunologiques .....	36
I.3.3.1. Implication du Lymphocyte T .....	37
I.3.3.2. Dysrégulation lymphocytaire B .....	39
I.3.3.3. Facteurs de perméabilité circulants .....	43
I.4. Manifestations cliniques biologiques et histologiques des lésions glomérulaires minimales .....	44
I.4.1. Définition .....	44
I.4.2. Caractéristiques cliniques .....	44
I.4.2.1. Protéinurie .....	44
I.4.2.2. Hypoalbuminémie .....	44
I.4.2.3. Œdème .....	45
I.4.2.4. Hypertension artérielle .....	45
I.4.2.5. Hématurie .....	45
I.4.3. Complications associées au syndrome néphrotique .....	46
I.4.3.1. Insuffisance rénale aiguë : .....	46
I.4.3.2. Dyslipidémie .....	46
I.4.3.3. Complication thrombotique .....	47
I.4.3.4. Anémie .....	47
I.4.3.5. Infections .....	47
I.4.4. Caractéristiques histopathologiques .....	47
I.5. Pronostic des LGMs .....	48
I.6. Différences entre les formes enfant/adulte .....	50
I.6.1. Différences cliniques et biologiques .....	50
I.6.2. Différences sur la réponse thérapeutique .....	51
I.6.3. Différences étiologiques .....	51
I.7. Approches thérapeutiques des LGMs de l'adulte .....	52
I.7.1. Traitement de première ligne : la corticothérapie .....	53
I.7.2. Approches thérapeutiques des cortico-dépendances ou rechuteurs fréquents .....	55
I.7.2.1. Cyclophosphamide .....	55
I.7.2.2. Inhibiteurs de la calcineurine (CNIs) .....	56
I.7.2.3. Mycophénolate Mofétil .....	58
I.7.2.4. Rituximab .....	60
I.7.3. Traitements symptomatiques et gestion des complications et des comorbidités .....	63
I.7.4. Thérapies émergentes et perspectives .....	65
I.7.4.1. Adalimumab .....	65
I.7.4.2. Abatacept .....	65

I.7.4.3 Anti-lymphocyte B.....	66
I.7.4.4 Sparsentan .....	67
I.7.4.5 Inhibiteurs de sGLT2 .....	67
I.8. Conclusion .....	67
II. Article .....	68
II.1. Introduction .....	68
II.1.1. Généralités.....	68
II.1.2. Objectifs de l'étude .....	69
II.2. Matériel et méthode .....	69
II.2.1. Conception de l'étude et sélection des patients.....	69
II.2.2. Définitions cliniques et biologiques .....	70
II.3. . Résultats.....	72
II.3.1. Caractéristiques des patients.....	72
II.3.2. Présentation clinique, biologique et histologique .....	74
II.3.3. Étiologies .....	76
II.3.4. Analyse du traitement reçu et de la réponse thérapeutique (rémissions et rechutes) .....	77
II.3.5. Analyse de la réponse thérapeutique .....	79
II.3.6. Évaluation des effets indésirables .....	81
II.4. Discussion .....	83
Conclusion.....	87
Références bibliographiques.....	88
Serment d'Hippocrate.....	98

## Table des illustrations

---

Figure 1 Prévalence des LGMs parmi les biopsies rénales à travers le monde .....	28
Figure 2 Schéma de la composition de la barrière de filtration glomérulaire .....	29
Figure 3 Disposition des podocytes permettant un maintien structurel.....	30
Figure 4 Perte de l'architecture complexe des pieds des podocytes dans la pathologie.....	31
Figure 5 Mécanisme expliquant la diminution du DFG dans le cadre d'une perte de perméabilité.....	31
Figure 6 Évolution après lésions podocytaires.....	33
Figure 7 Représentation des causes génétiques impliquées dans la dysfonction podocytaire .....	34
Figure 8 Facteur de risque de syndrome néphrotique idiopathique (LGM et HSF compris)..	35
Figure 9 Hypothèse de la dysfonction immunologique de la LGM.....	36
Figure 10 Implication des LT dans la LGM.....	39
Figure 11 Mécanisme B médié pouvant être impliqué dans la LGM.....	40
Figure 12 Interaction du lymphocyte B.....	41
Figure 13 Définition des différents termes de suivi .....	50
Figure 14 Évolution du taux de rémission chez l'enfant et l'adulte .....	52
Figure 15 Mécanisme d'action du Rituximab dans la LGM.....	60
Figure 16 Mécanisme de déplétion des cellules B dans les maladies auto-immunes et les transplantations .....	63
Figure 17 Flow chart de l'étude.....	72
Figure 18 Répartition des patients selon le groupe d'âge et le traitement reçu .....	77
Figure 19. ANOVA représentant la répartition de la population traitée par un schéma classique .....	78
Figure 20 Analyse de contingence sur la probabilité de recevoir un schéma classique selon le groupe d'âge.....	79
Figure 21 Analyse de contingence des infections sévères liées à l'âge .....	82

## Table des tableaux

---

Tableau 1 Caractéristiques initiales de la population de l'étude .....	73
Tableau 2 Caractéristiques cliniques, biologiques et histologique au moment du diagnostic	75
Tableau 3 Étiologies des LGMs dans la population étudiée .....	76
Tableau 4 Résultats sur la rémission et la rechute à M3 et M6 selon le groupe d'âge.....	80
Tableau 5 Résultats sur la rémission et la rechutes à M3 et M6 selon le schéma classique	80
Tableau 6 Évènements indésirables .....	81



# I. Revue de la littérature

---

## I.1. Introduction

Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (LGM ou SNLGM), ou néphrose lipoïdique, est une entité anatomoclinique définie par un syndrome néphrotique qui correspond à une fuite massive de protéines dans les urines, supérieure à 3 g/jour, associée à une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L. 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. La présentation anatomo-pathologique est caractérisée par l'absence de lésions glomérulaires en microscopie optique, ou de dépôts d'immunoglobulines et/ou de complément en immunofluorescence. La seule anomalie histologique détectable en microscopie électronique est la fusion ou l'élargissement des pieds des podocytes avec disparition et/ou redistribution apicale du diaphragme de fente. Il s'agit de l'une des principales étiologies de syndrome néphrotique idiopathique (SNI) qui inclut au moins deux autres entités, caractérisées histologiquement par des lésions de hyalinose segmentaire et focale (HSF) ou de glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM). Les signes histologiques définissant la HSF peuvent compliquer l'évolution des LGMs résistantes au traitement. Ces observations suggèrent que certaines formes de HSF répondent à une même base physiopathologique que le SNLGM<sup>1</sup>. Ces formes sont à différencier des HSF familiales, d'apparition précoce, d'emblée corticorésistantes et qui correspondent à des anomalies primitives (mutations) d'un composant essentiel de la barrière de filtration glomérulaire.

La LGM est relativement bien caractérisée chez les enfants, puisqu'elle représente la première cause de syndrome néphrotique pédiatrique. En revanche chez les adultes, elle est moins fréquente et présente des différences significatives à plusieurs niveaux. Les présentations cliniques chez les adultes sont marquées par une prévalence plus élevée de syndromes néphrotiques impurs, avec insuffisances rénales aiguës<sup>2</sup>, ce qui peut s'expliquer partiellement par la présence de comorbidités préexistantes plus fréquentes chez les adultes. De plus, des mécanismes physiopathologiques distincts chez les adultes sont suggérés par l'identification plus courantes de formes secondaires telles que les causes néoplasiques, immunologiques et iatrogènes. Enfin, l'évolution de la maladie semble également différente chez les adultes, avec des taux de rémission plus faibles et des délais de rémission plus long par rapport à la population pédiatrique<sup>3</sup>.

Bien que les LGMs de l'adulte partagent les mêmes définitions que celles de l'enfant, il est donc possible qu'il s'agisse en réalité de maladies distinctes en lien avec des facteurs de perméabilité différents, mais qui se manifesteraient finalement sous la forme de cette même glomérulopathie. En d'autres termes, la LGM pourrait être considérée comme un symptôme commun à différents troubles dysimmunitaires chez les adultes.

Cette hypothèse conduit à ne pas simplement considérer l'adulte comme un enfant plus âgé en matière de diagnostic et de traitement. Malheureusement, la rareté de cette pathologie en population adulte et le manque d'études prospectives qui en découle, explique que la proposition thérapeutique actuelle repose en grande partie sur l'extrapolation des recommandations de soins établies pour les enfants<sup>4</sup>. Ainsi, même si la réponse au traitement obtenue est considérée comme satisfaisante également chez les adultes, il convient de souligner que les effets indésirables y sont beaucoup plus notables<sup>3</sup>, et compliquent considérablement la gestion de ces patients exposés à un risque élevé d'iatrogénie.

Cette question de la balance bénéfice-risque questionne systématiquement le néphrologue confronté à cette pathologie chez les adultes, a fortiori devant une population globalement vieillissante et comorbide. Cela se traduit par l'émergence de nombreux cas cliniques et protocoles rapportés dans la littérature, visant à adapter et personnaliser la prise en charge des LGMs de l'adulte. En parallèle, les travaux sur la physiopathologie conduisant à une meilleure compréhension des mécanismes, notamment immunologiques, participent à élargir la proposition thérapeutique avec des approches plus ciblées, épargnant les corticoïdes et cherchant à rééquilibrer la balance entre les avantages et les risques.

Ce travail de thèse s'est donc attaché à observer une population d'adultes atteints de LGM prouvée, d'en sortir les principales caractéristiques cliniques et biologiques et surtout de rapporter les modalités de la prise en charge qui leur a été proposée, son efficacité et ses conséquences.

La première partie du travail est constituée d'une revue de la littérature sur la LGM de l'adulte.

La seconde partie est un travail de recherche préliminaire comprenant une analyse épidémiologique en population globale de la LGM de l'adulte et une analyse en sous-groupes comparant les sujets adultes, des sujets dits âgés (plus et moins de 65 ans) sur leurs présentations clinico-biologiques, leurs traitements et les complications, relevés lors de leur prise en charge.

## I.2. Épidémiologie des lésions glomérulaires minimes

L'épidémiologie des LGMs de l'adulte est difficile à établir pour de nombreuses raisons.

Une des premières raisons réside dans le fait qu'elles sont le plus souvent regroupées avec les autres causes de SNI et notamment la HSF. En effet, bien que les LGM et les HSF idiopathiques soient souvent considérées comme des entités distinctes en raison de leurs différences cliniques, histologiques et de leurs pronostics, il existe peu de preuves de cette distinction. De plus en plus de recherches suggèrent que ces deux entités pourraient être deux présentations ou stades évolutifs d'une même maladie; la HSF représentant le stade avancé de la maladie, moins susceptible de répondre au traitement que le stade considéré comme précoce de la LGM.<sup>1</sup> Une documentation fournie existe quant à l'évolution graduelle des HSF chez les patients présentant un syndrome néphrotique, y compris chez les enfants dans le contexte de LGM.<sup>1</sup> De façon plus générale, la HSF est le résultat courant d'une perte substantielle de podocytes dans les glomérules et constitue une caractéristique commune à pratiquement toutes les glomérulopathies humaines progressives<sup>5</sup>. Ces éléments en faveur d'une étiologie commune, ont conduit à des études de plus en plus détaillées et interconnectées sur la pathogenèse de la LGM et la HSF.

Un autre élément limitant l'obtention de données épidémiologiques fiables sur la LGM repose sur le fait que le diagnostic repose sur la biopsie rénale, qui n'est pas systématiquement réalisée, en particulier chez les enfants et ceux vivant dans des régions à faibles ressources. Cela peut donc conduire à une sous-estimation de l'incidence réelle de cette pathologie, mais aussi du diagnostic différentiel avec d'autres glomérulopathies. Malgré cette limitation, il semble que la prévalence des podocytopathies, incluant les LGMs, augmente par rapport à d'autres maladies glomérulaires. Cette augmentation peut être attribuée en partie à l'amélioration du diagnostic grâce à une meilleure accessibilité mondiale à la biopsie rénale et à l'augmentation des facteurs de risque associés aux podocytes<sup>4</sup>.

Enfin, un dernier argument repose sur la répartition liée à l'âge des LGMs, nettement plus rare chez l'adulte ce qui explique des données épidémiologiques moins fournies. En effet, bien qu'elle se rencontre à tout âge, la LGM est plus fréquente dans les populations pédiatriques ou elle représente la première cause de syndrome néphrotique (prévalence de 70 à 90%), chez l'enfant entre 2 et 6 ans<sup>3</sup>. La prévalence exacte demeure inconnue, mais en se fondant sur l'évolution de la maladie et l'âge moyen d'apparition, elle peut être approximativement estimée à 10 à 50 cas pour 100 000 enfants<sup>3</sup>. Du fait de cette forte prévalence, la biopsie rénale n'est pas indiquée en première intention dans cette population et sera réservée aux cas de résistance aux stéroïdes.

Selon les études de l'International Study of Kidney Disease in Children, les LGM représentent 75 à 77 % des cas de syndromes néphrotiques chez les enfants.<sup>3</sup> La répartition dans le monde est inégale, avec un gradient nord-sud lié aux traits génétiques et environnementaux impliqués dans sa physiopathologie (figure 1). En effet la maladie présente une prévalence légèrement plus élevée en Asie.

Il existe une prédominance masculine chez les jeunes enfants, pour des raisons inconnues (environ 3 pour 1), une tendance qui s'atténue chez les adolescents et les adultes<sup>3</sup>.

La LGM est beaucoup moins fréquente chez les adultes, rendant l'établissement des données épidémiologiques dans cette population plus difficile à documenter. Sa prévalence est estimée entre 10% et 15%, ce qui en fait une cause rare de syndrome néphrotique à l'âge adulte, largement dominé par les syndromes néphrotiques secondaires (diabète, amylose, GEM, HSF secondaires)<sup>2</sup>.

Il est également à noter que de nombreuses causes secondaires de LGMs sont rapportées à l'âge adulte, notamment inflammatoires, oncologiques tel que certaines hémopathies ou bien toxiques<sup>4</sup>.

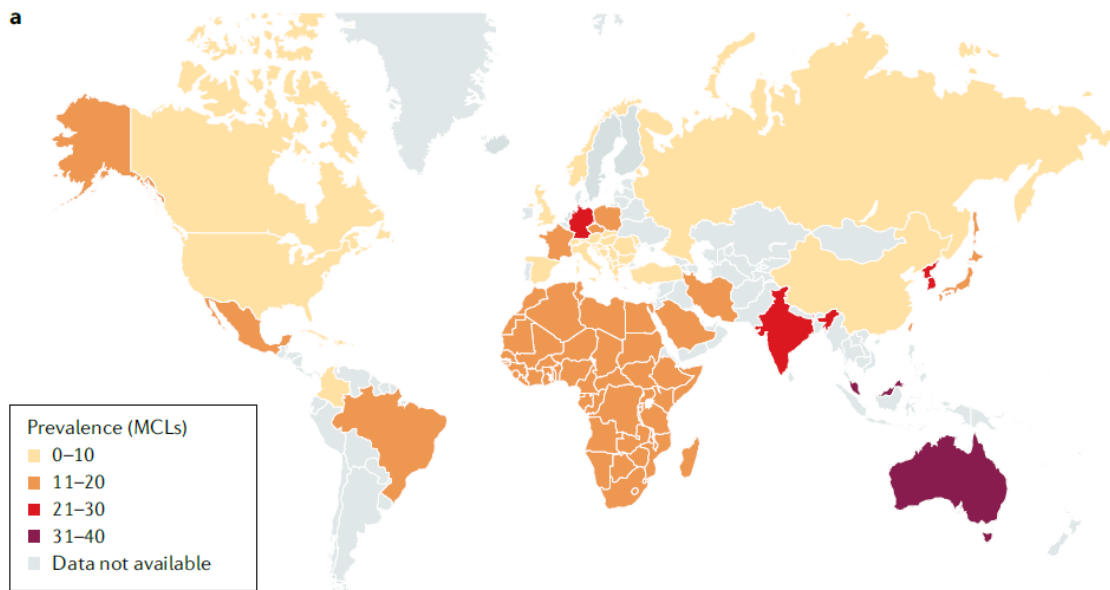


Figure 1 Prévalence des LGMs parmi les biopsies rénales à travers le monde

Source : Kopp *et al.* NatRevDisPrimers 2021

### I.3. Physiopathologie des lésions glomérulaires minimes

#### I.3.1. Dysfonction podocytaire dans les LGMs : altérations structurales et fonctionnelles

La barrière de filtration glomérulaire est composée de trois couches principales : l'endothélium capillaire, la membrane basale glomérulaire (MBG) et les cellules épithéliales des podocytes, qui travaillent de concert pour réguler sélectivement le passage des substances du sang vers l'urine filtrée dans les glomérules rénaux (figure 2). Les pédicelles des podocytes des cellules voisines sont séparés par des fentes de filtration qui sont reliées par une jonction cellulaire, appelée diaphragme de fente et sont fermement attachés à la MBG par différentes protéines qui assurent l'adhérence cellule-matrice. La structure complexe des podocytes permet l'ultrafiltration des grands volumes de liquide et des petites molécules solutés nécessaires à l'élimination normale des déchets toxiques ; l'albumine et la plupart des autres composants protéiques plasmatiques sont retenus dans la circulation sanguine<sup>6</sup>.

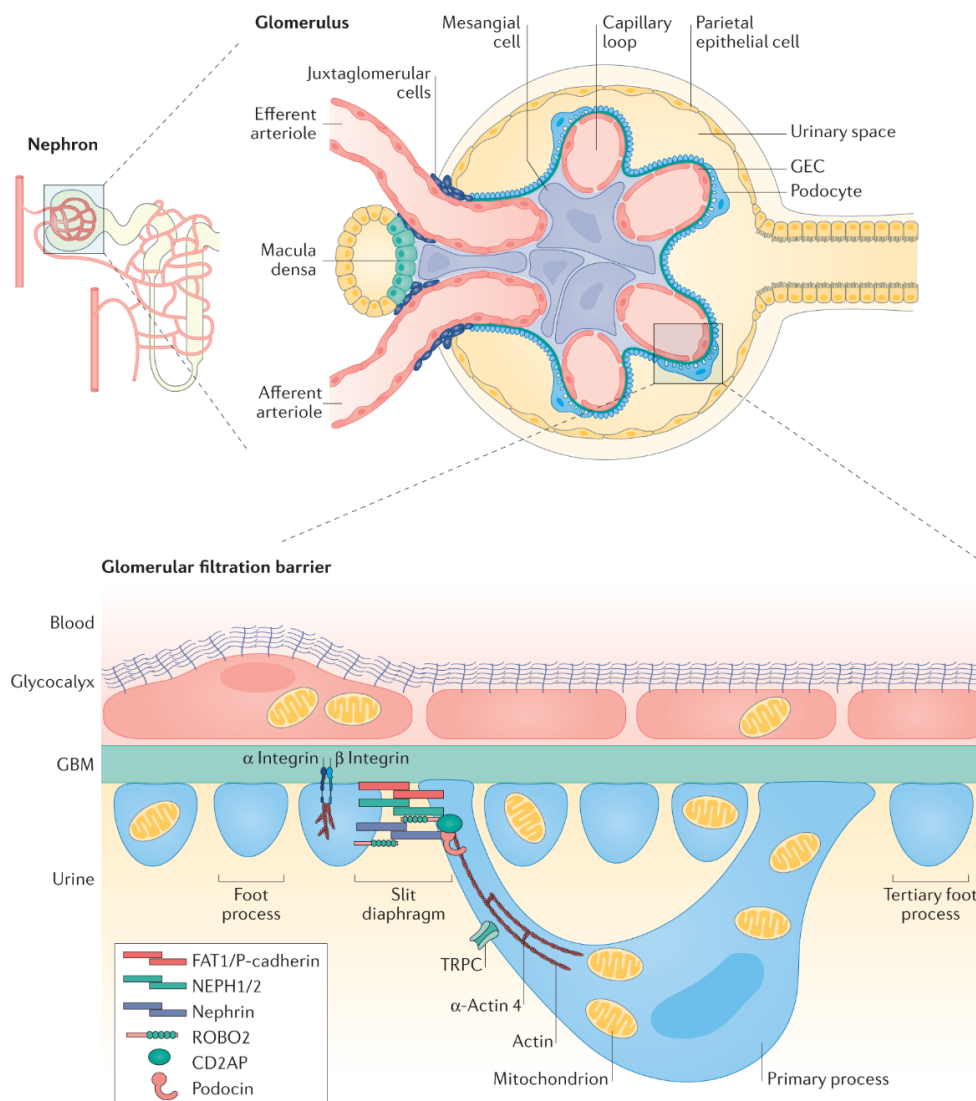


Figure 2 Schéma de la composition de la barrière de filtration glomérulaire

Source: Daehn IS *et al.* Nature Reviews Drug Discovery 2021

Dans le cas des LGMs, ce sont essentiellement ces podocytes qui vont subir des altérations entraînant une perturbation du diaphragme de fente et compromettant ainsi l'intégrité de la barrière de filtration. Ces modifications pathologiques se traduisent par une augmentation de la perméabilité responsable d'une protéinurie massive et d'une hypoalbuminémie sévère en regard<sup>11</sup> (figure 3).



Figure 3 Disposition des podocytes permettant un maintien structurel

Source : Assady S *et al.* The Lancet 2019

L'identification de mutations dans les gènes exprimés par les podocytes comme cause génétique de l'albuminurie dans les maladies rénales familiales et sporadiques, a stimulé la recherche sur les podocytes et a approfondi notre compréhension de la barrière de filtration glomérulaire. On peut citer l'identification de la cause génétique du syndrome néphrotique congénital de type finlandais, un trouble autosomique récessif rare causé par des mutations dans *NPHS1*, entraînant une albuminurie sévère chez les nourrissons et les jeunes enfants, ainsi qu'une insuffisance rénale progressive.

Dans le cadre des LGMs, plusieurs anomalies podocytaires sont constatées dont l'effacement des pieds de podocytes qui est le premier signe morphologique d'une lésion des podocytes et pouvant être associé à une protéinurie massive, même en l'absence de perte de podocytes. La réorganisation du cytosquelette avec des perturbations dans l'agencement des filaments d'actine et des protéines associées, joue un rôle crucial dans ce processus, affectant ainsi la morphologie et la stabilité des podocytes<sup>7</sup>.

En effet, lorsque les podocytes subissent des lésions, leur architecture devient plus simple avec la disparition des pédicelles entraînant une forte réduction de la longueur du diaphragme de fente. Cette réduction diminue la surface de la fente de filtration et réduit le taux de filtration glomérulaire de l'eau et des petits solutés<sup>8</sup> (figure 4). En même temps, la force de soutien des podocytes est perdue et la compression de la membrane basale glomérulaire est réduite, ce qui augmente la perméabilité à l'albumine. Cette situation explique le paradoxe de la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) malgré une augmentation de la perméabilité à l'albumine, un phénomène bien étudié chez les personnes atteintes de maladies rénales avec protéinurie (figure 5).



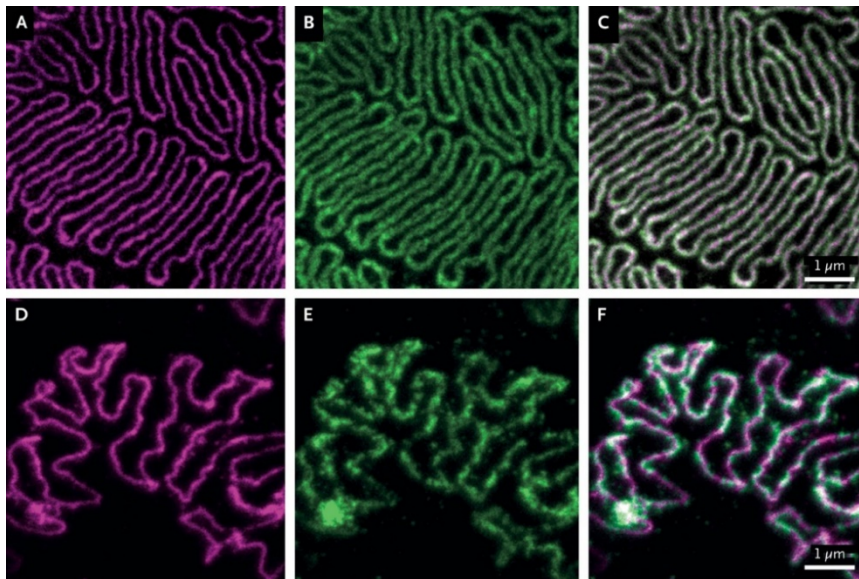


Figure 4 Perte de l'architecture complexe des pieds des podocytes dans la pathologie

Source : Benzing *et al* NEJM 2021

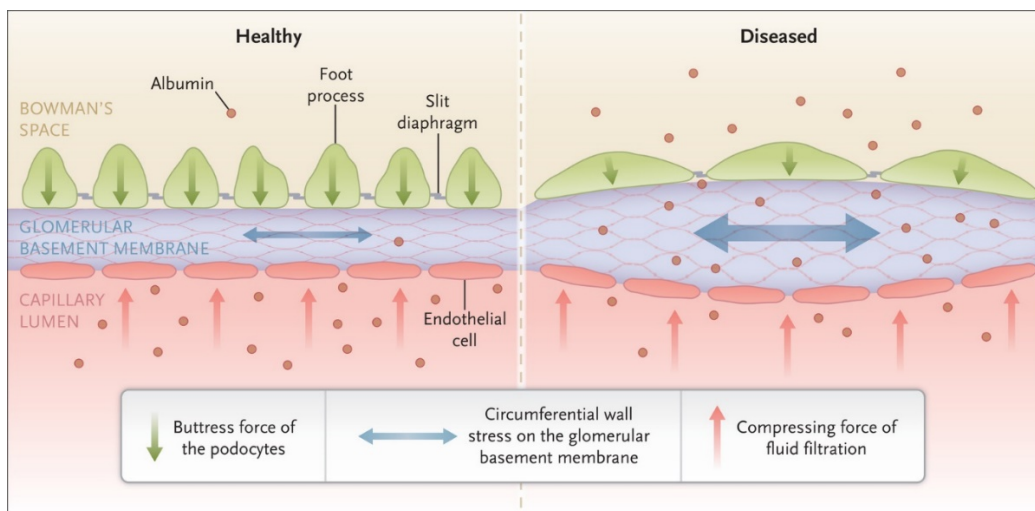


Figure 5 Mécanisme expliquant la diminution du DFG dans le cadre d'une perte de perméabilité

Source : Benzing *et al* NEJM 2021

En plus du stress oxydatif qui endommage les cellules et perturbe la fonction des podocytes, la sécrétion de cytokines et de médiateurs inflammatoires peut également contribuer à une dysfonction podocytaire et à des altérations de la barrière de filtration glomérulaire. Dans ce contexte, le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est activé pour maintenir un débit de filtration glomérulaire suffisant. Cependant, cette activation du SRAA contribue également à l'altération des podocytes en raison de l'augmentation de l'hypertension glomérulaire, de l'hyperfiltration et de l'inflammation glomérulaire, entraînant une altération significative de leurs capacités d'adhésion<sup>4</sup>.

Ces nouvelles avancées dans la compréhension de la filtration glomérulaire mettent en évidence l'importance de cette régulation de l'hémodynamique glomérulaire avec des implications cliniques, notamment en ce qui concerne les bénéfices des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (IEC et ARA2).

Le débit de filtration (DFG) est maintenu en partie par la contraction médiée par l'angiotensine II de l'artériole efférente. Cette contraction a des effets néfastes qui contrebalancent les avantages du maintien du DFG. Tout d'abord, la pression capillaire accrue ne peut pas être complètement compensée par les podocytes défectueux, entraînant ainsi une augmentation de la protéinurie et éventuellement des lésions supplémentaires. Deuxièmement, le maintien du DFG tout en réduisant considérablement la surface de filtration expose les podocytes à des contraintes de cisaillement transversales importantes, entraînant la perte de podocytes par détachement, ainsi que des cicatrices potentielles au niveau des glomérules<sup>9</sup>.

Le blocage du SRAA, qui empêche la constriction médiée par l'angiotensine II de l'artériole efférente, est donc essentiel dans le traitement antiprotéinuriques pour limiter les lésions et les pertes progressives de podocytes, documenté dans les maladies rénales diabétiques et non diabétiques<sup>4</sup>.

En outre, les mêmes forces mécaniques qui déclenchent l'apparition d'une podocytopathie accélèrent également les lésions glomérulaires déjà établies. Ces forces comprennent d'abord la pression oncotique générée par l'albumine dans l'espace de Bowman, ce qui augmente les contraintes de cisaillement sur les podocytes et l'hyperfiltration. Ensuite, la perte de néphrons pendant la progression de la maladie rénale chronique et le vieillissement normal réduit la surface totale de filtration glomérulaire, augmentant ainsi la filtration et les contraintes de cisaillement verticales sur les podocytes au niveau de chaque néphron. Et pour finir, les néphrons restants subissent une hypertrophie pour compenser la diminution de la surface de filtration due à la perte de néphrons, ce qui peut entraîner une hypertrophie mal adaptative des podocytes.

La diminution de la densité de podocytes dans l'amas glomérulaire à la suite de la perte de podocytes entraîne également une augmentation des contraintes de cisaillement horizontales sur les podocytes restants (figure 6).



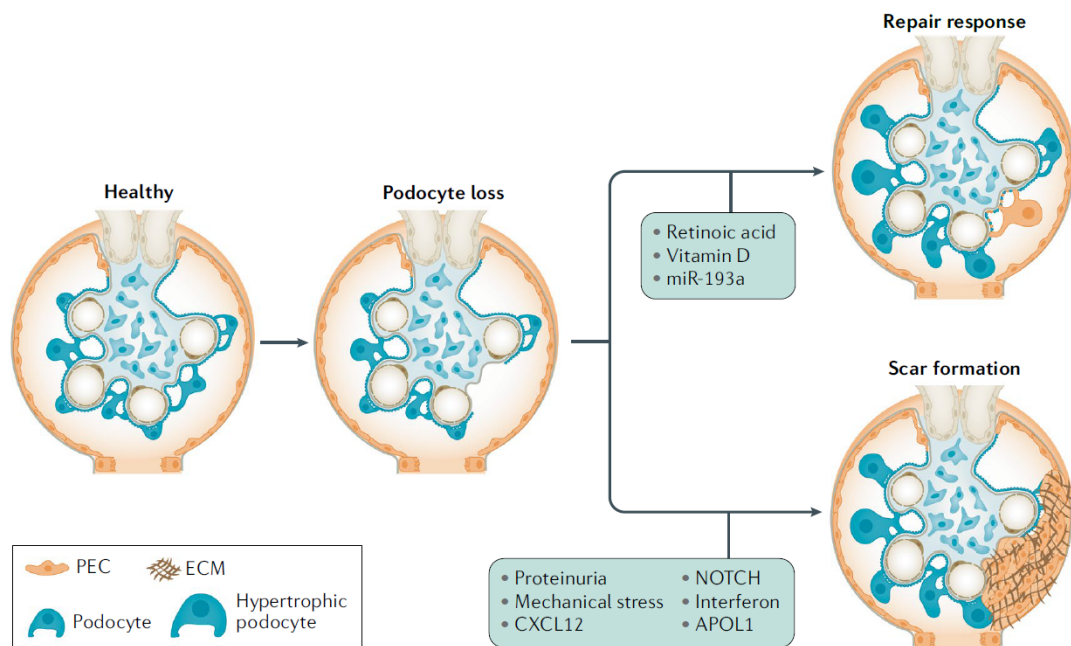


Figure 6 Évolution après lésions podocytaires

Source : Kopp *et al.* NatRevDisPrimers.2021

Ces contraintes physiques finissent par causer la dysfonction de la barrière de filtration, entraînant le détachement et la perte de podocytes, ainsi que la protéinurie. Il est cependant essentiel de noter que les capacités de récupération du système podocytaire sont limitées. En effet, à la suite d'une blessure, la perte de podocytes peut déclencher deux réponses distinctes :

- Les podocytes restants s'adaptent en augmentant leur taille pour recouvrir la membrane basale glomérulaire nouvellement dénudée, phénomène connu sous le nom d'hypertrophie podocytaire.
- Les cellules épithéliales pariétales, présentes le long de la capsule de Bowman et contenant une population de progéniteurs de podocytes résidents, se mobilisent pour fournir de nouveaux podocytes.

Ces mécanismes contribuent généralement à la récupération fonctionnelle des podocytes et à la réduction de la protéinurie après une blessure. Cependant, il peut arriver que ces adaptations se révèlent inefficaces ou inappropriées. Par exemple, les podocytes hypertrophiques peuvent avoir du mal à maintenir une structure normale de leurs pieds, ce qui entraîne une nouvelle augmentation de la contrainte de cisaillement locale, conduisant ainsi à un détachement supplémentaire des podocytes<sup>15</sup>. De même, la différenciation des cellules épithéliales pariétales en podocytes peut être entravée par le stress mécanique et la protéinurie, ce qui entraîne une régénération inefficace des podocytes et la formation de cicatrices. Ces facteurs peuvent compromettre la capacité de réparation du système podocytaire et aggraver la progression de la maladie rénale<sup>10</sup> (figure 7).

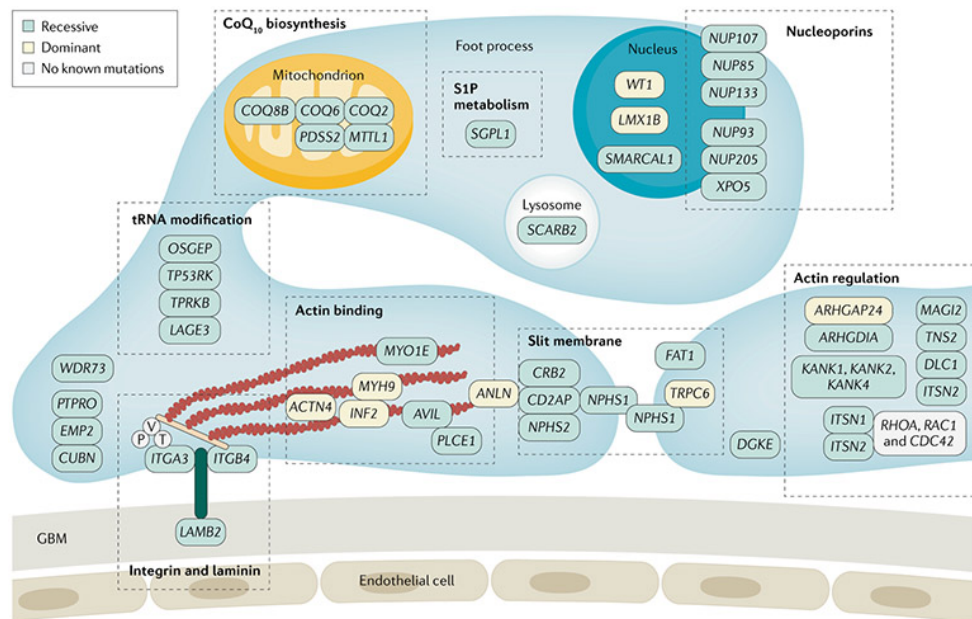


Figure 7 Représentation des causes génétiques impliquées dans la dysfonction podocytaire

Source : Kopp *et al.* NatRevDisPrimers.2021

Bien que différentes études soutiennent clairement le rôle critique des podocytes dans le maintien d'une barrière de filtration rénale fonctionnelle, les défauts de la MBG, ainsi que les lésions des cellules endothéliales glomérulaires, peuvent également entraîner une albuminurie, renforçant l'idée que les trois couches de la barrière de filtration sont nécessaires pour une ultrafiltration glomérulaire spécifique.<sup>11</sup>

En résumé, l'effacement du pied du podocytes est le premier signe de lésions des podocytes, suivi d'un éventuel détachement ou mort des podocytes, entraînant une perte irréversible de ces cellules. Des facteurs génétiques, métaboliques, toxiques ou inflammatoires peuvent contribuer à ces lésions. L'activation du SRAA est également impliquée dans ces processus de lésions.

### I.3.2. Facteurs génétiques et environnementaux associés aux LGMs

Les LGMs sont souvent considérées comme des affections idiopathiques. Cependant, des études récentes ont mis en évidence des associations entre les LGMs et des facteurs génétiques et environnementaux. Ces découvertes ont grandement contribué à notre compréhension de la physiopathologie de cette pathologie.

### I.3.2.1. Facteurs génétiques

Concernant les formes pédiatriques de SNI, la génétique a un impact significatif dans le diagnostic et la prise en charge des formes cortico-résistantes.

En effet, plusieurs facteurs génétiques ont été identifiés, notamment des mutations touchant des gènes impliqués dans la structure et la fonction des podocytes. Parmi ces gènes, nous retrouvons ceux qui codent pour des protéines essentielles aux podocytes, telles que la néphrine, la podocine et la CD2AP. Au total, plus de 50 gènes, y compris ceux exprimés spécifiquement dans les podocytes, ont été identifiés comme étant responsables de syndromes néphrotiques résistants aux corticoïdes et d'autres formes de néphropathies liées aux podocytes<sup>12</sup>.

La découverte de ces gènes comme causes monogénétiques a permis de mettre en évidence le rôle essentiel de certaines protéines dans la fonction glomérulaire (figure 8).

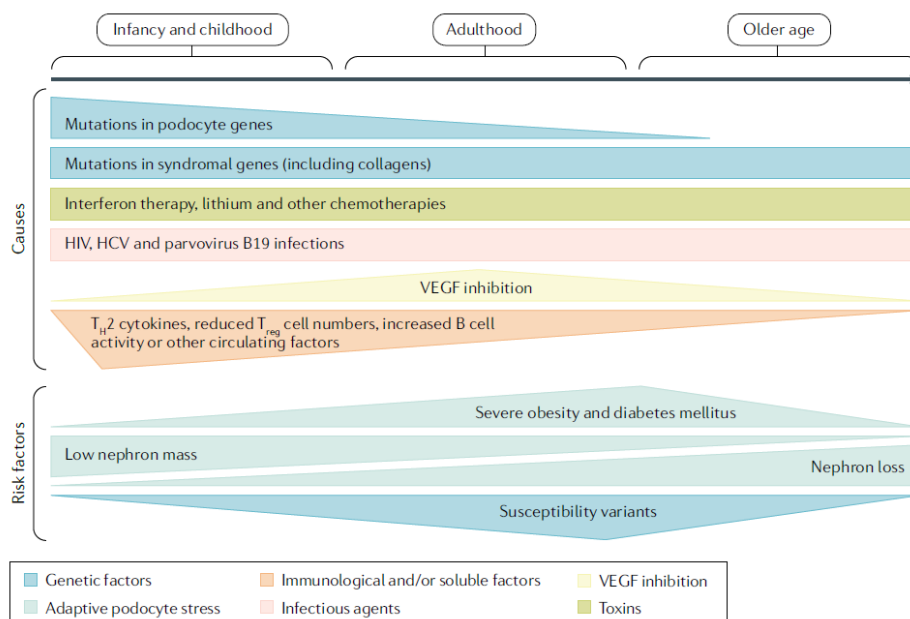


Figure 8 Facteur de risque de syndrome néphrotique idiopathique (LGM et HSF compris)

Source : Kopp et al. NatRevDisPrimers.2021

Des études d'associations pangénomiques ont également identifié des variants génétiques à faible effet, principalement non codants, qui peuvent augmenter la susceptibilité aux podocytopathies chez les adultes<sup>13</sup>.

Parmi les SNI, la LGM est une maladie complexe et hétérogène, résultant d'une interaction complexe entre l'environnement, la membrane basale glomérulaire et le système immunitaire. Bien qu'aucune cause monogénique spécifique n'ait été identifiée pour cette maladie, des variants génétiques prédisposants au développement de la LGM à la suite d'une exposition à des facteurs environnementaux ont été récemment observés. Parmi tous les variants génétiques identifiés dans la région HLA, les loci HLA-DR et HLA-DQ ont été ciblés comme étant les plus fortement associés à la susceptibilité à la LGM<sup>14</sup>.

### I.3.2.2. Facteurs environnementaux

Certains facteurs environnementaux tels que les infections virales, les toxines et les agents inflammatoires pourraient déclencher ou contribuer au développement des LGMs chez des individus possiblement prédisposés génétiquement. Ces facteurs environnementaux peuvent perturber l'équilibre immunitaire et induire une réponse inflammatoire inappropriée au niveau des glomérules rénaux.

Par exemple, certaines infections virales comme le virus de l'hépatite B et le virus d'Epstein-Barr ont été associées au développement de LGM chez certains patients<sup>15</sup>. Cependant, le lien entre ces infections et les LGMs reste complexe et partiellement compris.

D'autres facteurs environnementaux tels que l'exposition à des toxines ou à des substances chimiques pourraient également jouer un rôle dans le développement des LGMs. Dans cette catégorie, certains médicaments ont été associés à développement de cas LGMs, comme les AINS, l'interferon ou le lithium qui ont été les premières molécules signalées dans ce contexte. Plus récemment, d'autres catégories de thérapeutiques ont été rapportées telles que les inhibiteurs de la mTOR, des médicaments intravitréens tels que le bévacizumab et l'aflibercept, utilisés couramment pour des affections oculaires, ainsi que l'ibrutinib, utilisé dans le traitement de certaines maladies hématologiques<sup>16</sup>.

Il est important de souligner que notre compréhension des mécanismes liés aux développements des LGMs est en constante évolution. La physiopathologie des LGMs peut varier d'un patient à l'autre, et plusieurs mécanismes peuvent interagir de manière complexe pour contribuer à la pathogenèse de la maladie.

### I.3.3. Facteurs immunologiques

La lésion initiale des podocytes est reconnue comme un élément crucial dans la pathogenèse de la LGM, mais les causes potentielles à l'origine de l'agression inaugurale restent débattues.

Parmi les divers mécanismes d'agressions proposés (le stress mécanique, oxydatif) mais plusieurs arguments plaident en faveur d'une origine dysimmune (figure 9).

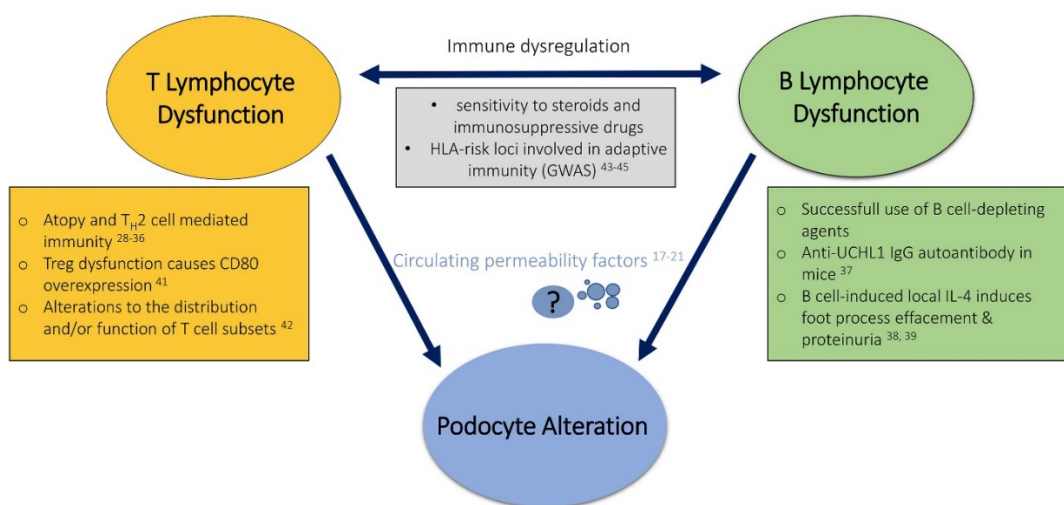


Figure 9 Hypothèse de la dysfonction immunologique de la LGM

Source : Gauckler *et al.* Autoimmunity Reviews 2020

Les podocytes partagent en effet de nombreuses caractéristiques de l'immunité innée et adaptative (« podocytes immunitaires »), témoignant d'un rôle multifonctionnel dans le maintien de l'intégrité du glomérule. Très grossièrement, il semblerait qu'une activation immune anormale serait à l'origine d'une inflammation locale, entraînant des lésions glomérulaires podocytaires et une augmentation de la perméabilité de la barrière de filtration.

Plusieurs travaux de recherche se sont penchés sur les divers mécanismes immunologiques qui sous-tendent la physiopathologie des LGMs.

On distingue ainsi des phénomènes liés aux lymphocytes T et certaines sous-populations spécifiques (LTh2, LTregs, LTh17...), mais aussi des lymphocytes B via des mécanismes médiés ou non médiés par les immunoglobulines, des dysfonctionnements dans la réponse inflammatoire médiée par certaines cytokines pro-inflammatoires (IL-13, TNF- $\alpha$ ,...), et le rôle du complément<sup>17</sup>.

Dans ce sens, les approches thérapeutiques impliquant des agents immunosuppresseurs soutiennent fortement l'hypothèse d'un rôle clé du système immunitaire. La perturbation du cytosquelette des podocytes et la protéinurie qui en résulte semblent être causées par un ou plusieurs facteurs circulants dérivés de ces cellules immunitaires dérégulées.

### **I.3.3.1. Implication du Lymphocyte T**

Longtemps, la LGM fut décrite comme une pathologie exclusivement liée au lymphocyte T (LT) dépendante notamment de l'absence de dépôts d'immunoglobulines et de l'efficacité des thérapeutiques immunosuppressives ciblant le LT telles que les anti-calcineurine (CNIs)<sup>18</sup>.

L'hypothèse princeps décrit la LGM comme la manifestation rénale d'une dysrégulation systémique des lymphocytes T entraînant la production d'un médiateur circulant, qui modifie la structure des podocytes, et provoque un effacement des pieds des podocytes.

Les preuves soutenant ce mécanisme proviennent d'observations cliniques de récurrence de la maladie immédiatement après une greffe rénale, de cas de transmission transplacentaire du "facteur de perméabilité" conduisant à une protéinurie néonatale transitoire, ou encore de l'association de LGM avec des lymphomes à cellules T.<sup>1</sup> Des études expérimentales ont montré que l'injection de surnageant de lymphocytes hybrides T provenant de patients atteints de LGM ou de sérum de patients en rechute après une greffe peut induire une protéinurie chez les rats, renforçant ainsi le lien physiopathologique entre les lymphocytes T dysrégulés et le développement de la LGM<sup>19</sup>. Pour finir, le syndrome d'immuno-dysrégulation polyendocrinopathique, (entéropathie liée au chromosome X (IPEX) avec syndrome néphrotique concomitant) fournit aussi des arguments pour un rôle crucial des lymphocytes T régulateurs (Tregs) dans la LGM<sup>20</sup>.

Les LT helpers (LTh) représentent la sous-population d'intérêt des LT dans l'étude des mécanismes physiopathologiques des LGMs. Les cinq principales sous-populations sont Th1 (immunité cellulaire et anti-virale), Th2 (immunité humorale et antiparasitaire), Th17 (immunité antibactérienne et antifongique), les Treg (maintien de la tolérance du soi) et les T follicular helper ou Tfh (maturation de la réponse humorale).

- **Le sous-ensemble Th2** est depuis longtemps considéré comme un acteur majeur dans la pathogenèse de la LGM.

Cette idée est matérialisée par le fait que cette maladie est souvent associée à l'atopie et aux allergies causées par des réponses immunologiques Th2<sup>21</sup>. Les niveaux élevés d'immunoglobulines E sériques et la présence d'IgG4 observés au cours de LGMs sont également des caractéristiques d'une réponse Th2<sup>22</sup>.

Les cellules Th2 produisent des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine-4 (IL-4) et l'interleukine-13 (IL-13). Cette dernière s'est positionnée comme l'un des candidats les plus prometteurs en tant que facteur circulant, en régulant à la baisse la néphrine et la podocine et en augmentant l'expression podocytaire de CD80 susceptible de provoquer des lésions des podocytes et induire une LGM chez les enfants<sup>23</sup>.

Le rapport entre les sous-ensembles Th2/Th1 est en particulier très intéressant. L'analyse en transcriptomique a révélé un profil d'expression majoritaire des transcrits de cytokines liées aux cellules T2 et une régulation à la baisse des cytokines des cellules T1. Ce passage vers un phénotype T2 a également été observé chez les enfants atteints du syndrome néphrotique et a été confirmé par une étude analysant le profil immunitaire dans le sang périphérique de patients atteints de LGM, confirmant un déséquilibre entre les cellules Th1 et Th2<sup>19</sup>.

- **Une altération de la régulation immune**, en lien avec la diminution de la fonction des cellules régulatrices T (Tregs), a également été proposée dans les LGMs<sup>19</sup>.

Ces cellules immunitaires spécialisées jouent un rôle dans la suppression de la réponse immune et la préservation de la tolérance immunitaire. Plusieurs études soutiennent l'hypothèse de niveaux réduits de Tregs au cours des LGMs<sup>24</sup>. En corrélation avec cela, la cytokine régulatrice IL-10, associée aux Tregs, était significativement diminuée au cours de LGMs<sup>25</sup>. De manière intéressante, une étude<sup>26</sup> a montré que les Tregs ont la capacité d'éteindre l'expression de CD80 sur les podocytes une fois qu'elle est induite. Leur dysfonction pourrait rendre la protéinurie transitoire persistante, conduisant à des lésions podocytaires. Par ailleurs, un point cliniquement relevant est que des niveaux plus élevés de Tregs par rapport aux LT effecteurs favoriseraient la sensibilité aux stéroïdes tandis qu'un rapport inverse indiquerait une résistance<sup>27</sup>. La dysrégulation des Tregs semble donc jouer un rôle central dans la physiopathologie de la LGM, expliquant probablement l'association de cette maladie avec les thymomes<sup>28</sup>.



- **Les cellules Th17**, qui dérivent également des cellules progénitrices CD4+ naïves, tout comme les Tregs semblent présenter une implication.

Ces deux sous-ensembles ont des effets antagonistes : un rapport élevé Th17/Tregs maintient l'inflammation, tandis que des rapports faibles entraînent la suppression de l'inflammation<sup>19</sup>.

L'expression de l'IL-17 dans les biopsies rénales a révélé une expression plus élevée dans les cas de SNI par rapport aux témoins en bonne santé. Ye *et al.* a montré une augmentation des niveaux des cellules T17 dans le sang périphérique des patients atteints de SNI<sup>29</sup>. Des études ont montré que des podocytes humains traités avec des surnageants de cellules Th17 de témoins sains et le sérum de patients atteints de LGM présentaient une stimulation significative de la motilité des podocytes<sup>30</sup> (figure 10).

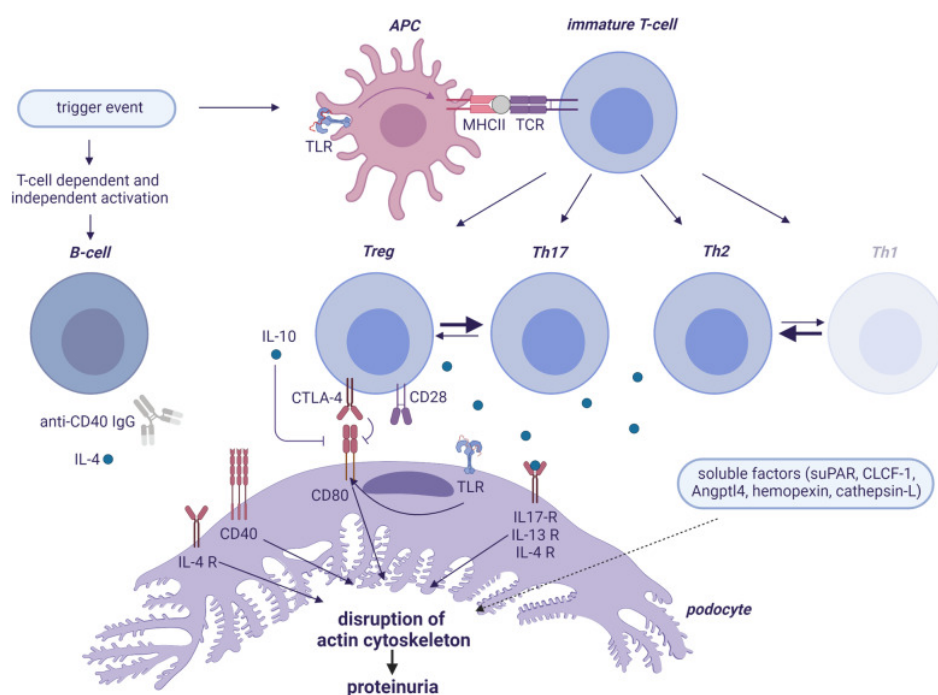


Figure 10 Implication des LT dans la LGM

Source : Hackl et al. Molecular and Cellular Pediatrics 2021

### I.3.3.2. Dysrégulation lymphocytaire B

Pendant plus de trois décennies, la LGM a été principalement considérée comme une maladie à médiation cellulaire T<sup>31</sup>. En 2004, l'observation fortuite d'une rémission soutenue d'un syndrome néphrotique chez un garçon traité par anti-CD20 (rituximab) pour son purpura thrombocytopénie idiopathique récurrent, a été la première preuve du rôle pathogène des cellules B dans la LGM<sup>32</sup>. Par la suite, l'utilisation réussie d'anticorps monoclonaux anti-CD20 au cours des LGMs adultes et pédiatriques a renforcé l'hypothèse d'un rôle clé des lymphocytes B<sup>33</sup>.

Plusieurs mécanismes potentiels sont discutés dans la littérature qu'il est possible de classer en deux groupes distincts : l'un est dépendant des immunoglobulines et l'autre est indépendant de celles-ci<sup>34</sup> (figure 11).

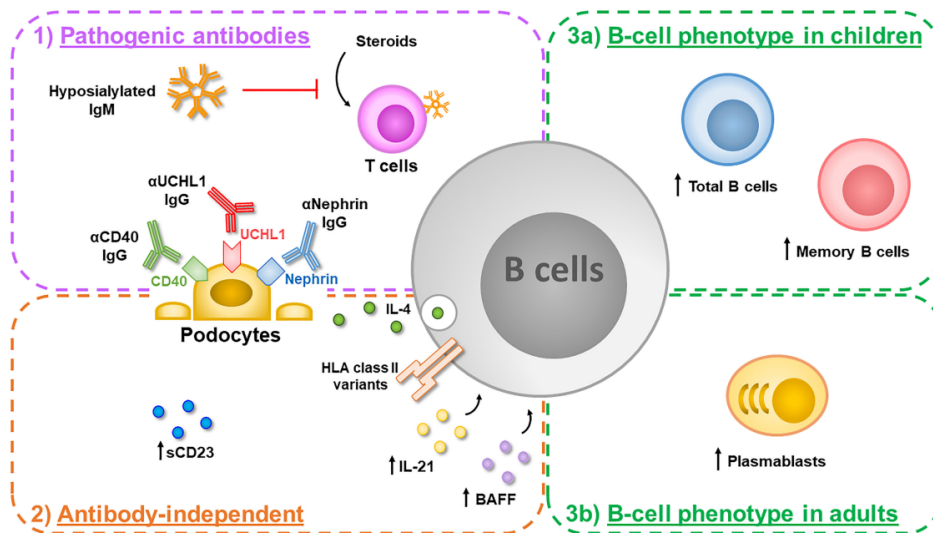


Figure 11 Mécanisme B médié pouvant être impliqué dans la LGM

Source : Colucci et al. *Frontiers in Immunology* 2022

- **Mécanisme dépendant des immunoglobulines**

Contrairement à la plupart des maladies glomérulaires, la LGM n'est généralement pas considérée comme une maladie médiée par les anticorps en raison de l'absence de dépôts d'immunoglobulines dans les biopsies rénales.<sup>1</sup> A noter que des dépôts d'IgM parfois observés au cours des LGMs semblent provenir de liaisons d'IgM (associées à des facteurs du complément) à des épitopes exposés à la suite de lésions glomérulaires, suggérant que l'IgM pourrait contribuer à la progression de la maladie plutôt qu'en être la cause<sup>35</sup>.

Cependant, depuis 1998, une hypothèse concernant le rôle potentiel d'anticorps circulants dans la LGM a été émise lorsque l'équipe de Dantal *et al.*<sup>36</sup> a démontré qu'un facteur de perméabilité induisant une albuminurie pouvait être lié à une immunoglobuline. De plus, l'existence d'un déséquilibre entre les IgG et les IgM persistant parfois pendant la rémission de la maladie a été signalé, suggérant une anomalie du métabolisme des immunoglobulines dans la LGM.

Plus récemment, des IgG potentiellement pathogènes dirigées contre des protéines de surface des podocytes ont été identifiées dans des cas de LGMs chez les adultes et les enfants. Ces constatations envisagent la LGM comme une pathologie auto-immune où le podocyte est la cible potentielle exprimant des antigènes spécifiques pouvant être reconnus par le système immunitaire. Des perturbations de la tolérance immunitaire, conduiraient à une activation excessive des lymphocytes T et B, entraînant ainsi les lésions glomérulaires à l'origine de perméabilité accrue de la barrière de filtration (figure 10).



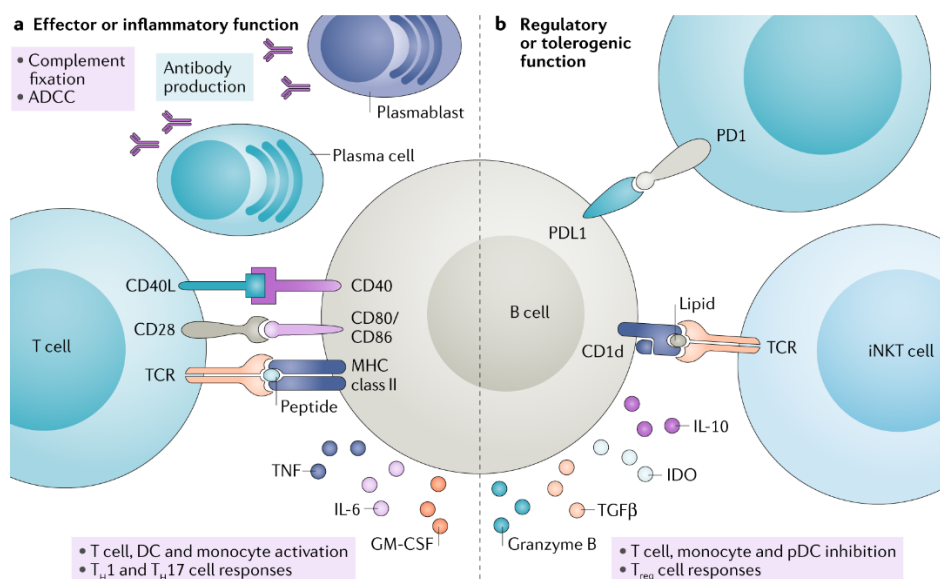


Figure 12 Interaction du lymphocyte B

Source : Oleinika et al. NatRevNephrology 2019

Dans une autre étude<sup>37</sup>, il a été observé que 47 % des patients en rechute, 9 % des patients en rémission et aucun des témoins, présentaient un détachement des podocytes en culture avec une fraction contenant une IgG spécifique. Les auteurs ont identifié des anticorps spécifiques dirigés contre l'Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase L1 (UCHL1) principalement localisée à l'intérieur du podocyte, mais pour laquelle il existe une faible expression à la surface podocytaire. Ces anticorps, injectés chez la souris conduisent de façon intéressante au développement d'une LGM sans dépôts glomérulaires d'IgG. Les auteurs ont émis l'hypothèse que la liaison de l'IgG anti-UCHL1 pourrait conduire au détachement des podocytes, expliquant l'absence de dépôts d'IgG dans les biopsies rénales.

Une étude plus récente a mis en évidence également l'existence d'auto-anticorps ciblant la néphrine, principale protéine transmembranaire du diaphragme de fente podocytaire qui relie les processus interdigitants du pied des podocytes voisins<sup>38</sup>. Des taux sériques élevés d'IgG anti-CD40 ont été observés chez des adultes atteints de LGM récurrente<sup>39</sup>.

Le rôle exact de ces anticorps pathogènes potentiels reste encore à déterminer. Néanmoins, ces découvertes, appuient l'éventualité de processus auto-immuns dans la pathogénèse des LGMs.

Contrairement aux anticorps dirigés spécifiquement contre les podocytes, les cellules B pourraient également exercer des effets néfastes en produisant des anticorps qui perturbent indirectement l'homéostasie immunitaire des patients atteints de LGM. Une étude récente a révélé la production d'IgM hyposialylées ciblant les cellules T<sup>40</sup>. De manière intéressante, cette production d'IgM est inversement corrélée à l'efficacité du traitement stéroïdien chez ces patients. Les IgM sialylées, qui ciblent les cellules T, sont rapidement internalisées, ce qui inhibe l'activation des cellules T in vitro.

En revanche, les IgM hyposialylées, qui peuvent également cibler les lymphocytes T, restent sur la surface de la cellule après leur liaison, mais n'exercent pas d'effets inhibiteurs. Plus important encore, la liaison de l'IgM hyposialylée rend les cellules T insensibles à l'inhibition stéroïdienne et favorise la sécrétion de facteurs de détérioration des podocytes par les cellules T activées. Ces mécanismes prédisposeraient les patients à la dépendance aux stéroïdes et le rituximab pourrait, en inversant ce phénomène, améliorer les résultats<sup>41</sup>.

- **Mécanismes indépendants des immunoglobulines**

Deux mécanismes sont retrouvés : le rôle des LB via la production de cytokines spécifiques mais aussi leur rôle dans la stimulation des LT.

- Le rôle des cytokines sécrétées par les cellules B reste peu étudié.

Ces cellules ont notamment la capacité de produire plusieurs cytokines potentiellement pathogènes, dont l'IL-13 et le TNF-alpha, ainsi que d'autres comme l'IL-4, l'IFN-gamma, l'IL-6 et l'IL-17.

Les cytokines IL-13 et IL-4 sont généralement associées à l'atopie, une condition souvent liée aux premiers épisodes de LGM.<sup>42</sup>

De plus, une augmentation de la production d'IL-4 par les cellules mononucléaires isolées de patients atteints de LGM a été corrélée à une augmentation de l'expression de CD23, un marqueur d'activation des cellules B, chez ces mêmes patients.<sup>42</sup> Chez les patients pédiatriques en rechute, des niveaux accrus de CD23 soluble, ainsi que de CD25 soluble (un marqueur d'activation des lymphocytes T), ont également été observés, suggérant un rôle potentiel des lymphocytes B dans le maintien de la stimulation des lymphocytes T<sup>19</sup>. Toutefois, ces données restent difficiles à interpréter à cause des résultats contradictoires concernant les niveaux sériques d'IL-4 chez les patients atteints de LGM rapportés au cours des dernières années<sup>43</sup>.

Il est important de noter que, au-delà d'une production circulante de cytokines spécifiques, une sécrétion locale au niveau glomérulaire pourrait également entrer en jeu, suggérée par la documentation d'une infiltration glomérulaire de cellules T et B. Dans cette hypothèse, il a été démontré que les lymphocytes B, sécrétant de l'IL-4 et activés localement dans le glomérule, pouvaient induire un effacement des podocytes et une protéinurie. Les effets néfastes de l'IL-4 sur des podocytes humains en culture font actuellement l'objet d'études spécifiques afin de mieux définir son rôle dans la pathogenèse des LGM<sup>44</sup>.

En raison de la capacité des cellules B à sécréter diverses cytokines immuno-régulatrices ou pro-inflammatoires, il est plausible qu'une production locale d'autres cytokines dérivées des cellules B puisse également avoir des effets pathogènes comparables ou supplémentaires à celle de l'IL-4. Une récente étude rapporte que l'IL-6 pourrait altérer l'intégrité de la barrière de perméabilité glomérulaire et modifier le cytosquelette d'actine des podocytes traités in vitro. Ces derniers exprimant constitutivement le récepteur de l'IL-6, il est suggéré que cette cytokine aurait également un rôle potentiellement pathogène<sup>45</sup>.

- Outre la production de cytokines spécifiques, les cellules B activées pourraient également jouer un rôle direct dans la stimulation des cellules T en exprimant des molécules activatrices en surface.

En accord avec cette hypothèse, une étude récente a démontré que les poussées de LGM étaient associées à une diminution des cellules T régulatrices et de l'expression de l'IL-2. Ces observations suggèrent qu'un des mécanismes d'action des agents déplétant les cellules B, se ferait par l'intermédiaire d'une interférence dans la coopération entre les cellules T et les cellules B au cours de l'évolution de la maladie.<sup>46</sup> (figure 12).

### **I.3.3.3. Facteurs de perméabilité circulants**

En plus des cytokines et des immunoglobulines, d'autres facteurs circulants ont été décrits ces dernières années, qui ne proviennent pas forcément du système immunitaire et dont les données existantes restent à valider.

Au moins trois candidats pour les facteurs de perméabilité circulants ont été proposés dans la physiopathologie des LGMs et HSF :

- Le récepteur soluble de l'activateur du plasminogène de l'urokinase (suPAR)
- La cytokine de type cardiotrophine 1
- L'hémopexine (Hx)
- L'Immunoglobuline G (IgG) anti-CD40<sup>95</sup>
- L'angiopoïétine-like 4 (Angptl4)

Les niveaux sériques de suPAR sont plus élevés chez les patients atteints de HSF que chez ceux d'autres formes de néphropathie protéinurique telles que la glomérulonéphrite extra-membraneuse. Le récepteur uPAR joue un rôle fonctionnel dans le maintien de la forme des podocytes et des propriétés de filtration des glomérules. Il a été montré que sa forme soluble, le suPAR, est augmentée dans le plasma de patients atteints de HSF et est en corrélation positive avec le degré d'effacement des podocytes<sup>47</sup>.

Le facteur 1 de type cytokine cardiotrophine-like (CLCF-1), un membre de la famille des IL-6, est exprimé par plusieurs tissus et est connu pour activer les cellules B. Il a été identifié dans des échantillons de plasma de patients présentant une récurrence post-transplantation de la HSF.<sup>48</sup>

Hx est une glycoprotéine  $\beta$ 1 qui joue un rôle dans la capture de l'hème, se présentant sous différentes isoformes et supposée avoir une activité de sérine protéase dans certaines circonstances. Il a été observé une augmentation de l'activité de Hx et une possible altération du profil d'isoformes chez les patients présentant une rechute de LGM.<sup>49</sup>

Il a été démontré que l'hémopexine, protéine avec une fonction antioxydante, réduit l'expression du glycocalyx glomérulaire et altère l'intégrité du cytosquelette d'actine. En accord avec cela, sa forme active dans la circulation est fortement augmentée lors des rechutes de la LGM. Sur le plan clinique, l'analyse protéomique d'échantillons de plasma a montré que l'hémopexine peut discriminer les patients cortico-sensibles par rapport à ceux cortico-résistants avant le traitement.<sup>50</sup>

CD40 fait partie de la superfamille des récepteurs du TNF. La présence d'anticorps anti-CD40 élevés a été associée à la récurrence post-transplantation de HSF et s'est révélée être le meilleur prédicteur parmi un panel de sept anticorps présents dans le plasma de ces patients.<sup>51</sup>

Des études ont mis en évidence que l'expression glomérulaire de l'angiopoïétine-like 4 (Angptl4) était fortement régulée à la hausse dans les modèles expérimentaux de LGM et dans la maladie humaine<sup>52</sup>. Il a été proposé que les podocytes sécrètent une forme d'Angptl4 hyposialylée dans la LGM, tandis que les organes extrarénaux sécrètent une forme sialylée d'Angptl4 en réponse à un rapport élevé entre les acides gras libres et l'albumine dans le plasma. L'expression de l'Angptl4 serait plus élevée chez le patient en rechute de LGM et semble diminuer suite à l'administration de glucocorticoïde<sup>53</sup>.

## **I.4. Manifestations cliniques biologiques et histologiques des lésions glomérulaires minimales**

### **I.4.1. Définition**

Les lésions glomérulaires minimales sont une forme de glomérulopathie caractérisée par une altération minimale ou absente de la structure des glomérules rénaux à l'examen histopathologique. La traduction clinique se fait sous la forme d'un syndrome œdémateux en lien avec un syndrome néphrotique qui se définit par une fuite massive de protéines dans les urines, supérieure à 3g/jour (50 mg/kg/j sur un recueil d'urines de 24h chez l'enfant), associée à une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L. S'il s'y associe une hématurie, une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale aiguë, on parle de syndrome néphrotique impur (situation plus largement rencontrée chez l'adulte que chez l'enfant).

### **I.4.2. Caractéristiques cliniques**

#### **I.4.2.1. Protéinurie**

La protéinurie est le symptôme principal des LGMs. Elle peut être massive, avec des taux de protéines dans l'urine supérieurs à 3,0 g/24heures. La protéinurie est principalement composée d'albumine (>60%), mais peut également contenir d'autres protéines plasmatiques.

#### **I.4.2.2. Hypoalbuminémie**

Elle correspond à une albuminémie < 30g/L, due à la fuite de l'albumine dans l'urine et d'une fonction hépatique dépassée par la perte urinaire. Le foie produit normalement 15 g de protéines par jour chez un adulte. Il semblerait que ce soit la baisse de la pression oncotique secondaire à l'hypoalbuminémie qui soit le facteur régulateur de la synthèse hépatique d'albumine et des autres protéines synthétisées par les hépatocytes<sup>54</sup>. Au cours des syndromes néphrotiques sévères, l'albuminémie peut chuter au-dessous de 10 g/l.

### **I.4.2.3. Œdème**

L'œdème, en particulier au niveau des membres inférieurs, constitue le symptôme principal observé cliniquement au cours des LGMs. Il est causé par la diminution de la pression oncotique due à l'hypoalbuminémie, ce qui entraîne une fuite de liquide des vaisseaux sanguins vers les tissus avec plusieurs mécanismes intriqués :

- un premier « overfill » conduisant à une réabsorption du sodium favorisée à la fois par la protéinurie et la protésurie<sup>55</sup> elle-même mais également par la stimulation du SRAA en réponse à l'hypovolémie induite par la baisse de la pression oncotique dans le secteur vasculaire. Le syndrome œdémateux est ainsi lié à la conjonction de la baisse de la pression oncotique et de la rétention hydrosodée, l'eau et le sodium diffusant dans le secteur interstitiel. Lorsque la rétention sodée est peu marquée, par exemple chez les sujets ayant une restriction sodée ou recevant des diurétiques, les œdèmes peuvent manquer.

- un second mécanisme « underfill » correspond à une migration du volume plasmatique vers le volume interstitiel dû à la diminution de la pression oncotique. Ce mécanisme contribue à l'œdème et associé à un état hypovolémique aboutissant à une hypotension, une tachycardie, une vasoconstriction périphérique, y compris une insuffisance rénale fonctionnelle avec oligurie.<sup>56</sup>

### **I.4.2.4. Hypertension artérielle**

Bien que l'hypertension artérielle ne soit pas un symptôme spécifique des LGMs, elle se rencontre fréquemment au cours du syndrome néphrotique de l'adulte. Elle est le plus souvent due à une activation du SRAA en réponse à l'hypovolémie efficace liée à la diminution de l'albumine sérique.

### **I.4.2.5. Hématurie**

Dans le contexte de la LGM, l'hématurie n'est pas typique et ne constitue généralement pas un symptôme principal. On peut néanmoins observer des cas d'hématurie en particulier chez les adultes.

Elle est souvent le résultat de lésions en cours de cicatrisation au niveau des glomérules. Les altérations affectant la membrane glomérulaire peuvent provoquer une perméabilité accrue, ce qui permet aux globules rouges de passer dans l'urine. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à cette perméabilité accrue, notamment la présence de lésions vasculaires sous-jacentes et l'émergence de lésions de type HSF au cours de l'évolution de la maladie.

### **I.4.3. Complications associées au syndrome néphrotique**

#### **I.4.3.1. Insuffisance rénale aiguë :**

Plusieurs publications ont signalé une incidence notable d'insuffisance rénale aiguë chez les adultes atteints de cette maladie, touchant généralement entre un cinquième et un tiers d'entre eux, même en l'absence d'antécédents ou de maladies rénales préexistantes. Les caractéristiques cliniques associées à cette condition suggèrent une prépondérance masculine, un âge supérieur à 50 ans, une importante protéinurie, une significative hypoalbuminémie, une hypertension sous-jacente, ainsi que des lésions vasculaires identifiées lors de la biopsie rénale, accompagnées de nécrose tubulaire ischémique. Dans de rares cas, une dialyse peut être nécessaire pour gérer l'insuffisance rénale aiguë. Une hypothèse suggère que la vasoconstriction induite par l'endothéline-1 au début de la protéinurie pourrait expliquer la nécrose ischémique des cellules tubulaires. Les principaux facteurs cliniques contribuant à l'insuffisance rénale aiguë comprennent l'hypovolémie due à l'utilisation de diurétiques et l'exposition à des agents néphrotoxiques. Chez les enfants, l'insuffisance rénale aiguë est rare, sauf en cas de complications intercurrentes, où les infections, les médicaments néphrotoxiques et la résistance aux stéroïdes représentent les principaux facteurs de risque. Dans tous les cas, l'objectif principal de la thérapie de soutien est de permettre une période d'attente jusqu'à ce que les glucocorticoïdes induisent la rémission de la protéinurie, ce qui, dans la plupart des cas, entraînera la résolution de l'insuffisance rénale<sup>57</sup>.

L'occurrence d'une insuffisance rénale chronique demeure rare, pourvu que la maladie demeure sensible aux stéroïdes. Les études de suivi à long terme, menées auprès de patients atteints de LGM de début pédiatrique jusqu'à l'âge adulte, révèlent que la proportion de ceux qui développent effectivement une insuffisance rénale chronique avoisine les 3 %.<sup>3</sup>

#### **I.4.3.2. Dyslipidémie**

Les patients atteints de LGM peuvent présenter une augmentation des taux de lipides dans le sang, tels que le cholestérol et les triglycérides. De nombreuses complications observées au cours du syndrome néphrotique, telles que le risque accru d'athérosclérose et de thromboembolie, peuvent être liées à ce métabolisme lipidique dysrégulé.

Les principales lipoprotéines, y compris les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL), les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et les lipoprotéines de basse densité (LDL), ainsi que le cholestérol, sont augmentées dans le plasma des patients atteints du syndrome néphrotique.

Cette accumulation de lipides se fait principalement en raison d'une élimination altérée et dans une moindre mesure, d'une augmentation de la biosynthèse.

L'élimination altérée est directement liée à une activité réduite de la lipase hépatique et de la lipase lipoprotéique (LPL) dans l'endothélium et les tissus périphériques, tels que les muscles et les tissus adipeux probablement secondaire à la diminution de pression oncotique.

Les études des dernières années ont considérablement amélioré notre compréhension de la pathogenèse moléculaire de la dyslipidémie associée au syndrome néphrotique et ont également accru notre sensibilisation aux risques associés de complications cardiovasculaires, de progression de la maladie rénale et de thrombo-embolie.<sup>58</sup>

### **I.4.3.3. Complication thrombotique**

Les patients atteints du syndrome néphrotique, même asymptomatique, présentent un état hypercoagulabilité secondaire à une multitude de facteurs. Ces facteurs comprennent les pertes urinaires d'anticoagulants endogènes, tels que l'antithrombine III, le plasminogène, la protéine C et la protéine S ainsi qu'une activation plaquettaire accrue, une hyperfibrinogénémie, l'inhibition de l'activation du plasminogène. De plus la pression oncotique plasmatique réduite favorise l'hémoconcentration dans la circulation post-glomérulaire. Ce mécanisme peut être aggravé par un traitement diurétique. Tous ces facteurs contribuent probablement à la formation de thrombus, en particulier dans la veine rénale qui n'est habituellement pas une localisation de thrombose.<sup>59</sup>

### **I.4.3.4. Anémie**

L'anémie est fréquemment observée chez les patients atteints de syndrome néphrotique persistant en raison des pertes urinaires excessives de fer, transferrine<sup>60</sup>, érythropoïétine, transcobalamine et/ou métaux. Cela entraîne une carence en substrats nécessaires à une production efficace de globules rouges, à l'origine de l'anémie. Cependant, la supplémentation en fer et en érythropoïétine seule n'est souvent pas suffisante pour corriger l'anémie, ce qui suggère d'autres mécanismes en jeu pour lesquelles la physiopathologie n'est pas encore élucidée et nécessite des recherches plus approfondies.<sup>61</sup>

### **I.4.3.5. Infections**

Les patients atteints du syndrome néphrotique, présentent un risque accru d'infections bactériennes graves, telles que la péritonite, la pneumonie, la cellulite, la méningite, et bien d'autres, ce qui en fait un important facteur de morbi-mortalité important chez ces patients.<sup>62</sup>

Plusieurs raisons expliquent cette vulnérabilité accrue aux infections.<sup>63</sup>

D'un côté, la perte urinaire de composés essentiels de l'immunité tels que les IgG conduisant à une hypogammaglobulinémie, les facteurs B et D impliqués dans la réponse de la voie alterne du complément ainsi que des facteurs d'opsonisation expliquent la sensibilité accrue aux infections à germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*).

D'un autre côté, le risque infectieux est aggravé par l'immunosuppression due aux médicaments et la vaccination incomplète chez de nombreux patients en raison du début précoce ou brutal de la maladie<sup>64</sup>.

## **I.4.4. Caractéristiques histopathologiques**

La LGM se caractérise cliniquement par un syndrome néphrotique brutal mais l'absence de lésions glomérulaires détectables en microscopie optique ou de dépôts d'immunoglobulines et/ou de compléments en immunofluorescence. La microscopie électronique révèle généralement une fusion ou un élargissement des pieds des podocytes, accompagnée de la disparition et/ou de la redistribution apicale du diaphragme de fente.<sup>65</sup>

Dans certains cas, on peut observer une hypertrophie des podocytes avec un noyau volumineux et un cytoplasme gonflé et basophile. Les cellules du tube contourné proximal peuvent contenir des gouttelettes hyalines résultant de l'abondante réabsorption tubulaire des protéines anormalement filtrées par le glomérule. L'interstitium peut être œdémateux et infiltré par quelques cellules inflammatoires, tandis que les vaisseaux sont généralement normaux.<sup>66</sup>

Le recours à la biopsie rénale est crucial chez l'adulte, pour confirmer le diagnostic et écarter des diagnostics différentiels essentiels nombreux dans cette population (diabète, amylose, HSF, GEM, autres podocytopathies...). Elle permet également d'établir un pronostic fonctionnel chez ces patients dont les comorbidités à risque néphrologiques se confondent et/ou se surajoutent souvent au tableau clinique. Il existe aussi quelques variantes de présentations histologiques pouvant parfois poser des problèmes diagnostiques. En effet il y a notamment la possibilité d'observer des dépôts mésangiaux d'immunoglobulines M en immunofluorescence associés à une réponse moins favorable à la corticothérapie<sup>67</sup>, ou une hypercellularité mésangiale, là aussi associée à un pronostic à long terme plus péjoratif.<sup>68,69</sup>

Toutefois, la biopsie rénale reste une procédure invasive comportant certains risques (essentiellement des risques hémorragiques). Dans les cas d'un syndrome néphrotique pur isolé chez l'enfant, les enjeux diagnostics sont différents (pas ou peu de comorbidités, peu de diagnostics différentiels) et il est communément admis de ne pas réaliser de biopsie. De plus, la corticosensibilité est la règle, (75 à 80 % des cas entrent en rémission complète avec la corticothérapie) et s'avère être un meilleur facteur pronostic à long terme que la biopsie rénale.<sup>3</sup>Cependant, chez les 10 à 20 % d'enfants atteints du SNI qui ne répondent pas aux corticoïdes, une biopsie rénale devient nécessaire. Dans environ 25 % de ces cas, la biopsie révèle des LGMs, tandis que dans d'autres cas, des lésions de HSF peuvent être identifiées<sup>71</sup>.

En résumé, la LGM est une entité complexe et son diagnostic précis requiert une approche multidisciplinaire, combinant les données cliniques, les résultats d'imagerie et les analyses histologiques, notamment la microscopie électronique, pour distinguer les différentes présentations de cette maladie rénale.

### **I.5. Pronostic des LGMs**

Les LGMs sont généralement associées à un bon pronostic, mais il existe des variations dans la manière dont les patients répondent au traitement et évoluent<sup>72</sup> (figure 13).

À la suite de la mise en place d'une corticothérapie adaptée, les patients peuvent présenter différentes réponses. La majorité d'entre eux connaîtront une rémission complète, caractérisée par un retour du taux de protéines dans les urines à des valeurs physiologiques (<0,3 g/24h) et une normalisation du taux d'albumine sérique.

D'autres patients peuvent connaître une rémission partielle, définie par une diminution de plus de 50 % de la protéinurie de base, mais persistante (entre 0,3 g/24h et 3 g/24h).

D'autres encore peuvent ne pas répondre favorablement au traitement, montrant une cortico-résistance, c'est-à-dire l'absence de rémission partielle ou complète après 16 semaines de corticothérapie.

Après une période de rémission, certains patients peuvent faire face à une rechute, caractérisée par une réapparition d'une protéinurie élevée et une hypoalbuminémie. En fonction des circonstances de la rechute, le patient peut être classé comme corticodépendant, si la rechute survient pendant la décroissance ou dans les 14 jours suivant l'arrêt de la corticothérapie. La rechute est dite fréquente, en cas de survenue de deux rechutes en six mois ou quatre rechutes en douze mois.

Ces différentes définitions permettent d'optimiser les thérapeutiques en fonction des profils évolutifs et d'individualiser la prise en charge des patients atteints de LGM.



Il existe aussi certains facteurs pronostiques et prédictifs qui peuvent influencer l'évolution et la réponse au traitement des LGMs :

- La quantité de protéines présentes dans l'urine. Les patients présentant une protéinurie plus élevée ont tendance à avoir un risque plus élevé de rechute de la maladie et peuvent nécessiter un traitement prolongé ou des immunosuppresseurs<sup>73</sup>.
- L'âge du patient peut également influencer le pronostic des LGMs. Les enfants atteints de LGM ont généralement un meilleur pronostic que les adultes, avec une réponse plus favorable au traitement. Les adultes plus âgés peuvent avoir un risque légèrement accru de complications rénales à long terme<sup>74</sup>.
- La présence d'hypertension artérielle chez les patients atteints de LGM peut être associée à une progression plus rapide des lésions rénales et à un risque accru de complications cardiovasculaires<sup>73</sup>.
- La réponse initiale au traitement, en particulier aux corticostéroïdes, est un indicateur pronostique. Les patients qui répondent rapidement et complètement au traitement initial ont généralement un meilleur pronostic que ceux qui ont une réponse partielle ou une résistance au traitement.<sup>73</sup>

Les caractéristiques histologiques observées lors de l'examen microscopique des échantillons de biopsie rénale peuvent fournir des informations pronostiques. Par exemple, la présence de lésions interstitielles ou de HSF concomitante peut être associée à un pronostic moins favorable.<sup>75</sup> Les lésions chroniques observées lors des biopsies ont été identifiées comme un prédicteur indépendant de la rechute et de la survie rénale et ont été corrélées à l'insuffisance rénale aiguë. Ainsi, il semble que le pronostic de la LGM soit en grande partie façonné par les lésions chroniques préexistantes, plutôt que par les lésions directement liées à la LGM. Dans la littérature, la prolifération mésangiale est également couramment associée au pronostic mais reste débattue<sup>75</sup>. De façon analogue, la présence de dépôt d'immunoglobuline M a été associée à une dépendance aux corticoïdes et à des issues rénales défavorables tant dans la population pédiatrique que dans celle adulte<sup>76</sup>.

Condition	Adults	Children
Proteinuria	Proteinuria of 300–3,400 mg per day or urinary protein to creatinine ratio <300 mg/g (or <300 mg/mmol)	Urinary protein to creatinine ratio >0.2 or proteinuria >100 mg/m <sup>2</sup> per day or ≥4 mg/m <sup>2</sup> per hour or positive urine dipstick <sup>149</sup>
Nephrotic range proteinuria	Proteinuria of ≥3.5 g per day or urinary protein to creatinine ratio ≥3,000 mg/g (or ≥300 mg/mmol) with normal serum albumin	Urinary protein to creatinine ratio ≥200 mg/mmol (2 mg/mg) in first morning void or 24-hour urine sample ≥1,000 mg/m <sup>2</sup> per day corresponding to 3+ or 4+ by urine dipstick or ≥40 mg/m <sup>2</sup> per hour
Nephrotic syndrome	Proteinuria of ≥3.5 g per day or urinary protein to creatinine ratio of ≥3,000 mg/g (or ≥300 mg/mmol) with oedema, serum albumin of <3.0 g/dl and hypercholesterolaemia	Urinary protein to creatinine ratio ≥200 mg/mmol (2 mg/mg) in first morning void or 24-hour urine sample ≥1,000 mg/m <sup>2</sup> per day corresponding to 3+ or 4+ by urine dipstick and either hypoalbuminaemia (serum albumin of <30 g/l) or oedema when serum albumin level is not available
Partial remission	Proteinuria of 0.3–3.5 g per day or urinary protein to creatinine ratio of 300–3,500 mg/g (or 30–350 mg/mmol) with >50% decrease from baseline and stable renal function	Urinary protein to creatinine ratio >20 mg/mmol but <200 mg/mmol and, if available, serum albumin ≥30 g/l
Complete remission	Proteinuria of <0.3 g per day or urinary protein to creatinine ratio of <300 mg/g (or <30 mg/mmol), stable renal function and normal serum albumin	Urinary protein to creatinine ratio ≤20 mg/mmol (0.2 mg/mg) or negative or trace dipstick on 3 or more consecutive occasions
Relapse	Proteinuria of >3.5 g per day or urinary protein to creatinine ratio of >3,500 mg/g (or >350 mg/mmol) after achievement of remission	Urinary protein to creatinine ratio of ≥200 mg/mmol (2 mg/mg) on a first morning urine sample or ≥3+ protein on urine dipstick for 3 consecutive days
Frequently relapsing nephrotic syndrome	Two or more relapses within 6 months (or >4 relapses within 12 months)	Two or more relapses within 6 months (or >4 relapses within 12 months)
Steroid-dependent nephrotic syndrome	Two or more relapses during or within 14 days of completing steroid therapy	Two consecutive relapses during corticosteroid therapy or within 14 days of ceasing therapy
Steroid-resistant nephrotic syndrome	Failure to achieve remission after 16 weeks of corticosteroid therapy	Failure to achieve remission after 4–6 weeks of corticosteroid therapy <sup>a</sup>

Figure 13 Définition des différents termes de suivi

Source : Kopp *et al.* NatRevDisPrimers 2021

## I.6. Différences entre les formes enfant/adulte

Un certain nombre de différences distinguent la LGM de début pédiatrique des formes adultes.

### I.6.1. Différences cliniques et biologiques

Cliniquement, le syndrome néphrotique pur et brutal est la caractéristique principale de la LGM chez l'enfant.

L'hématurie, l'hypertension et l'insuffisance rénale sont plus volontiers observées dans la LGM de l'adulte. Plusieurs études rétrospectives rapportent une hypertension dans 42,9 % des patients et une hématurie chez 28,9% pouvant disparaître avec la rémission de la maladie.<sup>2</sup>

L'insuffisance rénale aiguë concerne 20% à 25 % des cas adultes<sup>77,78</sup>.

Sur le plan histologique, les biopsies réalisées chez des patients présentant une IRA ont révélé une prévalence élevée d'artériosclérose (68%), de lésions tubulaires aiguës (64%), d'inflammation interstitielle (59%), ainsi qu'une légère atrophie tubulaire avec fibrose interstitielle (59%) et un œdème interstitiel (41%)<sup>79</sup>.

Des études rétrospectives ont ainsi pu identifier des facteurs cliniques et histologiques associés à l'IRA dans le SNI tels qu'un âge avancé, le sexe masculin, l'hypertension, une hypoalbuminémie profonde, une protéinurie sévère et l'artériosclérose<sup>80</sup>.

La fonction rénale demeure généralement normale à l'âge adulte tant que les patients demeurent sensibles au traitement et les complications à long terme sont principalement associées aux effets indésirables des médicaments. L'évolution vers la maladie rénale chronique reste rare à tous les âges en cas de LGM simple, mais elle devient plus fréquente chez ceux présentant une protéinurie persistante et de lésions de HSF.<sup>3</sup>

Il existe cependant un risque d'insuffisance rénale chronique voir terminale plus important dans la population adulte, s'expliquant en partie par un diagnostic généralement posé plus tardivement chez les adultes et la présence plus fréquente de comorbidités dans cette population.

### **I.6.2. Différences sur la réponse thérapeutique**

Un autre aspect de la divergence porte sur la réponse thérapeutique. La corticosensibilité des LGMs est la règle (80% quel que soit l'âge). Mais contrairement aux enfants chez qui la LGM régresse généralement quelques semaines après le début de la corticothérapie (90% de rémission après 4 semaines), les adultes répondent moins rapidement (moins de 70% en rémission après 8 semaines et 80% avec 10 à 25% nécessitant 12 à 16 semaines de traitement<sup>72</sup>) (figure 14). Dans cette population, on observe 10 à 30% de cas non répondeurs corrélés avec la présence de fibrose ou de HSF sur la biopsie rénale<sup>81</sup>.

Les patients atteints de LGM connaissent généralement des rechutes et jusqu'à 1/3 d'entre eux peuvent avoir des rechutes dites fréquentes ou devenir corticodépendants. Cela semble être particulièrement le cas pour les enfants et les adultes jeunes.

### **I.6.3. Différences étiologiques**

Enfin, la LGM est une pathologie classiquement dite idiopathique, c'est-à-dire qu'aucune cause sous-jacente spécifique n'est identifiée. Des triggers sont néanmoins possibles tels que les allergènes, les vaccinations, des viroses bénignes. Si cet aspect-là est le plus souvent respecté chez l'enfant, il en va autrement chez l'adulte où un certain nombre d'étiologies secondaires est possible :

- Les maladies systémiques telles que le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie ou le syndrome de Gougerot-Sjögren,
- Les infections virales telles que l'hépatite B, l'hépatite C, le VIH et la mononucléose infectieuse,
- Les causes néoplasiques, comme les lymphomes de Hodgkin, les thymomes et d'autres tumeurs solides,
- L'utilisation de certains médicaments tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les médicaments antiépileptiques.

Il est donc légitime et recommandé d'explorer l'éventualité d'une cause secondaire devant la survenue d'une LGM à l'âge adulte.

Ces différences questionnent sur les modalités de traitement à proposer aux patients adultes atteints de LGM. La plupart des équipes s'accordent sur le fait que les schémas thérapeutiques pédiatriques ne sont pas toujours extrapolables à la population des patients adultes qui ne présente pas les mêmes fragilités liées à l'âge, aux comorbidités, aux traitements pris au long cours, et aux éventuelles causes déclenchantes sous-jacentes

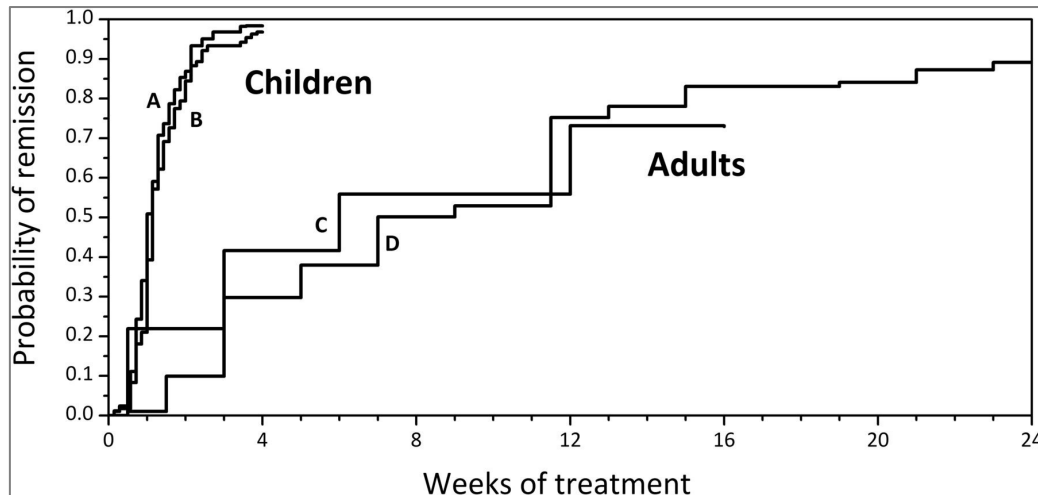


Figure 14 Évolution du taux de rémission chez l'enfant et l'adulte

Source : Vivarelli *et al.* CJASN 2017

### I.7. Approches thérapeutiques des LGMs de l'adulte

Contrairement aux enfants, les adultes atteints de LGM (particulièrement les sujets âgés) présentent des vulnérabilités différentes liées à l'âge, aux comorbidités, aux traitements au long cours et aux éventuelles causes sous-jacentes déclenchant la maladie.

Dans ce sens, il apparaît logiquement que les schémas thérapeutiques issus de protocoles pédiatriques ne peuvent pas toujours être transposés directement à la population adulte sans un risque iatrogène.

Pour autant, les complications propres du syndrome néphrotique, telles que l'hyperlipidémie, les infections, les lésions cutanées liées à l'œdème, le risque thromboembolique, l'insuffisance rénale aiguë et la détérioration de la qualité de vie, incitent la plupart du temps à recommander un traitement.

La prise en charge de cette pathologie chez l'adulte et le sujet âgé, constitue donc un réel challenge pour le clinicien, pour aboutir à une approche individualisée qui tienne compte de cette délicate balance bénéfice-risque.

### I.7.1. Traitement de première ligne : la corticothérapie

Les corticostéroïdes jouent un rôle central en tant que traitement de première intention pour la LGM chez l'adulte.

Comme chez l'enfant, la grande majorité des patients adultes sont sensibles aux corticostéroïdes (70%-80%). En revanche, la réponse semble plus lente (moins de 70 % des adultes traités achèvent une rémission après 8 semaines de traitement), 10% à 25 % des patients nécessitent une période de traitement allant de 12 à 16 semaines<sup>4</sup>. Il faut attendre 42 semaines de suivi pour que 80% des patients adultes atteignent une rémission complète<sup>81</sup>.

A noter toutefois que des études menées en Asie sur des adultes ont rapporté des réponses plus rapides et plus favorables aux stéroïdes, avec entre 80 et 90% de réponses positives dans les 8 semaines<sup>82</sup>. Ces observations suggèrent que des différences ethniques pourraient jouer un rôle dans la réponse aux stéroïdes chez les adultes atteints de LGM<sup>83</sup>.

Il a aussi été rapporté que l'obtention d'une rémission plus précoce après un traitement aux stéroïdes peut être associée à une rechute précoce chez les adultes atteints de LGM, sans qu'il y ait de corrélation entre le délai jusqu'à la rémission et le délai jusqu'à la première rechute<sup>84</sup>.

Comme les adultes nécessitent une durée de traitement aux stéroïdes en général plus longue, ils ne sont pas considérés comme résistants aux stéroïdes avant 4 mois de traitement, soit 16 semaines de traitement.

Les directives de la KDIGO recommandent actuellement l'utilisation de prednisone par voie orale dès le début de la maladie. Cette recommandation est surtout basée sur les résultats positifs des études pédiatriques. Chez l'adulte, il existe peu d'études concluantes sur l'usage des corticoïdes dans l'induction d'une rémission des syndromes néphrotiques idiopathiques. Deux petites études contrôlées ont été menées dans ce sens sans permettre de fournir de preuves significatives<sup>92</sup>. Ces résultats sont à nuancer par le fait que les doses et les schémas variaient considérablement, allant d'une moyenne de 25 mg par jour dans une étude à 125 mg un jour sur deux dans une autre. Depuis lors, aucun essai ultérieur bien conçu et de taille adéquate n'a été réalisé dans cette indication chez l'adulte.

Actuellement, le schéma d'induction recommandé en France consiste en une dose orale de prednisone de 1 mg/kg par jour (maximum de 80 mg/jour) ou de 2 mg/kg tous les deux jours (maximum de 120 mg/jour)<sup>86</sup> pendant une durée maximale de 16 semaines (ou de 4 semaines minimum si une rémission est obtenue rapidement). Cette approche est donc extrapolée à partir d'essais randomisés et contrôlés menés chez les enfants et d'études d'observation chez les adultes.

En conséquence, des recommandations claires concernant les doses à administrer ne sont pas disponibles, laissant aux cliniciens la liberté d'adapter la posologie et la gestion de la décroissance de la corticothérapie en fonction de la réponse au traitement et en tenant compte de la tolérance et de l'évolution clinique de chaque patient.

En effet, bien que les corticostéroïdes en première ligne soient efficaces et faciles à mettre en place, il est essentiel de tenir compte du risque iatrogène de cette classe thérapeutique dans une population bien plus à risque que les enfants (infections, complications métaboliques, cardiovasculaires et musculo squelettique).

À cet égard, des recherches impliquant des adultes et des enfants ont tenté difficilement de mettre en évidence les avantages d'une diminution des doses de corticoïdes. Un schéma ayant recours à des bolus de méthylprednisolone par voie intraveineuse (20 mg/kg par jour pendant 3 jours), suivie d'une réduction de la dose de stéroïdes oraux (prednisone à 0,5 mg/kg par jour), par rapport à l'utilisation exclusive de stéroïdes oraux à dose complète (prednisone à 1 mg/kg par jour) a été proposé<sup>87</sup>. Dans le cas des adultes, deux études rétrospectives récentes indiquent qu'il peut y avoir une réaction initiale plus rapide, mais cela s'accompagne d'un taux de rechute considérablement plus élevé par rapport au traitement classique<sup>88,89</sup>.

Pour les adultes, il n'existe pas d'études contrôlées sur la gestion de la prednisone après la réponse initiale et cela reste l'une des questions thérapeutiques les plus controversées. Une diminution lente de la dose expose les patients aux effets cumulatifs des corticostéroïdes, tandis qu'une diminution rapide peut augmenter le risque de rechute.

D'autres approches thérapeutiques ont été évaluées, telles que l'utilisation de corticoïdes en jours alternés<sup>90</sup>, dans l'objectif d'en limiter la toxicité, avec potentiellement moins de suppression des taux de cortisol basal et d'effets indésirables. Dans une étude<sup>90</sup>, 35 patients adultes présentant une LGM ont été mis sous prednisolone à 0,8 -1,0 mg/kg/j et ont continué le traitement pendant 4 à 6 semaines. Ensuite, la dose a été réduite à 0,5-0,6 mg/kg tous les deux jours et arrêtée après 4 semaines. Ce groupe de traitement à court terme a été comparé à une cohorte historique de 140 patients adultes atteints de LGM traités avec un schéma posologique de corticoïdes plus long. Globalement, les patients traités avec le schéma à court terme ont reçu environ la moitié de la dose cumulative de prednisolone par rapport aux patients traités avec le schéma conventionnel. Malgré une différence substantielle dans l'exposition aux corticostéroïdes, il n'y avait pas de différences claires dans les événements indésirables signalés. En revanche, ces résultats ne montraient pas de différences en termes de rémissions, de délai jusqu'à rémission et de fréquence de rechutes.

Dans cette continuité le Protocole National De Soins actualisé en septembre 2023 préconise la décroissance rapide des corticoïdes dès 2 semaines (3 semaines avant l'actualisation) après l'obtention de la rémission, en diminuant de 5 à 10 mg par semaine, sur une période de 8 semaines, pour une exposition totale à la prednisone de 24 semaines.

Outre les stratégies de diminution d'expositions aux stéroïdes, l'usage de molécules d'épargne cortisonique semble également présenter un intérêt dans cette indication. Initialement, l'utilisation des traitements alternatifs aux stéroïdes était réservée aux cas des patients présentant des rechutes fréquentes de LGM, une cortico dépendance ou une corticorésistance. En effet, les LGMs se compliquent fréquemment de rechutes chez l'adulte comme chez l'enfant (73 % ont eu au moins une rechute, 44 % en ont eu plus d'une et 28,6 % ont présenté des rechutes fréquentes). D'autres séries de LGM chez l'adulte ont rapporté que 30 à 62 % connaissent une seule rechute et jusqu'à 39 % ont des rechutes fréquentes.<sup>3</sup> Ce fort taux de rechute, associé à la volonté de limiter l'exposition forte et répétée aux corticoïdes a conduit à envisager précocement le recours à une molécule d'entretien (dès la 1<sup>ère</sup> rechute, et parfois même dès le premier épisode), a fortiori si le patient présente des limitations/contre-indications de prescriptions (syndrome métabolique sévère ou diabète déséquilibré, terrain à haut risque cardiovasculaire, ostéoporose sévère pré existante, psychose, ...). Bien que ces questionnements se posent assez systématiquement dans la LGM survenant à l'âge adulte, nous ne disposons que de peu d'études consacrées à l'évaluation de ces traitements alternatifs seuls ou en associations aux corticoïdes.

Les principales molécules d'intérêt comprennent le cyclophosphamide, la cyclosporine, le mycophénolate mofétil et le Rituximab<sup>91</sup>.

Pour les adultes présentant des contre-indications à la prednisolone, les KDIGO recommandent l'utilisation de cyclophosphamide par voie orale, d'inhibiteurs de la calcineurine (CNIs) ou de mycophénolate mofétil (MMF/MPS) lors du premier épisode de LGM. Les études sur les CNIs et le MMF ont obtenu des preuves de certitude modérée indiquant que ces médicaments, associés à une posologie réduite de corticoïdes, sont aussi efficaces que la prednisolone seule pour induire et maintenir la rémission dans la LGM, sans différence significative en termes de probabilité de rechute. Les effets indésirables sont les principaux facteurs pouvant différencier les schémas thérapeutiques, mais les études ont fourni des informations limitées à cet égard.

Habituellement, ces médicaments sont prescrits après l'obtention d'une rémission grâce aux corticostéroïdes. Les patients peuvent continuer à prendre une faible dose de corticostéroïdes en même temps que ces traitements, puis la dose de corticostéroïdes est progressivement réduite au fil du temps et finalement arrêtée.

En ce qui concerne l'usage de ces molécules dès la première rechute, les études et les recommandations internationales ne sont pas encore claires. Bien que la corticothérapie soit généralement privilégiée pour la première rechute, certains patients peuvent présenter des contre-indications relatives à ce traitement. Quant aux études sur les traitements alternatifs dès la première poussée, les données sont encore plus limitées. Dans toutes ces situations les recommandations ne sont pas tranchées et la prise en charge doit être individualisée. C'est cet empirisme basé sur l'expérience clinique du médecin qui entraîne une variabilité inter-centre marquée. La plupart du temps, le choix thérapeutique est influencé par plusieurs facteurs tels que la présence de comorbidités et les caractéristiques spécifiques (notamment la sévérité) de la maladie chez chaque patient.

En résumé, les corticoïdes demeurent la molécule de choix dans le traitement initial des LGMs chez l'adulte.

### **1.7.2. Approches thérapeutiques des cortico-dépendances ou rechuteurs fréquents**

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 impliquant les molécules citées ci-dessous.

#### **1.7.2.1. Cyclophosphamide**

Le cyclophosphamide (CYC) exerce principalement son action sur les lymphocytes en inhibant leur prolifération et leur activation. Il cible spécifiquement les cellules à division rapide, telles que les lymphocytes mais par définition, peut également affecter d'autres cellules dans l'organisme.

Des essais cliniques pédiatriques<sup>92</sup> ont montré une efficacité du CYC pour obtenir une rémission chez la majorité des patients présentant des rechutes fréquentes ou une dépendance aux stéroïdes.

Chez l'adulte, il existe des études non contrôlées<sup>2,93</sup>, montrant également une efficacité du cyclophosphamide oral à une dose de 2-2,5 mg/kg/jour pendant 12 semaines chez les patients corticodépendants ou présentant des rechutes fréquentes.

Des études observationnelles ont montré un taux de rémission prolongée pouvant atteindre 80% chez les patients dépendants des corticostéroïdes et présentant des rechutes fréquentes.

Cependant, les risques potentiels de toxicité infectieuse, hématologique (leucopénies), gonadique (infertilité) et de malignité, associés à l'utilisation répétée de ce médicament en limitent l'usage.

De ce fait, il n'est pas couramment utilisé dans les podocytopathies chez les adultes.

Le Protocole National suggère que le CYC constitue une option thérapeutique de seconde ligne, dans les LGMs corticodépendantes ou présentant des rechutes fréquentes. La durée recommandée du traitement est de 8 à 12 semaines, en association avec de faibles doses de corticoïdes ou en monothérapie chez les patients pour lesquels les corticoïdes sont contre-indiqués.

### **1.7.2.2. Inhibiteurs de la calcineurine (CNIs)**

Les CNIs sont des médicaments qui ciblent l'activité de la calcineurine, une enzyme présente dans les cellules du système immunitaire, en particulier les lymphocytes T. Leur mécanisme d'action consiste à se lier à une protéine spécifique, appelée protéine de liaison immunophiline (FKBP pour le tacrolimus et cyclophiline pour la ciclosporine), formant ainsi un complexe anticalcineurine-protéine de liaison immunophiline qui inhibe l'activité de la calcineurine.

En bloquant la calcineurine, ces médicaments empêchent la déphosphorylation du facteur de transcription nucléaire NFAT (nuclear factor of activated T-cells), nécessaire à son activation. Par conséquent, l'activation des lymphocytes T est entravée et la production de cytokines inflammatoires est réduite.

Les anticalcineurines peuvent également exercer une inhibition de la dégradation de la synaptopodine induite par la cathepsine L, ce qui est important dans le réarrangement du cytosquelette d'actine des podocytes. Cela pourrait expliquer comment les CNIs ont des effets de réduction de la protéinurie, même dans certaines formes de podocytopathies génétiques.<sup>94</sup>

Dans des études observationnelles et un essai contrôlé randomisé<sup>95</sup>, les CNIs ont été associés à une rémission chez 70% à 90% des patients atteints de syndrome néphrotique corticodépendant ou présentant des rechutes. Par ailleurs, il s'agit de molécules anciennes, avec une longue expérience d'utilisation notamment en néphrologie dans le domaine des greffes d'organes, avec un bon profil de tolérance (en particulier sur la fertilité du sujet jeune), offrant une possibilité de monitoring simple, ce qui facilite de recours à leur utilisation. Pour ces raisons, les CNIs représentent les agents de seconde intention les plus largement utilisés en situation de SNI rechuteurs ou corticodépendants. Leur sécurité d'emploi et le profil de tolérance expliquent leur utilisation privilégiée par rapport au CYC.

En particulier, le tacrolimus, un immunosuppresseur plus puissant que la ciclosporine et doté d'un profil de sécurité rénale plus favorable, comme en témoigne l'expérience en transplantation<sup>96</sup>, a affiché des résultats supérieurs à la ciclosporine en ce qui concerne l'induction de la rémission chez les enfants souffrant du syndrome néphrotique idiopathique avec lésions minimales et une dépendance aux stéroïdes ou une résistance aux stéroïdes<sup>97,98</sup>. Il a également montré son efficacité en tant que traitement de sauvetage chez les patients qui n'ont pas répondu aux autres immunosuppresseurs<sup>18,99</sup>.



Cette efficacité s'explique à la fois par son action immunosuppressive mais également par un effet stabilisateur du cytosquelette des podocytes et la réduction des niveaux de la protéine angiopoïétine-like 4, (protéine associée aux lésions des podocytes et à la pathogenèse de la protéinurie dans la LGM)<sup>100</sup>.

Au-delà de son utilisation chez les rechuteurs/corticodépendants, un essai a démontré la non-infériorité du tacrolimus associé à de faibles doses de stéroïdes versus fortes doses de stéroïdes seules pour l'induction de la rémission complète chez les adultes atteints de LGM.

En effet dans cette étude<sup>101</sup> la rémission complète dans les 8 semaines s'est produite dans 79,1% recevant du tacrolimus et des faibles doses de stéroïdes et chez 76,8% des patients recevant des fortes doses de stéroïdes. Le taux de rechute est significativement plus faible avec le traitement d'entretien au tacrolimus + stéroïdes par rapport aux stéroïdes seuls. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée en termes d'effets indésirables.

Des études ont également tenté de déterminer l'efficacité du tacrolimus en monothérapie sans recours aux stéroïdes même faiblement dosés.

Dans l'étude de Medjeral-Thomas *et al*<sup>102</sup>, les patients ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir soit du tacrolimus (0,05 mg/kg deux fois par jour, avec un objectif de concentration résiduelle de 6 à 8 ng/mL), soit de la prednisolone (1 mg/kg/jour). Douze semaines après avoir atteint une rémission complète (RC), la dose de tacrolimus a été progressivement réduite sur une période de 8 semaines avant d'être arrêtée. Dans le groupe sous prednisolone, une semaine après avoir atteint une RC, la dose de corticoïdes a été réduite de moitié pendant 4 à 6 semaines, puis progressivement réduite et arrêtée sur les 6 semaines suivantes, assurant ainsi aux patients une durée minimale de 16 semaines de prednisolone.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en terme de taux de rémission complète à 8 semaines (84 % pour le groupe prednisolone vs 68 % pour le groupe tacrolimus,  $p=0.32$ ), 16 semaines (92 % pour le groupe prednisolone vs 76 % pour le groupe tacrolimus,  $p=0.25$ ) ou 26 semaines (92 % pour le groupe prednisolone vs 88 % pour le groupe tacrolimus,  $p=0.99$ ), mais une analyse post hoc a montré qu'une proportion plus élevée de patients traités par prednisolone atteignait une rémission complète à 4 semaines (64 % vs 22 %,  $p = 0,005$ ). Les taux de rechute après avoir atteint une rémission complète était élevé dans les deux groupes (74 % vs 73 %), se produisant principalement après l'arrêt de l'immunosuppression et là aussi, sans différence significative.

Bien que ces conclusions soient basées sur une étude de petite taille (50 patients), l'utilisation exclusive du tacrolimus en tant que traitement unique pourrait être considérée comme une option thérapeutique valable pour les patients chez lesquels l'utilisation de corticoïdes est contre-indiquée. Il est toutefois important de noter que les diverses études mentionnées n'ont pas démontré de différences significatives en ce qui concerne les effets indésirables entre les groupes traités par corticoïdes et ceux traités par tacrolimus.

Les lignes directrices des KDIGO suggèrent pour cette indication une fourchette de 3 à 5 mg/kg par jour sur la base des doses utilisées dans les études.

Cependant, les études disponibles sur le tacrolimus rapportent des taux de rechutes, à l'arrêt, élevés et un traitement prolongé peut être donc nécessaire. Cette dépendance secondaire aux CNIs peut donc conduire à une exposition prolongée à ces médicaments faisant émerger les problématiques de toxicité dues à l'usage à long terme de ces molécules.

Il est bien établi via les données en transplantation d'organe, que, l'utilisation prolongée des CNIs peut entraîner un large panel d'effets indésirables. Sur le plan rénal, la néphrotoxicité des CNIs peut-être aiguë (vasoconstriction des artéioles glomérulaires, avec des risques d'insuffisance rénale aiguë dose-dépendante), mais aussi une atteinte chronique (lésions artérielles, une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire) constituant une préoccupation majeure lors de l'utilisation prolongée de ces molécules. Au niveau extra-rénal, on peut citer l'hypertension, la microangiopathie thrombotique, le tremblement, les maux de tête, l'hyperlipidémie, l'hyperkaliémie, de diabète et l'hypertrichose.

Pour toutes ces raisons et notamment le risque néphrologique à long terme, les CNIs sont généralement évitées chez les patients présentant une fonction rénale altérée, en particulier en présence de lésions tubulo-interstitielles importantes sur le plan pathologique.

Cette prudence en matière de prescription des CNIs est toutefois nuancée par les résultats de plusieurs études portant sur des patients atteints de syndrome néphrotique sans lésion fibreuse histologique et pour lesquelles l'utilisation du tacrolimus n'a pas entraîné de néphrotoxicité, se traduisant par un taux de créatinine stable après 24 semaines.<sup>103</sup>

En résumé, les CNIs ont démontré leur efficacité en induisant la rémission chez 70% à 90% des patients atteints de LGM réfractaire ou dépendante des stéroïdes. Toutefois, les taux de rechute sont considérablement élevés, ce qui peut nécessiter une prolongation du traitement. Il est même possible que certains patients développent une dépendance aux inhibiteurs de la calcineurine, voire une résistance à ces médicaments.

Selon le PNDS, le recours à une thérapie basée sur des CNIs en monothérapie ou en association est une option envisageable lorsque l'usage de corticothérapie est contre-indiqué ainsi qu'en cas de rechutes fréquentes ou de dépendance aux corticoïdes. Ils sont généralement préférés aussi comme traitement en cas de syndrome néphrotique corticorésistant.

Le traitement peut inclure soit l'utilisation de la ciclosporine à une posologie de 3 à 5 mg/kg/jour, soit celle du tacrolimus à une posologie de 0,05 à 0,1 mg/kg/jour. Ce traitement est administré en combinaison avec de faibles doses de corticoïdes (0,15 mg/kg/jour, avec une limite maximale de 15 mg/jour) et les doses sont ajustées en fonction des taux sanguins cibles (au-dessus de 150 ng/ml pour la ciclosporine et entre 4 et 7 ng/ml pour le tacrolimus).

La durée du traitement peut varier de 1 à 2 ans, avec une réduction progressive des doses. Dans les cas où le traitement est maintenu pendant plus de 2 ans, une évaluation par biopsie rénale peut être envisagée pour évaluer les lésions de toxicité induites.

### **1.7.2.3. Mycophénolate Mofétil**

Le mycophénolate mofétil (MMF) exerce son effet immunosuppresseur en inhibant sélectivement la prolifération des lymphocytes T et des cellules B en ciblant la voie de synthèse de novo des nucléotides puriques. Il s'agit là aussi d'un immunosuppresseur utilisé largement et de longue date dans diverses maladies auto immunes et en transplantation.

Le MMF, ne présente pas de néphrotoxicité ce qui lui confère un avantage certain comparativement à la ciclosporine, le tacrolimus ou le cyclophosphamide. Il est récemment apparu comme une option thérapeutique pour le traitement du syndrome néphrotique dépendant des stéroïdes ou à rechutes fréquentes chez les enfants et les adultes<sup>2,104</sup>.

Dans le cas des enfants souffrant de dépendance aux corticoïdes ou de rechutes, les données disponibles sont principalement issues d'études rétrospectives. Une seule étude clinique récente<sup>105</sup> portant sur 60 enfants considérés comme ayant des rechutes fréquentes a directement comparé l'efficacité du MMF à celle de la cyclosporine. Au cours du traitement par le MMF, des rechutes ont été observées chez 36% des patients, contre seulement 15% chez ceux traités par la cyclosporine ( $p = 0,06$ ). Pendant la première année, la période sans rechute a été significativement plus longue avec la cyclosporine par rapport au MMF ( $p < 0,05$ ), bien que cette différence n'ait pas été observée pendant la deuxième année ( $p = 0,36$ ). Il est à noter que les événements indésirables étaient comparables entre les deux groupes de traitement, à l'exception d'une diminution du débit de filtration glomérulaire et d'une anémie plus fréquente dans le groupe de la cyclosporine, ce qui suggère une plus grande néphrotoxicité. Cependant, une analyse post hoc a fourni des données montrant que le ciblage de niveaux plus élevés de l'aire sous la courbe (AUC) pourrait réduire les rechutes pendant le traitement. Les enfants présentant une exposition faible au MPA (AUC  $< 50$  mg h/ml) ont connu en moyenne 1,4 rechutes par an, contre seulement 0,27 rechutes par an chez ceux présentant une exposition élevée (AUC  $> 50$  mg h/ml ;  $p < 0,05$ ). De plus, cette étude a également suggéré moins de néphrotoxicité par rapport au traitement par CNIs.

Une méta-analyse<sup>106</sup> portant sur 790 enfants présentant une corticodépendance a révélé que le tacrolimus et la cyclosporine étaient plus efficaces pour atteindre un état de rémission et étaient associés à moins d'effets indésirables par rapport à la cyclophosphamide par voie intraveineuse ou orale, au MMF.

Malgré les données limitées sur l'utilisation du MMF chez les adultes, certaines études rétrospectives ont montré des résultats prometteurs. Par exemple, l'étude de Sandoval *et al.*<sup>107</sup> a montré que l'association de MMF avec faibles doses de stéroïdes a permis d'obtenir, chez les corticodépendants/rechuteurs, une rémission complète pour 93% des patients et une rémission maintenue pour 55% d'entre eux. Bien qu'une dépendance soit relevée avec rechute à l'arrêt du traitement, la question du maintien à plus long cours du traitement est moins problématique avec cette molécule du fait de sa faible toxicité.

Ces résultats indiquent que l'association de faibles doses de stéroïdes oraux avec du MMF peut être une alternative efficace pour les patients rechuteurs ou dépendants aux stéroïdes.

Une étude randomisée contrôlée française portant sur 116 patients adultes (MSN study)<sup>81</sup>, s'est intéressée également à l'utilisation de MMF dès le premier épisode en traitement de première ligne en association avec une réduction de la dose de prednisone comparée à la prednisone à haute dose seule. Les résultats ont montré que le MMF associé aux corticoïdes était aussi efficace que la prednisone à haute dose pour induire la rémission mais sans démontrer de supériorité à ce niveau-là, avec des taux de rechute comparables après l'arrêt du traitement. La fréquence des effets indésirables graves était similaire entre les deux groupes de traitement.

Les données de la littérature ont donc relativement bien démontré que le MMF est une option thérapeutique pour le traitement du syndrome néphrotique dépendant des corticostéroïdes, mais aussi pour maintenir une rémission prolongée et peut même être envisagé en première ligne avec faibles doses de stéroïdes chez les patients à risques nécessitant une épargne cortisonique. Comparativement aux CNIs, le MMF présente un profil d'effets secondaires plus favorable notamment lors d'une utilisation prolongée évitant une néphrotoxicité.<sup>108</sup> De façon globale, un niveau de preuve plus important est encore attendu pour placer le recours au MMF parmi le panel des possibilités thérapeutiques dans la prise en charge des LGMs.

Actuellement, les recommandations KDIGO ne recommandent l'utilisation du MMF que chez les adultes atteints de LGM qui sont intolérants aux corticostéroïdes, au cyclophosphamide et aux CNIs.

Le PNDS, recommande d'utiliser le MMF en association avec une corticothérapie à 0,5 mg/kg, en commençant par des doses initiales de 2g par jour, divisées en deux prises (avec un objectif d'AUC cible de 40 mg.h/l) en cas de rechutes fréquentes ou de dépendance aux corticoïdes, de la même manière que les CNIs. Toutefois, le MMF peut être préféré chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique avancée.

#### I.7.2.4. Rituximab

Le rituximab (RTX) est un type d'anticorps monoclonal chimérique de classe IgG1 qui agit en déplaçant les lymphocytes B par sa liaison au CD20. En plus de ses effets directs cytotoxiques, le RTX pourrait avoir un effet indirect en corrigeant les déséquilibres entre les cellules Treg et les cellules TH17, ainsi qu'entre les cellules CD4+ et les cellules CD8+ présents dans la maladie active, de manière dépendante des LB. Par ailleurs, d'autres mécanismes indépendants des lymphocytes B pourraient être responsables des effets antiprotéinuriques observés sous rituximab. En effet, il pourrait stabiliser le cytosquelette d'actine des podocytes en ciblant la sphingomyéline phosphodiesterase acide-similaire 3b (SMPDL-3b)<sup>109</sup> et prévenir l'apoptose des podocytes (figure 15).

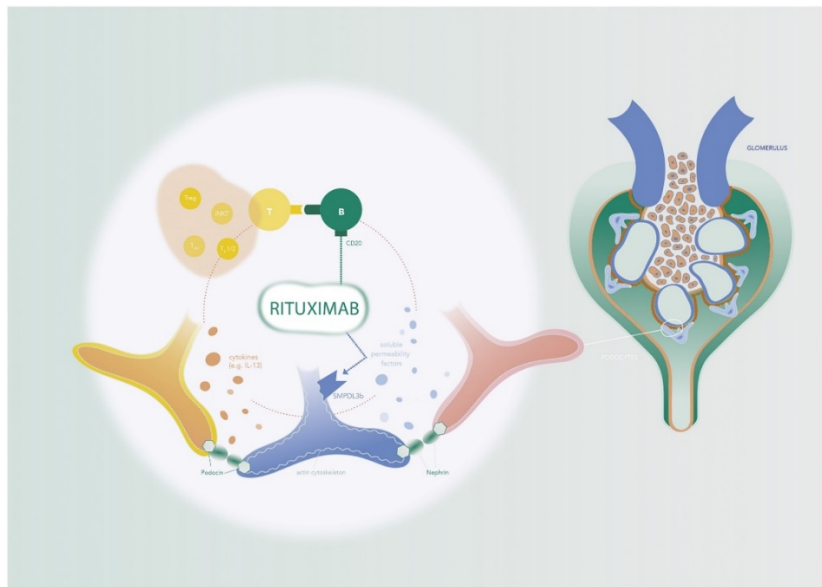


Figure 15 Mécanisme d'action du Rituximab dans la LGM

Source : Gauckler et al. Autoimmunity 2020

Actuellement, le RTX est un traitement privilégié pour les enfants souffrant du syndrome néphrotique corticodépendant ou présentant de fréquentes rechutes<sup>110</sup>. Parmi les études d'intérêt, on peut citer un essai clinique<sup>111</sup> dans lequel environ 66% des enfants traités par rituximab et ayant atteint une rémission complète, ont réussi à maintenir cette rémission pendant une durée médiane de 18 mois après chaque perfusion. Aucune augmentation significative des effets indésirables graves par rapport aux autres traitements évalués dans cette étude n'a été rapportée. Le groupe traité avec le rituximab a présenté une période médiane sans rechute significativement plus longue de 267 jours par rapport au groupe placebo, où elle était de 101 jours ( $p < 0.0001$ ).

Le RTX s'est avéré aussi efficace dans les syndromes néphrotiques de l'adulte, notamment via ses résultats très concluants en monothérapie dans une autre cause fréquente de syndrome néphrotique chez l'adulte : la glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM)<sup>112</sup>. Bien que les données d'efficacité soient plus limitées dans le cas des SNI liés aux LGMs adultes, le RTX a tout de même modifié le paysage thérapeutique de cette pathologie chez l'adulte essentiellement par extension des résultats dans la LGM pédiatrique, des séries de cas rapportées de LGMs adultes et des résultats dans la GEM.

Dans les séries rétrospectives adultes de LGMs traitées par RTX, il s'agissait de patient corticodépendant en échec d'une thérapie immunosuppressive antérieure et rechuteur. Les taux de rémissions variaient de 60 à plus de 80%, avec des rémissions prolongées sans rechutes<sup>113</sup>.

Dans la plupart des cas, il a été aussi possible de réduire ou d'arrêter progressivement les corticostéroïdes et les traitements immunosuppresseurs simultanés grâce à l'administration du rituximab. Les taux de rechute sont restés faibles et ont montré une nette réduction par rapport aux périodes précédant l'utilisation du rituximab<sup>114</sup>.

Parmi ces études, un travail rétrospectif espagnol<sup>115</sup> a étudié le RTX chez 50 adultes avec SNI difficile à traiter (dépendant des corticostéroïdes ou présentant des rechutes fréquentes). 82% des patients du groupe traité avec rituximab ont atteint une rémission complète, contre 63% dans le groupe témoin. De plus, le taux de rechute annuel a été significativement réduit après l'administration du rituximab et le recours à des immunosuppresseurs supplémentaires pour maintenir la rémission était moins fréquent dans le groupe rituximab que dans le groupe témoin.

Une autre étude rétrospective<sup>116</sup> a montré chez 41 adultes atteints de LGM et traités avec rituximab, une réponse globale chez 78% des patients. Cependant, au cours de la période de suivi (médiane de 39 mois), des rechutes sont survenues chez 56% des patients répondants. Les résultats après 12 mois pour les patients atteints de LGM et dépendants des corticostéroïdes ont été excellents, avec une rémission complète chez 100% des patients, tandis que pour les patients atteints de LGM résistant aux stéroïdes, la rémission complète n'a été maintenue que chez 38 % des patients.

Une meta-analyse a permis de synthétiser les résultats des nombreuses séries rétrospectives apparues ces dernières années. Le traitement par rituximab a entraîné une réduction significative de la protéinurie, du nombre de rechutes par an, une nette diminution des effets indésirables et une réduction de la dose de stéroïdes utilisée au cours des rechutes<sup>117</sup>.

Il est important de noter que certaines des études présentées ont des limitations significatives en raison de cohortes mixtes de patients atteints de différentes maladies rénales avec des LGM et des HSF et de définitions de réponse variables pour les patients dépendants des stéroïdes, résistants aux stéroïdes ou ayant des rechutes fréquentes. Ces facteurs peuvent limiter la comparaison des résultats entre eux.

Enfin, une étude plus récente a été menée pour évaluer l'efficacité du rituximab en traitement initial, chez des patients atteints de LGM de novo et refusant ou présentant des contre-indications à la corticothérapie avec des résultats prometteurs. Six des neuf patients ont obtenu une rémission. On peut relever dans ce travail, que de façon intéressante, le taux de CD19 circulants n'était pas complètement corrélé à la réponse clinique avec des CD19 indétectables chez les trois patients qui n'ont pas répondu, des CD19 indétectables au cours d'une rechute et à l'inverse des rémissions soutenues malgré une réplétion B<sup>118</sup>.

Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour établir une meilleure compréhension des mécanismes en jeu et ainsi déterminer la posologie et les moyens de suivis permettant de personnaliser au mieux la prise en charge de ces patients.

Bien que le profil de sécurité du RTX a bien été démontré, un certain nombre d'effets secondaires doivent être pris en compte et en particulier les réactions d'hypersensibilité immédiate. Les résultats d'une analyse regroupée de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont montré que des réactions liées à l'administration se produisaient chez environ 25% des patients lors de la première perfusion, dont moins de 1% étaient considérées comme graves<sup>119</sup>. Afin de minimiser ces risques, des modalités d'administration spécifiques (durée de perfusion) et une prémédication (paracétamol, des antihistaminiques et des corticostéroïdes) sont recommandées.

Il faut également vérifier le statut vaccinal pour le virus de l'hépatite B. En effet, des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été signalés chez des patients négatifs pour l'antigène du VHB et positifs pour l'anticorps du VHB après avoir reçu du rituximab<sup>120</sup>. Cette réactivation peut être évitée grâce à un dépistage du VHB préalable et à une prophylaxie antivirale.

Les complications infectieuses graves, telles que la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et la leuco-encéphalopathie multifocale progressive dues à la réactivation du virus JC, sont rares mais potentiellement mortelles. Elles ont été principalement décrites chez des patients atteints de troubles lymphoprolifératifs et exposés à d'autres agents immunosuppresseurs<sup>120</sup>. Cependant, étant donné que le rituximab permet souvent de réduire ou d'arrêter d'autres immunosuppresseurs dans le cas du traitement des LGMs, le véritable risque d'infections graves attribuables au rituximab reste incertain. Les complications infectieuses sont généralement observées chez des patients présentant des déficiences immunitaires préexistantes, des comorbidités importantes ou une immunosuppression intense concomitante (lymphopathies avec plusieurs lignes immunosuppressives, vascularites à ANCA, ect). Une prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole devrait être envisagée pour ces patients<sup>121</sup>.

En revanche, les taux d'infection sont faibles chez les patients atteints de SNI. Une étude prospective a évalué les effets du rituximab chez 10 enfants et 20 adultes atteints de LGM, de GEM et de HSF. Après un an de suivi, 5 infections graves ont été observées dans le sous-groupe des adultes (25 pour 100 patients-années). Au moment de l'infection, tous les patients recevaient encore un traitement immunosuppresseur concomitant<sup>113</sup>.

L'hypogammaglobulinémie et la neutropénie d'apparition tardive sont deux autres effets secondaires associés au rituximab.

Le rituximab ne semble pas associé à un risque accru de malignité<sup>33</sup>.

En conclusion, le rituximab présente des résultats prometteurs dans le traitement de la LGM résistante aux corticostéroïdes ou dépendante des stéroïdes, en réduisant les taux de rechute et l'utilisation des corticostéroïdes. Il semble en plus, présenter un bon profil de tolérance à long terme.

Dans le cadre d'un essai multicentrique français en cours, l'efficacité du rituximab sera évaluée chez des patients présentant un premier épisode de LGM, en comparant son efficacité à celle des stéroïdes pour maintenir la rémission. Cette étude permettra de mieux comprendre les avantages et les inconvénients du rituximab par rapport aux autres traitements actuellement disponibles dans cette population spécifique. (RIFIREINS) (Figure 16)

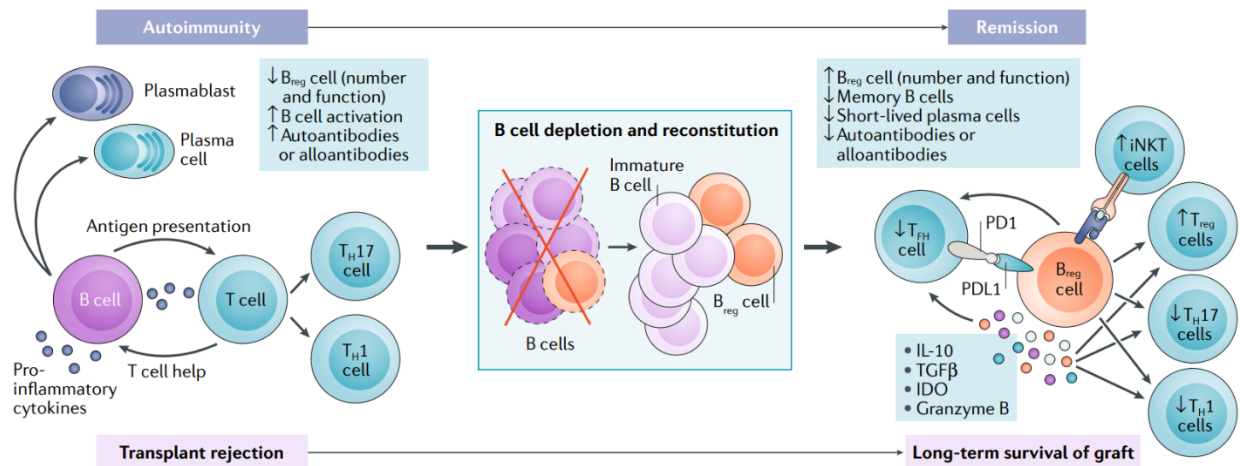


Figure 16 Mécanisme de déplétion des cellules B dans les maladies auto-immunes et les transplantations

Source : Oleinika et al. NatRevNephrology 2019

### I.7.3. Traitements symptomatiques et gestion des complications et des comorbidités

Au-delà du traitement spécifique, il est important de mettre en place des mesures supplémentaires symptomatiques, de prévention des complications et de prise en charge d'éventuels facteurs aggravants. Ces mesures comprennent les IEC/ARA2, les diurétiques, anticoagulants, hypolipémiants et un certain nombre de règles hygiéno-diététiques.

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA2)

Dans les syndromes néphrotiques idiopathiques, les IEC ou les ARA2 sont souvent prescrits en tant que thérapie de soutien. Leur efficacité a été démontrée dans un petit nombre d'études randomisées contrôlées et observationnelles.<sup>3</sup> Ces traitements restent une composante essentielle de la prise en charge des néphropathies protéinuriques de façon générale, incluant les LGMs.

La réduction de la protéinurie est d'une grande importance, car elle témoigne du contrôle de la maladie sous-jacente, de la diminution de l'hypertension glomérulaire et de la réduction des dommages aux podocytes (probablement un facteur clé dans la fibrose glomérulaire). La plupart des études indiquent que l'altération de la fonction rénale peut largement être évitée si la protéinurie est réduite à des niveaux inférieurs à 0,5 g/jour et que la progression est ralentie si elle est réduite à des niveaux inférieurs à 1-1,5 g/jour<sup>122</sup>.

Dans le syndrome néphrotique, la réduction de la protéinurie à des niveaux non néphrotiques entraîne souvent une normalisation des taux de protéines sériques (en particulier l'albumine). Cette augmentation de l'albumine sérique réduit le risque de thrombo-embolie et d'infection, soulage souvent les symptômes du patient et améliore les complications métaboliques du syndrome néphrotique, ce qui contribue à améliorer la qualité de vie des patients. De façon générale, les agents inhibiteurs du système rénine angiotensine peuvent réduire les protéinuries de 40% à 50% de manière dose-dépendante, en particulier si le patient respecte une restriction alimentaire en sel<sup>123</sup>. Il existe peu de preuve suggérant que les IEC diffèrent des ARA à cet égard. Bien que l'utilisation concomitante d'IEC ou d'ARA puisse entraîner une activité antiprotéinurique additive, l'association a été corrélée à une augmentation des événements d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie dans des essais contrôlés randomisés portant sur des sujets diabétiques.<sup>124</sup>

Il est nécessaire de faire preuve de prudence en cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) ou de situation à risque d'IRA (l'âge avancé, l'hypertension, une importante protéinurie et une hypoalbuminémie sévère). Dans ces cas, il convient de considérer une réduction temporaire de la dose ou l'arrêt du traitement si nécessaire.

- Les traitements anti-hypertenseurs :

En cas d'hypertension artérielle, toutes les classes d'antihypertenseurs peuvent être prescrites pour contrôler la pression artérielle en privilégiant systématiquement la classe des bloqueurs du SRA pour leurs propriétés néphroprotectrices.

- Les diurétiques :

Le recours aux diurétiques peut s'avérer nécessaire en cas d'inflation hydrosodée majeure, pour laquelle le régime désodé serait insuffisant. Les diurétiques de l'anse sont à prescrire en première intention, per os voir intraveineux, à dose progressive en monitorant la réponse sur le poids, la diurèse et la natriurèse. La combinaison avec un diurétique distal est possible en cas de résistance, préférentiellement le modamide ou un anti-aldostérone voir un thiazidique en surveillant de près la kaliémie et la fonction rénale.

- Les complications thrombo-emboliques :

L'incidence accrue des complications thrombotiques au cours des syndromes néphrotiques profonds incite des mesures préventives. Il s'agira de mesures générales comme éviter l'alitement prolongé, la déplétion hydrosodée brutale lors des traitements diurétiques... Le recours à un traitement anti-coagulant est préconisé pour les patients à haut risque (hypoalbuminémie profonde <20g/L, autres facteurs de risques thromboemboliques). Les héparines ou les anti-vitamine K. sont recommandés (bien qu'il n'existe pas d'étude prospective). Les NACO ne sont pour l'instant pas recommandés dans cette indication.

- La dyslipidémie secondaire :

En cas de syndrome néphrotique persistant avec une dyslipidémie secondaire, un traitement par statine doit être envisagé, en sachant que ce type de dyslipidémie répondent peu aux régimes hypocholestérolémiants. La cible thérapeutique dépendra du risque cardiovasculaire global du patient.



- Les mesures diététiques générales :

Le contrôle du poids et de la glycémie pour les patients souffrant d'obésité ou de diabète. Une perte de poids et un contrôle strict de la glycémie peuvent contribuer à prévenir la progression des lésions rénales.

L'arrêt du tabagisme est fortement recommandé.

Un régime alimentaire équilibré avec une alimentation saine et équilibrée, faible en sel et en matières grasses, peut aider à maintenir une pression artérielle optimale et réduire la protéinurie.

#### **I.7.4. Thérapies émergentes et perspectives**

##### **I.7.4.1 Adalimumab**

L'adalimumab est un médicament immunosuppresseur qui cible spécifiquement une protéine appelée facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF- $\alpha$ ). Cette protéine joue un rôle essentiel dans l'inflammation. Des niveaux élevés de cette cytokine sont associés à diverses maladies auto-immunes.

En se liant au TNF- $\alpha$ , l'adalimumab empêche cette protéine de se fixer à ses récepteurs présents à la surface de différentes cellules immunitaires. Lorsque le TNF- $\alpha$  se lie à ces récepteurs, il déclenche une série de signaux pro-inflammatoires à l'intérieur des cellules. En bloquant cette interaction, l'adalimumab inhibe la réponse inflammatoire et réduit l'activation des cellules immunitaires impliquées dans le processus inflammatoire.

En neutralisant le TNF- $\alpha$ , l'adalimumab aide également à réduire la production d'autres cytokines inflammatoires (petites protéines de signalisation) qui contribuent à la réponse auto-immune. Cela réduit davantage l'activité inflammatoire globale dans l'organisme<sup>125</sup>.

De récents travaux<sup>126</sup> de transcriptomiques ont identifiés des sous-groupes de patients atteints de LGM/HSF de mauvais pronostics pour lesquelles la voie du TNF- $\alpha$  semble recrutée. Dans ces travaux, deux biomarqueurs urinaires (TIMP1 et MCP1) ont été identifiés comme associés à l'activation de cette voie de signalisation, chez des patients porteurs de HSF/LGM.

Un essai de phase II est en cours aux Etats Unis pour évaluer l'impact de l'adalimumab sur les taux de ces biomarqueurs urinaires d'intérêt (TIMP1 et MCP1), avec l'objectif de démontrer la pertinence du blocage du TNF- $\alpha$  dans certaines formes de LGM et HSF.

##### **I.7.4.2 Abatacept**

L'abatacept agit en modulant le système immunitaire en ciblant spécifiquement les lymphocytes T activés, qui jouent un rôle essentiel dans les réponses immunitaires indésirables observées dans les maladies auto-immunes. C'est une protéine de fusion qui agit en tant que modulateur de la co-stimulation des lymphocytes T en se liant au récepteur CD80/86 exprimé sur la surface des cellules présentatrices d'antigènes, comme les cellules dendritiques. En bloquant l'interaction entre le CD80/86 et le récepteur CD28 présent sur les lymphocytes T, l'abatacept empêche l'activation complète des lymphocytes T et contribue donc à réduire la production de cytokines inflammatoires et d'autres molécules pro-inflammatoires.

Contrairement aux immunosuppresseurs plus généraux, tels que les corticostéroïdes ou les inhibiteurs de TNF, l'abatacept agit de manière plus ciblée en modulant spécifiquement la réponse immunitaire altérée observée dans les maladies auto-immunes. Cela permet de réduire le risque de suppression immunitaire excessive.

Plus spécifiquement dans le domaine des podocytopathies, l'abatacept a montré un intérêt comme molécule réductrice de la protéinurie.

Des travaux ont en effet mis en évidence qu'une expression podocytaire de B7-1 (CD80) serait associée au développement de syndromes néphrotiques<sup>127</sup>. Cette protéine est surtout exprimée par les cellules présentatrices de l'antigène et correspond à la cible antigénique des agents bloqueurs de la costimulation (Belatacept, Abatacept) en greffe rénale et dans certaines maladies auto immunes.<sup>128</sup>

Des études ont ensuite suivi pour tenter de démontrer l'effet potentiellement protecteur sur le podocyte d'un blocage du CD80, avec un objectif de réduction de la protéinurie<sup>129</sup>. Des travaux ont notamment été menés sur des cas de récurrence de HSF sur greffon, avec l'utilisation de l'abatacept comme antagoniste du CD80 podocytaire<sup>130</sup>.

Un essai clinique contrôlé et randomisé de phase II est actuellement en cours aux Etats Unis pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'abatacept dans la réduction de la protéinurie chez des patients adultes et enfants porteurs de LGM et de HSF.

#### **I.7.4.3 Anti-lymphocyte B**

De récents anticorps ciblant le CD20, tels qu'Obinutuzumab, font actuellement l'objet d'essais cliniques visant à évaluer leur efficacité et leur sécurité dans le traitement des syndromes néphrotiques idiopathiques. Leur usage a déjà été rapporté dans la littérature<sup>132</sup> en cas de SNI rechuteurs/corticodépendants avec échec ou résistance au rituximab. Un essai de phase 2 intitulé "Évaluer l'efficacité et la sécurité d'Obinutuzumab par rapport au MMF chez les participants atteints de syndrome néphrotique idiopathique à début précoce (INShore)" est en cours également<sup>133</sup>.

Le Daratumumab, un anticorps monoclonal anti-CD38, est utilisé dans le traitement du myélome multiple. La pertinence de cibler les plasmocytes à longue durée de vie dans des maladies caractérisées par une fuite de protéines dans l'urine, a été rapportée dans des cas de néphrites lupiques ou de néphropathies membrano-prolifératives<sup>134</sup>. Contrairement à ces deux affections, qui sont clairement associées à des maladies auto-immunes médiées par des auto-anticorps, le rôle des plasmocytes à longue durée de vie dans le syndrome néphrotique idiopathique n'a pas encore été pleinement exploré.

Toutefois, le daratumumab par son influence directe sur la fonction des lymphocytes T<sup>125</sup> peut présenter un intérêt dans le cas du SNI.

Un essai clinique de phase 3 est en cours et teste le daratumumab en association avec du Rituximab dans ce domaine<sup>135</sup>.

#### **I.7.4.4 Sparsentan**

Le Sparsentan, fusionne le blocage du récepteur de l'endothéline de type A (ETA) avec l'antagonisme du récepteur de l'angiotensine II de type 1 (AT1) au sein d'une seule entité moléculaire. L'étude "DUPLEX" (signifiant Dual Endothelin Receptor and Angiotensin Receptor Blocker) est une recherche clinique randomisée, multicentrique, qui a évalué sur le long terme l'efficacité antiprotéinurique, le potentiel néphroprotecteur, ainsi que le profil de sécurité du Sparsentan en comparaison avec un antagoniste du récepteur AT1 en monothérapie chez les patients atteints de HSF.<sup>136</sup>

Un essai de phase 3 est également en cours dans le cadre de LGM<sup>137</sup>.

#### **I.7.4.5 Inhibiteurs de sGLT2**

Depuis l'étude DAPA-CKD,<sup>138</sup> les inhibiteurs de SGLT2 ont pris une place considérable dans le traitement des néphropathies protéinuriques, à condition que le débit de filtration glomérulaire (DFG) soit supérieur à 25 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Bien qu'il n'existe pas encore d'études spécifiques sur les inhibiteurs de SGLT2 dans le contexte spécifique de LGM, des données sur la HSF laissent entrevoir leur potentiel pour ralentir la progression de la maladie rénale chronique dans les situations avec protéinurie persistante ou maladies rénales chroniques résiduelles.<sup>139</sup>

### **I.8. Conclusion**

La LGM de l'adulte diffère par bien des aspects de celle des enfants. Au-delà de possible mécanismes physiopathologiques différents, les enjeux de prise en charge tiennent surtout aux caractéristiques de chacune de ces populations.

Dans ce sens, chez les adultes et a fortiori les sujets âgés, il s'additionne à la gestion de la maladie elle-même, les problématiques liées aux comorbidités de ces patients et au risque d'iatrogénie qui en découle.

Cette balance délicate challenge systématiquement le clinicien confronté à cette situation.

La rareté de la pathologie chez l'adulte, les recommandations thérapeutiques encore limitées conduisant à des prises en charges inhomogènes et souvent empiriques, viennent ajouter un degré de difficulté dans la lisibilité des données de la littérature à ce sujet.

Ce sont ces constatations qui ont fait émerger l'intérêt de ce travail de thèse.

## II. Article

---

### II.1. Introduction

#### II.1.1. Généralités

La glomérulonéphrite à lésion glomérulaire minime (LGM) est une maladie glomérulaire caractérisée par une protéinurie massive survenant en l'absence de lésions inflammatoires glomérulaires ou de dépôts d'immunoglobulines<sup>140</sup>. Elle est la principale cause de syndrome néphrotique (SN) de l'enfant atteignant 70 à 90% des cas pédiatriques après l'âge de 1 an<sup>3</sup>. Chez l'adulte, ce diagnostic est beaucoup plus rare (10 à 15% des cas des SN)<sup>141142</sup>. Cette répartition liée à l'âge, explique notamment que la plupart des données épidémiologiques des essais cliniques thérapeutiques et des études pronostiques, aient plutôt concerné la population pédiatrique. De ce fait, la prise en charge proposée aux adultes a longtemps découlé en grande partie des résultats obtenus chez l'enfant. Pourtant, un certain nombre de différences ont été révélées dans diverses études rétrospectives de LGM de l'adulte<sup>3</sup>. Ainsi, il a été mis en évidence que la LGM de l'adulte, notamment après 65 ans, a une présentation clinique moins pure, souvent associée à une HTA(30% des cas) et à une IRA (25% des cas).

De plus, alors que le caractère idiopathique est la règle chez les enfants, il est observé plus souvent des formes secondaires (cancers, infections, maladies auto-immunes, causes médicamenteuses) chez les adultes<sup>143</sup>.

Bien que la corticosensibilité soit habituelle aux différents âges, le délai de réponse semble plus important chez les adultes : 90% des enfants en rémission après 4 semaines de corticothérapie, contre seulement 50% des adultes et atteignant 80% seulement après 16 semaines<sup>81</sup>.

Ces observations suggèrent une hétérogénéité de présentation clinique et de réponse aux traitements selon l'âge des patients. Ce qui amène à se questionner sur la pertinence des schémas thérapeutiques actuellement proposés aux adultes. De plus, bien que la réponse au traitement reste satisfaisante chez les adultes, ils présentent un degré de fragilité et de comorbidités considérables, les exposant à un risque élevé d'iatrogénie.

Dans ce sens, la littérature est riche de petites études rétrospectives ou de cas rapportés tentant de limiter l'exposition des patients aux corticoïdes notamment. Ces travaux nombreux mais souvent très hétérogènes, basés sur des cohortes parfois anciennes en décalage avec les pratiques actuelles, traduisent à la fois le besoin d'ajustement thérapeutique attendu mais aussi la difficulté de réalisation d'essais cliniques fiables dans cette population. Il en découle certes, différentes orientations thérapeutiques (souvent avec un niveau de preuve limité), mais la prise en charge optimale des patients âgés porteur d'une LGM n'est pas consensuelle.

### **II.1.2. Objectifs de l'étude**

Notre objectif principal était, d'analyser rétrospectivement la prise en charge thérapeutique réalisée chez les patients adultes atteints de LGM. Pour cela, nous avons établi une cohorte de patients adultes atteints de LGM.

Nous avons porté un intérêt particulier à la prise en charge des patients âgés et pour cela nous avons séparé notre cohorte en 2 groupes : les moins de 65 ans et les plus de 65 ans.

Les objectifs secondaires comprenaient :

- La description et la comparaison des caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques des patients dans ces 2 groupes d'âges,
- Leur évolution clinique en termes de rémission à 3 et 6 mois et du taux de rechute à 6 mois,
- La comparaison de ces deux groupes en termes de complications (notamment infectieuses) lors de leur prise en charge.

## **II.2. Matériel et méthode**

### **II.2.1. Conception de l'étude et sélection des patients**

Nous avons inclus dans cette étude des patients adultes ayant reçu un diagnostic de LGM prouvée par biopsie entre 2013 et 2023 et ayant été suivis au CHU de Paris-Bichat et au CHU de Limoges.

Les critères d'inclusion étaient :

- Age supérieur à 18 ans
- Syndrome néphrotique
- Histologie rénale en faveur d'une LGM avec un compte-rendu de biopsie rénale compatible avec le diagnostic de LGM (microscopie optique, immunofluorescence, microscopie électronique lorsqu'elle était disponible).  
Les critères histologiques pour la LGM comprenaient l'absence d'anomalies en microscopie optique, une immunofluorescence négative et pour les cas de microscopie électronique disponible, un effacement diffus des pieds des podocytes sans dépôt dense ou un épaissement des membranes basales glomérulaires visible.
- Un suivi d'au moins 6 mois

Les critères d'exclusion des patients étaient :

- Age inférieur à 18 ans au moment de la biopsie
- Réalisation de la biopsie ou début d'un traitement avant 2013

Les informations recueillies comprenaient les données démographiques, les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques au diagnostic, les traitements utilisés et la réponse aux traitements (taux de rémission à 3 mois et à 6 mois), la fréquence et le délai de survenue des rechutes à 6 mois, la tolérance du traitement et les complications observées, ainsi que le devenir en fin de suivi avec le recueil notamment de la dernière créatinine plasmatique disponible, l'albuminémie et la protéinurie.

## II.2.2. Définitions cliniques et biologiques

La rémission complète (RC) était définie comme une protéinurie inférieure à 0,3 g/j, un rapport protéines/créatinine dans l'urine inférieur à 0,3 g/g.

La rémission partielle (RP) était définie comme la persistance après traitement d'une protéinurie > 0.3 g/j et un taux d'albuminémie > 30g/L.

Le temps jusqu'à la rémission correspond au délai entre le début du traitement et le premier jour où la rémission est observée.

La rechute était définie par la récurrence d'une protéinurie > 3 g/j chez un patient en RC ou en RP.

Le temps jusqu'à la rechute était calculé à partir du moment où la rémission était obtenue jusqu'à l'apparition de la rechute.

La résistance aux stéroïdes (CR) était définie comme l'absence de rémission malgré au moins 16 semaines de prednisone à la dose de 1mg/Kg/jour.

La dépendance aux stéroïdes (CD) était définie comme une rechute lors de la réduction du traitement par stéroïdes ou dans les 2 semaines suivant l'arrêt des stéroïdes.

L'hématurie était définie comme la présence de plus de dix globules rouges/mm<sup>3</sup>.

L'hypertension était définie comme une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg.

La fonction rénale était évaluée par la mesure de la créatinine plasmatique et le DFG estimé selon la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). L'insuffisance rénale aiguë était définie comme une augmentation de la créatinine plasmatique avec ou sans antécédent selon les recommandations KDIGO.

Les caractéristiques histologiques étaient extraites des comptes rendus d'anatomopathologie effectués par les experts de chaque centre. Il a été recueilli ainsi :

- Le pourcentage de paires à cacheter,
- La présence de lésions vasculaires,
- Le pourcentage de fibroses interstitielles.

## II.2.3 Définition des schémas thérapeutiques

Nous avons considéré comme schéma thérapeutique classique, tous les protocoles de traitement qui comprenaient une monothérapie de corticoïdes orales à la posologie de 1 mg/kg/jour jusqu'à rémission.

Dans le groupe schéma thérapeutique non classique, nous avons regroupé tous les protocoles alternatifs comprenant des corticoïdes seuls mais réduits en dose ou en durée et les associations d'immunosuppresseurs avec le rituximab (RTX), le mycophénolate mofetil (MMF) et les anti-calcineurines (CNIs).

## **II.2.4 Analyse statistique**

Les caractéristiques des patients ont été décrites. Les variables catégorielles sont renseignées en effectif (pourcentage) et les variables continues en médianes [Q1-Q3].

Les variables catégorielles des différents groupes ont été comparées à l'aide du test Khi deux et pour les variables continues, c'est le test de Wilcoxon qui a été sélectionné.

Le seuil de significativité retenu pour ces analyses était de  $p < 0.05$ .

Le logiciel de statistique JMP version 17 (SAS Institute Inc., Cary, NC, 1989-2023) a été utilisé pour réaliser ces analyses.

## II.3. . Résultats

### II.3.1. Caractéristiques des patients

Cette étude rétrospective bi centrique (CHU Bichat et CHU Limoges) a inclus 62 patients adultes avec un diagnostic inaugural de LGM prouvée histologiquement, sur la période allant de 2013 à 2023.

La répartition de la population est schématisée dans la figure 17.

Les caractéristiques de la population de l'étude sont présentées dans le tableau 1.

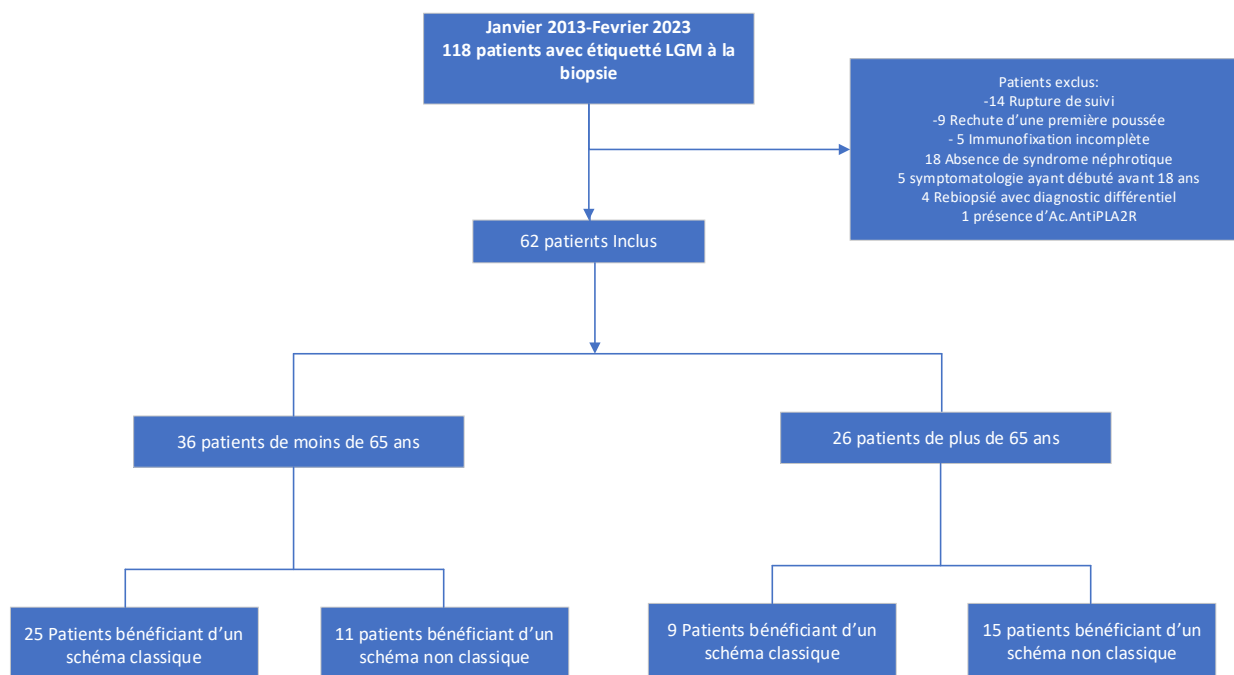


Figure 17 Flow chart de l'étude

L'âge médian au diagnostic était de 59.5 ans [48.25,71].

Le groupe des moins de 65 ans représentait 58% des patients (N=36) avec un âge médian de 45.56 ans alors que le groupe des plus de 65 ans représentant 42% de la population globale (N=26) avec un âge médian de 73.42 ans ( $p < 0,00001$ , pour l'âge).

La répartition démographique était homogène entre les 2 groupes : sexe masculin majoritaire à 60% et d'origine ethnique largement dominée par l'origine caucasienne à 70% (le reste de la population étant principalement d'origine africaine sauf un cas asiatique).

En revanche, le profil des comorbidités cardiovasculaires préexistantes différait entre les deux groupes.

Chez les plus de 65 ans, il est retrouvé significativement plus d'hypertension artérielle (73% vs 19.5%,  $p < 0.0001$ ), de dyslipidémie (50% vs 22%,  $p = 0.03$ ) et également une tendance non statistiquement significative pour le diabète (27% vs 8%,  $p = 0.07$ ) et le surpoids.



Concernant les conditions préexistantes favorisant de la glomérulonéphrite, il a été trouvé :

- 2 cas de maladie auto-immune préexistante chez les moins de 65 ans (maladie de Goujerot Sjogren).
- Un diagnostic de cancer était connu et rapporté chez 10 patients au total dont 7 cas chez les plus de 65 ans (soit 27% vs 8.3%, NS). La nature du cancer était quelque peu différente selon le groupe d'âge : essentiellement hématologique chez les patients de moins de 65 ans (avec un lymphome de Hodgkin, une leucémie myélomonocytaire chronique et un cas de carcinome neuro-endocrine) et surtout des cancers solides chez les patients de plus de 65 ans (adénocarcinome colique, mélanome, adénocarcinome de prostate, cancer du sein, cancer du poumon).

Concernant le statut du cancer, la plupart de ces cancers étaient en rémission avant le début du syndrome néphrotique, mais dans 6 cas le statut néoplasique était considéré comme actif au moment du diagnostic de LGM (chez les moins de 65 ans des hémopathies type une myélodysplasie, thrombocytémie essentielle, 2 thymomes et un cancer du sein ; chez les patients de plus de 65 ans un cas de thrombocytémie essentielle). A noter qu'aucun de ces patients n'avait reçu d'inhibiteurs de la tyrosine kinase ou d'autres médicaments associés à des formes de syndromes néphrotiques secondaires.

Tableau 1 Caractéristiques initiales de la population de l'étude

	<b>Population globale 62 (100%)</b>	<b>Moins de 65 ans 36 (58.06%)</b>	<b>Plus de 65 ans 26 (41.94%)</b>	<b>p</b>
<b>Age</b>	59.5 [48.25, 71]	50 [33, 54.5]	72 [70, 77]	<0,00001*
<b>Sexe</b>				0.8
Homme	37 (59.68%)	22 (61.11%)	15 (57.69%)	
<b>Origine</b>				0.6
Caucasienne	44 (70.97%)	25 (69.44%)	19 (73.08%)	
Africaine	17 (27.42%)	11 (30.56%)	6 (23.08%)	
Asiatique	1 (1.61%)	0 (0%)	1 (3.85%)	
<b>Facteurs de risque cardiovasculaire</b>				
Hypertension	26 (41.94%)	7 (19.44%)	19 (73.08%)	<0,00001*
Dyslipidémie	21 (33.87%)	8 (22.22%)	13 (50.00%)	<0.05*
IMC> 25	13 (20.97%)	6 (16.67%)	7 (26.92%)	0.3
Diabète	10 (16.13%)	3 (8.33%)	7 (26.92%)	0.08
<b>Oncologique</b>				
Cancer en rémission	10 (16.13%)	3 (8.33%)	7 (26.92%)	0.08
Cancer actif	6 (9.68%)	4 (11.11%)	2 (7.69%)	1
<b>Durée de suivi (Mois)</b>	48 [33, 60]	30 [12, 45]	36 [14.25, 48]	<0.05*

(L'âge et la durée du suivi sont exprimés en médiane [Q1, Q3]).

### II.3.2. Présentation clinique, biologique et histologique

La durée médiane de suivi était de 36 mois [14.25,48].

Les principales caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques au moment du diagnostic de LGM sont résumées dans le tableau 2.

Au moment du diagnostic de LGM, nous soulignons la profondeur des syndromes néphrotiques observés chez ces patients adultes, et cela dans les deux groupes d'âge, sans différence significative entre les 2 groupes avec :

- Un syndrome œdémateux quasi systématique (97% des cas)
- Un taux d'albumine <20 g/L pour >70% des patients
- Une protéinurie > 6g/g (47% des patients sont entre 6 et 10 g/g 35.5% sont à > 10 g/g contre seulement 18% des patients à <6 g/g).
- 11 cas de complications thromboemboliques soit près de 18% de la population globale.

En revanche, le groupe des plus de 65 ans se distinguaient par une sévérité plus marquée du tableau clinicobiologique au diagnostic (incluant les critères de syndrome néphrotique impur), avec de manière significative :

- Plus de cas d'hypertension artérielle (65.38% vs 30.5%, p=0.009)
- Plus d'hématurie (61.5% vs 27,8% p=0.01)
- Plus d'insuffisance rénale aigue (65.4% vs 27.8%, p=0.004) avec une médiane de créatinine plasmatique plus élevée (137.5  $\mu\text{mol/L}$  [76.25-200] vs 87.5  $\mu\text{mol/L}$  [66.75-127.5], p=0.02).

A noter qu'un seul patient avait bénéficié de séances d'hémodialyse, il appartenait au groupe des plus de 65 ans.

Sur le plan histologique, nous constatons la présence de lésions de chronicité type fibrose interstitielle chez plus d'un tiers de la population globale et des lésions vasculaires chez plus de 20% des patients. Il n'y a cependant pas de différence significative en fonction des groupes d'âges à l'exception des paires à cacheter qui sont significativement plus fréquents après 65 ans (27% vs 16 %, p=0.02).

Enfin, une positivité des FAN est démontrée dans la majorité des cas de LGM de notre étude (55%) sans association avec l'âge.

Tableau 2 Caractéristiques cliniques, biologiques et histologique au moment du diagnostic

	<b>Population globale 62 (100%)</b>	<b>Moins de 65 ans 36 (58.06%)</b>	<b>Plus de 65 ans 26 (41.94%)</b>	<b>p</b>
<b>Présentation clinique</b>				
Hypertension artérielle	28 (45.16%)	11 (30.56%)	17 (65.38%)	<0.01*
Œdèmes	60 (96.77%)	34 (94.44%)	26 (100%)	0.5
Manifestation thrombo-embolique	11 (17.74%)	6 (16.67%)	5 (19.23%)	1
<b>Présentation biologique</b>				
Créatinine plasmatique(μmol/L)	110 [73, 150]	87.5 [66.75, 127.5]	137.5 [76.25, 200]	0.02*
Insuffisance rénale aigue	27 (43.55%)	10 (27.78%)	17 (65.38%)	<0.01*
DFG estimé	70.23 [36.32, 96.93]	89.77 [54.19, 115.56]	41.7 [26.34, 75.56]	<0.01*
Groupe DFG				0.04*
Moins de 60 ml/min	30 (48.39%)	13 (36.11%)	17 (65.38%)	
Plus de 60 ml/min	32 (51.61%)	23 (63.89%)	9 (34.62%)	
Albuminémie <20 g/L	44 (70.97%)	26 (72.22%)	18 (69.23%)	1
Protéinurie				0.6
Moins de 6g/l	11 (17.74%)	6 (16.67%)	5 (19.23%)	
6 à 10 g/l	29 (46.77%)	19 (52.78%)	10 (38.46%)	
Plus de 10g/l	22 (35.48%)	11 (30.56%)	11 (42.31%)	
Hématurie	26 (41.94%)	10 (27.78%)	16 (61.54%)	0.01*
FAN > 160	34 (54.84%)	19 (52.78%)	15 (57.69%)	0.8
<b>Présentation histologique</b>				
Lésions Vasculaires	13 (20.97%)	6 (16.67%)	7 (26.92%)	0.4
Groupe Fibrose				0.1
Sans	35 (56.45%)	24 (66.67%)	11 (42.31%)	
10 à 50%	23 (37.10%)	11 (30.56%)	12 (46.15%)	
Plus de 50%	4 (6.45%)	1 (2.78%)	3 (11.54%)	
Pain à Cacheter (>20%)	12 (19.35%)	3 (8.33%)	9 (34.62%)	0.02*

### II.3.3. Étiologies

Le tableau 3 reprend les différentes causes associées au diagnostic de LGM dans la population de l'étude.

Concernant le diagnostic étiologique final, la cause idiopathique était retenue dans la très grande majorité des cas (>70% des patients, quel que soit le groupe d'âge).

Les causes secondaires rapportées comprenaient :

- l'origine néoplasique, chez 9/62 patients (14.5%), sans différence liée à l'âge. Il est à noter cependant que la nature même des cancers divergeait selon les âges avec une majorité d'hémopathies (2 thymomes, LAM, LLC, lymphome de Hodgkin, LMMC, carcinome neuro endocrine) avant 65 ans et des cancers solides (cancer du sein et cancer de prostate) après 65 ans.
- la cause toxique, très largement médicamenteuse chez 5/62 patients (AINS) pour 4 patients, JAKAVI pour 1 patient). Tous les patients étaient dans le groupe des moins de 65 ans (soit 14% du groupe <65 ans,  $p=0.06$ ),
- les maladies auto immunes (2/62 patients, tous les deux âgés de <65 ans), le post partum (2 cas sur les 14 femmes en âge de procréer soit près de 15%).

Enfin, des facteurs déclenchants classiques type vaccinations (6/62 cas) ou viroses (15/62 cas) étaient documentés, sans différence selon les groupes d'âges.

Tableau 3 Étiologies des LGMs dans la population étudiée

	<b>Population globale 62 (100%)</b>	<b>Moins de 65 ans 36 (58.06%)</b>	<b>Plus de 65 ans 26 (41.94%)</b>	<b>p</b>
Idiopathique	48 (77.42%)	26 (72.22%)	22 (84.62%)	0.4
Néoplasique	9 (14.52%)	5 (13.89%)	4 (15.38%)	1
Toxique	5 (8.06%)	5 (13.89%)	0 (0%)	0.07
Auto-Immuns	2 (3.23%)	2 (5.56%)	0 (0%)	0.5
Virose /Vaccination	15 (24.19%)	9 (25.00%)	6 (23.08%)	1
Post-Partum	2 (8.00%)	2 (14.29%)	0 (0%)	0.5

### II.3.4. Analyse du traitement reçu et de la réponse thérapeutique (rémissions et rechutes)

Le critère de jugement principal de notre étude consistait à analyser le traitement reçu par les patients de notre cohorte en fonction de l'âge.

La figure 18 montre la répartition des patients dans notre cohorte selon le groupe d'âge et le traitement reçu détaillé. Nous avons regroupé ainsi sous la dénomination de traitement « non classique » toute corticothérapie allégée (en dose ou en durée), seule ou associée à une seconde ligne d'immunosuppresseurs tels que MMF, RTX ou CNIs. Par opposition, le traitement dit « classique » était défini par une monothérapie de corticoïdes orales à pleine dose jusqu'à rémission (*cf* matériel et méthode).

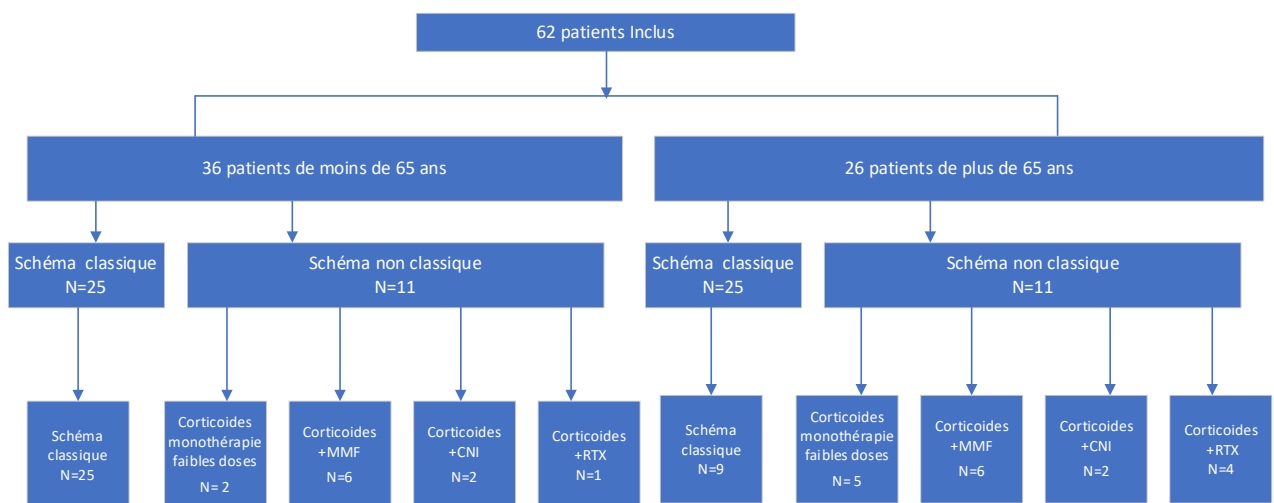


Figure 18 Répartition des patients selon le groupe d'âge et le traitement reçu

La figure 19 montre la répartition des patients en fonction du choix d'un traitement classique ou d'un traitement non classique. Nous constatons très visuellement que les patients les plus âgés sont plus facilement traités de façon non conventionnelle.

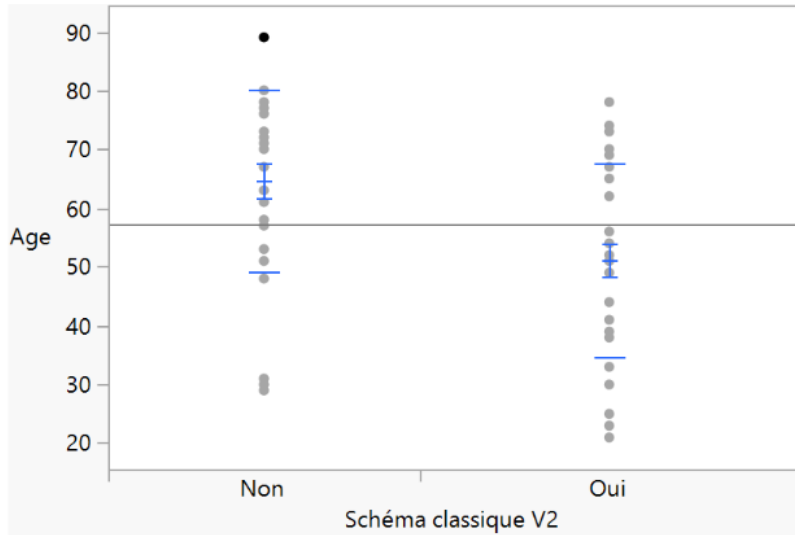


Figure 19. ANOVA représentant la répartition de la population traitée par un schéma classique

Cette répartition se confirme dans la comparaison directe de nos 2 groupes d'âges (figure 20), avec un résultat significatif en faveur d'un traitement plus fréquemment classique chez les moins de 65 ans ( $p= 0.0061$ ).

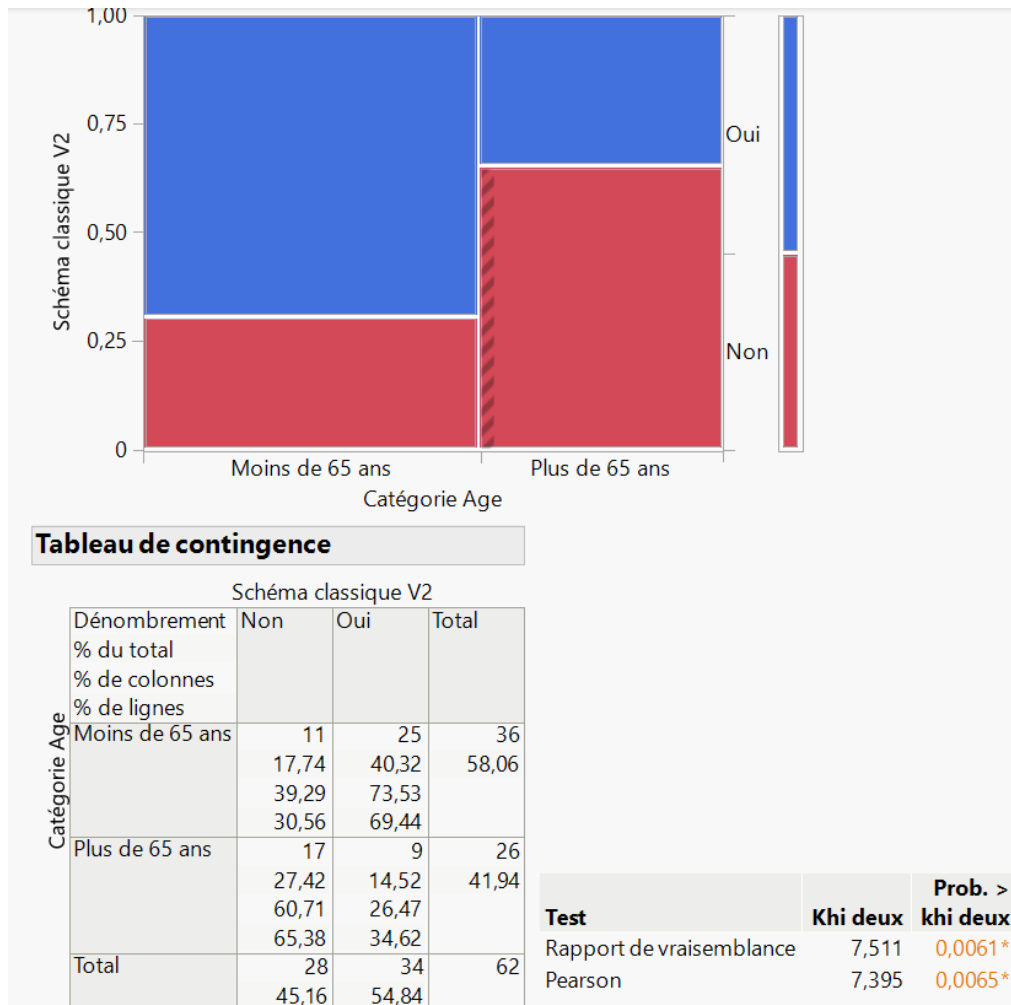


Figure 20 Analyse de contingence sur la probabilité de recevoir un schéma classique selon le groupe d'âge

### II.3.5. Analyse de la réponse thérapeutique

La rémission a été analysée à 3 mois de l'initiation du traitement (M3).

En population globale, le taux de rémission complète (RC) à M3 était de 62.9%, le taux de rémission partielle (RP) de 20.96% soit un taux de rémission globale (RC+RP) de 83.8%. A M6 la RC atteignait 66% de la population, la RP 16% des patients soit un taux de rémission globale (RC+RP) de 82.2%.

Aucune différence significative n'a été retrouvée en comparant les patients de plus et de moins de 65 ans. Il n'a pas été non plus retrouvé de différence significative en comparant les patients ayant reçus un traitement classique ou non classique. Ces résultats sont résumés dans les tableaux 5 et 6.

Concernant la survenue d'une rechute à M6, il a été dénombré 10 cas au total soit 19.23% de la population globale avec 7 cas chez les moins de 65 ans et 3 cas chez les plus de 65 ans sans différence statistiquement significative liée à l'âge. L'analyse comparative des patients ayant reçu un traitement classique ou non classique a montré qu'un traitement non classique était associé à moins de cas de rechutes à M6 (4.17% vs 32.14%,  $p= 0.0064$ ). Voir tableaux 4 et 5.

Enfin concernant le délai avant l'obtention d'une rémission, la durée médiane était de 4 semaines sans différence significative en fonction de l'âge ou du schéma thérapeutique reçu. Voir tableaux 4 et 5.

Tableau 4 Résultats sur la rémission et la rechute à M3 et M6 selon le groupe d'âge

	Moins de 65 ans	Plus de 65 ans	Population globale	$p$
Délai de Rémission (Médiane [Q1 ; Q3])	4 [3.5;8]	4 [3.5;6]	4 [3.75;7,25]	0.6
RC M3	20(55,56%)	19(73,08%)	39 (62,90%)	0.2
RC+RP M3	30(83,3%)	22(84,62%)	52(83,87%)	0.9
RC M6	23(63,89%)	18(69,23%)	41(66,13%)	0.7
RC+RP M6	30(83.33%)	21(80.77%)	51(82,26%)	0.8
Rechute M6	7(23,23%)	3(13,64%)	10(19,23%)	0.4

Tableau 5 Résultats sur la rémission et la rechutes à M3 et M6 selon le schéma classique

	Schéma classique	Schéma non classique	Population globale	$p$
Délai de Rémission (Médiane [Q1 ; Q3])	4 [2 ;6]	6 [2 ;4]	4 [3.75;7,25]	0.1
RC M3	21(61,76%)	18(64,29%)	39(62,90%)	0.8
RC+RP M3	28(82,35%)	24(85.71%)	52(83,87%)	0.7
RC M6	23(67,65%)	18(64,29%)	41(66,13%)	0.8
RC+RP M6	28(82,35%)	23(82,14%)	51(82,26%)	1
Rechute M6	9(32,14%)	1(4,17%)	10(19,23%)	<0.01*



### II.3.6. Évaluation des effets indésirables

Le tableau 6 résume les effets indésirables survenus au cours de la prise en charge des patients de la cohorte.

Tableau 6 Évènements indésirables

	<b>Population globale</b> <b>62 (100%)</b>	<b>Moins de 65 ans</b> <b>36 (58.06%)</b>	<b>Plus de 65 ans</b> <b>26 (41.94%)</b>	<b>p</b>
Complications infectieuses	35 (56.45%)	17 (47.22%)	18 (69.23%)	0.1
Infections simples	32 (51.61%)	16 (44.44%)	16 (61.54%)	0.2
Infections sévères	16 (25.81%)	5 (13.89%)	11 (42.31%)	0.02*
Décompensation psychiatrique	26 (41.94%)	13 (36.11%)	13 (50.00%)	0.3
Complications Cardio-vasculaires	13 (20.97%)	5 (13.89%)	8 (30.77%)	0.1
Déséquilibre de diabète/NODAT	26 (41,9%)	12 (33.3%)	14 (53.8%)	0,1
Ostéoporose	13 (21.31%)	6 (16.67%)	7 (28.00%)	0.3

- Évènements indésirables non infectieux :

Les complications cardio-vasculaires (comprenant syndromes coronariens et accidents vasculaires cérébraux) ont concerné 21% de la population globale, réparties pour 31% des plus de 65 ans et 14% des moins de 65 ans,  $p=0.12$ .

La survenue d'un NODAT ou du déséquilibre de diabète connu était rencontré chez 54% des moins de 65 ans contre 33% des plus de 65 ans ( $p=0,1061$ )

D'autres évènements indésirables ont été rapportés :

- Décompensation psychiatrique pour 42% de la population globale (50% >65 ans vs 36% des <65 ans,  $p=0.3$ ),
- Ostéoporose pour 21% de la population globale (28% >65 ans vs 16.7% des <65 ans,  $p=0.3$ ),
- Complication gastrique (ulcère) dans 11.5% des cas, (20% >65 ans vs 5.5% des <65 ans,  $p=0.1$ ).

Bien que pour ces derniers événements indésirables il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes, il existait tout de même une tendance avec une fréquence accrue de ces complications après 65 ans.

- Évènements indésirables infectieux :

Nous avons recueilli tous les évènements infectieux survenus au cours de la prise en charge des patients de la cohorte, en distinguant les évènements simples, des épisodes jugés sévères car nécessitant une hospitalisation.

Plus de 50% des patients ont présenté un évènement infectieux (simple ou sévère) au cours de leur prise en charge (69% chez les >65 ans vs 47% chez les <65 ans).

L'analyse de contingence réalisée sur le risque d'infections sévères selon le groupe d'âge a révélé un résultat statistiquement significatif en faveur d'un surrisque chez les plus de 65 ans (42.3% vs 19.89%,  $p=0.0116$ ). Figure 21

La comparaison de ce risque infectieux sévère selon le schéma classique n'a pas montré de résultats significatifs entre les groupes.

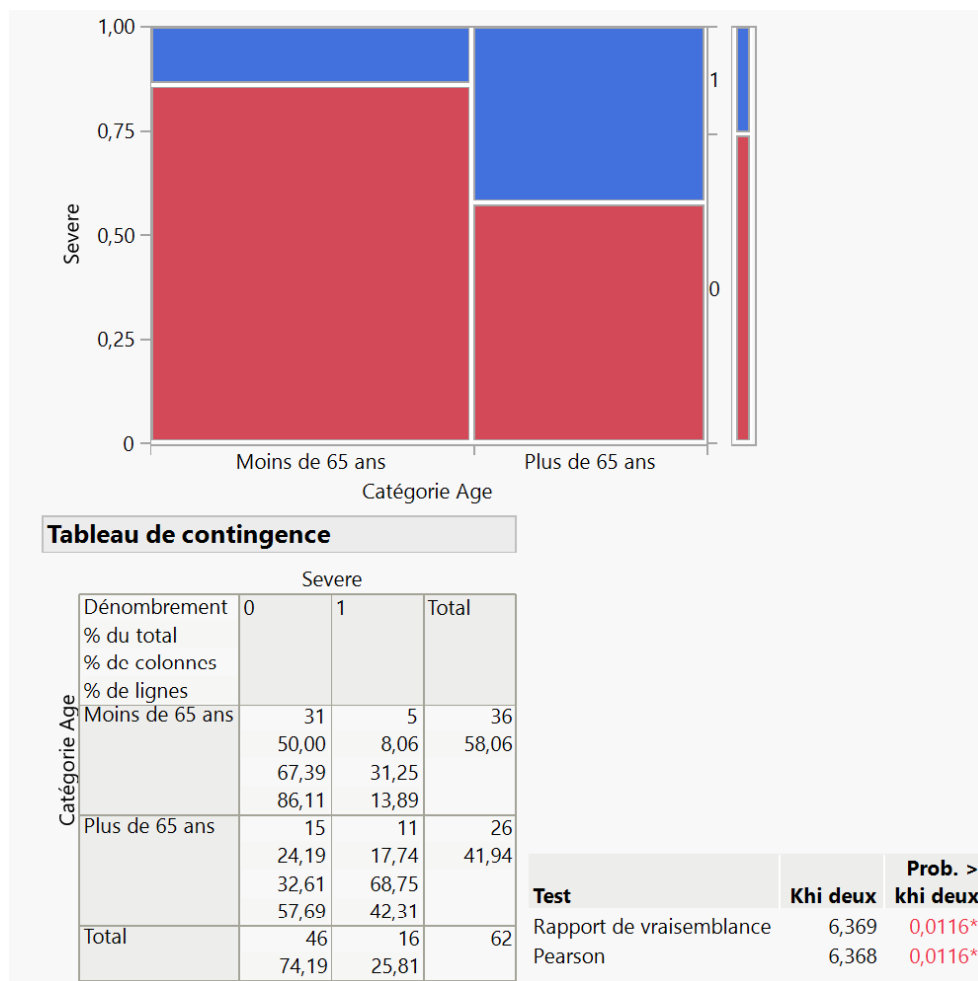


Figure 21 Analyse de contingence des infections sévères liées à l'âge

## II.4. Discussion

L'objectif principal de cette étude était de comparer, dans une cohorte de patients adultes atteints de LGM, la prise en charge thérapeutique en fonction de l'âge.

Au sein de notre cohorte, une prévalence plus élevée de comorbidités a été observée parmi les individus âgés de plus de 65 ans, notamment une prévalence statistiquement significative plus élevée d'hypertension artérielle. Lors de la première poussée de la maladie glomérulaire, les patients de plus de 65 ans présentaient une forme plus sévère de syndrome néphrotique, avec une prévalence statistiquement significative plus élevée d'hypertension artérielle, d'hématurie et d'insuffisance rénale aiguë. Il convient de noter que les sujets de plus de 65 ans recevaient statistiquement moins fréquemment un traitement conventionnel (34,62 % contre 69,46 %,  $p=0,0061$ ). De plus, les patients de plus de 65 ans présentaient statistiquement une prévalence plus élevée d'événements infectieux graves (14 % contre 42 %,  $p=0,011$ ).

- **Validité externe de la cohorte :**

Tout d'abord, les caractéristiques cliniques de notre cohorte semblent similaires à celles de la plupart des séries de LGMs adultes de la littérature.

On peut toutefois relever que l'âge médian de 59 ans dans notre population était relativement plus élevé que celui des cohortes publiées (anglaise<sup>89</sup> 36 ans, américaine<sup>83</sup> 45 ans et française<sup>115</sup> 44 ans). Le vieillissement global de la population (notamment dans notre région du limousin) peut expliquer en partie la différence d'âge observée dans cette cohorte actuelle comparée à des données historiques.

Concernant les caractéristiques du syndrome néphrotique, nos résultats sont similaires à ceux d'autres séries et une forte prévalence d'hypertension (45% des patients), d'hématurie (41% des patients) et d'insuffisance rénale (43% des patients) est retrouvée. L'information supplémentaire apportée par notre travail, est la mise en évidence d'une différence significative entre les sujets adultes jeunes et les sujets adultes âgés concernant ces critères de sévérité clinico-biologiques. Autrement dit, la sévérité de la présentation clinique de la maladie est significativement liée à l'âge. En effet, dans notre étude, les plus de 65 ans présentaient significativement plus d'HTA et d'insuffisance rénale aiguë au diagnostic. Ce résultat est logiquement à mettre en lien avec les comorbidités (notamment cardiovasculaires) préexistantes chez les plus de 65 ans, là aussi significativement plus présentes dans ce groupe d'âge. Concernant les mécanismes responsables de l'IRA dans ce contexte, ceux-ci ne sont pas encore entièrement élucidés. Les biopsies rénales réalisées lors d'IRA en contexte de syndrome néphrotique révèlent surtout des lésions tubulaires aiguës responsables d'une inflammation et d'un œdème interstitiel<sup>80</sup>.

En dehors de l'âge et des comorbidités, nous n'avons pas pu obtenir d'explications supplémentaires concernant la différence de fréquence d'insuffisance rénale aiguë observée entre nos deux groupes. En particulier sur le plan histologique, les quelques éléments dont nous disposons ne mettaient pas en lumière de différence statistique. Il faut cependant noter que nous n'avons relevé que les éléments de chronicité histologique et non les lésions aiguës de nécrose tubulaire notamment. De plus, les données de la littérature suggèrent que l'IRA associée aux LGMs est généralement réversible, ce qui s'est confirmé dans notre cohorte<sup>132</sup>.

Le taux global de réponse au traitement dans notre cohorte est de 82,26%, comprenant 66,13% de rémission complète, soit des résultats comparables aux données rapportées notamment dans la cohorte française qui comptait 80% de rémission après 24 semaines<sup>80,115</sup>, et les cohortes anglaises et américaines rapportaient 90% de rémissions 83,89 après la même période. Malgré ces similitudes, une différence notable réside dans le délai de rémission, qui est plus court, dans notre cohorte.

De façon intéressante, cette discordance, par rapport à la littérature suggère un délai de rémission plus long chez les adultes. En effet, des études antérieures ont rapporté un délai de rémission chez l'adulte allant de 7 à 13 semaines selon les séries.<sup>76,152</sup> Il reste cependant difficile de comparer le délai de rémission relativement court observé dans notre cohorte, à ceux de la littérature, puisque cette analyse est largement dépendante du traitement utilisé et que justement les patients de notre étude ont été traités de façon très hétérogène. De plus, d'autres études ont rapporté des délais de rémission relativement courts et comparables aux nôtres, notamment dans des groupes de patients français<sup>115</sup>.

Enfin une autre étude<sup>80</sup> intéressante, portant sur des patients plus âgés, a révélé que le délai de réponse variait justement en fonction de l'âge, avec une rémission plus rapide chez les patients de plus de 70 ans. Nous n'avons cependant pas retrouvé de résultats significatifs à notre niveau concernant la comparaison du délai de rémission entre les 2 groupes d'âge

Le taux de rechutes observé à 6 mois dans notre étude était faible, de 19.2% des patients, contrairement aux données rapportées où les taux variaient de 30% à 62%.<sup>153</sup> A plus long terme, d'autres études objectivaient une incidence cumulative de rechute de 25 % à M12 et de 90 % à M84<sup>80</sup>. Certaines études ont suggéré une fréquence des rechutes corrélées à l'âge avec un taux de rechutes plus important chez les jeunes comparés aux sujets plus âgés<sup>80</sup>. Nous n'avons cependant pas retrouvé cette différence entre nos deux groupes. Une explication plausible réside dans les options de traitement utilisées. Dans notre cohorte, un certain nombre de patients, et notamment les plus de 65 ans, ont reçus des traitements d'association aux stéroïdes, souvent maintenus plusieurs mois, là où la corticothérapie est interrompue au terme du protocole standard. Ces schémas thérapeutiques, plus longs pourraient prévenir la rechute au moins durant les 6 premiers mois et expliqueraient en partie le résultat significatif observé dans notre analyse en sous-groupe qui montre un taux de rechute à M6 inférieurs dans le groupe de patients traités avec un schéma non classique.

Pour finir, un aspect qui n'a pas fait l'objet d'une analyse statistique dans notre travail en raison de notre petit échantillon, concerne l'examen des causes secondaires de LGMs. On peut toutefois relever que dans le groupe des moins de 65 ans, nous avons des étiologies toxiques et hématologiques majoritaires, tandis que dans le groupe des plus de 65 ans, les cas de LGMs étaient souvent associés à des cancers solides. Enfin, la majorité de nos cas de LGMs résistantes survenaient en contexte de cancers en échecs de réponse à la chimiothérapie. Il est donc tout à fait justifié de recommander systématiquement une enquête exhaustive en cas de diagnostic de LGM *de novo* chez l'adulte, en tenant compte du panel large d'étiologies à rechercher et des possibles spécificités liées à l'âge. En outre, certaines causes secondaires doivent être systématiquement prises en charge et faire discuter les modalités du traitement à proposer.

- **Analyse du résultat principal :**

Les corticostéroïdes demeurent la thérapie privilégiée en première intention dans les recommandations nationales et internationales concernant la LGM.<sup>80,83,89,115</sup> Pour autant, notre étude a clairement établi que les patients les plus âgés étaient significativement moins souvent traités avec un schéma classique de corticoïdes, comparé aux moins de 65 ans. Autrement dit, « en vrai vie », les cliniciens sont moins enclins à appliquer les recommandations et prescrire un traitement conventionnel aux plus âgés.

Ces décisions médicales prises « dans la vrai vie », sont principalement justifiées par la crainte du risque iatrogène sur ces population fragiles. Notre étude a en effet montré qu'il s'agissait de patients avec un surrisque cardiovasculaire, et qui présentaient en effet significativement plus d'infections sévères que les patients de moins de 65 ans.

Mais cet « écart » faits aux recommandations fait place à un certain empirisme dans le choix de la prise en charge proposée à ces patients, responsable d'une grande hétérogénéité des pratiques. Il se pose donc la question des modalités d'adaptation et d'optimisation du traitement à faire chez ces patients pour leur assurer la meilleure réponse thérapeutique et le moindre risque iatrogène.

Dans notre étude, les divers schémas alternatifs utilisés ne semblent pas obtenir un moins bon taux de réponse thérapeutique par rapport à la corticothérapie standard en termes de rémission à 3 et 6 mois ainsi que sur le risque de rechute à 6 mois. Toutefois, la diversité d'utilisation de plusieurs agents de deuxième intention au sein de notre cohorte, avec des posologies et des durées variables, entrave la possibilité de réaliser des comparaisons statistiques en ce qui concerne leur efficacité précise et leur capacité à prévenir les rechutes.

Par ailleurs, l'objectif premier de ces protocoles alternatifs, qui visait à réduire le risque infectieux grave, ne semble pas être pleinement réalisé. En effet, même si le groupe des plus de 65 ans est le plus souvent traité de façon non conventionnelle (autrement dit « ajustée »), il garde un taux d'infections sévères élevé et statistiquement plus important que les moins de 65 ans. De la même manière, on ne retrouve pas de différence sur le risque infectieux en comparant dans la population globale ceux qui ont reçu un traitement classique et non classique.

Bien qu'il s'agisse d'analyses en sous-groupes, cela permet au moins de suggérer que la prise en charge des LGMs du sujet âgé nécessite d'être optimisée et homogénéisée.

Dans ce sens, la corticothérapie est un déterminant majeur dans la gestion du risque infectieux. Dans l'optique d'en limiter les effets néfastes, il est essentiel de définir dans quelle mesure elle alourdit ce risque. Il est bien établi qu'une exposition cumulative élevée aux corticoïdes peut entraîner une multitude d'effets indésirables. Une dose soigneusement ajustée et des thérapies prophylactiques peuvent atténuer certains de ces risques, mais la réduction de l'exposition aux glucocorticoïdes seule semble pour le moment être insuffisante pour prévenir les complications infectieuses.<sup>97,98</sup> Dans ce sens, de nouvelles données au cours des dernières années montrent quelques options prometteuses pour réduire au minimum, voire éviter complètement l'usage des glucocorticoïdes. Par exemple, on peut citer des protocoles publiés utilisant un traitement par monothérapie de tacrolimus<sup>98,109,154</sup>. La dernière actualisation du PNDs va également dans ce sens, avec la recommandation d'écourter la durée d'exposition aux corticoïdes chez les patients plus âgés.

Plusieurs arguments font également du rituximab une alternative de choix. Les bases physiopathologiques et son efficacité dans plusieurs podocytopathies (y compris les LGMs pédiatriques et adultes corticodépendantes), son utilisation en monothérapie validée et efficace dans d'autres syndromes néphrotiques comme les GEM auto-immunes, et enfin son profil de sécurité, sont autant d'éléments en faveur de son utilisation en première intention comme alternative aux corticoïdes.

- **Limites et forces de l'étude :**

Ce travail présente un certain nombre de limites.

Il s'agissait d'une étude rétrospective, portant sur un petit effectif. La période d'inclusion de 10 ans est étendue, entraînant des biais de recrutement et une variabilité des pratiques. Certaines données notamment histologiques ne pouvaient pas être recueillies de façon optimale. De plus, la surveillance et la gestion médicale des patients était hétérogène rendant difficile un certain nombre de comparaisons.

Il s'agissait cependant d'une cohorte relativement récente permettant d'offrir un observatoire des pratiques actuelles, basé sur des données de vie réelle, mettent en lumière les difficultés rencontrées dans la gestion des LGMs de l'adulte en particulier du sujet âgé.

## Conclusion

---

Le traitement optimal des LGMs chez les adultes reste un défi pour le clinicien qui y est confronté.

Notre étude a révélé l'important décalage qui existait entre les recommandations actuelles et les prises en charges appliquées en pratique, notamment chez le sujet âgé.

Cette constatation tient au manque d'études spécifiques tenant compte des particularités de cette population en termes de fragilité et de risque infectieux.

Il est donc nécessaire de bien décrire cette population sur ses caractéristiques constitutives et sur les particularités de la pathologie elle-même lorsqu'elle se déclare à cet âge (causes secondaires, profils évolutifs...)

Des protocoles adaptés, ciblant notamment une minimisation des corticoïdes en ayant recours à des molécules prometteuses dans cette indication sont en cours.

## Références bibliographiques

---

- 1 Maas RJ, Deegens JK, Smeets B, Moeller MJ, Wetzels JF. Minimal change disease and idiopathic FSGS: manifestations of the same disease. *Nat Rev Nephrol* 2016; **12**: 768–76.
- 2 Waldman M, Crew RJ, Valeri A, *et al.* Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**: 445–53.
- 3 Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017; **12**: 332.
- 4 Kopp JB, Anders H-J, Susztak K, *et al.* Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers* 2020; **6**: 68.
- 5 Shabaka A, Tato Ribera A, Fernández-Juárez G. Focal Segmental Glomerulosclerosis: State-of-the-Art and Clinical Perspective. *Nephron* 2020; **144**: 413–27.
- 6 Benzing T. MOLECULAR DESIGN OF THE KIDNEY FILTRATION BARRIER. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2020; **131**: 125–39.
- 7 Kriz W, Endlich K. Podocytes and disease: introduction. *Semin Nephrol* 2012; **32**: 305–6.
- 8 Butt L, Unnersjö-Jess D, Höhne M, *et al.* A molecular mechanism explaining albuminuria in kidney disease. *Nat Metab* 2020; **2**: 461–74.
- 9 Friedrich C, Endlich N, Kriz W, Endlich K. Podocytes are sensitive to fluid shear stress in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; **291**: F856-865.
- 10 Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML, *et al.* Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 322–32.
- 11 Naylor RW, Morais MRPT, Lennon R. Complexities of the glomerular basement membrane. *Nat Rev Nephrol* 2021; **17**: 112–27.
- 12 Landini S, Mazzinghi B, Becherucci F, *et al.* Reverse Phenotyping after Whole-Exome Sequencing in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; **15**: 89–100.
- 13 Mahtal N, Lenoir O, Tinel C, Anglicheau D, Tharaux P-L. MicroRNAs in kidney injury and disease. *Nat Rev Nephrol* 2022; **18**: 643–62.
- 14 Ramanathan ASK, Senguttuvan P, Chinniah R, *et al.* Association of HLA-DR/DQ alleles and haplotypes with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2016; **21**: 745–52.
- 15 Chandra P, Kopp JB. Viruses and collapsing glomerulopathy: a brief critical review. *Clin Kidney J* 2013; **6**: 1–5.
- 16 Vincenti F, Angeletti A, Ghiggeri GM. State of the art in childhood nephrotic syndrome: concrete discoveries and unmet needs. *Front Immunol* 2023; **14**: 1167741.
- 17 Zhang Y, Zhou Y, Cui W, *et al.* Characterization and diagnostic value of the gut microbial composition in patients with minimal change disease. *Front Physiol* 2022; **13**: 1070569.
- 18 Lu J, Xu Z, Xu W, *et al.* Efficacy and safety of tacrolimus versus corticosteroid as initial monotherapy in adult-onset minimal change disease: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2022; **54**: 2205–13.
- 19 Hackl A, Zed SEDA, Diefenhardt P, Binz-Lotter J, Ehren R, Weber LT. The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome. *Mol Cell Pediatr* 2021; **8**: 18.



- 20 Tan L, An Y, Yang Q, *et al.* A novel FOXP3 mutation in a Chinese child with IPEX-associated membranous nephropathy. *Mol Genet Genomic Med* 2022; **10**: e1945.
- 21 Kanai T, Shiraishi H, Yamagata T, *et al.* Th2 cells predominate in idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2010; **14**: 578–83.
- 22 Kaneko K, Tsuji S, Kimata T, Kitao T, Yamanouchi S, Kato S. Pathogenesis of childhood idiopathic nephrotic syndrome: a paradigm shift from T-cells to podocytes. *World J Pediatr* 2015; **11**: 21–8.
- 23 Al Rushood M, Al-Eisa AA, Haider MZ. Interleukin-4 and Interleukin-13 Gene Polymorphisms in Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2020; **8**: 591349.
- 24 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; **183**: 166–74.
- 25 Benz K, Büttner M, Dittrich K, Campean V, Dötsch J, Amann K. Characterisation of renal immune cell infiltrates in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; **25**: 1291–8.
- 26 Chen P, Chen Y, Jiang M, *et al.* Usefulness of the cytokines expression of Th1/Th2/Th17 and urinary CD80 excretion in adult-onset minimal change disease. *PeerJ* 2020; **8**: e9854.
- 27 Deng Y, Ou Y-Y, Mo C-J, Huang L, Qin X, Li S. Peripheral blood lymphocyte subsets in children with nephrotic syndrome: a retrospective analysis. *BMC Nephrol* 2023; **24**: 7.
- 28 El Ouafi Z, Mugnier C, Jeannet R, *et al.* Efficacy of rituximab in thymoma associated minimal change disease: case report. *BMC Nephrol* 2021; **22**: 303.
- 29 Zhai S, Sun B, Zhang Y, Zhao L, Zhang L. IL-17 aggravates renal injury by promoting podocyte injury in children with primary nephrotic syndrome. *Exp Ther Med* 2020; **20**: 409–17.
- 30 Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev* 2014; **13**: 668–77.
- 31 Cunard R, Kelly CJ. T Cells and Minimal Change Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002; **13**: 1409.
- 32 Koulova L, Alexandrescu D, Dutcher JP, O'Boyle KP, Eapen S, Wiernik PH. Rituximab for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): report of three cases. *Am J Hematol* 2005; **78**: 49–54.
- 33 Gauckler P, Shin JI, Alberici F, *et al.* Rituximab in adult minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis - What is known and what is still unknown? *Autoimmun Rev* 2020; **19**: 102671.
- 34 Colucci M, Oniszczuk J, Vivarelli M, Audard V. B-Cell Dysregulation in Idiopathic Nephrotic Syndrome: What We Know and What We Need to Discover. *Front Immunol* 2022; **13**: 823204.
- 35 Yang C-W, Chen F-Y, Chang F-P, *et al.* IgM mesangial deposition as a risk factor for relapses of adult-onset minimal change disease. *BMC Nephrol* 2021; **22**: 25.

- 36 Dantal J, Godfrin Y, Koll R, *et al.* Antihuman immunoglobulin affinity immunoadsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; **9**: 1709–15.
- 37 Jamin A, Berthelot L, Couderc A, *et al.* Autoantibodies against podocytic UCHL1 are associated with idiopathic nephrotic syndrome relapses and induce proteinuria in mice. *Journal of Autoimmunity* 2018; **89**: 149–61.
- 38 Watts AJB, Keller KH, Lerner G, *et al.* Discovery of Autoantibodies Targeting Nephrin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology. *J Am Soc Nephrol* 2022; **33**: 238–52.
- 39 Chebotareva N, Cao V, Vinogradov A, *et al.* Preliminary study of anti-CD40 and ubiquitin proteasome antibodies in primary podocytopathies. *Front Med (Lausanne)* 2023; **10**: 1189017.
- 40 Chambers ET, Gbadegesin RA. Aberrant IgM on T cells: biomarker or pathogenic factor in childhood nephrotic syndrome? *Kidney Int* 2019; **96**: 818–20.
- 41 Colucci M, Carsetti R, Rosado MM, *et al.* Atypical IgM on T cells predict relapse and steroid dependence in idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2019; **96**: 971–82.
- 42 Johansson-Lindbom B, Ingvarsson S, Borrebaeck CAK. Germinal centers regulate human Th2 development. *J Immunol* 2003; **171**: 1657–66.
- 43 Araya CE, Wasserfall CH, Brusko TM, *et al.* A case of unfulfilled expectations. Cytokines in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; **21**: 603–10.
- 44 Lee JM, Ko Y, Lee CH, *et al.* The Effect of Interleukin-4 and Dexamethasone on RNA-Seq-Based Transcriptomic Profiling of Human Podocytes: A Potential Role in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Clin Med* 2021; **10**: 496.
- 45 Srivastava T, Joshi T, Heruth DP, *et al.* A mouse model of prenatal exposure to Interleukin-6 to study the developmental origin of health and disease. *Sci Rep* 2021; **11**: 13260.
- 46 Shen P, Fillatreau S. Antibody-independent functions of B cells: a focus on cytokines. *Nat Rev Immunol* 2015; **15**: 441–51.
- 47 Kanno Y. The uPA/uPAR System Orchestrates the Inflammatory Response, Vascular Homeostasis, and Immune System in Fibrosis Progression. *Int J Mol Sci* 2023; **24**: 1796.
- 48 Chebotareva N, Vinogradov A, Cao V, *et al.* Serum levels of plasminogen activator urokinase receptor and cardiotrophin-like cytokine factor 1 in patients with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2022; **97**: 103–10.
- 49 Hayward S, Parmesar K, Saleem MA. What is circulating factor disease and how is it currently explained? *Pediatr Nephrol* 2023; published online March 23. DOI:10.1007/s00467-023-05928-8.
- 50 Chebotareva NV, Vinogradov A, Brzhozovskiy AG, *et al.* Potential Urine Proteomic Biomarkers for Focal Segmental Glomerulosclerosis and Minimal Change Disease. *Int J Mol Sci* 2022; **23**: 12607.
- 51 Chebotareva N, Cao V, Vinogradov A, *et al.* Preliminary study of anti-CD40 and ubiquitin proteasome antibodies in primary podocytopathies. *Front Med (Lausanne)* 2023; **10**: 1189017.

- 52 Chugh SS, Clement LC, Macé C. New insights into human minimal change disease: lessons from animal models. *Am J Kidney Dis* 2012; **59**: 284–92.
- 53 Trachtman H. Biomarkers of therapeutic response in primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; **28**: 159.
- 54 Moshage HJ, Janssen JA, Franssen JH, Hafkenscheid JC, Yap SH. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest* 1987; **79**: 1635–41.
- 55 Hinrichs GR, Jensen BL, Svenningsen P. Mechanisms of sodium retention in nephrotic syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020; **29**: 207–12.
- 56 Bockenbauer D. Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatr Nephrol* 2013; **28**: 1153–6.
- 57 Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. *Kidney Int* 2018; **94**: 861–9.
- 58 Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2018; **14**: 57–70.
- 59 Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006; **118**: 397–407.
- 60 Cavill I. Iron and erythropoietin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17 Suppl 5**: 19–23.
- 61 Iorember F, Aviles D. Anemia in nephrotic syndrome: approach to evaluation and treatment. *Pediatr Nephrol* 2017; **32**: 1323–30.
- 62 Alwadhani RK, Mathew JL, Rath B. Clinical profile of children with nephrotic syndrome not on glucocorticoid therapy, but presenting with infection. *J Paediatr Child Health* 2004; **40**: 28–32.
- 63 Kalra S, Daryani H, Saxena A, Bhandari S, Sharma S. Infectious complications in children with nephrotic syndrome: Can they be prevented? *Med J Armed Forces India* 2022; **78**: 170–4.
- 64 Anderson DC, York TL, Rose G, Smith CW. Assessment of serum factor B, serum opsonins, granulocyte chemotaxis, and infection in nephrotic syndrome of children. *J Infect Dis* 1979; **140**: 1–11.
- 65 Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, *et al.* Clinical Utility of Genetic Testing in Children and Adults with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011; **6**: 1139.
- 66 Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1981; **20**: 765–71.
- 67 Yang C-W, Chen F-Y, Chang F-P, *et al.* IgM mesangial deposition as a risk factor for relapses of adult-onset minimal change disease. *BMC Nephrol* 2021; **22**: 25.
- 68 Griveas I, Stavianoudakis G, Karanikas E, Gogos K, Nakopoulou L. The role of pure diffuse mesangial hypercellularity in patients with proteinuria. *Ren Fail* 2009; **31**: 192–5.

- 69 Alexopoulos E, Papagianni A, Stangou M, Pantzaki A, Papadimitriou M. Adult-onset idiopathic nephrotic syndrome associated with pure diffuse mesangial hypercellularity. *Nephrol Dial Transplant* 2000; **15**: 981–7.
- 70 Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; **12**: 332–45.
- 71 Hama T, Nakanishi K, Shima Y, *et al*. Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2012; **27**: 3186–90.
- 72 Rovin BH, Adler SG, Barratt J, *et al*. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International* 2021; **100**: S1–276.
- 73 Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, *et al*. Predictors of early remission of proteinuria in adult patients with minimal change disease: a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2022; **12**: 9782.
- 74 Colliou E, Karras A, Boffa J-J, *et al*. Outcomes of Older Patients ( $\geq 60$  years) with New-Onset Idiopathic Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Regimen: A Multicentre Study of 116 Patients. *J Clin Med* 2019; **8**: 298.
- 75 Zee J, Liu Q, Smith AR, *et al*. Kidney Biopsy Features Most Predictive of Clinical Outcomes in the Spectrum of Minimal Change Disease and Focal Segmental Glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2022; **33**: 1411–26.
- 76 Yang C-W, Chen F-Y, Chang F-P, *et al*. IgM mesangial deposition as a risk factor for relapses of adult-onset minimal change disease. *BMC Nephrol* 2021; **22**: 25.
- 77 Azukaitis K, Palmer SC, Strippoli GF, Hodson EM. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; **3**: CD001537.
- 78 Ahn W, Bombback AS. Approach to Diagnosis and Management of Primary Glomerular Diseases Due to Podocytopathies in Adults: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020; **75**: 955–64.
- 79 Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. *Kidney Int* 2018; **94**: 861–9.
- 80 Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; **11**: 2192–201.
- 81 Rémy P, Audard V, Natella PA, *et al*. An open-label randomized controlled trial of low-dose corticosteroid plus enteric-coated mycophenolate sodium versus standard corticosteroid treatment for minimal change nephrotic syndrome in adults (MSN Study). *Kidney International* 2018; **94**: 1217–26.
- 82 Fenton A, Smith SW, Hewins P. Adult minimal-change disease: observational data from a UK centre on patient characteristics, therapies, and outcomes. *BMC Nephrol* 2018; **19**: 207.
- 83 Szeto C-C, Lai FM-M, Chow K-M, *et al*. Long-term outcome of biopsy-proven minimal change nephropathy in Chinese adults. *Am J Kidney Dis* 2015; **65**: 710–8.
- 84 Azukaitis K, Palmer SC, Strippoli GF, Hodson EM. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; **3**: CD001537.

- 85 Black DAK, Rose G, Brewer DB. Controlled Trial of Prednisone in Adult Patients with the Nephrotic Syndrome. *Br Med J* 1970; **3**: 421–6.
- 86 Hogan J, Radhakrishnan J. The Treatment of Minimal Change Disease in Adults. *Journal of the American Society of Nephrology* 2013; **24**: 702.
- 87 Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, *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; **291**: 1305–8.
- 88 Fukudome K, Fujimoto S, Sato Y, Kitamura K. Comparison of the effects of intravenous methylprednisolone pulse versus oral prednisolone therapies on the first attack of minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrology (Carlton)* 2012; **17**: 263–8.
- 89 Shinzawa M, Yamamoto R, Nagasawa Y, *et al.* Comparison of methylprednisolone plus prednisolone with prednisolone alone as initial treatment in adult-onset minimal change disease: a retrospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; **9**: 1040–8.
- 90 Ozeki T, Katsuno T, Hayashi H, *et al.* Short-Term Steroid Regimen for Adult Steroid-Sensitive Minimal Change Disease. *Am J Nephrol* 2019; **49**: 54–63.
- 91 Koirala A, Jefferson JA. Steroid Minimization in Adults with Minimal Change Disease. *Glomerular Dis* 2021; **1**: 237–49.
- 92 Haddad M, Kale A, Butani L. Intravenous cyclophosphamide induces remission in children with difficult to treat steroid resistant nephrotic syndrome from minimal change disease. *BMC Nephrol* 2021; **22**: 395.
- 93 Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, *et al.* Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; **8**: 1326–32.
- 94 Lane BM, Gbadegesin RA. The case for treatment of monogenic SRNS with calcineurin inhibitors. *Kidney Int* 2023; **103**: 839–41.
- 95 Meyrier A, Condamin MC, Broneer D. Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A: minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. Collaborative Group of the French Society of Nephrology. *Clin Nephrol* 1991; **35 Suppl 1**: S37-42.
- 96 Jardine AG. Assessing the relative risk of cardiovascular disease among renal transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine. *Transpl Int* 2005; **18**: 379–84.
- 97 Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and Safety of Tacrolimus Versus Cyclosporine in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases* 2009; **53**: 760–9.
- 98 Prasad N, Manjunath R, Rangaswamy D, *et al.* Efficacy and Safety of Cyclosporine versus Tacrolimus in Steroid and Cyclophosphamide Resistant Nephrotic Syndrome: A Prospective Study. *Indian J Nephrol* 2018; **28**: 46–52.
- 99 Li X, Xu N, Li H, *et al.* Tacrolimus as rescue therapy for adult-onset refractory minimal change nephrotic syndrome with reversible acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2013; **28**: 2306–12.

- 100 Li J-S, Chen X, Peng L, *et al.* Angiopoietin-Like-4, a Potential Target of Tacrolimus, Predicts Earlier Podocyte Injury in Minimal Change Disease. *PLoS One* 2015; **10**: e0137049.
- 101 Chin HJ, Chae D-W, Kim YC, *et al.* Comparison of the Efficacy and Safety of Tacrolimus and Low-Dose Corticosteroid with High-Dose Corticosteroid for Minimal Change Nephrotic Syndrome in Adults. *J Am Soc Nephrol* 2021; **32**: 199–210.
- 102 Medjeral-Thomas NR, Lawrence C, Condon M, *et al.* Randomized, Controlled Trial of Tacrolimus and Prednisolone Monotherapy for Adults with De Novo Minimal Change Disease: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; **15**: 209–18.
- 103 Li H-Y, Zhang X, Zhou T, Zhong Z, Zhong H. Efficacy and safety of cyclosporine a for patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: a meta-analysis. *BMC Nephrol* 2019; **20**: 384.
- 104 Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziętkiewicz BS, *et al.* Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 3055–65.
- 105 Gellermann J, Weber L, Pape L, *et al.* Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013; **24**: 1689–97.
- 106 Li S, Yang H, Guo P, *et al.* Efficacy and safety of immunosuppressive medications for steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis. *Oncotarget* 2017; **8**: 73050–62.
- 107 Sandoval D, Poveda R, Draibe J, *et al.* Efficacy of mycophenolate treatment in adults with steroid-dependent/frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Kidney J* 2017; **10**: 632–8.
- 108 Meyrier A, Noël LH, Auriche P, Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de Néphrologie. *Kidney Int* 1994; **45**: 1446–56.
- 109 Li G, Kidd J, Gehr TWB, Li P-L. Podocyte Sphingolipid Signaling in Nephrotic Syndrome. *Cell Physiol Biochem* 2021; **55**: 13–34.
- 110 Iijima K, Sako M, Nozu K. Rituximab for nephrotic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol* 2017; **21**: 193–202.
- 111 Iijima K, Sako M, Nozu K, *et al.* Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; **384**: 1273–81.
- 112 Seitz-Polski B, Dahan K, Debiec H, *et al.* High-Dose Rituximab and Early Remission in PLA2R1-Related Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; **14**: 1173–82.
- 113 Munyentwali H, Bouachi K, Audard V, *et al.* Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int* 2013; **83**: 511–6.
- 114 Colucci M, Oniszczyk J, Vivarelli M, Audard V. B-Cell Dysregulation in Idiopathic Nephrotic Syndrome: What We Know and What We Need to Discover. *Front Immunol* 2022; **13**: 823204.

- 115 DaSilva I, Huerta A, Quintana L, *et al.* Rituximab for Steroid-Dependent or Frequently Relapsing Idiopathic Nephrotic Syndrome in Adults: A Retrospective, Multicenter Study in Spain. *BioDrugs* 2017; **31**: 239–49.
- 116 Guitard J, Hebral A-L, Fakhouri F, *et al.* Rituximab for minimal-change nephrotic syndrome in adulthood: predictive factors for response, long-term outcomes and tolerance. *Nephrol Dial Transplant* 2014; **29**: 2084–91.
- 117 Zhong H, Li H-Y, Zhou T, Weng W. Rituximab therapy in adults with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Arch Med Sci* 2019; **19**: 577–85.
- 118 Guan N, Zhang M, Chen R, Xie Q, Hao C-M. Rituximab as Initial Therapy in Adult Patients With Minimal Change Disease. *Kidney International Reports* 2023; **8**: 1102.
- 119 van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, *et al.* Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 2010; **37**: 558–67.
- 121 Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, *et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2018; **77**: 1440–7.
- 122 Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; **2**: 880–90.
- 123 Nishiwaki H, Niihata K, Shimizu S, *et al.* Incidence and factors associated with prescribing renin-angiotensin-system inhibitors in adult idiopathic nephrotic syndrome: A nationwide cohort study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2021; **23**: 999–1007.
- 124 Meyrier A, Niaudet P. Acute kidney injury complicating nephrotic syndrome of minimal change disease. *Kidney Int* 2018; **94**: 861–9.
- 125 Angeletti A, Bruschi M, Kajana X, *et al.* Biologics in steroid resistant nephrotic syndrome in childhood: review and new hypothesis-driven treatment. *Front Immunol* 2023; **14**: 1213203.
- 126 Mariani LH, Eddy S, AlAkwa FM, *et al.* Precision nephrology identified tumor necrosis factor activation variability in minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2023; **103**: 565–79.
- 127 Yu C-C, Fornoni A, Weins A, *et al.* Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med* 2013; **369**: 2416–23.
- 128 Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, *et al.* Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1114–23.
- 129 Gipson DS, Tarnoff J, Lee L, *et al.* A pediatric gateway initiative for glomerular disease: introducing PIONEER. *Kidney Int* 2021; **99**: 515–8.
- 130 Burke GW, Chandar J, Sageshima J, *et al.* Benefit of B7-1 staining and abatacept for treatment-resistant post-transplant focal segmental glomerulosclerosis in a predominantly pediatric cohort: time for a reappraisal. *Pediatr Nephrol* 2023; **38**: 145–59.
- 131 Bristol-Myers Squibb. A Phase II Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arms, Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenous Abatacept in Treatment Resistant Nephrotic Syndrome (Focal Segmental Glomerulosclerosis/ Minimal Change Disease). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT02592798), 2021 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02592798> (accessed Jan 1, 2023).

- 132Dossier C, Bonneric S, Baudouin V, *et al.* Obinutuzumab in Frequently Relapsing and Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023; published online Sept 6. DOI:10.2215/CJN.000000000000288.
- 133Hoffmann-La Roche. A Phase III, International, Multicenter, Randomised Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obinutuzumab Versus MMF in Patients With Childhood Onset Idiopathic Nephrotic Syndrome. *clinicaltrials.gov*, 2023 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05627557> (accessed Jan 1, 2023).
- 134Basu B, Angeletti A, Islam B, Ghiggeri GM. New and Old Anti-CD20 Monoclonal Antibodies for Nephrotic Syndrome. Where We Are? *Front Immunol* 2022; **13**: 805697.
- 135MD GMG. Efficacy of Chimeric Monoclonal Anti-CD20 Antibodies (Rituximab Biosimilar) Associated With Monoclonal Anti-CD38 (Daratumumab) in the Treatment of Childhood Multidrug Dependent and Resistant (MDNS, MRNS) Nephrotic Syndrome. *clinicaltrials.gov*, 2023 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05704400> (accessed Jan 1, 2023).
- 136Komers R, Diva U, Inrig JK, Loewen A, Trachtman H, Rote WE. Study Design of the Phase 3 Sparsentan Versus Irbesartan (DUPLEX) Study in Patients With Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney Int Rep* 2020; **5**: 494–502.
- 137Diefenhardt P, Osterholt T, Brinkkötter P. [Nephrotic syndrome: Current understanding and future therapies]. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; **147**: 332–6.
- 139Wheeler DC, Jongs N, Stefansson BV, *et al.* Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022; **37**: 1647–56.
- 140Colucci M, Corpetti G, Emma F, Vivarelli M. Immunology of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018; **33**: 573–84.
- 141Cameron JS. Nephrotic syndrome in the elderly. *Semin Nephrol* 1996; **16**: 319–29.
- 142Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; **30**: 621–31.
- 143Glassock RJ. Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18 Suppl 6**: vi52-58.
- 144Rémy P, Audard V, Natella PA, *et al.* An open-label randomized controlled trial of low-dose corticosteroid plus enteric-coated mycophenolate sodium versus standard corticosteroid treatment for minimal change nephrotic syndrome in adults (MSN Study). *Kidney Int* 2018; **94**: 1217–26.
- 145Fenton A, Smith SW, Hewins P. Adult minimal-change disease: observational data from a UK centre on patient characteristics, therapies, and outcomes. *BMC Nephrol* 2018; **19**: 207.
- 146Lee H, Yoo KD, Oh YK, *et al.* Predictors of Relapse in Adult-Onset Nephrotic Minimal Change Disease. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**: e3179.



147Li X, Liu Z, Wang L, *et al.* Tacrolimus Monotherapy after Intravenous Methylprednisolone in Adults with Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 1286–95.

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## **Syndromes néphrotiques liés aux lésions glomérulaires minimales chez l'adulte : étude comparative en fonction de l'âge.**

---

La prise en charge des LGMs chez l'adulte est mal codifiée. Le recours au traitement conventionnel basé sur une monothérapie orale et prolongée de corticoïdes est controversé en raison du risque de iatrogénie en particulier chez le sujet âgé.

Nous avons évalué, sur une cohorte de LGMs adultes, la différence de prise en charge thérapeutique selon l'âge en comparant deux groupes de plus et moins de 65 ans. Nous avons distingué le schéma thérapeutique classique (basé sur les recommandations nationales actuelles) des traitements non classiques (corticoïdes diminués ou associés à un autre immunosuppresseur).

Entre 2013 et 2023, 62 patients adultes atteints de LGM prouvée et diagnostiquée au CHU Limoges ou au CHU de Bichat (Paris) ont été rétrospectivement inclus. Les moins de 65 ans représentaient 58% des patients et les plus de 65 ans 42%. Nous observons plus de comorbidités chez les plus de 65 ans avec notamment statistiquement plus d'HTA. Au moment de la poussée inaugurale de la LGM, les plus de 65 ans, présentaient un syndrome néphrotique plus sévère avec statistiquement plus d'HTA, plus d'hématurie et plus d'insuffisance rénale aigue. Les sujets de plus de 65 ans recevaient statistiquement moins souvent un traitement classique (34.62% vs 69.46%,  $p=0.0061$ ). Les sujets de plus de 65 ans avaient statistiquement plus d'évènements infectieux sévères (14% vs 42%,  $p=0.011$ ). Il n'y avait pas de différence significative concernant le taux de rémission à 3 et 6 mois, ni sur le taux de rechute à 6 mois.

En conclusion, au sein des LGMs des adultes il semble exister des particularités cliniques et biologiques caractérisant les sujets âgés. Leurs prises en charge sont majoritairement non conventionnelles et leurs taux de complications infectieuses sévères sont plus élevés. Il est nécessaire d'explorer par des études de plus grande envergure, les LGMs des sujets âgés afin d'optimiser leur prise en charge et limiter le risque de iatrogénie dans cette population spécifique.

Mots-clés : [Lésion glomérulaire Minimale, LGM, adultes, sujets âgés,]

### **Nephrotic syndromes related to minimal glomerular damage in adults: an age-based comparative study.**

---

The management of MCD in adults is poorly standardized. The use of conventional treatment by prolonged oral corticosteroid monotherapy is controversial due to the risk of iatrogenic effects, especially in the elderly.

We assessed the difference in therapeutic management in a cohort study of MCD adult patients by comparing two age groups (above and below 65 years of age). We differentiated between the classical treatment regimen (based on current national recommendations) and non-classical treatments (reduced corticosteroid doses or combination with another immunosuppressant).

Between 2013 and 2023, 62 adult patients with confirmed MCD diagnosed at CHU Limoges or CHU Bichat (Paris) were retrospectively included. Patients below 65 years old accounted for 58% of the cohort, while those above 65 years old were at 42%. The older group had more comorbidities, and statistically higher rates of HTN. Concerning the onset of MCD: Patients above 65 years old presented with a more severe nephrotic syndrome, statistically higher rates of HTA, hematuria, and acute renal failure. They received less classical treatment (34.62% vs. 69.46%,  $p=0.0061$ ). They also had statistically higher rates of severe infectious events (14% vs. 42%,  $p=0.011$ ). There were no significant differences in remission rates at 3 and 6 months or in relapse rates at 6 months.

In conclusion, there appear to be clinical and biological peculiarities of MCD in elderly adults. Their managements are predominantly non-conventional, and they have high rates of severe infectious complications. Further large-scale studies are needed to explore MCD in the elderly population in order to optimize their treatment and reduce the risk of iatrogenic effects in this specific group.

Keywords : [Minimal Change Disease, MCD, Adults, Elderly Subjects]

