

TRAITEMENT DU SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE (SNI) DE L'ADULTE

MESSAGES CLES (2024)

SNI en rapport avec un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (SNLGM)

- Premier épisode :

- *Corticoïdes forte dose (1) = 1mg/kg/jr (max 80 mg/jour).*
Taux de rémission complète (RC) attendu après 4 semaines 58% (2) et à 8 semaines entre 70% et 84% des patients selon les études prospectives (2,3,4)
- ✓ En cas de rémission complète maintenir la même posologie pendant 2 semaines puis décroissance progressive pour une durée totale de 6 mois
- ✓ En l'absence de réponse: maintenir 12 à 16 semaines maximum la corticothérapie à la dose de 1mg/kg/jour.

NB : Intérêt corticothérapie parentérale : seule différence significative délai d'obtention de la RC semble plus rapide (études rétrospectives)

- Alternatives à la corticothérapie forte dose (contre-indication formelle aux corticoïdes, patients âgés, patients à risque d'effets secondaires etc etc) :
- *Corticoïdes 0.5 mg/kg/jr + Acide mycophénolique MMF (1000mg X2/jour ou EC-MPS (720 mg X2/jour) les doses devront être adaptées à la tolérance (digestive hématologique etc etc). (2)*
 - ✓ Baisse GC progressivement après rémission (2)
 - ✓ Durée totale 24 semaines (2)
 - ✓ RC attendue à 4 semaines 61,5% et à 8 semaines 82% (2)
- *Corticoïdes 0.5 mg/kg/jr + Tacrolimus 0.05 mg/kg/jr en 2 prises (TO 5-10 ng/mL). (3)*
 - ✓ Puis 2 semaines post-rémission baisser le tacrolimus (TO 3-8 ng/mL) et GC jusqu'à 5mg/semaine.
 - ✓ Durée totale 24 semaines.
 - ✓ RC attendue à 8 semaines = 79%

- *Tacrolimus seul. (4)*
 - ✓ Durée totale environ 24 semaines.
 - ✓ Objectif T0 initiale 6-8 ng/mL voire 9 -12 si tolérance rénale satisfaisante, plus bas ensuite.
 - ✓ RC attendue à 8 semaines 68% et 76% à 16 semaines
- *Rituximab ou MMF seul* si contre-indication absolue aux corticoïdes à discuter avec un centre expert (Centre de référence maladie rare « SNI et GEM » RCP mensuelle)

- SNLGM rechuteur fréquent (2 rechutes en 6 mois ou 4 en 12 mois) ou corticodépendant (rechute pendant ou 15 jours après l'arrêt des GC)

- Après obtention d'une RC
 - *MMF 1 grX2/jour* (à adapter selon la tolérance) *et en association avec de faibles doses de corticoïdes (5 à 10 mg/jour)*. Durée 1-2 ans.
 - *Rituximab 1grX2 à 15 jours d'intervalle* en induction à faire chez un patient en RC.
 - ✓ Surveillance de CD19 tous les 2 mois et repérer le taux en cas d'éventuelle rechute.
 - ✓ La répétition systématique (tous les 6 mois à 1 an) des perfusions d'anti-CD20 pour éviter le risque de rechute peut être envisagée et doit idéalement être discutée en RCP nationale ou auprès d'un centre expert. (Centre de référence maladie rare « SNI et GEM » RCP mensuelle)
 - ✓ Rechercher anticorps anti Rituximab en cas de rechute avant une nouvelle administration.
 - ✓ En présence d'AC anti Rituximab après avis auprès d'un centre expert (Centre de référence maladie rare « SNI et GEM » RCP mensuelle) pourra se discuter l'administration d'une thérapie humanisée anti-CD20 (obinutuzumab).
 - *Anticalcineurine (Tacrolimus ou Ciclosporine) et en association avec de faibles doses de corticoïdes (5 à 10 mg/jour)*.
 - ✓ Durée 1-2 ans
 - ✓ Plutôt en 3^{ème} ligne
 - *Cyclophosphamide oral à la dose de 2 mg/kg/jour*
 - ✓ Durée de 8 semaines à 12 semaines, en association avec de faibles doses de corticoïdes
 - ✓ Plutôt en 4^{ème} ligne

- SNLGM corticorésistante (absence de réponse aux corticoïdes fortes doses pendant 12 à 16 semaines)

- Rechercher une anomalie génétique (mutation d'un gène codant pour une protéine podocytaire ou du diaphragme de fente) (panel ou exome)
- *Anti-calcineurines (Tacrolimus ou Ciclosporine) et en association avec de faibles doses de corticoïdes (5 à 10 mg/jour)*.

Durée 1-2 ans (plus longtemps selon le DFG et éventuelle réévaluation histologique)

- Les rares études non contrôlées rapportant un bénéfice du *Rituximab* en cas de SNLGM cortico-résistant ont été réalisées chez l'enfant, avec des résultats moins concluants que pour les SNLGM corticodépendants (5)
- Utilisation de techniques d'*aphérèse* peut être discutée après échec des autres thérapeutiques après avis auprès d'un centre expert (Centre de référence maladie rare « SNI et GEM » RCP mensuelle) (6)
- Dans tous les cas, mesures de néphroprotection générale incluant bloqueurs du SRA et inhibiteur de SGLT2

SNI en rapport avec une hyalinose segmentaire et focale (HSF) primitive

- Premier épisode

- si le patient présente un SN d'apparition brutale en faveur du caractère primitif. Dans les autres cas plutôt HSF secondaire
- *Corticoïdes* idem SNLGM (1).
 - ✓ Durée maximale de 16 semaines.
 - ✓ RC attendue dans 32 à 47% des cas et rémission partielle dans 19 à 29% des cas
- Alternatives à la corticothérapie forte dose (contre-indication formelle aux corticoïdes, patients âgés, patients à risque d'effets secondaires etc.) :
 - *Corticoïdes 0.5 mg/kg/jr + Acide mycophénolique MMF 1000mg X2/jour.*
 - ✓ Durée 6 mois.
 - ✓ RC ou partielle attendue = 70% (7)
 - *Faibles doses de corticoïdes (0,5mg/kg/jour) + anti-calcineurines*

- HSF primitive rechuteur fréquent (2 rechutes en 6 mois ou 4 en 12 mois) ou corticodépendant (rechute pendant ou 15 jours après l'arrêt des GC)

- Même schéma thérapeutique que le SNLGM

- HSF primitive résistante aux corticoïdes (après au maximum 16 semaines de traitement GC)

- Rechercher une non-observance
- Rechercher une HSF secondaire (toxique, virale, grande prématurité, génétique, variant APOL1 chez les patients Afro-antillais etc.).

- Rechercher une anomalie génétique (mutation d'un gène codant pour une protéine podocytaire ou du diaphragme de fente) (panel ou exome)
- En première intention si la fonction rénale le permet : *anti-calcineurines (ciclosporine, tacrolimus) associés à de faibles doses de corticoïdes (5 à 10 mg/jour)*.
 - ✓ L'absence de réponse à 6 mois de traitement doit conduire à l'arrêt des *anti-calcineurines*.
 - ✓ Durée 1 à 2 ans (plus longtemps selon le DFG et éventuelle réévaluation histologique)
- *Mycophénolate mofetil (MMF) à la dose de 2 g/jour*
 - ✓ Durée de 6 mois
 - ✓ RC dans 54% des cas dans une étude non contrôlée non randomisée (8)
- Les résultats publiés concernant l'utilisation du *Rituximab* dans le traitement des HSF corticorésistantes de l'adulte ne sont pas en faveur de son utilisation dans cette indication mais peut être discuté après avis auprès d'un centre expert (RCP nationale SNI mensuelle) (5)
- Dans les formes multi résistantes l'utilisation de techniques d'*aphérèse* peut être discutée après avis auprès d'un centre expert (Centre de référence maladie rare « SNI et GEM » RCP mensuelle) (6)
- Dans tous les cas mesures de néphroprotection générale = bloqueurs du SRA et ISGLT2
- Molécules en cours d'évaluation dont des résultats préliminaires ont été publiés mais n'ont pas encore l'AMM
 - *Inaxaplin* (inhibiteur APOL1) : étude phase 2A chez les patients Afro-américains avec HSF et un polymorphisme APOL1 à risque (homozygote G1/G1, homozygote G2/G2, hétérozygote composite G1/G2) (9) (phase 3 en cours)
 - Réduction de la protéinurie de 47,6% chez 13 patients inclus après 13 semaines de traitement
 - *Sparsentan* (association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et d'un inhibiteur du récepteur de type A de l'endothéline) étude phase 3 contre irbesartan (10).
 - Sur 371 patients randomisés, pas d'effets sur la fonction rénale (perte du DFG) à la semaine 108 mais baisse plus importante de la protéinurie à 26 semaines dans le groupe sparsentan

- RCP SNI pour discussion du traitement, notamment en cas de formes réfractaires

- Responsable Pr Vincent AUDARD
 - Dates sur <https://www.filiereorkid.com/rcp-nationales-orkid/>
 - Connexion sur ROFIM après inscription sur : <https://rofim.doctor/rcp>
- Discuter l'inclusion du patient dans un essai thérapeutique

Références bibliographiques

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* oct 2021;100(4S):S1-276.
2. Rémy P, Audard V, Natella PA, Pelle G, Dussol B, Leray-Moragues H, et al. An open-label randomized controlled trial of low-dose corticosteroid plus enteric-coated mycophenolate sodium versus standard corticosteroid treatment for minimal change nephrotic syndrome in adults (MSN Study). *Kidney Int.* déc 2018;94(6):1217-26.
3. Chin HJ, Chae DW, Kim YC, An WS, Ihm C, Jin DC, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Tacrolimus and Low-Dose Corticosteroid with High-Dose Corticosteroid for Minimal Change Nephrotic Syndrome in Adults. *J Am Soc Nephrol.* janv 2021;32(1):199-210.
4. Medjeral-Thomas NR, Lawrence C, Condon M, Sood B, Warwicker P, Brown H, et al. Randomized, Controlled Trial of Tacrolimus and Prednisolone Monotherapy for Adults with De Novo Minimal Change Disease: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 févr 2020;15(2):209-18.
5. Gauckler P, Shin JI, Alberici F, Audard V, Bruchfeld A, Busch M, et al. Rituximab in adult minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis - What is known and what is still unknown? *Autoimmun Rev.* nov 2020;19(11):102671.
6. Moret L, Ganea A, Dao M, Hummel A, Knebelman B, Subra JF, et al. Apheresis in Adult With Refractory Idiopathic Nephrotic Syndrome on Native Kidneys. *Kidney Int Rep.* août 2021;6(8):2134-43.
7. Senthil Nayagam L, Ganguli A, Rathi M, Kohli HS, Gupta KL, Joshi K, et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant.* juin 2008;23(6):1926-30.
8. Segarra A, Amoedo ML, Martinez Garcia JM, Pons S, Praga M, Garcia EI, et al. Efficacy and safety of « rescue therapy » with mycophenolate mofetil in resistant primary glomerulonephritis--a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant.* mai 2007;22(5):1351-60.
9. Egbuna O, Zimmerman B, Manos G, Fortier A, Chirieac MC, Dakin LA, et al. Inaxaplin for Proteinuric Kidney Disease in Persons with Two APOL1 Variants. *N Engl J Med.* 16 mars 2023;388(11):969-79.
10. Rheault MN, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Canetta P, Chae DW, et al; DUPRO Steering Committee and DUPLEX Investigators. Sparsentan versus Irbesartan in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2023 Nov 3. doi: 10.1056/NEJMoa2308550. Online ahead of print.

Source du document

Rédaction et validation : Vincent Audard, Victor Gueutin, Thomas Lamy
Pour la Commission néphrologie clinique de la SFNDT
Date de publication : septembre 2024