



HAL
open science

Tolérance et efficacité d'un traitement par lévamisole et mycophénolate mofétil dans le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant

Anne Couderc

► **To cite this version:**

Anne Couderc. Tolérance et efficacité d'un traitement par lévamisole et mycophénolate mofétil dans le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01310497

HAL Id: dumas-01310497

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01310497>

Submitted on 2 May 2016

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

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

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 1

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Tolérance et efficacité d'un traitement par lévamisole et
mycophénolate mofétil dans le syndrome néphrotique
idiopathique de l'enfant.

Présentée et soutenue publiquement
le 12 janvier 2016

Par

Anne COUDERC

Née le 8 mai 1987 à Châtenay-Malabry (92)

Dirigée par M. Le Professeur Georges Deschênes

Jury :

M. Le Professeur Tim Ulinski..... Président

Mme Le Docteur Olivia Boyer

M. Le Professeur Ralph Epaud



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

Au Pr Georges Deschênes, pour m'avoir proposé ce travail et m'avoir encadrée tout au long de sa réalisation en étant très disponible. Je vous remercie de m'avoir fait découvrir votre passionnante spécialité.

Au Pr Tim Ulinski, pour avoir accepté de présider ce jury de thèse.

Au Pr Ralph Epaud pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse et pour avoir assisté avec bienveillance à mes premiers pas de pédiatre.

Au Dr Olivia Boyer pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse.

A mes maîtres d'internat, pour m'avoir transmis leur passion et leur savoir : Dr Fouad Madhi, Dr Isabelle Hau-Rainsard, Dr Françoise Bernaudin, Pr Jean-Pierre Hugot, Dr Jérôme Viala, Dr Véronique Houdouin, Dr Véronique Baudouin, Dr Anne Maisin, Dr Marie-Alice Macher, Dr Thérèse Kwon, Pr Stéphane Dager, Dr Philippe Sachs, Dr Anna Deho et Dr Jérôme Naudin.

A mes chefs de clinique, qui ont marqué mon internat par leur implication et leurs qualités humaines et cliniques : Assia Raïs, Pénélope Cassuto, Emmanuelle Levine, Ariane Perry, Emmanuelle Dugelay, Claire Dossier, Marc Fila, Sophie Le Garrec et Thomas Bontant.

A Laurène Dehoux, pour m'avoir aidée et soutenue dans les débuts de ce travail, et pour sa bonne humeur à toute épreuve.

A mes co-internes et amis, Elodie N., Pauline, Hélène, Elodie F., Alain, Luc, Géraldine, Natacha et Camille, grâce à qui je n'ai jamais vraiment eu l'impression de travailler en stage.

A mes amis de lycée, Soleine, Cécile, Aurélia, Irina, Anders, Antoine, Romain, Manu, PH, Vincent, Sébastien et Thomas, souvent aux quatre coins du monde, loin des yeux mais jamais loin du cœur.

A mes amis de fac, Virginie, Florence, Jessica, Lise, Romain (encore), Fabrice et Yohann, pour tous les bons moments passés ensemble, des soirées médecines aux sous-colles.

A mes grands frères, parce qu'ils déchirent.

A mes grand-mères et à mon grand-père, pour avoir illuminé ma vie de leur amour et de leurs bons petits plats.

A mes parents, pour avoir toujours été là pour moi, pour m'avoir transmis leur simplicité et leur amour du travail, et leur amour tout court.

A Camille, pour tout le reste et bien plus encore.

A La bébé, et à tous ceux qui suivront.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMP : acide mycophénolique
ATU : autorisation temporaire d'utilisation
CD : cluster de différenciation
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CysA : ciclosporine
DFG : débit de filtration glomérulaire
EBV : virus Epstein Barr
ECR : essai contrôlé randomisé
EDX : endoxan
EI : effet indésirable
FK : tacrolimus
HAS : Haute Autorité de Santé
HSF : hyalinose segmentaire et focale
HTA : hypertension artérielle
HTIC : hypertension intracrânienne
Ig : immunoglobuline
IL : interleukine
IMPDH : inosine monophosphate déshydrogénase
ISKDC : *International Study of Kidney Disease in Children*
KDIGO : *Kidney Disease : Improving Global Outcomes*
LB : lymphocyte B
Leva : lévamisole
Leva-MMF : association de traitement lévamisole et mycophénolate mofétil
LGM : lésions glomérulaires minimes
LT : lymphocyte T
MMF : mycophénolate mofétil
MP : méthylprednisolone
NO : monoxyde d'azote
NS : non significatif
ONS : oxyde nitrique synthase
PBR : ponction biopsie rénale
PMD : prolifération mésangiale diffuse
RF : rechuteur fréquent
RTX : rituximab
SNCD : syndrome néphrotique idiopathique corticodépendant
SNCR : syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant
SNCS : syndrome néphrotique idiopathique corticosensible
SNI : syndrome néphrotique idiopathique
SNP : *Société de Néphrologie Pédiatrique*

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	6
1.1. Le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant	6
1.1.1. Définitions.....	6
1.1.2. Complications.....	8
1.1.3. Epidémiologie.....	8
1.1.4. Histologie.....	9
1.1.5. Physiopathologie.....	11
1.2. Prise en charge du syndrome néphrotique idiopathique	14
1.2.1. Corticothérapie.....	14
1.2.2. Léвамисole.....	18
1.2.3. Mycophénolate mofétil.....	21
1.2.4. Autres traitements d'épargne cortisonique.....	28
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE	32
3. MATERIELS ET METHODES	33
3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion	33
3.1.1. Etude de la tolérance.....	33
3.1.2. Etude de l'efficacité.....	33
3.2. Définitions	34
3.3. Modalités de traitement	34
3.4. Modalités de suivi	35
3.5. Recueil de données	36
3.6. Méthodes et analyses statistiques	36
4. RESULTATS	38
4.1. Tolérance	38
4.1.1. Description de la population pour étude de la tolérance (Tableau 3).....	38
4.1.2. Tolérance du traitement (Tableau 4 et Figure 4).....	39
4.2. Efficacité	42
4.2.1. Description de la population pour étude de l'efficacité (Tableau 5).....	42
4.2.2. Cohorte.....	45
4.2.3. Sous-groupes de traitement (Tableau 6).....	47
5. DISCUSSION	51
6. CONCLUSION	54
7. ANNEXES	55
8. BIBLIOGRAPHIE	58

1. INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) représente près de 90% des néphropathies glomérulaires de l'enfant. Cette maladie évolue par poussées, entrecoupées de rémissions. Le SNI est caractérisé biologiquement par une protéinurie massive et une hypoalbuminémie, et histologiquement par l'absence de lésion inflammatoire ou de dépôt de complexes immuns dans les glomérules. Sa physiopathologie demeure mal connue. L'hypothèse principale est l'existence d'un facteur circulant, jusqu'à présent non identifié, responsable de l'augmentation de la perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire. Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique. Le traitement de première intention est la corticothérapie. En cas de rechutes fréquentes, de corticodépendance ou de corticorésistance, d'autres traitements sont utilisés : le lévamisole, le mycophénolate mofétil (MMF), la ciclosporine ou le tacrolimus (inhibiteurs de la calcineurine), le cyclophosphamide (agent alkylant) ou le rituximab (1). Le lévamisole et le MMF sont parmi les mieux tolérés de ces traitements. Nous avons voulu étudier la tolérance et l'efficacité de leur association chez des patients atteints de SNI.

1.1. Le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant

1.1.1. Définitions

Le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant est une maladie, chronique dans la majorité des cas, mais de durée imprévisible, débutant par une première poussée et se poursuivant par des périodes de rémission entrecoupées de rechutes. Le signe clinique principal de cette maladie est l'apparition d'œdèmes déclives. Elle se caractérise par l'apparition d'un syndrome néphrotique pur, c'est à dire sans insuffisance rénale organique, hypertension artérielle (HTA) ou hématurie.

Les premières poussées et les rechutes sont définies biologiquement par :

- protéinurie > 50 mg/kg/jour (composée d'au moins 80 % d'albumine) ou rapport protéinurie/créatininurie > 0,3 g/mmol

- albuminémie < 30 g/L ou protidémie < 55 g/L

Les rechutes surviennent, par définition, après une période de rémission. Elles peuvent également être diagnostiquées par une bandelette urinaire positive pour les protéines à 2 croix minimum pendant 3 à 5 jours ou consister en une protéinurie isolée pendant plus de 3 semaines (rapport protéinurie/créatininurie > 0,11 g/mmol) (2).

Une rémission complète est définie par :

- protéinurie < 5 mg/kg/j ou rapport protéinurie/créatininurie < 0,02 g/mmol ou une bandelette urinaire négative ou avec seulement des traces de protéines pendant 3 jours de suite

- albuminémie > 30 g/L

Une rémission partielle se définit par une diminution du débit de protéinurie par rapport au niveau initial et une augmentation de l'albumine au-dessus de 25 g/L, sans rémission complète (2).

Le traitement de première intention est la corticothérapie orale qui est efficace, et permet donc d'induire une rémission, dans 90 % des cas. Cependant 70 % de ces patients rechuteront, et parmi eux, 60 % auront 5 rechutes ou plus (3). Les patients sont dits corticosensibles (SNCS) si la rémission est obtenue avec un traitement oral par prednisone de 60mg/m²/j (maximum 60mg/j) pendant 4 semaines ou, si ce traitement n'a pas permis d'obtenir la rémission, avec 3 perfusions de méthylprednisolone (MP) à 48 h d'intervalle de 1 g/1,73m². La corticosensibilité est le principal facteur pronostic de la maladie pour la fonction rénale. Les patients restant protéinuriques (pas de diminution de plus de 50 % de la protéinurie ou persistance protéinurie/créatininurie > 0,3 g/mmol (4)) malgré les 4 semaines de prednisone à 60 mg/m²/j et 8 jours après les 3 perfusions de MP sont dits corticorésistants (SNCR) (10 % de l'ensemble des patients) (2). Les patients sont dits corticodépendants

(SNCD) si une rechute survient pendant la diminution des doses de corticoïdes ou dans les 3 mois suivant l'arrêt des corticoïdes (il faut noter que la définition américaine, la plus souvent utilisée dans les études, réduit ce délai à 14 jours (4)) (2). Soixante pourcent des patients corticosensibles à la fin du traitement initial se révèlent corticodépendants aux rechutes suivantes. Les patients rechutant 2 fois ou plus dans les 6 mois suivant le diagnostic ou 4 fois ou plus en 12 mois à n'importe quel moment de la maladie sont dits rechuteurs fréquents (RF) (5).

Les autres causes de syndrome néphrotique de l'enfant sont secondaires ou génétiques et ne seront pas abordées dans ce travail.

1.1.2. Complications

Les complications du syndrome néphrotique sont infectieuses, thromboemboliques, cardiovasculaires et liées aux effets indésirables des traitements. Les infections peuvent être graves, 2 à 6 % des patients présentent une péritonite. Les patients sont également particulièrement sensibles au *Streptococcus pneumoniae* et au virus de la varicelle. Les complications thromboemboliques concernent 1,8 à 5 % des patients, les plus à craindre étant les embolies pulmonaires et les thrombophlébites cérébrales. Les patients présentent également des dyslipidémies (3).

De nos jours, ce sont cependant les complications secondaires aux traitements qui sont les plus pourvoyeuses de morbidité. Elles seront abordées ultérieurement.

1.1.3. Epidémiologie

Le SNI a une incidence stable de 2 à 3,7 cas pour 100 000 enfants et une prévalence proche de 16 cas pour 100 000 enfants. C'est une maladie universelle qui touche toutes les ethnies sur tous les continents. Il existe une certaine variabilité de l'incidence selon la localisation géographique, aussi bien au niveau mondial que régional, néanmoins l'incidence

reste globalement constante au cours du temps. Une prépondérance masculine est fréquemment retrouvée, avec un sex-ratio allant de 1 jusqu'à 3 (6,7).

La distribution des âges de début de la maladie est commune dans la plupart des études. La très grande majorité des cas surviennent entre 1 et 10 ans avec une incidence 4 ou 5 fois supérieure dans la tranche d'âge 1 à 4 ans par rapport à la tranche d'âge 10 à 15 ans (8).

1.1.4. Histologie

La barrière de filtration rénale glomérulaire est constituée de 3 éléments structuraux : les cellules endothéliales qui forment l'endothélium glomérulaire fenêtré, la membrane basale glomérulaire (MBG) et des cellules épithéliales appelées podocytes (Figure 1).

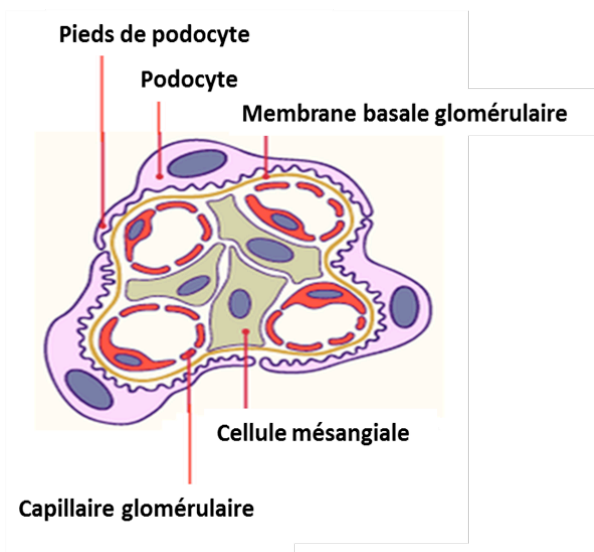


Figure 1 : Le mésangium du glomérule rénal et les éléments de la barrière de filtration glomérulaire : cellules mésangiales, capillaires glomérulaires, membrane basale glomérulaire, et podocytes.

Les podocytes, appelés aussi cellules épithéliales glomérulaires viscérales, sont des cellules rénales très différenciées, avec un corps cellulaire, des expansions principales et des « pieds » (Figure 1). Pendant le développement rénal, les podocytes dérivent des cellules rénales souches mésenchymateuses (9). A l'état mature, les podocytes perdent leur capacité à proliférer et présentent des jonctions spécialisées : complexe d'adhésion focale entre le corps cellulaire et la membrane basale glomérulaire sous-jacente, diaphragme de fente entre les pieds des podocytes adjacents. Le diaphragme de fente mesure 40 nm, c'est la barrière de filtration perméable la plus sélective du rein : les protéines de la taille de l'albumine (69 kDa)

ou plus grosses, immunoglobulines par exemple, ne la traversent pas et sont donc exclues de la filtration glomérulaire (3,10). Dans le SNI, les lésions entraînent une fuite protidique rénale importante, avec une clairance de l'albumine multipliée par 1000 à 10000 (1).

La ponction biopsie rénale (PBR) n'est pas pratiquée de façon systématique car elle n'est pas indispensable au diagnostic, une présentation clinique typique et la corticosensibilité étant suffisantes. Elle ne permet pas non plus toujours de guider la thérapeutique. Elle n'est donc pratiquée qu'en cas de :

- âge inférieur à 1 an ou supérieur à 12 ans au diagnostic
- syndrome néphrotique impur, c'est-à-dire associé à une hématurie, une HTA ou une insuffisance rénale non liée à l'hypovolémie
- fraction C3 du complément abaissé ou signes cliniques extrarénaux
- corticorésistance (2)

Le SNI comporte 2 variants histologiques principaux : le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (LGM) et la glomérulosclérose segmentaire et focale ou hyalinose segmentaire et focale (HSF). Une troisième entité, la prolifération mésangiale diffuse (PMD) est également décrite. La LGM et la HFS représentent respectivement environ 70 % et 20 % des SNI de l'enfant (10).

Dans la LGM, le rein est histologiquement normal, il n'y a pas de lésion inflammatoire du glomérule ni de dépôt de complexes immuns. La seule lésion histologique retrouvée est visible en microscopie électronique : il s'agit d'un effacement de l'arborisation podocytaire avec une fusion des pieds des podocytes. La même anomalie podocytaire est retrouvée dans la HSF, associée cette fois-ci à une adhésion floculo-capsulaire (3,10). Dans les 2 cas, l'étude en immunofluorescence ne retrouve pas de dépôts ou seulement des dépôts faibles d'IgM, dont l'interprétation ne fait pas l'objet d'un consensus. La PMD regroupe les lésions retrouvées dans la LGM, associées à une hypercellularité et une augmentation de la

matrice dans le mésangium. Elle s'observe plus fréquemment chez les formes corticorésistantes (11).

Dans un article de 1981, la corticosensibilité après 8 semaines de prednisone orale était prédictive de LGM avec une sensibilité de 93,1 % et une spécificité de 72,2 % (12). En conséquence, la corticosensibilité est utilisée comme outil diagnostique et suffit à surseoir à la PBR (en l'absence des autres critères énoncés au paragraphe 1.1.4.). La LGM est de meilleur pronostic, 95 % des patients ayant une LGM étant corticosensibles contre seulement 20 % en cas de HSF (3). Cependant, l'incidence des SNI avec HSF a augmenté entre les années 1970 et 1990, jusqu'à 47 % des patients biopsiés (13,14). L'âge au diagnostic a également un impact sur le diagnostic histologique : 70 % des LGM ont moins de 5 ans et seulement 20 à 30 % des adolescents ont une LGM (3).

1.1.5. Physiopathologie

1.1.5.1. Rôle des podocytes

Les podocytes possèdent au niveau de leurs pieds un appareil contractile et dynamique, composé entre autres d'actine, de myosine, d' α -actine-4 et de synaptopodine (Figure 2). Le rôle primordial des podocytes dans l'intégrité de la barrière de filtration glomérulaire a été mis en évidence depuis la fin des années 1990, avec la description de syndromes néphrotiques génétiques où la mutation d'une seule protéine podocytaire du diaphragme de fente [podocine, néphrine, α -actinine-4 ou TRPC6 (*transient receptor potential cation channel 6*)] suffisait à induire un syndrome néphrotique congénital sévère. Ces protéines podocytaires régulent le cytosquelette d'actine, elles sont indispensables au maintien de la forme et des mouvements, et donc du fonctionnement des pieds des podocytes. D'autres protéines, spécifiques du diaphragme de fente des podocytes, ont été identifiées plus récemment, notamment la podocalyxine, GLEPP1 (*glomerular epithelial protein 1*), la

podoplanine, pod-1 (*Basic-helix-loop-helix protein*) et la CD2AP (*CD2-associated protein*) (10).

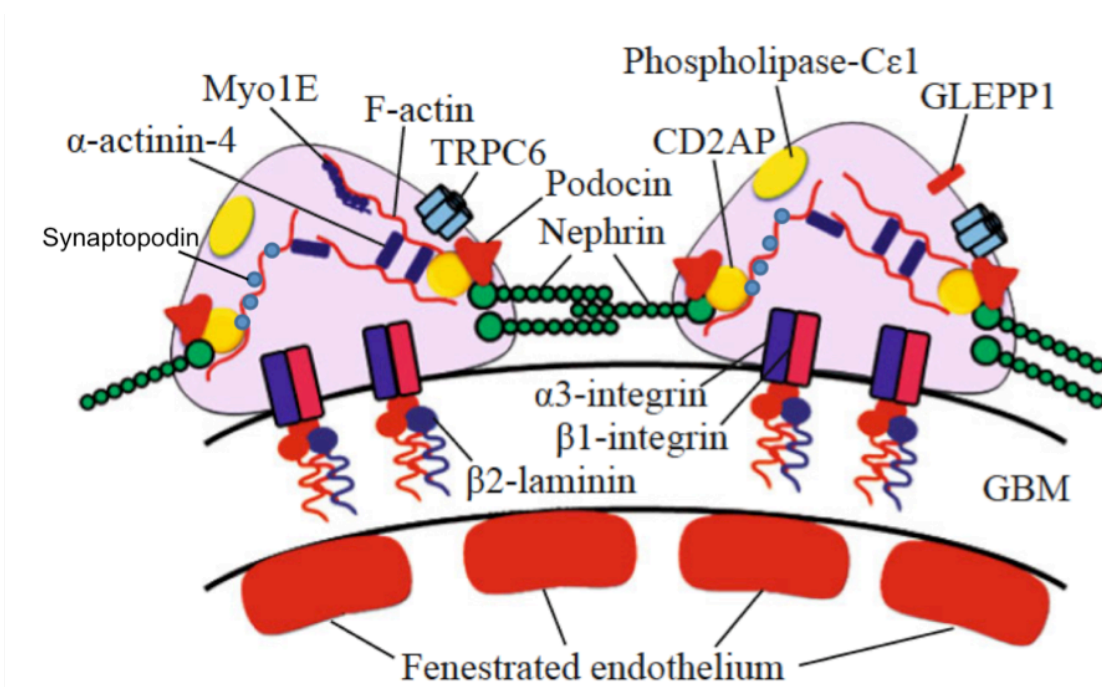


Figure 2 : Protéines podocytaires qui forment l'ultrastructure des pieds et influencent la perméabilité sélective du glomérule.

Myo1E : *myosin* ; TRPC6 : *transient receptor potential cation channel 6* ; CD2AP : *CD2-associated protein* ; GLEPP1 : *glomerular epithelial protein 1* ; GBM : *glomerular basement membrane*. Adapté de Kaneko K et al. (15).

1.1.5.2. Hypothèse du facteur circulant

L'origine des poussées de SNI demeure mal connue, cependant l'hypothèse communément admise est la présence d'un facteur circulant, jusqu'à présent non identifié, responsable de l'augmentation de la perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire (16). En effet, le SNI peut récidiver sur le greffon après transplantation rénale pour SNI corticorésistant non génétique (17,18). Par ailleurs, la protéinurie peut disparaître lorsqu'un patient non atteint de SNI reçoit le rein d'un donneur décédé avec un SNI actif (19). De plus, une rémission de syndrome néphrotique spontanée a été observée après quelques jours chez un nouveau-né de mère néphrotique avec HSF (20). Le SNI ne semble donc pas être une maladie rénale primitive, mais plutôt une pathologie immunitaire dont le rein est la cible exclusive.

La nature de ce facteur circulant reste débattue. Initialement, le SNI a été décrit dès 1974 comme une maladie des lymphocytes T (LT) (21). Les lymphocytes B (LB) ont ensuite également été impliqués dans la physiopathologie du SNI (22). Il a été décrit des rémissions prolongées après une infection par le virus de la rougeole. In vitro, une lignée de LB transformée par l'EBV et infectée par le virus de la rougeole produit un facteur soluble qui inhibe la prolifération antigène-spécifique des LT, la prolifération des LB et donc la production d'immunoglobulines (23,24).

De plus, les rémissions dans le SNI sont obtenues par des traitements qui perturbent la viabilité des lymphocytes B et T, ainsi que la production des immunoglobulines (Ig). Les glucocorticoïdes entraînent une apoptose des immunoblastes, des LB et des LT (25). Les anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus) modulent l'apoptose et la sélection des LB, et inhibent la fonction du TCR (*T-cell receptor*) des lymphocytes T (1). Le mycophénolate mofétil (MMF) bloque la prolifération des lymphocytes B et T (26). Le cyclophosphamide entraîne une apoptose prédominant sur les LB (27). La rémission de patients en poussée de SNI peut également être obtenue après échanges plasmatiques (28). Plus récemment, l'efficacité du traitement par rituximab, agent anti CD20, est un argument très en faveur de l'implication des LB (29,30).

D'autres candidats, liés ou non aux lymphocytes, ont également été décrits. Par exemple, dans un modèle de rat surexprimant l'interleukine-13, on retrouve une augmentation de l'albuminurie, une hypoalbuminémie, pas de modification histologique en microscopie optique mais une fusion des pieds des podocytes en microscopie électronique. De plus le gène de l'IL-13 est surexprimé dans les LT des patients en rechute (31). L'hémopexine est une protéine plasmatique qui recycle l'hème de l'hémoglobine. Sa concentration totale est diminuée dans les LGM en rechute par rapport aux rémissions ou aux sujets sains, mais une isoforme de 80 kDa, présente seulement chez les patients avec des LGM en rechute, a une activité protéase beaucoup plus importante (32). De plus, l'hémopexine provoque in vivo une

réorganisation rapide et réversible du cytosquelette d'actine des podocytes, dépendante de la néphrine, et qui est inhibée par une incubation au préalable avec un plasma de sujet sain (33). La protéine transmembranaire *c-mip* (*c-maf inducing protein*) est augmentée dans les podocytes des patients ayant un SNI. Dans un modèle de souris, un excès de *c-mip* bloque les signaux des podocytes en inhibant la néphrine et jouerait donc un rôle dans la désorganisation du cytosquelette des podocytes (34). Enfin, l'angiopoétine-like-4, une glycoprotéine sécrétée par les podocytes, est augmentée chez l'homme en cas de SNI avec LGM. Dans un modèle de rat, elle peut induire, sous une forme hyposialytée, une protéinurie et des lésions de LGM (35).

Par ailleurs, des études récentes montrent que les immunosuppresseurs, tels que les corticoïdes, le lévamisole, la ciclosporine et le rituximab, en plus de leur effet sur le système immunitaire, influencent directement la structure et la fonction des podocytes, en stabilisant principalement le cytosquelette d'actine, par différentes voies de régulation cellulaire (15,36,37).

De nombreuses hypothèses ont donc été avancées, néanmoins, aucun candidat à ce jour ne permet d'expliquer à lui seul la physiopathologie de la maladie. Le mécanisme de sa survenue reste donc largement incompris.

1.2. Prise en charge du syndrome néphrotique idiopathique

Le traitement du SNI a pour but d'induire et de maintenir une rémission complète, en évitant les effets indésirables des traitements.

1.2.1. Corticothérapie

1.2.1.1. Traitement de la première poussée

La première description de l'utilisation des corticoïdes dans le SNI date de 1950 (38). Ils sont depuis utilisés en traitement de première intention et ont largement fait la preuve de

leur efficacité. Cependant, il n'existe pas de consensus international sur leurs doses ni sur leurs durées de traitement optimales. Il existe donc plusieurs protocoles de traitement.

Le protocole de l'*International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)* repose sur 8 semaines de traitement avec une dose cumulée totale de prednisone orale de 2200 mg/m² répartie en 60 mg/m²/jour (maximum 60 mg/jour) pendant 4 semaines puis 40 mg/m² (maximum 40 mg) 1 jour sur 2 pendant 4 semaines puis arrêt sans décroissance progressive (12).

Le protocole du *Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO)*, plus récent, repose sur minimum 12 semaines de traitement : 60 mg/m²/jour ou 2 mg/kg/jour (maximum 60 mg/jour) en 1 prise pendant 4 à 6 semaines puis 40 mg/m² ou 1,5 mg/kg (maximum 40 mg) 1 jour sur 2 pendant 2 à 5 mois en prévoyant une décroissance progressive des doses (4).

Le protocole français de la *Société de Néphrologie Pédiatrique (SNP)* repose sur 4,5 mois de traitement avec une dose cumulée totale de prednisone orale de 3990 mg/m² répartie comme suit :

- 60 mg/m²/jour pendant 4 semaines (maximum 60 mg/jour), en 2 prises/jour
- 60 mg/m² 1 jour sur 2 pendant 8 semaines, en 1 ou 2 prises/jour
- 45 mg/m² 1 jour sur 2 pendant 2 semaines, en 1 prise/jour
- 30 mg/m² 1 jour sur 2 pendant 2 semaines, en 1 prise/jour
- 15 mg/m² 1 jour sur 2 pendant 2 semaines, en 1 prise/jour (39)

En l'absence de rémission après les 4 premières semaines de corticothérapie quotidienne, 3 perfusions de 1 g/1,73m² de méthylprednisolone, à 48 h d'écart, sont ajoutées. Le traitement alterné 1 jour sur 2 permet de diminuer le nombre de rechute et le taux de rechute par rapport au traitement intermittent et a donc été retenu (40). Le traitement alterné permet également de limiter les risques d'insuffisance surrénale à l'arrêt des corticoïdes. Les durées optimales relatives du traitement quotidien et du traitement alterné sont en revanche

difficiles à définir (4). Cependant, il semble que la prednisone doit être donnée quotidiennement pendant au moins 4 semaines (41).

Le choix d'un traitement plus prolongé a été fondé sur plusieurs arguments. Six essais contrôlés randomisés (ECR) regroupant 422 patients ont montré que le traitement de la première poussée par une corticothérapie de 3 à 7 mois versus une corticothérapie de 2 mois permet de diminuer significativement le risque de rechute de 30 % à 12 et à 24 mois (RR = 0,70) et de diminuer le nombre de patients RF (RR = 0,63), sans augmenter les effets indésirables. Quatre autres études regroupant 382 patients montrent également qu'une corticothérapie de 6 mois réduit significativement le risque de rechute par rapport à une de 3 mois (RR = 0,57), indépendamment de la dose cumulée. En revanche, aucun bénéfice n'a été démontré avec une corticothérapie de 12 mois versus 5 mois. Par ailleurs, 2 ECR ont également montré que, pour une durée totale de traitement identique, une dose cumulée totale plus élevée de corticoïdes est plus efficace pour prévenir le risque de rechute (RR = 0,59). La dose cumulée de corticoïdes et la durée de traitement sont donc indépendamment importantes pour diminuer le risque de rechute (42).

Cependant, 3 ECR récents ont remis en cause ces résultats. Le premier ne trouve pas de bénéfice à prolonger le traitement par prednisone de 3 à 6 mois, à dose cumulée égale, que ce soit sur le risque de rechute ou sur la proportion de patients rechuteurs fréquents (RF) ou corticodépendants (SNCD), avec un suivi médian de 47 mois (43). Les 2 autres études comparent respectivement 2 et 3 mois de prednisone versus 6 mois, mais les doses cumulées sont différentes selon la durée du traitement. Le nombre de patients ayant rechuté ou étant RF ne diffère pas entre les groupes (44,45). De plus ces 3 études semblent de meilleure qualité que les précédentes et pourraient amener à revoir les recommandations dans les années à venir (46).

1.2.1.2. Traitement des rechutes

La recommandation de la SNP pour le traitement des premières rechutes survenant à plus de 3 mois de l'arrêt de la corticothérapie ou des rechutes chez un patient non rechuteur fréquent, est un traitement par prednisone orale à raison de :

- 60 mg/m²/jour jusqu'à 6 à 8 jours après négativation de la protéinurie
- 60 mg/m² 1 jour sur 2 pendant 4 semaines
- 45 mg/m² 1 jour sur 2 pendant 4 semaines
- 30 mg/m² 1 jour sur 2 pendant 4 semaines
- 15 mg/m² 1 jour sur 2 pendant 4 semaines (2,39)

Dans la même situation, l'ISKDC et le KDIGO recommandent un traitement par prednisone orale à 60 mg/m²/jour ou 2 mg/kg/jour jusqu'à 3 jours après négativation de la protéinurie, puis 40 mg/m² ou 1,5 mg/kg 1 jour sur 2 pendant au moins 4 semaines (4,5).

En cas de rechute pendant la décroissance des corticoïdes ou dans les 3 mois suivant leur arrêt (corticodépendance), le protocole de la SNP recommande le même traitement que supra (2.1.2) mais en décroissant les doses toutes les 2 semaines jusqu'à la dose seuil de corticodépendance (15 mg/m² en cas de rechute après l'arrêt des corticoïdes) et de poursuivre la corticothérapie alternée autour de cette dose pendant 12 à 18 mois sans rechute, avant de tenter une diminution puis un arrêt des corticoïdes.

Dans la même situation, l'ISKDC et le KDIGO recommandent un traitement par prednisone orale à 60 mg/m²/jour ou 2 mg/kg/jour jusqu'à 3 jours après négativation de la protéinurie, puis 40 mg/m² ou 1,5 mg/kg 1 jour sur 2 pendant au moins 4 semaines puis à la dose alternée minimale nécessaire pour maintenir la rémission pour une durée minimale totale de 3 à 4 mois (4,5).

Il existe des galéniques de corticoïdes permettant d'espacer leurs prises : le Kenacort retard® est de l'acétonide de triamcinolone, c'est un glucocorticoïde qui s'injecte par voie intramusculaire. Il peut être utilisé en cas de mauvaise observance à la prednisone.

Les rechutes des patients RF et/ou SNCD sont donc traitées prioritairement par corticoïdes. Cependant, d'autres traitements y sont ensuite substitués ou ajoutés, en vue de minimiser les effets indésirables de ces derniers et de diminuer le risque futur de rechute. On parle de traitements d'épargne cortisonique.

1.2.1.3. Effets indésirables

Les effets indésirables des corticoïdes dans le SNI sont ceux habituellement décrits : syndrome cushingoïde avec troubles cutanés, surcharge pondérale et obésité, ralentissement de la vitesse de croissance, dyslipidémie, HTA, diabète, ostéoporose, toxicité gastrique, cataracte, glaucome, trouble de l'humeur et modification du comportement, ostéonécrose aseptique de la tête du fémur et hypertension intracrânienne (HTIC). Les retards de croissance s'observent principalement avec des doses supérieures à 0,5 mg/kg/jour. Le traitement à dose alternée ne semble pas retentir sur la croissance mais peut diminuer la densité osseuse (47).

Certaines de ces complications sont accessibles à un traitement préventif comme une supplémentation en calcium et en vitamine D pour l'ostéoporose, d'autres à un traitement curatif. Cependant, le moyen le plus efficace est de limiter les doses et les durées de traitement par corticoïdes en utilisant les traitements d'épargne cortisonique, comme, entre autres, le lévamisole ou le mycophénolate mofétil.

1.2.2. Lévamisole

1.2.2.1. Description, mécanismes d'action

Le lévamisole est un dérivé d'imidazothiazole de synthèse ayant des propriétés immunomodulatrices. Il est d'abord utilisé comme antihelminthique depuis le milieu des années 1960, activant de manière spécifique un récepteur nicotinique du muscle des nématodes (48). Il est utilisé depuis 1980 dans le traitement du SNI non corticorésistant (49). Cependant son mécanisme d'action dans le SNI est encore largement inconnu.

Ce récepteur nicotinique à l'acétylcholine présent sur le muscle des nématodes a également été identifié à la surface des lymphocytes T et B humains (50,51). Il a été montré que l'activation de ce récepteur mène à une inhibition du protéasome, qui est un compartiment cellulaire interne de plusieurs nanomètres de diamètre qui dégrade les protéines, par l'intermédiaire de protéases (52,53). Les protéines à dégrader sont orientées et reconnues par le protéasome car elles ont été auparavant poly-ubiquitinylées. Le protéasome joue un rôle majeur dans le fonctionnement cellulaire en régulant la dégradation des protéines, son inhibition est donc à l'origine de dysfonction cellulaire et/ou d'apoptose, y compris des lymphocytes. Cet effet du lévamisole sur le protéasome pourrait expliquer son efficacité dans le SNI.

Il a également été montré chez la souris que le lévamisole augmente la prolifération des LT, la production de cytokines TH1 et le taux d'anticorps plasmatiques (54). Il a aussi une action cellule-dépendante et altère l'expression des molécules d'adhésion et des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité I (CMH I).

Le lévamisole est également utilisé en traitement adjuvant dans les adénocarcinomes coliques, dans certains mélanomes, dans l'aplasie médullaire, dans les aphtoses récurrentes et est efficace comme adjuvant dans la préparation de vaccins viraux inactivés (54–56).

Chez les enfants atteints de SNI, le lévamisole ne présente qu'une variabilité pharmacocinétique interindividuelle modérée. Sa clairance diminue avec l'âge. Il est principalement métabolisé dans le foie, cependant les enzymes de son métabolisme ne sont pas encore toutes parfaitement identifiées. Ces enzymes hépatiques sont le plus souvent plus actives dans la petite enfance ce qui pourrait expliquer l'augmentation de la clairance chez ces patients. La fenêtre thérapeutique n'est pas encore déterminée précisément. La demi-vie d'élimination est de 2,6 heures, ce qui interpelle sachant que le lévamisole reste efficace pris toutes les 48 heures. La demi-vie biologique doit donc être probablement beaucoup plus

longue et/ou l'effet du lévamisole est prolongé par ses métabolites. La dose recommandée est de 2,5 mg/kg/48h en une prise, maximum 150 mg (57).

1.2.2.2. Efficacité

Une méta-analyse de 6 études, dont 3 ECR, évalue qu'il y a moins de rechutes pendant un traitement par lévamisole administré pendant 4, 6 ou 12 mois par rapport à un placebo, ou aux corticoïdes seuls, ou aux 2 associés ou à l'absence de traitement. Il persiste un bénéfice du lévamisole sur le taux de rechute à 6 et 12 mois quand le lévamisole est arrêté depuis 3 à 6 mois, par rapport aux corticoïdes seuls. Il n'y a en revanche pas de différence du taux de rechutes/patient/mois. Cependant l'hétérogénéité des études ne rend pas ces résultats consistants (58).

De nombreuses études, non contrôlées randomisées, suggèrent que le lévamisole permet de réduire la fréquence des rechutes et de diminuer les doses de corticoïdes chez les patients RF et/ou SNCD. Dans une étude rétrospective indienne avec 35 SNCD et 62 RF, le lévamisole, donné pendant au moins 6 mois associé à des corticoïdes en décroissance, permet de diminuer le taux de rechute chez 77,3 % des enfants et de diminuer significativement les doses cumulées annuelles de corticoïdes ($p < 0,001$). L'effet persiste 1 an après l'arrêt du lévamisole (59). Une autre étude rétrospective avec 10 patients corticodépendants montre également, pendant l'année de traitement par lévamisole et pendant l'année suivante, une diminution de la fréquence des rechutes ($p = 0,002$ et $p = 0,01$), des doses cumulées annuelles de corticoïdes ($p = 0,002$) ainsi qu'une amélioration de la vitesse de croissance et qu'une normalisation des HTA préexistantes (60). Une autre étude rétrospective présente les mêmes résultats chez 29 patients SNCS (61). Enfin, une étude prospective chez 56 patients RF ou SNCD compare un traitement par lévamisole ou par corticoïdes à faibles doses (0,5 mg/kg/48h) pendant 1 an. Les 2 traitements permettent de diminuer la fréquence des rechutes et la dose cumulée annuelle de corticoïdes, cependant le lévamisole est plus efficace ($p = 0,0001$ et $p < 0,0001$) et permet à 62,5 % des patients de ne pas rechuter l'année suivante

alors que tous les patients de l'autre groupe rechutent. Le lévamisole semblerait donc bien avoir un effet prolongé. Ces études restent cependant de faible envergure et hétérogènes sur les durées de traitement et de suivi, sur les traitements préalablement reçus et sur la poursuite ou non des corticoïdes pendant le lévamisole.

Le lévamisole semble donc intéressant en raison de son efficacité, de sa bonne tolérance et de son faible coût. Le principal problème réside dans son manque de disponibilité (62). En France, où il est pourtant recommandé en première ligne après la corticothérapie chez les patients non corticorésistants, il n'est délivré que sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU) (Elmisol®). En Espagne il n'est plus disponible et au Canada et en Australie, il n'est pas disponible pour le traitement du SNI.

1.2.2.3. Effets indésirables

Les effets indésirables du lévamisole sont rares, et très majoritairement réversibles (57). Les principales toxicités sont des cytopénies (non dépendantes de la dose et pouvant survenir à n'importe quel moment du traitement) à type de neutropénie majoritairement, de leucopénie ou de thrombopénie, des réactions cutanées et des cytolyses hépatiques (63–66). Il a également été rapporté des complications neurologiques à type de convulsion ou d'ataxie (67,68). Enfin, dans de rares cas, des vascularites cutanées ou disséminées des petits vaisseaux peuvent survenir mais sont réversibles à l'arrêt du traitement, sans séquelles le plus souvent (69,70).

1.2.3. Mycophénolate mofétil

1.2.3.1. Description, mécanismes d'action

Le mycophénolate mofétil (MMF, CellCept®) est utilisé dans le traitement préventif du rejet de greffe d'organe solide et de moelle osseuse depuis les années 1990 et dans le SNI depuis le début des années 2000.

Le MMF est une prodrogue de l'acide mycophénolique (AMP), un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) qui est l'enzyme limitante de la synthèse de novo des nucléosides guanosine, eux-mêmes nécessaires à la synthèse de l'ADN et de l'ARN (Figure 3).

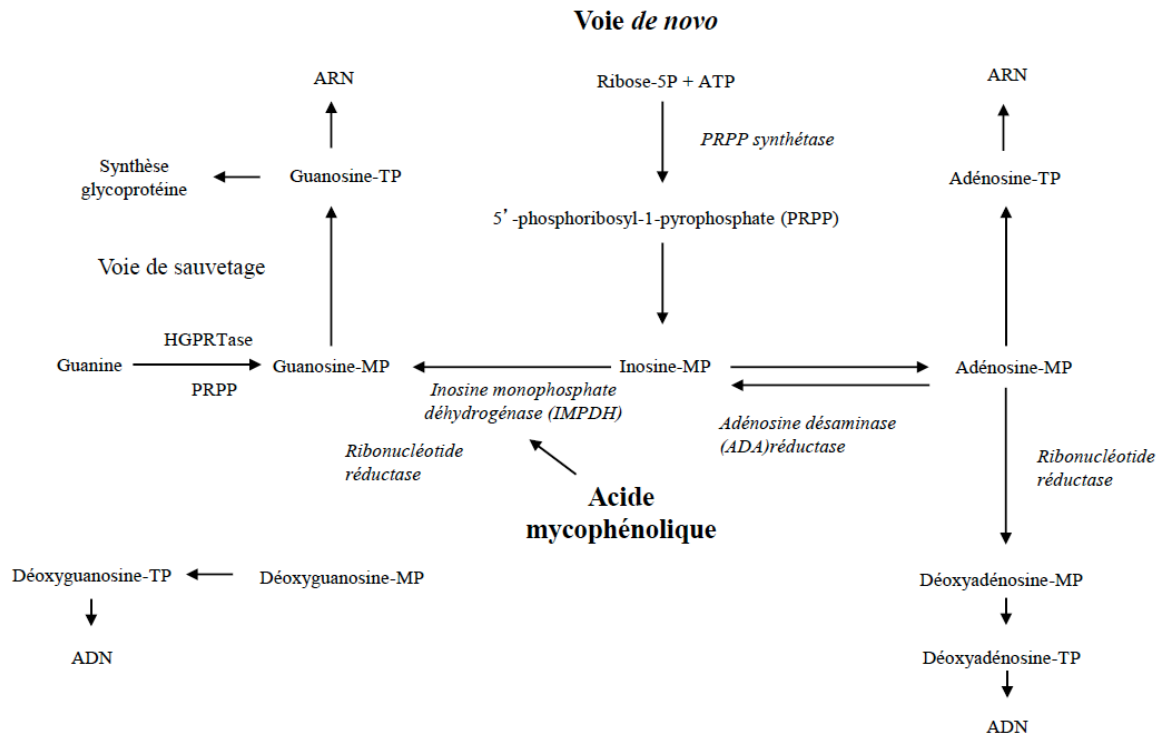


Figure 3 : Voie de la biosynthèse des purines, montrant la position centrale de l'inosine monophosphate déshydrogénase. Traduit et adapté de Allison AC et al. (26).

Les lymphocytes T et B sont plus dépendants de cette voie de synthèse que les autres cellules de l'organisme. De plus, l'AMP inhibe 5 fois plus l'isoforme II de l'IMPDH qui est exprimée chez les lymphocytes, que l'isoforme I qui est exprimée chez la plupart des autres cellules. L'AMP a donc un effet cytostatique plus marqué chez les lymphocytes, ce qui est la principale cause de son effet immunosuppresseur.

Trois autres mécanismes potentiels ont été décrits : l'AMP induit une apoptose des LT activés qui pourrait éliminer les cellules clonales répondant à la stimulation antigénique ; en inhibant la synthèse des guanosines, l'AMP supprime la glycosylation et l'expression de certaines molécules d'adhésion et diminuerait donc le recrutement des lymphocytes et des

monocytes ; l'AMP inhibe la production de monoxyde d'azote (NO) par l'oxyde nitrique synthase (NOS) et donc les lésions tissulaires par le peroxydite. Le MMF inhibe également la réponse des LT aux cellules allogéniques et aux autres antigènes et inhibe la réponse primaire par les anticorps (26). Enfin, l'AMP inhibe la maturation des cellules dendritiques, inhibe l'expression de l'interleukine 1 (IL-1) et augmente l'expression de l'antagoniste de son récepteur. A la différence des inhibiteurs de la calcineurine, le MMF présente l'avantage majeur de ne pas être toxique pour le rein (71).

Il est rapidement et complètement absorbé après une prise orale, puis hydrolysé et transformé en AMP. Chez les enfants atteints de SNI, la clairance du MMF dépend du poids, de la surface corporelle et du taux d'albumine. L'AMP se lie en effet fortement à l'albumine, et pourrait donc être éliminé avec elle dans les urines cas de rechute. Les effets indésirables étant rares, le monitoring des taux de MMF n'est pas recommandé. Cependant il existe une variabilité intra- et interindividuelle et des possibilités d'interactions médicamenteuses, les taux de MMF sont donc régulièrement monitorés dans la greffe rénale (72). La dose recommandée est de 1200 mg/m²/jour en 2 prises, maximum 2 g/jour.

D'autres molécules dérivées de la même famille, comme le Myfortic® (acide mycophénolique), sont également utilisées dans les mêmes indications.

1.2.3.2. Efficacité

Il existe plusieurs études sur l'efficacité du MMF dans le SNI corticodépendant de l'enfant. La plupart étudient l'efficacité du MMF pendant et après un traitement relativement court, de 6 mois ou 1 an et avec une durée de suivi inférieure à 2 ans.

Deux études, avec respectivement 19 et 7 patients et une durée médiane de traitement de 11,8 et 25,4 mois, ont montré une diminution du taux de rechutes sous MMF, limitée à la durée du traitement (73,74). Une étude prospective avec 24 SNCD ayant reçu du chlorambucil ou du cyclophosphamide retrouve une diminution du risque de rechute, de la dose seuil et de la dose cumulée de corticoïdes, avec une durée médiane de traitement et de

suivi de 12 à 24 mois (75). Une étude américaine multicentrique prospective avec 33 patients RF (mais seulement 6 SNCD) montre également une diminution du taux de rechutes pendant les 6 mois de traitement par MMF : 75 % restent en rémission pendant le traitement, mais 50 % rechutent à son arrêt (76).

Dans 2 études, avec respectivement 12 et 9 patients cortico et ciclo-dépendants et une durée médiane de traitement de 11 et 8,6 mois, le MMF permet de diminuer les doses de ciclosporine et/ou de corticoïdes, tout en diminuant le taux de rechutes, voir de complètement remplacer la ciclosporine afin de limiter la toxicité rénale (77,78). Une autre étude prospective retrouve une efficacité du MMF similaire à celle de la ciclosporine chez 26 patients (21 SNCD, 5 SNCR), mais avec 47 % de rechute à l'arrêt du MMF (79). Une étude prospective, randomisée, multicentrique, ouverte, en cross-over, comprenant 60 patients RF (46 SNCD), compare l'efficacité d'un an de traitement par MMF ou par ciclosporine. Les patients traités par MMF présentent plus de rechutes la première année de traitement, mais pas la deuxième. Cette différence n'est pas non plus retrouvée chez un sous-groupe de patients ayant des AUC (Area Under Curve) de MMF $> 50\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. Par ailleurs la clairance de la cystatine et le DFG (débit de filtration glomérulaire) estimé sont plus élevés sous MMF, traduisant une néphrotoxicité moins importante (80). Une autre étude retrouve un taux de rechutes plus important sous MMF que sous ciclosporine, sans toutefois atteindre une différence significative, peut-être en raison de la petite taille des groupes (81).

Une durée de traitement supérieure à 1 an est plus efficace qu'une durée de 1 an pour diminuer le taux de rechutes et l'utilisation de corticoïdes ou d'autres traitements immunosuppresseurs (82). Une étude rétrospective avec 46 SNCD s'intéresse à l'effet à long terme du MMF avec une durée de traitement de 1 à 2,4 ans et une durée médiane de suivi de 3,6 ans. Elle rapporte qu'à 1 an, 12 patients diminuent leur dose de corticodépendance et 20 patients ont pu arrêter les corticoïdes pendant au moins 1 mois et, qu'à la fin du suivi, 25 patients sont en rémission prolongée ou ont de rares rechutes (83).

L'ensemble de ces études montre que le MMF est efficace, pendant la durée de son utilisation, pour diminuer le taux de rechutes et l'utilisation des corticoïdes. Cependant, son effet ne semble pas se prolonger après son arrêt, et ce d'autant plus que le traitement est court.

Les études prospectives portant sur l'efficacité du MMF sont résumées Tableau 1.

1.2.3.3. Effets indésirables

Le MMF peut induire des troubles gastro-intestinaux à type de douleurs abdominales, diarrhées et vomissements et des troubles hématologiques à type de leucopénies et rarement de thrombopénies. Il induit également une sensibilité aux infections virales, notamment aux virus du groupe herpès. Tous ces effets indésirables sont réversibles à l'arrêt du traitement et sont finalement rarement rapportés dans la littérature (73,76).

Tableau 1 : Résumé et synthèse des études prospectives sur le traitement par MMF dans le SNI corticodépendant de l'enfant.

Auteur / Année de parution / Pays (ref)	Nombre de patients	Sexe ratio (M/F)	Age au diagnostic / au début du MMF	Durée de traitement par MMF	Durée de suivi	Principaux résultats
Bagga et al. / 2003 / Inde (73)	19 SNCD	13/6	3,0 ans / 8,3 ans	11,8 mois	28,8 mois	Diminution significative de la dose quotidienne de prednisolone et du taux de rechute de 69,7 % sous MMF, sans persistance de l'effet à son arrêt.
Mendizabal et al. / 2005 / Espagne (79)	26 patients (21 SNCD, 5 SNCR)	20/6	2,8 ans / 11,4 ans	8,4 mois	19 mois	Chez les SNCD : diminution de la dose quotidienne de corticoïdes chez 15 patients, arrêt chez 10. Neuf patients en rémission prolongée sous MMF mais 47 % de rechute à l'arrêt du MMF. Efficacité comparable à la ciclosporine. Pas de réponse différente en fonction de l'histologie rénale.
Hogg et al. / 2006 / Etats-Unis (76)	32 RF (dont 6 SNCD)	18/14	NC / 6,8 ans	6 mois	11 à 31 mois	24 patients (75 %) restent en rémission durant les 6 mois de traitement, parmi eux 12 (50 %) rechutent dans les 6 mois après l'arrêt.
Fujinaga et al. / 2007 / Japon (77)	12 SNCD et ciclo-dépendant	12/0	5,1 ans / 13,5 ans	11 mois (minimum 6 mois)	11 mois (6 à 42)	Diminution significative de la dose de corticoïdes de 0,29 à 0,21 mg/kg/jour, de celle de ciclosporine de 3,5 à 1,5mg/kg/jour et du taux de rechute de 2,7 à 0,6 rechutes/an.
Dorresteijn et al. / 2008 / Pays-Bas (81)	24 RF, 12 traités par MMF et 12 par ciclosporine (8 SNCD/groupe)	21/3	5,5 ans / 10,9 ans	12 mois	12 mois	Sept patients (58%) restent en rémission durant les 12 mois de traitement par MMF. Taux de rechute de 0,83/an sous MMF et de 0,08/an sous ciclosporine (NS). Diminution significative de 13 % du DFG sous ciclosporine, pas de modification sous MMF.

Auteur / Année de parution / Pays (ref)	Nombre de patients	Sexe ratio (M/F)	Age au diagnostic / au début du MMF	Durée de traitement par MMF	Durée de suivi	Principaux résultats
Baudouin et al. / 2011 / France (75)	24 SNCD	19/5	2,1 ans / 6 ans	12 à 24 mois	12 à 24 mois	19 patients restent en rémission durant les 6 premiers mois de traitement, avec une diminution significative de la dose seuil de corticoïdes de 25 à 9 mg/m ² /48h et de la dose cumulée de 459 à 264 mg/m ² /mois. 17 patients restent en rémission durant les 12 mois de traitement.
Gellerman et al. / 2013 / Allemagne (80)	60 RF, 30 traités par MMF et 30 traités par ciclosporine, en cross-over (23 SNCD/groupe)	48/12	4,4 ans / 9,8 ans (début MMF ou ciclosporine)	12 mois de chaque traitement, à la suite	24 mois	Plus de rechute/patient/an sous MMF la première année de traitement (64 % sans rechute contre 85 %) mais pas la deuxième. Différence non retrouvée chez patients ayant AUC de MMF >50µg*h/mL. Clairance de la cystatine et DFG estimé plus élevés sous MMF que sous ciclosporine.

MMF : mycophénolate mofétil, SNI : syndrome néphrotique idiopathique, ref : référence bibliographique, RF : rechuteur fréquent, SNCD : syndrome néphrotique corticodépendant, SNCR : syndrome néphrotique corticorésistant, NC : non connu, DFG : débit de filtration rénale

1.2.4. Autres traitements d'épargne cortisonique

1.2.4.1. Traitements alkylants

Les principaux traitements alkylants sont le cyclophosphamide (Endoxan®) et le chlorambucil (Chloraminophène®), qui sont utilisés dans le SNI depuis les années 1960. Ils se fixent sur les bases guanines de l'ADN et empêchent donc les cellules de se diviser, y compris les lymphocytes. Plusieurs études, mais principalement 3 ECR, totalisant 102 patients RF ou SNCD, ont montré que le cyclophosphamide associé à la prednisone permettait de diminuer le risque relatif de rechute de 56 % par rapport à la prednisone seule (4). Le cyclophosphamide per os reste le traitement épargneur de corticoïdes le plus communément utilisé dans les SNCD, y compris en France, car il permet de longues périodes de rémission (39,84).

La dose de cyclophosphamide per os recommandée en France est de 2 à 2,5 mg/kg/jour en 1 prise pendant 10 à 12 semaines (soit une dose cumulée inférieure à 180 mg/kg) (39).

Leur principal effet indésirable est la gonadotoxicité qui est dose-dépendante, qui peut conduire à une infertilité au-delà des doses recommandées. Ils provoquent également des cytopénies (neutropénie, lymphopénie, thrombopénie), des cystites hémorragiques, des alopecies réversibles et favorisent les infections secondaires (85).

1.2.4.2. Inhibiteurs de la calcineurine (anti-calcineurine)

Les inhibiteurs de la calcineurine sont utilisés depuis les années 1980 dans le SNI, initialement avec la ciclosporine (Neoral®), puis avec le tacrolimus dans les années 1990 (Prograf®). Ils inhibent l'activation lymphocytaire en inhibant la synthèse d'interleukines (IL), notamment l'IL-2 qui est indispensable à l'auto-activation des LT et à leur différenciation. La coopération LT – LB étant indispensable à l'activation des LB, ces derniers sont également inhibés.

L'efficacité de la ciclosporine chez les patients RF et SNCD a été démontrée dans une revue Cochrane (86). Il n'existe pas d'ECR sur l'efficacité du tacrolimus mais ce dernier semble aussi efficace que la ciclosporine chez les patients RF et SNCD, avec moins d'effets indésirables esthétiques (87). Ils sont recommandés chez les patients RF ou SNCD, notamment après échec ou toxicité des agents alkylants, pendant au moins 12 mois (4).

Le dosage recommandé de ciclosporine est de 5 mg/kg/jour en 2 prises et celui du tacrolimus de 0,1 mg/kg/jour en 2 prises (4).

Le principal effet indésirable est la néphrotoxicité, qui est corrélée à la durée du traitement et à la dose (88). Les autres effets indésirables sont l'HTA, les dyslipidémies, la neurotoxicité, l'hypertrichose, l'hyperplasie gingivale pour la ciclosporine et l'alopécie et le diabète pour le tacrolimus.

1.2.4.3. Rituximab

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal anti-CD20 (cluster de différenciation 20). Le CD20 est présent à la surface des lymphocytes B, du stade pré B au stade lymphocyte B mature mais est absent des plasmocytes. Il est utilisé depuis les années 2000 dans le SNI.

Dans une étude française avec 22 patients corticodépendants ou corticorésistants mais ciclo-sensibles, le rituximab a permis d'arrêter au moins un traitement immunosuppresseur chez 85 % des patients. La survenue des rechutes était corrélée au taux de LB, même si certains patients restent en rémission malgré une réplétion en LB complète. Plusieurs ECR récents démontrent également l'efficacité du rituximab chez les patients RF et/ou SNCD. Une étude japonaise en double-aveugle contre placebo avec 48 patients montre un temps médian sans rechute plus long avec le rituximab à la dose de 375 mg/m² toutes les semaines pendant 4 semaines (267 versus 110 jours, p<0,0001) (29). Une étude indienne, regroupant 193 patients (dont 58 patients résistants aux corticoïdes et aux anticalcineurines), décrit également cette efficacité du rituximab avec une diminution du taux de rechutes (p<0,0001) et des doses

cumulées annuelles de corticoïdes ($p < 0,0001$) ; les rémissions étaient plus prolongées chez les SNCD. Les patients avec HSF répondaient moins bien au traitement et le rituximab n'était pas efficace chez les patients résistants aux anticalcineurines et aux corticoïdes (44). Le rituximab est actuellement recommandé dans les SNI corticosensibles ou corticodépendants, qui rechutent malgré une association de corticoïdes et de traitements d'épargne cortisonique et/ou en cas d'effets indésirables graves de ces traitements (4).

La dose optimale n'est pas clairement déterminée mais une dose de 375 mg/m^2 toutes les semaines pendant 1 à 4 semaines jusqu'à obtention d'une déplétion en CD19 est communément admise (84). La durée attendue de la déplétion en lymphocytes B est de 18 mois.

Le rituximab provoque des réactions chez un tiers des patients lors de la perfusion à type de fièvre, vomissements, diarrhées, éruption cutanée et bronchospasme, qui sont transitoires et réversibles. C'est un immunosuppresseur, qui favorise les infections telles que les zozonas, les infections pulmonaires, les abcès à *staphylocoque doré*, et les pneumocystoses (89). Un cas de myocardite virale nécessitant une transplantation cardiaque et un cas de fibrose pulmonaire mortelle ont également été rapportés (90,91).

1.2.4.4. Autres traitements

La mizoribine et l'azathioprine ne sont pas recommandés dans le SNI de l'enfant (4).

L'Hizentra® est composé d'immunoglobulines polyclonales humaines. Il s'injecte en sous-cutané de façon hebdomadaire.

Il existe donc différents traitements d'épargne cortisonique, qui doivent être prescrits chez les patients RF et/ou SNCD présentant des effets indésirables des corticoïdes. Cependant, il n'existe pas de consensus international sur la place de chaque médicament (4). Les principaux traitements d'épargne cortisonique sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Avantages et inconvénients des traitements d'épargne cortisonique en traitement de première ligne après la corticothérapie chez les patients rechuteurs fréquents et corticodépendants.

Traitement	Avantages	Inconvénients
Lévamisole	Peu d'EI Peu coûteux	Incertitudes sur un effet prolongé après l'arrêt
MMF	Rémission prolongée chez certains patients RF ou SNCD Peu d'EI	Traitement doit être souvent continu pour maintenir la rémission Probablement moins efficace que les inhibiteurs de la calcineurine Coût élevé Non approuvé pour les SNCS dans certains pays
Cyclophosphamide	Rémission prolongée après arrêt Peu coûteux	Moins efficace chez SNCD Nécessité de monitorer la NFS pendant le traitement EI potentiels sévères Toxicité cumulée empêchant un traitement prolongé
Chlorambucil	Rémission prolongée après arrêt Peu coûteux	Moins efficace chez SNCD Nécessité de monitorer la NFS pendant le traitement EI potentiels sévères Toxicité cumulée empêchant un traitement prolongé Non approuvé pour les SNCS dans certains pays
Ciclosporine	Rémission prolongée chez certains SNCS ou SNCD	Traitement doit être souvent continu pour maintenir la rémission Néphrotoxique Effets indésirables esthétiques
Tacrolimus	Rémission prolongée chez certains SNCS ou SNCD	Traitement doit être souvent continu pour maintenir la rémission Coût élevé Néphrotoxique Risque de diabète secondaire Non approuvé pour les SNCS dans certains pays
Rituximab	Rémission prolongée après arrêt	EI potentiels sévères Coût élevé

EI : effets indésirables, MMF : mycophénolate mofétil, RF : rechuteurs fréquents, SNCS : syndrome néphrotique corticosensible, SNCD : syndrome néphrotique corticodépendant

Traduit et adapté du *Kidney Disease : Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2012 (4)

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le lévamisole et le mycophénolate mofétil sont parmi les traitements d'épargne cortisonique efficaces ayant la meilleure tolérance. Ils sont individuellement principalement indiqués chez les patients ayant un SNI corticodépendant. Leur association n'a jamais été décrite dans le traitement du SNI.

Nous avons voulu tout d'abord étudier la tolérance de cette association chez des patients corticodépendants et corticorésistants et, secondairement, son efficacité chez des patients corticodépendants. Nous avons donc effectué une étude rétrospective sur 26 patients atteints de SNI suivis dans le service de néphrologie pédiatrique de l'hôpital Robert Debré à Paris et ayant reçu au cours de leur maladie l'association de traitement lévamisole et MMF (Leva-MMF).

3. MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique, réalisée dans le service de néphrologie pédiatrique de l'hôpital Robert Debré à Paris.

3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient différents pour l'étude de la tolérance et l'étude de l'efficacité : les patients corticorésistants ont été exclus pour l'étude de l'efficacité mais non pour celle de la tolérance.

3.1.1. Etude de la tolérance

Les critères d'inclusion pour l'étude de la tolérance étaient les suivants :

- diagnostic de SNI, d'après la définition de l'HAS (2)
- traitement par l'association lévamisole et MMF pendant une durée minimale de 6 mois
- suivi minimum de 12 mois après le début de l'association lévamisole et MMF

Les critères d'exclusion pour l'étude de la tolérance étaient les suivants :

- âge inférieur à 1 an ou supérieur à 18 ans au diagnostic du SNI et/ou au début de l'association lévamisole et MMF

3.1.2. Etude de l'efficacité

Les critères d'inclusion pour l'étude de l'efficacité étaient les suivants :

- diagnostic de SNI corticosensible et corticodépendant, d'après la définition de l'HAS (2)
- traitement par l'association lévamisole et MMF pendant une durée minimale de 6 mois
- suivi minimum de 12 mois après le début de l'association lévamisole et MMF

Les critères d'exclusion pour l'étude de l'efficacité étaient les suivants :

- âge inférieur à 1 an ou supérieur à 18 ans au diagnostic du SNI et/ou au début de l'association lévamisole et MMF

- les patients corticorésistants au début de leur maladie, même s'ils deviennent secondairement corticosensibles et corticodépendants et les patients initialement corticosensibles ayant eu un ou plusieurs épisodes de corticorésistance secondaire.

3.2. Définitions

Les définitions de SNI corticosensible, SNI corticodépendant, SNI corticorésistant, rechuteur fréquent, rechute et rémission utilisées dans ce travail sont celles définies dans l'introduction au paragraphe 1.1.1.

3.3. Modalités de traitement

Le traitement de la première poussée était réalisé selon le protocole de la SNP décrit paragraphe 1.2.1.1.

La réalisation ou non d'une PBR était décidée selon les critères énoncés paragraphe 1.1.4. Par ailleurs, certains patients, en cas de traitement prolongé par ciclosporine, ont eu une PBR pour la surveillance histologique de la néphrotoxicité liée à cette molécule. En revanche, il n'y avait pas d'indication à une PBR systématique avant ou pendant un traitement par lévamisole ou par MMF.

Le traitement des rechutes consistait en une corticothérapie orale sous forme de prednisone à la dose de 60 mg/m² (maximum 60 mg/j) en une ou deux prises par jour jusqu'à rémission et poursuivie à la même dose pendant les 6 jours suivants. Après rémission complète, la corticothérapie était diminuée progressivement par palier jusqu'à l'arrêt ou jusqu'à une dose seuil de corticoïdes correspondant à une dose un peu supérieure à celle sous laquelle la rechute était survenue.

L'indication du traitement lévamisole et MMF (Leva-MMF) était un niveau élevé de corticodépendance avec la persistance des rechutes malgré une corticothérapie alternée à des doses élevées.

Le lévamisole et le MMF n'ont pas été systématiquement débuté au même moment. Les dates de traitement données sont celles entre le début et la fin effectifs de l'association des 2 traitements. La date de début de l'association Leva-MMF est notée J0, la date 6 mois après son début est notée M6 et celle 12 mois après son début est notée M12.

Le lévamisole, sous forme d'Elmisol® (Laboratoire Ace Pharmaceuticals) était débuté avant ou à J0, à la dose de 2,5 mg/kg/48h, en 1 prise. La dose pouvait être adaptée en cas d'effets secondaires.

Le MMF, sous forme de Cellcept® (Laboratoire Roche) était débuté avant ou à J0, à la dose de 1200 mg/m²/j, en 2 prises par jour, espacées de 12 heures. La dose ou le nombre de prise pouvaient être adaptés en cas d'effets secondaires.

En cas de relais de traitement de la ciclosporine, ou « switch », la ciclosporine était soit arrêtée à J0 soit, le plus souvent, diminuée progressivement jusqu'à arrêt complet sur plusieurs semaines. Il en était de même pour le tacrolimus. La période de transition était toujours plus courte que la période d'étude sous Leva-MMF. L'association Leva-MMF n'a jamais été utilisée en même temps qu'un traitement alkylant, que des échanges plasmatiques ou des immunoadsorption. Certains patients avaient déjà reçu du lévamisole ou du MMF auparavant pendant leur prise en charge.

Un patient à reçu un traitement par lévamisole et MMF à deux moments distincts de sa prise en charge, il a donc été analysé 2 fois.

3.4. Modalités de suivi

Les patients étaient régulièrement suivis en consultation par les néphrologues pédiatres de l'hôpital Robert Debré. La surveillance comportait un examen clinique régulier avec poids,

taille, prise de la tension artérielle et une surveillance, au minimum, de la protéinurie/créatininurie à chaque consultation. Les effets secondaires étaient recherchés par l'interrogatoire et un bilan biologique comprenant une NFS et un bilan hépatique tous les 3 à 6 mois. Au domicile l'enfant et sa famille surveillaient la survenue d'une protéinurie par les bandelettes urinaires 2 fois par semaine afin de détecter une rechute. En cas de bandelette urinaire positive à 2 croix pendant plus de 3 jours, un dosage de la protéinurie et de l'albuminémie était réalisé au laboratoire.

Le début de filtration glomérulaire (DFG) a été estimé grâce à la formule de Schwartz révisée (92).

Après un traitement par rituximab, les patients étaient considérés en déplétion B quand leur taux de lymphocytes B était inférieur à 10 LB/mm^3 . La réplétion était dite partielle entre 10 et 100 LB/mm^3 et complète quand les LB étaient supérieurs à $100/\text{mm}^3$.

3.5. Recueil de données

Pour chaque patient, les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux, papiers et informatisés, et des dossiers infirmiers des patients. Les données ont été recueillies jusqu'au 31 août 2015.

Le protocole a été présenté pour acceptation à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et au Comité de l'Evaluation de l'Ethique des Projets de Recherche Biomédicale de Robert Debré (RD-CEERB) (Annexe 1 et 2). Après avis du RD-CEERB, il n'était pas nécessaire de prévenir les patients ou leur tuteur légal de l'étude en cours devant son caractère rétrospectif.

3.6. Méthodes et analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites sous forme d'effectifs et de pourcentages et les variables quantitatives sous forme de médianes, avec, entre parenthèses, les 1^{er} et 3^{ème} quartiles (Q1 ; Q3).

La comparaison multigroupe des variables quantitatives a été faite avec un test one-way ANOVA, avec post-test de Tukey. La comparaison entre 2 groupes a été faite par un test de Mann et Whitney. La comparaison des variables qualitatives a été faite par un test exact de Fischer.

Le seuil de significativité était fixé à $\alpha = 5\%$. Si $p \leq 0,05$, l'hypothèse alternative était acceptée : il existe une différence sur la variable d'intérêt entre les deux groupes. Si $p > 0,05$, l'hypothèse nulle était acceptée : il n'y a pas de différence sur la variable d'intérêt entre les 2 groupes.

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel GraphPadPrism version 5.1 (GraphPad Software, San Diego, Etats-Unis, 2007).

4. RESULTATS

4.1. Tolérance

4.1.1. Description de la population pour étude de la tolérance (Tableau 3)

Nous avons analysé les données des enfants suivis pour syndrome néphrotique idiopathique dans le service de néphrologie pédiatrique de l'hôpital Robert Debré. Vingt-six patients ont été inclus, dont 14 garçons (53,8 %). Un patient a reçu un traitement par lévamisole et MMF à deux moments distincts de sa prise en charge, il a donc été analysé 2 fois.

L'âge médian au diagnostic était de 3,6 ans (2,4 ; 6,6). Vingt étaient corticodépendants (76,9 %) et 6 corticorésistants (23,1 %).

Les traitements reçus avant le début du traitement lévamisole et MMF (Leva-MMF) étaient le lévamisole (n=12, 44,4 %), le MMF (n=16, 61,5 %), la ciclosporine (n=13, 48,1 %), le tacrolimus (n=14, 51,9 %), le cyclophosphamide (n=4, 14,8 %), le rituximab (n=14, 51,9 %), des immunoadsorptions (n=2, 7,4 %) et des échanges plasmatiques (n=1, 3,7 %). La ciclosporine a été arrêtée pendant le traitement Leva-MMF chez les 3 patients chez qui elle était en cours, à respectivement 34, 54 et 201 jours de Leva-MMF. Six patients ont reçu du rituximab pendant le traitement, dont 2 ont reçu 2 injections, à un délai médian de 280 jours (199 ; 392) après le début de Leva-MMF. Neuf patients (32,1 %) étaient sous tacrolimus au début du traitement Leva-MMF, il a été arrêté chez 7 (25 %) après une durée médiane de 89 jours (53 ; 129) après le début du traitement Leva-MMF. Il a été commencé chez 5 autres patients (17,9 %) pendant le traitement Leva-MMF, après une durée médiane de 233 jours (165 ; 237). Un traitement par Hizentra® a été débuté chez 7 patients (25 %) pendant le traitement Leva-MMF. Chez 4 patients (14,3 %) il a été arrêté pendant Leva-MMF, chez une patiente il a été arrêté en même temps, et chez 2 (7,1 %) il est toujours en cours.

L'âge médian au début du traitement par Leva-MMF était de 10,7 ans (5,7 ; 13,5) et la durée médiane totale du traitement était de 415 jours (302 ; 588).

Les données à 1 an de la fin du traitement Leva-MMF sont disponibles pour 15 patients (57,7 %). Après l'arrêt du traitement, aucun patient n'a reçu de ciclosporine, de cyclophosphamide ou n'a eu d'échange plasmatique. Deux patientes (7,4 %) ont eu des immunoadsorption, 7 patients (25,9 %) ont reçu du tacrolimus, 6 du rituximab (22,2 %) et 3 de l'Hizentra® (11,1 %).

Les caractéristiques de la population pour l'étude de la tolérance sont visibles Tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques de la population pour l'étude de la tolérance.

Patients (n=)	26
Garçons (n=)	14 (53,8 %)
Age médian au diagnostic (année)	3,6 (2,4 ; 6,6)
Corticodépendants (n=)	20 (76,9 %)
Corticorésistants (n=)	6 (23,1 %)
Age médian au début de Leva-MMF (année)	10,7 (5,7 ; 13,5)
Délai médian entre diagnostic et début de Leva-MMF (année)	3,2 (1,8 ; 6,7)
Dose médiane lévamisole (mg/kg/48h)	2,5 (2,3 ; 2,7)
Dose médiane MMF (mg/m ² /j)	1111 (1072 ; 1220)
Durée médiane de Leva-MMF (jour)	415 (302 ; 588)

Leva-MMF : traitement par lévamisole et MMF, MMF : mycophénolate mofétil

4.1.2. Tolérance du traitement (Tableau 4 et Figure 4)

Les valeurs des leucocytes des patients sous Leva-MMF ont significativement baissé de 7600/mm³ (6900 ; 9700) (J0) à 6250/mm³ (5300 ; 7250) (M6), 5800/mm³ (5080 ; 7800) (M12) et 5995/mm³ (4905 ; 8500) à la fin du traitement (p=0,016, p=0,043 et p=0,029 respectivement). La baisse reste significative à 1 an de l'arrêt du traitement avec une médiane de leucocytes à 6685/mm³ (5340 ; 7450) (p=0,022). La baisse des PNN (polynucléaires neutrophiles) et des lymphocytes aux mêmes dates n'était pas significative. Aucun patient n'a eu de neutropénie < 500/mm³. L'évolution des valeurs des globules blancs, des PNN et des lymphocytes est visible Figure 4.

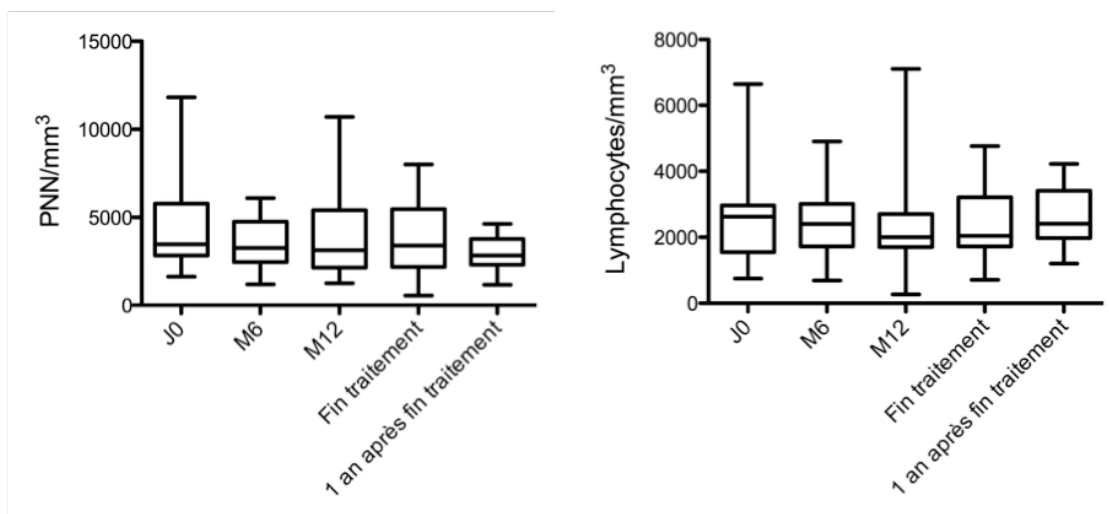
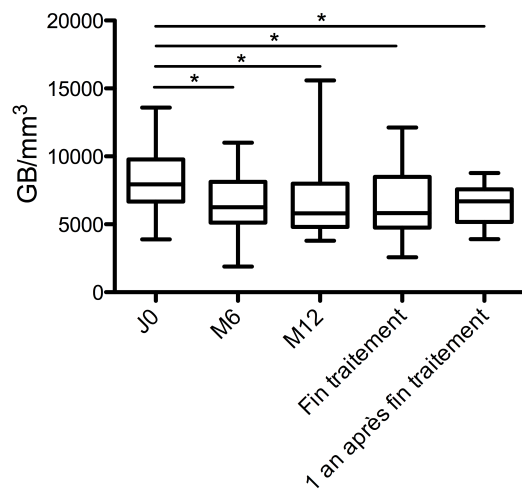


Figure 4 : Valeurs des globules blancs (GB), des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des lymphocytes à J0, M6, M12, à la fin du traitement par lévamisole et MMF (Leva-MMF) et 1 an après l'arrêt de ce traitement.

Valeurs représentées en médianes, quartiles (Q1 et Q3) et valeurs minimales et maximales.

J0 : début Leva-MMF, M6 : 6 mois après début Leva-MMF, M12 : 12 mois après début Leva-MMF

Le MMF a été arrêté chez une patiente (3,7 %) pour une neutropénie à $560/\text{mm}^3$, après 26 mois de Leva-MMF. Le MMF a été diminué chez 1 patiente (3,7 %) après 6 mois de Leva-MMF, de 1160 à $890 \text{ mg}/\text{m}^2$, en raison de diarrhées et chez une autre après 8 mois de traitement de 1090 à $490 \text{ mg}/\text{m}^2$ sans cause mentionnée.

Quatre patients ont été hospitalisés pour des complications pendant leur traitement par Leva-MMF : une pour épisode de fièvre et douleurs abdominales et musculaires non étiquetées, une pour grippe A (malgré la vaccination), une pour diarrhées et syndrome dépressif et un autre pour varicelle sévère. Les 3 derniers patients étaient également traités par

tacrolimus au moment de leur hospitalisation. Les autres effets indésirables potentiels rapportés sur l'ensemble de la durée du traitement sont 2 angines à streptocoque, 1 varicelle suivie d'un zona 2 mois plus tard, 1 zona, 1 épisode de douleurs abdominales avec céphalées et tremblements et 1 épisode de douleur de hanche et de genoux à IRM normale.

Aucune différence significative n'a été observée sur le taux d'hémoglobine, la créatinine plasmatique et les taux d'ASAT et ALAT aux différents temps de traitement. Le taux médian d'albumine augmente significativement entre J0 et 1 an après la fin de Leva-MMF de 38,5 (34,5 ; 42) à 43 g/L (41,7 ; 44,8) (p=0,019).

Le débit de filtration glomérulaire (DFG), selon la formule révisée de Schwartz, diminue significativement de 125 (91 ; 145) à 99 mL/min/1,73m² (82 ; 121) entre J0 et M12 (p=0,022). La différence n'est plus significative à l'arrêt et 1 an après l'arrêt du traitement Leva-MMF (respectivement p=0,065 et p=0,079).

Les résultats biologiques des patients sont visibles Tableau 4.

Tableau 4 : Tolérance biologique du traitement lévamisole et MMF.

	M-12	J0	M6	M12	Fin Leva-MMF	1 an après fin Leva-MMF
Leucocytes (/mm³)	7300 (6025 ; 8575)	7600 (6900 ; 9700) ^{1,2,3,4}	6250 (5300 ; 7250) ¹	5800 (5080 ; 7800) ²	5995 (4905 ; 8500) ³	6685 (5340 ; 7450) ⁴
PNN (/mm³)	3460 (2500 ; 3940)	3465 (2862 ; 5235)	3250 (2530 ; 4660)	3130 (2200 ; 4890)	3390 (2180 ; 5410)	2835 (2328 ; 3470)
Lymphocytes (/mm³)	2660 (2215 ; 3010)	2341 (1925 ; 2730)	2400 (1810 ; 2980)	2000 (1720 ; 2525)	2040 (1740 ; 3140)	2666 (2005 ; 3300)
Hb (g/dL)	NC	12,9 (12,0 ; 13,7)	12,3 (11,7 ; 12,9)	12,6 (12,2 ; 12,8)	12,6 (12,0 ; 13,0)	13,3 (13,1 ; 13,9)
Créatinine (μmol/L)	NC	43 (29 ; 53)	45 (41,8 ; 67,3)	48 (44,5 ; 64)	52,5 (44 ; 66)	61 (38 ; 73)
DFG (mL/min/1,73m²)	119 (80 ; 136)	125 (91 ; 145) ²	105 (84 ; 126)	99 (81 ; 121) ²	100 (78 ; 113)	99 (87 ; 114)
Albumine (g/L)	38,9 (27,5 ; 41)	38,5 (34,5 ; 42) ⁴	42,4 (40,3 ; 43,5)	42,2 (39,6 ; 44,7)	44 (36,8 ; 45,5)	43 (41,6 ; 44,8) ⁴
ASAT (UI/L)	23 (20 ; 27)	21 (19 ; 25)	21 (19 ; 26)	23 (22 ; 24)	25 (19,5 ; 32)	22 (18 ; 28)
ALAT (UI/L)	15,5 (15 ; 16,8)	14 (21 ; 16)	13 (13 ; 18)	14 (13,5 ; 15)	14 (13,25 ; 14)	13 (12 ; 15)

M-12 : 1 an avant le début du traitement lévamisole et MMF (Leva-MMF), J0 : début Leva-MMF, M6 : 6 mois après début Leva-MMF, M12 : 12 mois après début Leva-MMF, PNN : polynucléaires neutrophiles, Hb : hémoglobine, DFG : débit de filtration glomérulaire, ASAT : aspartate aminotransférase, ALAT : Alanine Amino Transférase, NC : non connu

¹ : différence significative entre J0 et M6 ; ² : différence significative entre J0 et M12 ; ³ : différence significative entre J0 et la fin de Leva-MMF ; ⁴ : différence significative entre J0 et 1 an après la fin de Leva-MMF

4.2. Efficacité

4.2.1. Description de la population pour étude de l'efficacité (Tableau 5)

Vingt patients corticodépendants ont été inclus, dont un qui, ayant reçu un traitement par lévamisole et MMF à deux moments distincts de sa prise en charge, a été analysé 2 fois. Treize étaient des garçons (65 %). L'âge médian au diagnostic était de 3 ans (2,3 ; 5,2). Le délai médian d'obtention de la rémission à la première poussée était de 9,5 jours (6,8 ; 10) après le début des corticoïdes per os. Deux patients (10 %) ont reçu 3 perfusions de méthylprednisolone (MP), après échec des corticoïdes per os, lors de leur première poussée. Un patient (5 %), hospitalisé en Algérie, a eu une PBR au diagnostic, montrant une LGM. Deux autres patients (10 %) ont eu une PBR plus tard dans leur maladie, montrant également une LGM, et des lésions de toxicité des anti-calcineurines chez un des deux. Au cours de leur évolution, 14 (70 %) se sont révélés rechuteurs fréquents (RF). Onze (55 %) étaient corticodépendants dès la première poussée. Pour l'ensemble de ces patients, le seuil médian maximal de corticodépendance, sans traitement ou sous corticoïdes seuls, avant le traitement par lévamisole et MMF (Leva-MMF), était de 47 mg/m²/48h de prednisone (31,5 ; 58,5).

Tous les patients, sauf un, avaient déjà reçu au moins un traitement d'épargne cortisonique avant le début de Leva-MMF : lévamisole (n=11, 52,4 %), MMF (n=12, 57,1 %), ciclosporine (n=10, 47,6 %), tacrolimus (n=9, 42,9 %), cyclophosphamide (n=2, 9,5 %) ou rituximab (n=11, 52,4 %). Quinze patients (71,4 %) ont reçu plusieurs de ces traitements. Aucun patient n'avait été traité par immunoadsorption ou échange plasmatique.

Le nombre total médian de rechutes avant le début de Leva-MMF (J0) est de 5 (3 ; 7). Pendant l'année avant J0, la fréquence médiane de rechutes était de 2,0 rechutes/an (1,0 ; 2,0). La dose cumulée annuelle médiane de corticoïdes l'année avant J0 était de 2300 mg/m²/an (708 ; 4908).

L'âge médian au début de Leva-MMF était de 9 ans (5,6 ; 12,3) et la durée médiane d'évolution depuis le diagnostic de SNI de 53 mois (23,2 ; 85), soit 4,4 ans (1,9 ; 7,1). Le

lévamisole et le MMF ont été débutés ensemble (n=10, 47,6 %), ou séparément : le MMF débuté en premier (n=6, 28,6 %) ou le lévamisole débuté en premier (n=5, 23,8 %). La dose médiane de lévamisole était de 2,6 mg/kg/48h (2,5 ; 2,8) et celle du MMF de 1139 mg/m²/j (1088 ; 1258). La durée médiane de traitement par Leva-MMF était de 513 jours (377 ; 656), avec une durée minimale de 204 jours et une durée maximale de 840 jours.

Trois patients (14,3 %) étaient sous ciclosporine au début du traitement Leva-MMF, elle a été arrêtée chez les trois après respectivement 34, 54 et 201 jours de Leva-MMF. Trois patients étaient en déplétion B au début du traitement, la réplétion étant survenue à respectivement 27, 89 et 110 jours du début de Leva-MMF. Quatre ont reçu une injection de rituximab pendant Leva-MMF, après respectivement 260, 299, 404 et 646 jours. Sept patients (33,3 %) étaient sous tacrolimus au début du traitement Leva-MMF. Il a été arrêté chez les sept pendant Leva-MMF, après un délai médian de 105 jours (68 ; 133) de Leva-MMF mais a été repris chez 2 d'entre eux avant la fin du traitement. Chez deux autres patients (9,5 %), il a été débuté et arrêté pendant Leva-MMF. Un traitement par Hizentra a également été débuté chez 6 patients (28,6 %) pendant Leva-MMF, après minimum 15 mois de traitement chez 5 d'entre eux.

Les caractéristiques de la population pour l'étude de l'efficacité sont visibles Tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques de la population pour l'étude de l'efficacité.

N°	Sexe	Age au diagnostic (année)	Dose seuil maximale de corticodépendance (sous CT seuls) (mg/m ² /48h)	Traitements avant J0	Rechute(s) totale(s) avant J0	Rechute(s) sous CT seuls	Rechute(s) sur 1 an avant J0	Durée évolution avant J0 (année)	Age à J0 (année)
1	M	2,4	65	RTX, CysA, EDX, FK, MMF, Leva	14	10	1	12,0	14,4
2	M	7,7	60	CysA	4	3	2	1,7	9,4
3	M	9,2	50	RTX, MMF, FK	6	2	3	4,0	13,2
4	M	1,6	30	RTX, MMF, CysA	5	1	1	5,5	7,2
5	M	5,2	60	RTX, FK, Leva	7	5	2	7,1	12,3
6	F	9,4	-	RTX, MMF, FK, CysA	2	0	0	4,4	13,8
7	M	3,1	60	FK	1	1	1	0,3	3,4
8	F	2,5	22	RTX, MMF, Leva, FK	8	1	2	6,3	8,8
9	M	1,9	46	RTX, MMF, Leva	5	3	2	2,4	4,4
10	F	3,9	48	CysA, MMF	6	3	1	8,1	12,0
11	F	3,1	63	RTX, MMF, Leva, CysA	11	3	1	9,2	12,3
12	M	5,1	40	RTX, MMF, Leva	8	5	1	8,8	13,9
13	M	7,1	7	RTX, Leva	7	4	2	8,9	16,0
14	F	2,0	58	CysA	3	1	2	1,5	3,5
15	M	2,0	55	FK	3	3	3	0,7	2,7
16	M	3,9	43	CysA	6	3	2	2,3	6,2
17	F	5,3	35	FK, MMF, Leva	4	1	1	5,5	10,7
18	F	1,8	47	RTX, CysA	6	1	2	5,9	7,6
19	M	5,0	32	Aucun	2	1	2	1,0	6,0
20	M	2,7	15	RTX, FK	2	1	1	1,9	4,6
21			15	RTX, FK	5	1	3	3,0	5,6

CT : corticoïdes, RTX : rituximab, CysA : ciclosporine, EDX : endoxan, FK : tacrolimus, MMF : mycophénolate mofétil, Leva : lévamisole, ttt : traitement, J0 : date de début du traitement par lévamisole et MMF

N°20 et 21 sont le même patient. Pour calculer la dose seuil maximale de corticodépendance, les poids de certains patients ont été extrapolés à partir de poids disponibles à d'autres dates et de la courbe de croissance de l'enfant. Une patiente n'a pas eu de rechute sous corticoïdes seuls.

4.2.2. Cohorte

La dose cumulée annuelle médiane de corticoïdes a diminué significativement de 2300 mg/m²/an (708 ; 4908) l'année avant J0 à 874 (0 ; 2485) l'année après J0 (p=0,037) (Figure 5). Les corticoïdes ont pu être arrêtés chez 17 patients (77,3 %) dont 9 (40,9 %) sans rechute à 12 mois du début du traitement. A la fin du traitement Leva-MMF, la dose cumulée totale médiane de corticoïdes était de 874 mg/m² (0 ; 2806).

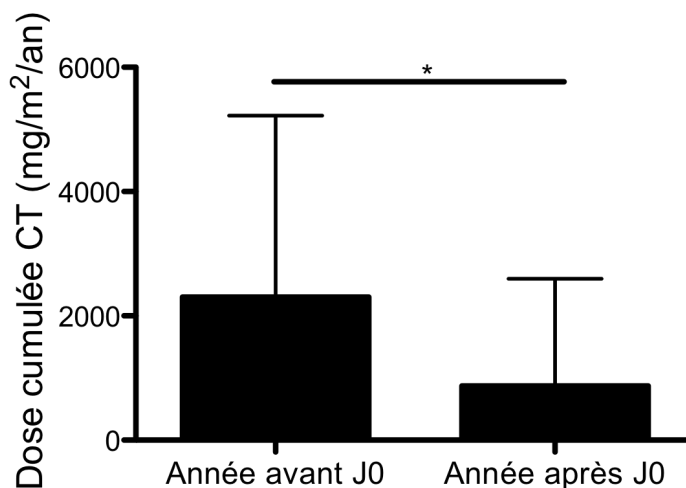


Figure 5 : Evolution de la dose cumulée annuelle de corticoïdes après un an de traitement par lévamisole et mycophénolate mofétil.

Valeurs exprimées en médianes et quartiles (Q1 ; Q3). * : p<0,05. Nombre de patients : 21. Comparaison avec un test de Mann et Whitney. CT : corticoïdes, J0 : début du traitement par lévamisole et mycophénolate mofétil

La médiane annuelle du nombre de rechutes a chuté significativement entre l'année avant et l'année après J0 de 2,0 rechutes/an (1,0 ; 2,0) à 0,0 (0,0 ; 1,0) (p<0,0001). Le nombre de rechutes/patient/an a également diminué de 1,67 à 0,43 (Figure 6).

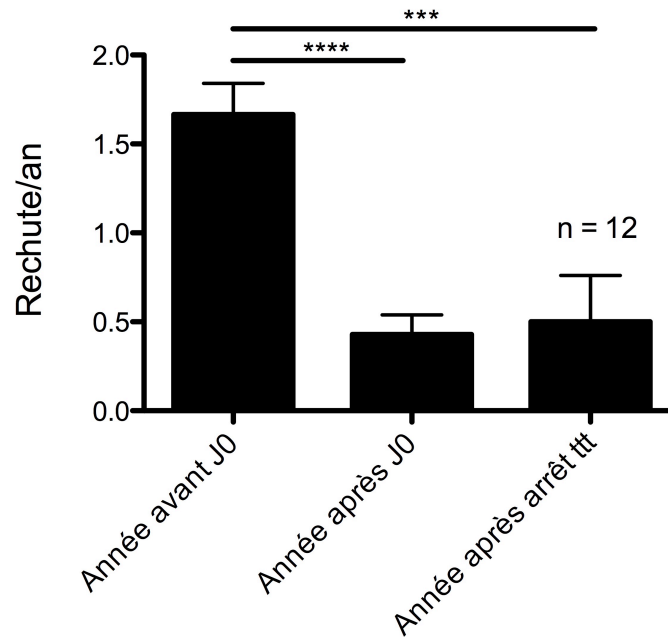


Figure 6 : Evolution de la fréquence des rechutes après un an de traitement par lévamisole et mycophénolate mofétil et un an après l'arrêt de ce traitement.

Valeurs exprimées en moyennes et SEM. *** : $p < 0,001$. **** : $p < 0,0001$. Nombre de patients : 21 avant J0, 21 après J0 et 12 l'année après l'arrêt du traitement. Comparaison avec un test de Mann et Whitney. CT : corticoïdes, J0 : début du traitement par lévamisole et mycophénolate mofétil, ttt : traitement

Neuf patients (40,9 %) ont rechuté 1 fois pendant la première année de traitement par Leva-MMF, après un délai médian de 7,7 mois (6,0 ; 10,6), dont un dès le premier mois de traitement. Trois d'entre eux (33,3 %) ont rechuté une deuxième fois avant la fin du traitement et 2 autres patients (9,5 %) ont également rechuté entre M12 et la fin du traitement, dont un à 2 reprises. Trois patients (14,2 %) n'ont pas rechuté pendant Leva-MMF mais ont rechuté respectivement 197, 277 et 311 jours après son arrêt. Un patient n'avait pas rechuté à 15 mois du début de Leva-MMF, date à laquelle il a été perdu de vue.

Six patients (28,6 %) n'ont pas rechuté depuis le début du traitement Leva-MMF et sont toujours en rémission, après un délai médian de 5 mois (1,8 ; 10,3) d'arrêt de tout traitement. Chez 2 patients (9,5 %), ce délai est supérieur à 12 mois (patients n°6 et 19).

Chez 14 patients (66,7 %), le traitement a été arrêté devant l'absence de rechute depuis au minimum 8 mois. Chez les 7 autres (33,3 %), le traitement a été arrêté devant un nombre

trop important de rechutes et une décision de débiter un autre traitement d'épargne cortisonique, notamment le rituximab et/ou le tacrolimus. Après l'arrêt du traitement, 4 patients (19 %) ont reçu du rituximab, 1 (4,8 %) du cyclophosphamide, 4 (19 %) du tacrolimus et 3 (14,3 %) de l'Hizentra.

Douze patients (57,1 %) ont une durée de suivi après l'arrêt de Leva-MMF supérieure à 12 mois. Après Leva-MMF, 3 n'ont pas reçu de traitement complémentaire, 5 ont reçu une injection de rituximab, 3 un traitement par tacrolimus et 3 un traitement par Hizentra. Leur médiane annuelle du nombre de rechutes l'année après l'arrêt de Leva-MMF est de 0 rechute/an (0,0 ; 1,0). Elle est significativement plus basse que celle de l'année avant J0 ($p=0,0007$). Pendant cette année après l'arrêt du traitement, le nombre de rechutes/patient/an est de 0,46 (Figure 6). Parmi ces 12 patients, 8 n'ont pas rechuté, 3 ont rechuté une fois et 1 a rechuté 3 fois.

4.2.3. Sous-groupes de traitement (Tableau 6)

Les patients de l'ensemble de la cohorte ont reçu, avant et pendant le traitement par Leva-MMF, des traitements d'épargne cortisonique différents. Nous avons effectué des analyses en sous-groupes en fonction de certains des traitements reçus. Les principaux résultats sont résumés Tableau 6.

Les douze patients n'étant pas en déplétion à J0 et n'ayant pas reçu de ciclosporine ou de tacrolimus au-delà des 2 premiers mois de traitement par Leva-MMF ont été analysés séparément (patients n°1, 4, 6, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18 et 19 du Tableau 5). La dose cumulée annuelle médiane de corticoïdes l'année avant J0 était de 2453 mg/m²/an (1215 ; 5188) et de 1051 (0 ; 1977) l'année après J0. Il n'y a pas de différence significative mais une forte tendance à la diminution ($p=0,067$). Les corticoïdes ont pu être arrêtés au moins temporairement chez 10 patients (83,3 %) pendant Leva-MMF, dont 6 (50,0 %) sans les reprendre après l'arrêt de Leva-MMF. Le nombre de rechutes médian l'année avant J0 est de

1,0 rechutes/an (1,0 ; 2,0) et de 0,0 (0,0 ; 1,0) l'année après J0 ($p=0,0028$). Cinq patients (41,7 %) ont rechuté pendant la première année de traitement, dont un a rechuté également entre la fin de cette première année (M12) et la fin du traitement. Un autre (8,3 %) a rechuté entre la fin de cette première année et la fin du traitement. Trois patients (25,0 %) n'ont pas rechuté pendant Leva-MMF ni après, malgré l'arrêt de tous les traitements.

Les douze patients (dont un analysé à deux temps différents) ayant reçu du rituximab ($n=12$) ou de l'endoxan ($n=2$, 16,7%) avant le début de Leva-MMF ont été analysés séparément (patients n°1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 18, 20 et 21 du Tableau 5).

La dose cumulée annuelle médiane de corticoïdes l'année avant J0 était de 1570 $\text{mg/m}^2/\text{an}$ (580 ; 4750) et de 24 (0 ; 1468) l'année après J0. Il n'y a pas de différence significative mais une forte tendance à la diminution ($p=0,055$). Les corticoïdes ont pu être arrêtés au moins temporairement chez 10 patients (76,9 %) pendant Leva-MMF, dont 7 (53,8 %) sans les reprendre après l'arrêt de Leva-MMF. Le nombre de rechutes médian l'année avant J0 est de 2,0 rechutes/an (1,0 ; 2,0) et de 0,0 (0,0 ; 1,0) l'année après J0 ($p=0,0007$). Cinq patients (38,5 %) ont rechuté pendant la première année de traitement, dont un a rechuté également entre M12 et la fin du traitement. Deux autres (15,4 %) ont rechuté entre M12 et la fin du traitement. Quatre patients (30,7 %) n'ont pas rechuté pendant Leva-MMF ni après, malgré l'arrêt de tous les traitements.

Les cinq patients n'ayant jamais reçu de rituximab ou d'endoxan et n'ayant pas reçu de ciclosporine ou de tacrolimus au-delà des 2 premiers mois de traitement par Leva-MMF ont été analysés séparément (patients n°10, 14, 16, 17 et 19 du Tableau 5). La dose cumulée annuelle médiane de corticoïdes l'année avant J0 était de 4330 $\text{mg/m}^2/\text{an}$ (1980 ; 6500) et de 1051 (696 ; 2430) l'année après J0, la différence n'est pas significative ($p=0,25$). Les

corticoïdes ont pu être arrêtés au moins temporairement chez 5 patients (100 %) pendant Leva-MMF, dont 4 (80 %) sans les reprendre après l'arrêt de Leva-MMF. Le nombre de rechutes médian l'année avant J0 est de 2,0 rechutes/an (1,0 ; 2,0) et de 0,0 (0,0 ; 1,0) l'année après J0 ($p=0,029$). Deux patients (40 %) ont rechuté pendant la première année de traitement, dont un a rechuté également entre M12 et la fin du traitement. Les trois autres (60 %) n'ont pas rechuté sous traitement et 2 (40 %) n'ont pas rechuté après, malgré l'arrêt de tous les traitements.

Tableau 6 : Efficacité du traitement lévamisole et MMF, en fonction des traitement précédemment reçus.

	Pas de déplétion B à J0 et sans CysA ou FK plus de 2 mois après J0	Traitement par RTX ou EDX	Jamais de RTX ou d'EDX et sans CysA ou FK plus de 2 mois après J0
Patients (n=)	12	13	5
Dose cumulée annuelle médiane de CT année avant J0 (mg/m²/an)	2453 (1215 ; 5188)	1570 (580 ; 4750)	4330 (1980 ; 6500)
Dose cumulée annuelle médiane de CT année après J0 (mg/m²/an)	1051 (0 ; 1977)	24 (0 ; 1468)	1051 (696 ; 2430)
Nombre rechute médian année avant J0 (rechutes/an)	1,0 (1,0 ; 2,0) ¹	2,0 (1,0 ; 2,0) ²	2,0 (1,0 ; 2,0) ³
Nombre rechute médian année après J0 (rechutes/an)	0,0 (0,0 ; 1,0) ¹	0,0 (0,0 ; 1,0) ²	0,0 (0,0 ; 1,0) ³
Patients ayant rechuté année après J0 (n=)	5 (41,7 %)	5 (38,5 %)	2 (40 %)
Patients ayant rechuté entre M12 et fin Leva-MMF (n=)	2 (16,6 %)	3 (23,1 %)	1 (20 %)
Patients n'ayant pas rechuté après J0 (n=)	3 (25 %)	4 (30,7 %)	2 (40 %)
Arrêt des corticoïdes pendant Leva-MMF (n=)	10 (83,3 %)	10 (76,9 %)	5 (100 %)

CT : corticoïdes, RTX : rituximab, CysA : ciclosporine, EDX : endoxan, FK : tacrolimus, J0 : date de début du traitement par lévamisole et MMF, ttt : traitement

¹ : différence significative (p=0,0028), ² : différence significative (p=0,0007), ³ : différence significative (p=0,029)

5. DISCUSSION

Le principal défi du SNI est de traiter et prévenir les rechutes, qui peuvent être nombreuses notamment chez les patients rechuteurs fréquents et/ou corticodépendants, tout en évitant les effets indésirables des corticoïdes et des traitements épargneurs de corticoïdes.

Le lévamisole a montré une efficacité chez les patients rechuteurs fréquents (RF) et corticodépendants (SNCD) pour diminuer les doses cumulées annuelles de corticoïdes et le taux annuel de rechutes pendant une année de traitement, par rapport à l'année précédente. L'efficacité semblait se prolonger également pendant l'année après l'arrêt du lévamisole. Dans certaines études, le lévamisole était associé à de faibles doses prolongées de corticothérapie (58–61). Une étude sur le lévamisole, internationale, multicentrique et contrôlée contre placebo est en cours de réalisation chez des patients SNCS et devrait permettre de préciser l'efficacité du lévamisole dans le SNI (84). Ses effets indésirables sont généralement rares, et très majoritairement réversibles : cytopénies (neutropénie majoritairement, leucopénie ou thrombopénie), réactions cutanées et cytolyses hépatiques (57,63,66).

Le mycophénolate mofétil a montré une efficacité chez les patients RF et SNCD, également pour diminuer les doses cumulées de corticoïdes, le niveau de corticodépendance et le taux annuel de rechutes pendant 6 mois à une année de traitement, par rapport à l'année précédente. L'efficacité ne semblait pas se prolonger après l'arrêt du MMF (73–75,77,78). Ses effets indésirables sont les troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhées et vomissements), les troubles hématologiques (leucopénies, rarement thrombopénies) et une sensibilité aux infections virales, notamment aux virus du groupe herpès (73,76).

Ces deux traitements sont donc indépendamment bien connus, cependant leur association n'avait pas encore été étudiée dans le traitement du SNI. L'étude de cette association paraît légitime car il n'existe toujours pas de consensus sur le traitement des patients RF et SNCD et que, bien que l'efficacité individuelle du lévamisole et du MMF ait

été prouvée, ils ne permettent pas d'empêcher systématiquement et à long terme la survenue des rechutes (58). Une surveillance de la tolérance paraît également indispensable car des effets secondaires du MMF et du lévamisole se chevauchent. Il était donc intéressant d'étudier la tolérance et l'efficacité de cette nouvelle stratégie thérapeutique.

Nous avons tout d'abord montré que l'association Leva-MMF était bien tolérée. Le MMF a été arrêté chez une seule patiente (3,7 %) pour neutropénie après 26 mois de traitement et le dosage a été diminué chez seulement 2 patients (7,4 %). Les leucocytes ont diminué significativement à partir de 6 mois du début du traitement, mais sans majoration de cette diminution par la suite. Les PNN et les lymphocytes n'ont eux pas montré de diminution significative, aucune neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ n'est survenue. Trois patients ont eu des douleurs abdominales avec ou sans trouble du transit. Il n'y a pas eu de cytolysé hépatique. Deux patients (7,4 %) ont été hospitalisé pour une infection virale (grippe A et varicelle) mais ils recevaient au même moment un traitement par tacrolimus. Aucun décès n'est survenu. Le lévamisole et le MMF partagent donc des EI communs, notamment les troubles digestifs et les cytopénies, mais qui ne s'additionnent pas quand ils sont associés dans le traitement du SNI.

Il est également intéressant de remarquer que, pendant le traitement, le DFG diminue, tout en restant dans des valeurs normales. Le traitement Leva-MMF pourrait potentiellement corriger une hyperfiltration glomérulaire initiale secondaire au SNI.

Les patients corticorésistants qui ont été traités par Leva-MMF l'ont été après plusieurs années d'évolution et de nombreuses lignes de traitement. Le traitement a été débuté en rémission dans le but de diminuer voir d'arrêter des traitements plus toxiques, notamment le tacrolimus ou la ciclosporine. Ces patients n'ont pas été inclus dans l'étude de l'efficacité car le lévamisole et le MMF ont été peu étudiés chez ces patients et leur efficacité dans cette situation, individuellement, n'a pas été démontrée.

Nous avons montré que l'association Leva-MMF permettait de diminuer la dose cumulée annuelle de corticoïdes ($p=0,037$) et le taux annuel de rechutes ($p<0,0001$) chez des patients RF et/ou SNCD. L'albumine plasmatique en revanche, tend à augmenter entre J0 et jusqu'à un an après l'arrêt de Leva-MMF ce qui peut être un argument indirect supplémentaire pour suggérer l'efficacité de ce traitement.

L'étude des sous-groupes réalisée n'a pas permis d'individualiser un groupe de patients ayant une réponse particulière au traitement Leva-MMF. Dans les 3 sous-groupes analysés, la diminution significative du taux annuel de rechute a été retrouvée. En revanche, seulement une tendance à la diminution de la dose cumulée annuelle de corticoïde est observée (respectivement $p=0,067$, $p=0,055$ et $p=0,25$). La petite taille de ces sous-groupes pourrait expliquer l'absence de significativité de cette diminution.

Les patients corticodépendants avaient, pour la plupart, reçu plusieurs lignes de traitements auparavant. Il s'agissait donc de patients peu sélectionnés, ayant des SNI de traitement difficile, pouvant correspondre à des patients tout venant de pratique clinique. Néanmoins il est évident que le caractère monocentrique et rétrospectif de cette étude impose des précautions pour généraliser ses résultats.

En l'absence de groupe contrôle, nous n'avons pas pu comparer l'efficacité de ce traitement à un autre, par exemple au lévamisole ou au MMF seul. Cela devra faire l'objet d'études complémentaires. De plus, du fait du caractère rétrospectif de l'étude, les patients avaient des durées d'évolution différentes et avaient reçu des traitements différents avant Leva-MMF. Il paraît donc difficile de proposer une place précise pour cette association dans la stratégie thérapeutique des patients RF et/ou SNCD. Il serait donc intéressant de réaliser des études comparatives contrôlées randomisées afin de confirmer l'efficacité de cette association par rapport à des traitements déjà validés et de définir sa place dans l'arsenal thérapeutique du syndrome néphrotique idiopathique corticodépendant.

6. CONCLUSION

En conclusion, le traitement par l'association lévamisole et mycophénolate mofétil est bien toléré, sans potentialisation des effets toxiques de l'une ou de l'autre molécule, chez les patients ayant un syndrome néphrotique idiopathique. Cette donnée est importante, les effets secondaires, en particulier digestifs et hématologiques, des deux molécules se confondant. Par ailleurs, l'association Leva-MMF, chez des patients rechuteurs fréquents et/ou corticodépendants, a permis de diminuer la dose annuelle cumulée de corticoïdes et le taux annuel de rechutes, dans une population ayant déjà reçu le plus souvent plusieurs lignes de traitements d'épargne cortisonique.

Nous pouvons donc conclure que l'association Leva-MMF est utilisable en pratique clinique. Cependant, des essais contrôlés randomisés devront être réalisés afin de confirmer son efficacité et de définir sa place dans l'arsenal thérapeutique du SNI corticodépendant de l'enfant.

7. ANNEXES

Annexe 1 : Avis du Comité de l'Evaluation de l'Ethique des Projets de Recherche Biomédicale de Robert Debré (CEER-RD). Cf page 56.

Annexe 2 : Déclaration à la CNIL. Cf page 57.

**Comité d'Evaluation de l'Ethique
des Projets de Recherche de Robert Debré
DEMANDE D'AVIS N° 2015/233**



**CEER-RD
Comité Consultatif
d'Ethique Local**

Coordination
Pr Y. AUJARD
Tel 01 40 03 21 47
secret.ethique@rdb.aphp.fr

Dr V BAUDOUIN
Pr A. BOURRILLON
Pr S. DAHMANI
Dr S GOTTOT
Dr S GUILMIN-CREPON
Pr E JACQZ-AIGRAIN
Pr J LEGER
Dr B. LESCOEUR
Pr K. MAZDA
Pr MC MOUREN
Dr S PROT-LABARTHE
Dr S. PONTONE
Pr O. SIBONY

Date d'envoi : 01/11/2015

Intitulé de l'étude : Tolérance et efficacité d'un traitement par lévamisole et mycophénolate mofétil dans le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant.

Investigateur principal

Nom / Prénom : Couderc / Anne (interne DES pédiatrie)

Service / : Néphrologie et dialyse pédiatrique

email : anne.couderc@gmail.com

Documents à fournir (toute demande incomplète est renvoyée)

A remplir par l'investigateur

- Protocole :
- Fiche d'information :
- Résumé du protocole/étude (2 pages) :
- Déclaration CNIL :
- Déclaration collection biologique
- Accord du/des Chef(s) de Service

Avis du rapporteur

- o Document complet Oui
- Protocole/étude :**
- o Observationnelle : Oui
- o Modalités du recueil des données : Rétrospective
- o Conformité de l'étude
- Aspects éthiques de la méthodologie Oui
- Fiche d'information :
 - Fiche information individuelle : Oui
 - Demande de dérogation auprès du CEER : Non
 - Confirmation de lecture : Non

Remarques aux investigateurs :

Avis du CEER-RD

- Favorable

A Paris, le 12/11/2015

Pr Y AUJARD

RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION NORMALE

Numéro de déclaration

1893373 v 0

du 06 octobre 2015

Madame COUDERC Anne
HOPITAL ROBERT DEBRE ASSISTANCE
PUBLIQUE HOPITAUX DE PARIS
SERVICE DE NEPHROLOGIE ET HEMODIALYSE
PEDIATRIQUE
48 BOULEVARD SERURIER
75019 PARIS

A LIRE IMPERATIVEMENT

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : www.cnil.fr

Organisme déclarant

Nom : HOPITAL ROBERT DEBRE ASSISTANCE PUBLIQUE HOPITAUX
DE PARIS

N° SIREN ou SIRET :
267500452 00995

Service : SERVICE DE NEPHROLOGIE ET HEMODIALYSE
PEDIATRIQUE

Code NAF ou APE :
8610Z

Adresse : 48 BOULEVARD SERURIER

Tél. : 01 40 03 24 67

Code postal : 75019

Fax. : 01 40 03 24 68

Ville : PARIS

Traitement déclaré

Finalité : RECUEIL DE DONNEES MEDICALES POUR TRAVAIL DE RECHERCHE UNIVERSITAIRE

Fait à Paris, le 06 octobre 2015
Par délégation de la commission



Isabelle FALQUE PIERROTIN
Présidente

8. BIBLIOGRAPHIE

1. Deschênes G, Doucet A. Free immunoglobulin light chains: A role in minimal change disease. *Bioscience Hypotheses*. janv 2009;2(3):135-42.
2. Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins pour une maladie rare. Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'enfant. avr 2008.
3. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *The Lancet*. 23 août 2003;362(9384):629-39.
4. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM, Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol*. mars 2013;28(3):415-26.
5. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics*. août 2009;124(2):747-57.
6. Hodson EM, Alexander SI. Evaluation and management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. avr 2008;20(2):145-50.
7. Schlesinger ER, Sultz HA, Mosher WE, Feldman JG. The nephrotic syndrome. Its incidence and implications for the community. *Am J Dis Child*. déc 1968;116(6):623-32.
8. Deschênes G, Leclerc A. [Epidemiology of the idiopathic nephrotic syndrome]. *Arch Pediatr*. juin 2010;17(6):622-3.
9. Saleem MA, O'Hare MJ, Reiser J, Coward RJ, Inward CD, Farren T, et al. A Conditionally Immortalized Human Podocyte Cell Line Demonstrating Nephtrin and Podocin Expression. *JASN*. 3 janv 2002;13(3):630-8.
10. Zhang S yu, Audard V, Fan Q, Pawlak A, Lang P, Sahali D. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Contrib Nephrol*. 2011;169:94-106.
11. Niaudet P, Boyer O. Handbook of Pediatric Nephrology. In 2008.
12. ISKDC. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr*. avr 1981;98(4):561-4.
13. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int*. mai 1999;55(5):1885-90.
14. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A. Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. oct 1999;34(4):646-50.
15. 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*. févr 2015;11(1):21-8.
16. Davin J-C. The glomerular permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 30 avr 2015.
17. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. *N Engl J Med*. 26 avr 2012;366(17):1648-9.
18. Hoyer JR, Vernier RL, Najarian JS, Raji L, Simmons RL, Michael AF. Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet*. 19 août 1972;2(7773):343-8.

19. Ali AA, Wilson E, Moorhead JF, Amlot P, Abdulla A, Fernando ON, et al. Minimal-change glomerular nephritis. Normal kidneys in an abnormal environment? *Transplantation*. 15 oct 1994;58(7):849-52.
20. Kemper MJ, Wolf G, Müller-Wiefel DE. Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *N Engl J Med*. 1 févr 2001;344(5):386-7.
21. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet*. 7 sept 1974;2(7880):556-60.
22. Kemper MJ, Meyer-Jark T, Lilova M, Müller-Wiefel DE. Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*. oct 2003;60(4):242-7.
23. Fujinami RS, Sun X, Howell JM, Jenkin JC, Burns JB. Modulation of Immune System Function by Measles Virus Infection: Role of Soluble Factor and Direct Infection. *J Virol*. 12 janv 1998;72(12):9421-7.
24. Ravanel K, Castelle C, Defrance T, Wild TF, Charron D, Lotteau V, et al. Measles Virus Nucleocapsid Protein Binds to FcγRII and Inhibits Human B Cell Antibody Production. *J Exp Med*. 21 juill 1997;186(2):269-78.
25. Andréau K, Lemaire C, Souvannavong V, Adam A. Induction of apoptosis by dexamethasone in the B cell lineage. *Immunopharmacology*. juill 1998;40(1):67-76.
26. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. mai 2000;47(2-3):85-118.
27. Lacki JK, Mackiewicz SH, Leszczynski P, Müller W. The effect of intravenous cyclophosphamide pulse on peripheral blood lymphocytes in lupus erythematosus patients. *Rheumatology International*. 1 juill 1997;17(2):55-60.
28. Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 6 janv 1994;330(1):7-14.
29. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 4 oct 2014;384(9950):1273-81.
30. Ruggenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasà M, et al. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. avr 2014;25(4):850-63.
31. Lai K-W, Wei C-L, Tan L-K, Tan P-H, Chiang GSC, Lee CGL, et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol*. mai 2007;18(5):1476-85.
32. Bakker WW, van Dael CML, Pierik LJWM, van Wijk JAE, Nauta J, Borghuis T, et al. Altered activity of plasma hemopexin in patients with minimal change disease in relapse. *Pediatr Nephrol*. oct 2005;20(10):1410-5.
33. Lennon R, Singh A, Welsh GI, Coward RJ, Satchell S, Ni L, et al. Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J Am Soc Nephrol*. nov 2008;19(11):2140-9.
34. Zhang S-Y, Kamal M, Dahan K, Pawlak A, Ory V, Desvaux D, et al. c-mip impairs podocyte proximal signaling and induces heavy proteinuria. *Sci Signal*. 2010;3(122):ra39.
35. Clement LC, Avila-Casado C, Macé C, Soria E, Bakker WW, Kersten S, et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive

- nephrotic syndrome. *Nat Med.* janv 2011;17(1):117-22.
36. Ding WY, Saleem MA. Current concepts of the podocyte in nephrotic syndrome. *Kidney Research and Clinical Practice.* 1 juin 2012;31(2):87-93.
 37. Jiang L, Dasgupta I, Hurcombe JA, Colyer HF, Mathieson PW, Welsh GI. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome: usefulness in adult patients and laboratory insights into mechanisms of action via direct action on the kidney podocyte. *Clin Sci.* juin 2015;128(12):883-93.
 38. Farnsworth EB. Metabolic changes associated with administration of adrenocorticotropin in the nephrotic syndrome. *Proc Soc Exp Biol Med.* mai 1950;74(1):60-2.
 39. Bérard É, Broyer M, Dehennault M, Dumas R, Eckart P, Fischbach M, et al. Syndrome néphrotique pur (ou néphrose) corticosensible de l'enfant: Protocole de traitement proposé par la Société de Néphrologie Pédiatrique. *Néphrologie & Thérapeutique.* juill 2005;1(3):150-6.
 40. APN. Alternate-day prednisone is more effective than intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of "Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Eur J Pediatr.* févr 1981;135(3):229-37.
 41. APN. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Lancet.* 20 févr 1988;1(8582):380-3.
 42. Hodson EM, Craig JC, Willis NS. Evidence-based management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* nov 2005;20(11):1523-30.
 43. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N, de Mos NI, Hop WCJ, Wetzels JFM, et al. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* janv 2013;24(1):149-59.
 44. Sinha M, Jang YC, Oh J, Khong D, Wu EY, Manohar R, et al. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. *Science.* 9 mai 2014;344(6184):649-52.
 45. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int.* janv 2015;87(1):225-32.
 46. Hodson EM, Hahn D, Craig JC. Corticosteroids for the initial episode of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* juill 2015;30(7):1043-6.
 47. Park SJ, Shin JI. Complications of nephrotic syndrome. *Korean J Pediatr.* août 2011;54(8):322-8.
 48. Van Wauwe J, Janssen PAJ. On the biochemical mode of action of levamisole: An update. *International Journal of Immunopharmacology.* 1 janv 1991;13(1):3-9.
 49. Tanphaichitr P, Tanphaichitr D, Sureeratanan J, Chatasingh S. Treatment of nephrotic syndrome with levamisole. *J Pediatr.* mars 1980;96(3 Pt 1):490-3.
 50. Kawashima K, Fujii T. Extraneuronal cholinergic system in lymphocytes. *Pharmacol Ther.* avr 2000;86(1):29-48.
 51. Skok MV, Grailhe R, Agenes F, Changeux J-P. The role of nicotinic receptors in B-lymphocyte development and activation. *Life Sci.* 30 mai 2007;80(24-25):2334-6.
 52. Rezvani K, Teng Y, Shim D, De Biasi M. Nicotine regulates multiple synaptic proteins by inhibiting proteasomal activity. *J Neurosci.* 26 sept 2007;27(39):10508-19.

53. Szewczyk NJ, Hartman JJ, Barmada SJ, Jacobson LA. Genetic defects in acetylcholine signalling promote protein degradation in muscle cells of *Caenorhabditis elegans*. *J Cell Sci.* juin 2000;113 (Pt 11):2003-10.
54. Kang Y, Jin H, Zheng G, Xie Q, Yin J, Yu Y, et al. The adjuvant effect of levamisole on killed viral vaccines. *Vaccine.* 1 déc 2005;23(48-49):5543-50.
55. Sharma S, Ali FM, Saraf K, Mudhol A. Anti-helminthic drugs in recurrent aphthous stomatitis: A short review. *J Pharm Bioallied Sci.* avr 2014;6(2):65-8.
56. Stevenson HC, Green I, Hamilton JM, Calabro BA, Parkinson DR. Levamisole: known effects on the immune system, clinical results, and future applications to the treatment of cancer. *J Clin Oncol.* nov 1991;9(11):2052-66.
57. Kreeftmeijer-Vegter AR, Dorlo TPC, Gruppen MP, de Boer A, de Vries PJ. Population pharmacokinetics of levamisole in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol.* 11 févr 2015.
58. Pravitsithikul N, Willis NS, Hodson EM, Craig JC. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD002290.
59. Ekambaram S, Mahalingam V, Nageswaran P, Udani A, Geminiganesan S, Priyadarshini S. Efficacy of levamisole in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Indian Pediatr.* mai 2014;51(5):371-3.
60. Boyer O, Moulder JK, Grandin L, Somers MJG. Short- and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* avr 2008;23(4):575-80.
61. Elmas AT, Tabel Y, Elmas ON. Short- and long-term efficacy of levamisole in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Int Urol Nephrol.* août 2013;45(4):1047-55.
62. Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? *Pediatr Nephrol.* janv 2005;20(1):10-4.
63. Bulugahapitiya DT. Liver toxicity in a nephrotic patient treated with levamisole. *Arch Dis Child.* mars 1997;76(3):289.
64. Fu LS, Chi CS. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome children with steroid-dependency and/or frequent relapses. *Acta Paediatr Taiwan.* avr 2000;41(2):80-4.
65. Niaudet P, Drachman R, Gagnadoux MF, Broyer M. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with levamisole. *Acta Paediatr Scand.* sept 1984;73(5):637-41.
66. Sümegi V, Haszon I, Iványi B, Bereczki C, Papp F, Túri S. Long-term effects of levamisole treatment in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* déc 2004;19(12):1354-60.
67. Dubey AK, Gupta RK, Sharma RK. Levamisole induced ataxia. *Indian Pediatr.* avr 2001;38(4):417-9.
68. Palcoux JB, Niaudet P, Goumy P. Side effects of levamisole in children with nephrosis. *Pediatr Nephrol.* avr 1994;8(2):263-4.
69. Barbano G, Ginevri F, Ghiggeri GM, Gusmano R. Disseminated autoimmune disease during levamisole treatment of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* sept 1999;13(7):602-3.
70. Rongioletti F, Ghio L, Ginevri F, Bleidl D, Rinaldi S, Edefonti A, et al. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. *Br J Dermatol.* mai 1999;140(5):948-51.

71. Allison AC, Eugui EM. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation*. 15 oct 2005;80(2 Suppl):S181-90.
72. Zhao W, Elie V, Baudouin V, Bensman A, André JL, Brochard K, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimator of mycophenolic acid in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol*. avr 2010;69(4):358-66.
73. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*. déc 2003;42(6):1114-20.
74. Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol*. janv 2004;19(1):101-4.
75. Baudouin V, Alberti C, Lapeyraque A-L, Bensman A, André J-L, Broux F, et al. Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatr Nephrol*. mars 2012;27(3):389-96.
76. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N, et al. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol*. nov 2006;1(6):1173-8.
77. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. janv 2007;22(1):71-6.
78. Ulinski T, Dubourg L, Saïd MH, Parchoux B, Ranchin B, Cochat P. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol*. avr 2005;20(4):482-5.
79. Mendizábal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. juill 2005;20(7):914-9.
80. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. oct 2013;24(10):1689-97.
81. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtschenko EN, Nauta J, Hop WCJ, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. nov 2008;23(11):2013-20.
82. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. déc 2007;22(12):2059-65.
83. Banerjee S, Pahari A, Sengupta J, Patnaik SK. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol*. janv 2013;28(1):93-7.
84. Larkins N, Kim S, Craig J, Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child*. 19 août 2015.
85. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. mars 2001;16(3):271-82.
86. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD002290.
87. Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H, et al. Treatment of tacrolimus or

cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* nov 2012;27(11):2073-9.

88. Kengne-Wafo S, Massella L, Diomedi-Camassei F, Gianviti A, Vivarelli M, Greco M, et al. Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* sept 2009;4(9):1409-16.

89. Guignonis V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol.* août 2008;23(8):1269-79.

90. Chaumais M-C, Garnier A, Chalard F, Peuchmaur M, Dauge S, Jacqz-Agrain E, et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol.* sept 2009;24(9):1753-5.

91. Sellier-Leclerc A-L, Belli E, Guérin V, Dorfmueller P, Deschênes G. Fulminant viral myocarditis after rituximab therapy in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* sept 2013;28(9):1875-9.

92. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* mars 2009;20(3):629-37.

RESUMES ET MOTS CLES

Résumé français

Le syndrome néphrotique idiopathique est la glomérulopathie la plus fréquente en pédiatrie. Le traitement des patients cortico-dépendants (CD) n'est pas uniforme mais repose sur l'utilisation prolongée de prednisone et d'anti-calcineurines. Nous avons étudié rétrospectivement un traitement par lévamisole et mycophénolate mofétil (MMF). Sa tolérance a été évaluée chez 26 patients, CD ou cortico-résistants. Les leucocytes ont diminué significativement à partir de 6 mois de traitement et restent diminués jusqu'à 1 an après son arrêt, sans diminution significative des polynucléaires neutrophiles ou des lymphocytes. Le traitement a été bien toléré, sans effet indésirable grave. L'efficacité du traitement a été évaluée chez 21 patients CD (garçons=65 %, âge médian au diagnostic=3 ans). Le délai médian entre le diagnostic et le début du traitement par levamisole et MMF (Leva-MMF) était de 53 mois. Les traitements précédemment reçus étaient : lévamisole (n=11), MMF (n=12), ciclosporine (n=10), tacrolimus (n=9), rituximab (n=11) et cyclophosphamide (n=2). La dose cumulée médiane annuelle de corticoïdes entre l'année avant Leva-MMF et l'année pendant a chuté de 2300 à 874 mg/m²/an (p=0.037). Les corticoïdes ont été arrêtés chez 17 patients, dont 9 sans rechute à 1 an du début de Leva-MMF. Les anti-calcineurines ont été arrêtés chez tous les patients pendant Leva-MMF. Six patients restent en rémission après l'arrêt de tout traitement.

L'association du levamisole et du MMF a été utilisée afin d'optimiser la décroissance des corticoïdes et des anti-calcineurines chez des patients atteints de SNI CD, avec des résultats prometteurs. Le traitement a été bien toléré.

Mots clés : syndrome néphrotique idiopathique, rechuteur fréquent, cortico-dépendant, lévamisole, mycophénolate mofétil.

Abstract

Primary nephrotic syndrome (NS) is the most common glomerular disease in children. Therapeutic options for steroid-dependent patients are not uniform but include long lasting treatment with prednisone and calcineurin antagonists. We retrospectively analyzed patients treated with an association of levamisole and mycophenolate mofetil (MMF). In order to evaluate the safety of this treatment, 26 patients, steroid-dependent and steroid-resistant, were analyzed. Leukocytes and more specifically polymorphonuclear leukocytes decreased slightly but remained well within normal limits. None of the patient experienced any serious adverse effect. In order to evaluate the effectiveness of this treatment, 21 steroid-dependent patients were analyzed (male=65%, median age at diagnostic=3 years). The median time from diagnosis to initiation of levamisole and MMF (Leva-MMF) was 53 months. Previous treatment included levamisole (n=11), MMF (n=12), cyclosporine (n=10), tacrolimus (n=9), rituximab (n=11) and cyclophosphamide (n=2). The median length of treatment was 513 days (377; 656). Annual steroid burden fell from 2300 (708; 4908) the year prior Leva-MMF to 874mg/m² (0; 2485) the year during treatment (p=0.037). Steroids were stopped for 17 patients, 9 of them experienced no relapse within one year of Leva-MMF. Calcineurin antagonists were stopped for all patients during Leva-MMF. Six patients are still in remission after the withdrawal of all treatment. The association Leva-MMF, was given to optimize the withdrawal of steroids and calcineurin antagonists in patients with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome, with encouraging results. No side effects were observed.

Keywords: idiopathic nephrotic syndrome, frequent relapser, steroid-dependence, levamisole, mycophenolate mofetil.

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15 rue de l'école de médecine
75270 Paris CEDEX 06**