



**HAL**  
open science

# Traitement et évolution du syndrome néphrotique idiopathique cortico-résistant de l'enfant : étude d'une cohorte monocentrique de 68 patients traités par anticalcineurines

Juliette Bouchereau

► **To cite this version:**

Juliette Bouchereau. Traitement et évolution du syndrome néphrotique idiopathique cortico-résistant de l'enfant : étude d'une cohorte monocentrique de 68 patients traités par anticalcineurines. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01513852

**HAL Id: dumas-01513852**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01513852>**

Submitted on 25 Apr 2017

**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.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 122

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Traitement et évolution du syndrome néphrotique idiopathique  
cortico-résistant de l'enfant : étude d'une cohorte monocentrique  
de 68 patients traités par anticalcineurines

Présentée et soutenue publiquement  
le 13 octobre 2016

Par

**Juliette BOUCHEREAU**  
Née le 22 juin 1988 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Véronique Baudouin, PH

Jury :

M. Le Professeur Georges Deschênes, PU-PH ..... Président  
Mme Le Docteur Olivia Boyer, MCU-PH  
M. Le Docteur Manuel Schiff, MCU-PH  
M. Le Docteur Julien Hogan, CCA  
Mme Le Docteur Julia Stoica, CCA



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

## Remerciements

Merci au Professeur DESCHENES d'avoir accepté de présider ce jury.

Merci à Véronique BAUDOUIN d'avoir accepté de diriger ce travail, de m'avoir guidée et soutenue tout au long de cette aventure, toujours avec diplomatie et perspicacité.

Merci au Professeur Tim ULINSKI d'avoir accepté de participer à mon jury, malgré un imprévu de dernière minute.

Merci aux Docteurs Olivia BOYER, Julien HOGAN et Iulia STOICA d'avoir accepté de participer à mon jury.

Merci au Docteur Manuel SCHIFF d'avoir accepté de participer à mon jury, et également merci pour toute ta transmission des maladies métaboliques, ta disponibilité et ton énergie.

Merci à Julien et à Bastien pour votre aide précieuse en statistiques et votre réactivité incroyable.

Merci à toute l'équipe des secrétaires de néphrologie à Robert Debré, sans qui je n'aurais rien pu faire.

A ma mère et à ma sœur, même si je ne suis pas toujours disponible pour vous.

A Clara, Myriam, Bertrand, Sylvain, Diana, petit-Alexis, Clémence, Romain, Adeline, Tamilselvi, Tyan-yu, Coralie, Camille D et Camille W, Cécile, Chloé, et tous les autres, amis précieux qui illuminez ma vie.

A tous mes co-internes et chefs, qui ont animé ces années d'internat.

A Pierrot, Paule et Gosia, qui m'avez accueillie pendant un an avec bienveillance et bonne humeur.

A toute l'équipe du CAMSP de Gonesse. Vous êtes formidables, ne l'oubliez pas.

Au quatuor Ouaraison, pour toutes ces années de musique et de carottes râpées.

A tous les enfants et toutes les familles, qui nous apprennent tellement tous les jours.

# Table des matières

<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>7</b>
<b>A. Le syndrome néphrotique idiopathique</b>	<b>7</b>
1. Diagnostic et épidémiologie	7
2. Physiopathologie	7
3. Traitement	8
<b>B. Le syndrome néphrotique corticorésistant</b>	<b>9</b>
1. Epidémiologie	9
2. Traitement du syndrome néphrotique corticorésistant	10
<b>C. Objectif de l'étude</b>	<b>11</b>
<b>II. MATERIELS ET METHODES</b>	<b>12</b>
<b>A. Sélection des patients</b>	<b>12</b>
1. Identification	12
2. Critères d'inclusion	12
3. Critères d'exclusion	13
<b>B. Protocole de traitement</b>	<b>13</b>
1. Définitions	13
2. Traitement initial	14
<b>C. Recueil des données</b>	<b>15</b>
<b>D. Analyses statistiques</b>	<b>15</b>
<b>III. RESULTATS</b>	<b>17</b>
<b>A. Description générale de la cohorte</b>	<b>17</b>
1. Sélection des patients	17
2. Caractéristiques au diagnostic	18
<b>B. Obtention d'une rémission complète</b>	<b>21</b>
1. Evaluation initiale du traitement par inhibiteurs de calcineurine	21
2. Réponse aux inhibiteurs de calcineurine	23
3. Patients en rémission complète sous traitement par anticalcineurines	25
4. Patients en rémission partielle sous traitement par anticalcineurines	26
5. Patients résistants aux anticalcineurines	28
6. Echanges plasmatiques et Immunoabsorptions	30
7. Rituximab	31
<b>C. Rechutes et thérapeutiques</b>	<b>32</b>
1. Traitement des rechutes	32
2. Prévention des rechutes par rituximab	33
3. Poursuite des traitements	34
<b>D. Evolution générale de la cohorte</b>	<b>35</b>
1. Evolution du syndrome néphrotique	35

2.	Evolution de la fonction rénale	38
3.	Complications	42
<b>E.</b>	<i>Analyse descriptive selon les caractéristiques initiales</i>	43
1.	Age au début du syndrome néphrotique	43
2.	Origine ethnique	44
3.	Aspect histologique au diagnostic	45
<b>F.</b>	<i>Evolution et traitements post-greffe</i>	46
<b>IV.</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>49</b>
<b>A.</b>	<i>Les données d'une cohorte sur 25 ans : quels enseignements en tirer ?</i>	49
1.	Synthèse de nos résultats	49
2.	Intérêts et limites de notre étude	51
<b>B.</b>	<i>Le syndrome néphrotique corticorésistant en 2016</i>	52
1.	Historique et physiopathologie	52
2.	Peut-on anticiper la corticorésistance ?	54
3.	Les différents traitements proposés	55
<b>C.</b>	<i>Le syndrome néphrotique corticorésistant et les inhibiteurs de calcineurine</i>	61
1.	Efficacité	61
2.	Peut-on prédire la réponse aux CNI ?	62
3.	Toxicité au long cours	62
4.	Ciclosporine versus Tacrolimus	63
<b>D.</b>	<i>Que faire une fois la rémission obtenue ?</i>	64
1.	Traitement des rechutes et traitements d'épargne cortisolique	64
2.	Quand proposer le rituximab ?	65
<b>E.</b>	<i>Que faire en cas de résistance aux CNI ?</i>	66
<b>F.</b>	<i>La greffe : quelle prise en charge spécifique ?</i>	69
<b>G.</b>	<i>Synthèse : quel pronostic pour les patients corticorésistants ?</i>	71
<b>V.</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>74</b>
<b>VI.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>75</b>
<b>VII.</b>	<b>ANNEXE. Fiche de recueil de données</b>	<b>81</b>

## ABREVIATIONS

ARA2	Antagoniste des récepteurs de l'Angiotensine II
CNI	« Calcineurine inhibitor » / Inhibiteurs de calcineurine / Anticalcineurines
CPM	Cyclophosphamide
CR	Corticorésistant / Corticorésistance
CS	Corticosensible
CTC	Corticothérapie
eDFG	Estimation du débit de filtration glomérulaire
EP	Echange plasmatique
FK	FK-506 / Tacrolimus
GNEE	Glomérulonéphrite proliférative endo et extra-capillaire
HSF	Hyalinose segmentaire et focale
HTA	Hypertension artérielle
IA	Immunoabsorption
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IgIV	Immunoglobulines intraveineuses
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRT	Insuffisance rénale terminale (Insuffisance rénale stade V)
LGM	Lésions glomérulaire minimales
MMF	Mycophénolate mofétil
MRC	Maladie rénale chronique
PMD	Prolifération mésangiale diffuse
RC	Rémission complète
RP	Rémission partielle
RTX	Rituximab
SMD	Solumedrol® (methylprednisolone)
SN	Syndrome néphrotique
SNI	Syndrome néphrotique idiopathique
SNCR	Syndrome néphrotique cortico-résistant

# I. INTRODUCTION

## A. Le syndrome néphrotique idiopathique

### 1. Diagnostic et épidémiologie

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) représente 90% des néphropathies glomérulaires acquises de l'enfant. Cliniquement, il se caractérise par l'apparition d'œdèmes liés à la rétention hydrosodée qui accompagne le syndrome néphrotique. Biologiquement, il est défini par l'association d'une protéinurie abondante  $>50$  mg/kg/j ou un rapport  $>0,2$  g/mmol de créatininurie et d'une hypoalbuminémie  $<30$  g/L<sup>1</sup>.

L'incidence est de 2 à 3,7 cas pour 100 000 enfants et la prévalence proche de 16 cas pour 100 000 enfants. Classiquement il existe une prépondérance de garçons mais avec une variabilité du sex-ratio selon la localisation géographique aussi bien au niveau mondial que régional<sup>2</sup>.

### 2. Physiopathologie

La barrière de filtration glomérulaire est normalement constituée de 3 éléments structuraux, les cellules endothéliales fenestrées, la membrane basale et les podocytes, ces derniers étant connectés entre eux par un réseau interdigité formant les diaphragmes de fentes. Cette barrière de filtration glomérulaire permet une filtration des macromolécules, dont l'albumine, à la fois par la taille des pores de la membrane basale et des fentes entre les podocytes, et par la charge négative des cellules endothéliales et de la membrane basale qui repousse les protéines chargées négativement. C'est cette barrière de filtration qui est modifiée dans le syndrome néphrotique idiopathique<sup>3,4</sup>.



Classiquement, plusieurs aspects histologiques peuvent être retrouvés dans le SNI : les lésions glomérulaires minimes (LGM), la glomérulosclérose ou hyalinose segmentaire et focale (HSF) et la prolifération mésangiale diffuse (PMD). Dans les LGM, l'aspect histologique est normal et les anomalies ne sont visibles qu'en microscopie électronique avec une fusion des pieds des podocytes et un effacement de l'arborisation podocytaire. Dans les HSF, la même anomalie podocytaire est retrouvée, cette fois-ci associée à une adhésion des pelotes glomérulaires à la capsule de Bowman. Dans les PMD, les anomalies sont cette fois associées à une hypercellularité et une augmentation de la matrice au niveau du mésangium<sup>3,4</sup>.

La physiopathologie du SNI reste mal comprise. L'hypothèse la plus 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. Plusieurs arguments peuvent être avancés en faveur d'un facteur circulant, dont la rechute chez certains patients avec SNI transplantés ou l'absence de survenue d'un syndrome néphrotique lorsqu'un patient non néphrotique reçoit le rein d'un donneur décédé avec un SNI actif<sup>5,6</sup>. La physiopathologie du SNI est actuellement considérée comme multifactorielle, avec l'implication des lymphocytes T et une cascade cytokinique, des lymphocytes B, et un rôle central de la cellule podocytaire<sup>7,8</sup>.

### 3. Traitement

La prise en charge du syndrome néphrotique comprend à la fois des traitements symptomatiques, des traitements préventifs visant à réduire les complications de la maladie et des traitements spécifiques. Les mesures symptomatiques sont principalement un régime restreint en sel et contrôlé en protéines, ainsi qu'un apport suffisant en calcium et vitamine D. Des perfusions d'albumine, l'administration de diurétiques ou d'antihypertenseurs peuvent parfois être

nécessaires. En cas de persistance de la protéinurie, des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou ARA2) seront nécessaires. Les principales complications pouvant survenir sont des thromboses et des infections, qui seront prévenues par des traitements spécifiques selon des critères qui ne sont pas consensuels à ce jour<sup>1</sup>.

Les traitements spécifiques proposés dans le syndrome néphrotique idiopathique ont l'objectif commun d'induire une immunomodulation, et en particulier de diminuer l'activation lymphocytaire. La première ligne de traitement est une corticothérapie orale, complétée si besoin par trois perfusions de méthylprednisolone, qui permet une disparition de la protéinurie dans 80 à 90 % des cas<sup>1</sup>, signant l'origine immunologique de la maladie. Le SNI est alors dit corticosensible et la réalisation d'autres examens, en particulier d'une biopsie rénale, est alors inutile. Lorsque la protéinurie persiste malgré la corticothérapie orale complétée d'injections de méthylprednisolone, on parle alors de corticorésistance.

## B. Le syndrome néphrotique corticorésistant

### 1. Epidémiologie

Ainsi, parmi les enfants présentant un syndrome néphrotique, 10 à 20 % sont résistants à la corticothérapie initiale<sup>1,9</sup>. Un bilan complémentaire est alors nécessaire avec au minimum une biopsie rénale ayant pour but d'éliminer le diagnostic différentiel d'une autre maladie glomérulaire pouvant se révéler par un syndrome néphrotique isolé. En cas de syndrome néphrotique idiopathique, celle-ci montre principalement des lésions glomérulaires minimes (LGM), une hyalinose segmentaire et focale (HSF) ou une prolifération mésangiale diffuse (PMD), avec une

plus grande fréquence de HSF parmi les patients corticorésistants que corticosensibles, entre 50 et 70 % des biopsies effectuées dans cette indication<sup>10</sup>. Cette biopsie ne permet cependant pas de trancher entre un SN d'origine génétique pour lequel les traitements immunosuppresseurs n'auront aucune efficacité et un SN idiopathique immunologique pour lequel des traitements complémentaires doivent être proposés. La recherche de mutation dans l'un des gènes connus pour altérer la structure ou la fonction des podocytes (NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2, PLCE1, TRPC6...) est orientée par l'âge et la présentation clinique. Une mutation est retrouvée dans 15% à 66% des cas selon l'âge<sup>10,11</sup>.

En cas de syndrome néphrotique d'origine génétique, l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est inéluctable à long terme. Si l'on considère l'ensemble des patients présentant un syndrome néphrotique corticorésistant, qu'il soit d'origine génétique ou immunologique, environ 50 % des patients évolueront vers la dialyse et la greffe<sup>10,12,13</sup>.

## 2. Traitement du syndrome néphrotique corticorésistant

La rémission spontanée du syndrome néphrotique corticorésistant (SNCR) d'origine immunologique ne concerne que 10-20% des patients, or le pronostic à long terme dépend de l'obtention d'une protéinurie nulle, avec une évolution systématique vers l'insuffisance rénale terminale en l'absence de rémission. L'objectif des traitements va donc être l'obtention d'une rémission complète et ainsi la préservation de la fonction rénale. La combinaison de traitements proposés est le plus souvent la poursuite de la prednisone en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs.

Au milieu des années 80, l'introduction d'inhibiteurs de calcineurine, la ciclosporine puis dans les années 90 le tacrolimus, a changé le pronostic de ces patients, permettant une rémission dans environ 50 % des cas<sup>14-16</sup>. Les inhibiteurs de calcineurine constituent depuis la première ligne de traitement des SNI corticorésistants.

En cas de résistance aux inhibiteurs de calcineurine, aucun consensus ne permet de définir une stratégie thérapeutique standardisée et les pratiques sont variables d'une équipe à l'autre. Plusieurs traitements immunomodulateurs peuvent être essayés : lévamisole, mycophenolate mofetil (MMF), rituximab, cyclophosphamide, plasmaphérèse ou immunoadsorption, et enfin d'autres traitements d'introduction récente.

### C. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était l'observation de la séquence des traitements et de l'évolution d'une cohorte d'enfants suivis pour syndrome néphrotique idiopathique avec corticorésistance primaire dans un centre de référence de Néphrologie Pédiatrique, depuis l'introduction du traitement par inhibiteur de calcineurine comme traitement de première ligne chez les patients atteints de SNI corticorésistant.

## II. MATERIELS ET METHODES

Nous avons conduit une étude concernant les patients âgés de moins de 18 ans ayant présenté un syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant traités par inhibiteur de calcineurine, et suivis entre 1985 et 2013 dans le service de Néphrologie Pédiatrique de l'hôpital Robert Debré. Il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique et observationnelle.

### A. Sélection des patients

#### 1. Identification

Les patients ont été identifiés par un croisement de registres à partir du codage PMSI (recherche de tous les enfants hospitalisés pour syndrome néphrotique entre 1997 et 2013), des résultats de PBR (recherche LGM, HSF et dépôts IgM entre le 01/01/1988 et le 20/01/2014) et un listing établi en 2000 des enfants traités par ciclosporine (diagnostic du syndrome néphrotique entre 1975 et 2000).

#### 2. Critères d'inclusion

- (1) patients présentant un syndrome néphrotique idiopathique selon la définition de l'HAS<sup>1</sup>
- (2) diagnostic de corticorésistance primaire établie selon les recommandations françaises de l'HAS<sup>1</sup>
- (3) réalisation d'une biopsie rénale suite au diagnostic de corticorésistance
- (4) traitement par ciclosporine A ou tacrolimus en première intention au décours du diagnostic de corticorésistance

(5) suivi au minimum 18 mois après le diagnostic

### 3. Critères d'exclusion

(1) corticosensibilité ou corticodépendance

(2) corticorésistance secondaire

(3) diagnostic de syndrome néphrotique génétique confirmé ou très forte suspicion avec histoire familiale

(4) introduction d'un autre traitement immunosuppresseur avant l'inhibiteur de calcineurine

(5) données insuffisantes

## B. Protocole de traitement

### 1. Définitions

Selon le PNDS 2016<sup>1</sup>:

**Syndrome néphrotique** : association d'une protéinurie  $>50$  mg/kg/j ou  $>0,2$  g/mmol créatininurie et d'une hypoalbuminémie  $<30$  g/L

**SNI corticosensible** : défini par l'obtention d'une rémission au terme de 4 semaines de prednisone à la dose de  $60$  mg/m<sup>2</sup>/j  $\pm 3$  perfusions de méthylpredniolone de  $1$  g/1.73m<sup>2</sup>

**Rémission complète** : rapport protéinurie  $< 0,02$  g/mmol (ou  $0,2$  g/g) ou protéinurie  $<5$  mg/kg/j

**Rémission partielle** : diminution franche du débit de protéinurie avec albuminémie  $>30$  g/L

**Corticorésistance** : persistance d'un rapport protéinurie/créatininurie  $>0,2$  g/mmol (ou 2 g/g) ou protéinurie  $>50$  mg/kg/j associée à une albuminémie  $<30$  g/jour 8 jours après les perfusions de méthylprednisolone.

**Rechute** : définie par protéinurie/créatininurie  $>0,2$  g/mmol (ou 2 g/g) ou protéinurie  $>50$  mg/kg/j avec hypoalbuminémie  $<30$  g/L

**Protéinurie non néphrotique** : rapport protéinurie/créatininurie  $<0,2$  g/mmol (ou 2 g/g) et albumine  $>30$  g/L sans œdème ni prise de poids.

**Guérison** : considérée si aucune rechute n'a lieu pendant 2 ans après l'arrêt de tout traitement spécifique.

## 2. Traitement initial

La prise en charge initiale des patients était réalisée selon les recommandations de la Société de Néphrologie Pédiatrique<sup>15</sup>. Les patients ont reçu une corticothérapie orale par prednisone 60 mg/m<sup>2</sup>/jour en 1 à 2 prises avec un maximum de 60 mg/jour pendant 30 jours. En l'absence de rémission après 30 jours, il a été réalisé trois perfusions de méthylprednisolone à la dose de 1 g/1,73m<sup>2</sup>, à 48 heures d'intervalle avec poursuite de la corticothérapie orale à la même dose entre les perfusions et de manière quotidienne après le dernier bolus. La protéinurie et l'albuminémie étaient contrôlées à 8 jours après les bolus. L'absence de rémission au-delà de ce délai faisait porter le diagnostic de corticorésistance primaire. Une biopsie rénale était alors systématiquement réalisée, par ponction sous anesthésie locale, avec étude histologique et en immunofluorescence afin de s'assurer qu'il s'agissait bien d'un syndrome néphrotique idiopathique, puisque d'autres glomérulopathies, héréditaires ou non, peuvent se révéler par un syndrome néphrotique isolé. Après

confirmation histologique du diagnostic, les patients ont reçu un traitement immunosuppresseur par anticalcineurines, ciclosporine ou tacrolimus, débuté respectivement aux doses de 150 mg/m<sup>2</sup>/j pour la ciclosporine et 0,2 mg/kg/j pour le tacrolimus avec adaptation ultérieure aux taux sanguins résiduels.

### C. Recueil des données

Les données cliniques ont été recueillies de manière standardisée à partir des dossiers de chaque patient. Elles concernaient les caractéristiques cliniques et biologiques au diagnostic, les données anatomo-pathologiques et génétiques, les différents traitements utilisés, l'évolution sous traitement, les complications, la greffe si appropriée, et les caractéristiques au dernier suivi (cf fiche de recueil en annexe 1).

### D. Analyses statistiques

Les données descriptives sont présentées sous la forme de médianes [1er et 3ème quartiles] ± extrêmes (m[Q1-Q3]). Les analyses descriptives ont été effectuées avec le logiciel GraphPad Prism 5 et le seuil de significativité a été fixé à  $p \leq 0,05$ . Pour comparer deux groupes entre eux, des tests de Mann-Withney ont été réalisés pour les valeurs quantitatives et des tests de Chi<sup>2</sup> pour les valeurs nominales. Pour comparer plus de deux groupes, des tests de Kruskal-wallis ont été réalisés, avec des post-tests de Dunn pour les valeurs quantitatives, et des tests de Chi<sup>2</sup> pour les valeurs nominales.

Afin de définir des facteurs prédictifs de la rémission complète sous anticalcineurines, des analyses univariées ont été effectuées avec le logiciel R. Les variables qualitatives sont décrites sous forme d'effectifs et de pourcentages et les variables quantitatives sous forme de moyennes et



déviations standards ( $m \pm DS$ ). Un test du  $\chi^2$  de Pearson était utilisé pour comparer les variables qualitatives entre les deux groupes. Les variables ne répondant pas aux conditions de validité d'un test du  $\chi^2$  ont été comparées par un test exact de Fisher. La comparaison des caractéristiques quantitatives des individus dans chaque groupe était effectuée par un test de Student, en s'assurant au préalable de l'égalité des variances et de la normalité des variables. Le seuil de significativité était fixé à  $\alpha=5\%$ . Un modèle de régression logistique multivarié a ensuite été construit, incluant les variables significatives de l'analyse univariée. A celles-ci s'ajoutaient les variables d'ajustement suivantes retenues selon la littérature et l'expérience clinique : l'ethnie, le sexe et l'âge au diagnostic.

Afin d'étudier le risque d'insuffisance rénale terminale, des courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier et des tests spécifiques ont été effectués avec le logiciel R. Pour comparer plusieurs courbes de survies entre elles, un test de log-Rank a été effectué. Afin de définir des facteurs prédictifs d'insuffisance rénale terminale, une analyse univariée a été réalisée par des tests de Cox. Le seuil de significativité était fixé à  $\alpha=5\%$ . Un modèle d'analyse multivariée par des tests de Cox a ensuite été construit, incluant les variables significatives de l'analyse univariée. A celles-ci s'ajoutaient les variables d'ajustement suivantes retenues selon la littérature et l'expérience clinique : l'ethnie, le sexe, l'âge au diagnostic et la biopsie rénale initiale.

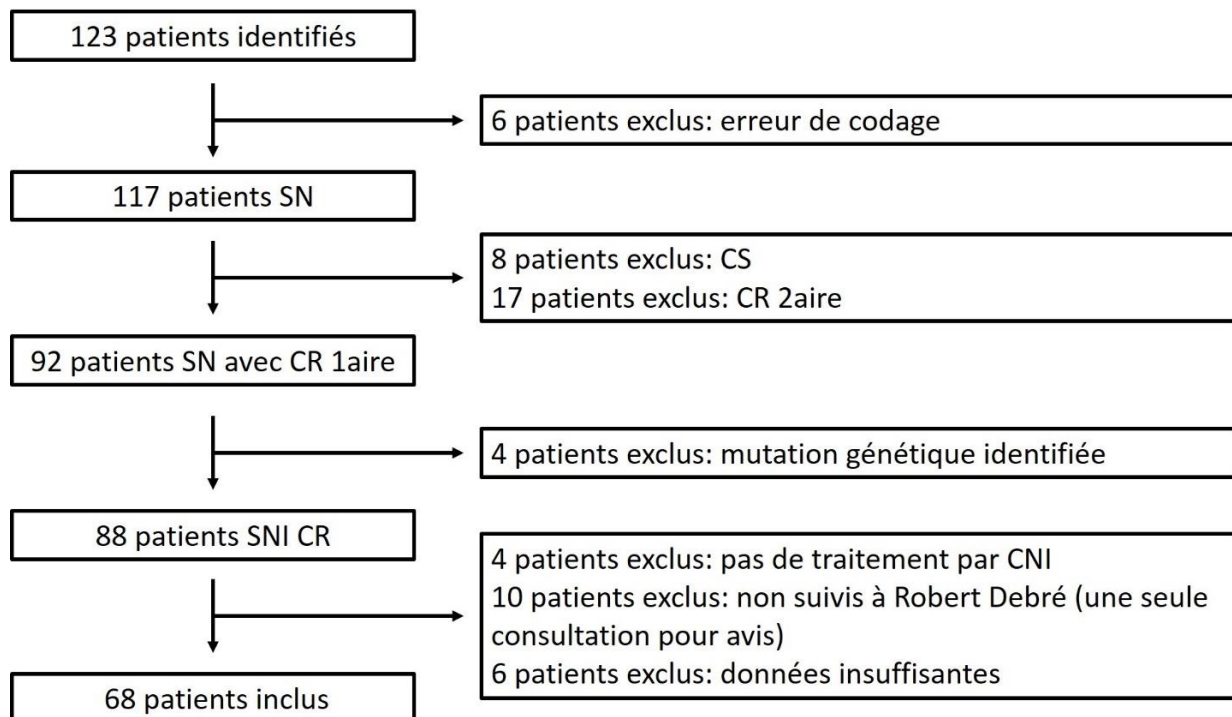
### III. RESULTATS

#### A. Description générale de la cohorte

##### 1. Sélection des patients

Par recoupement des différents registres suscités, nous avons pu identifier 123 patients classés SNI corticorésistants primaires. Parmi eux, 55 patients ne correspondaient pas aux critères d'inclusion et d'exclusion décrits dans le paragraphe II.A. La Figure 1 détaille la sélection des patients de l'étude. Au final, les données de 68 patients ont pu être exploitées pour l'étude descriptive et les analyses statistiques.

Figure 1 Flow chart de sélection des patients



Abréviations : SN=Syndrome néphrotique, SNI=Syndrome néphrotique idiopathique, CS=Corticosensible, CR=Corticorésistant, CNI=Inhibiteur de calcineurine

## 2. Caractéristiques au diagnostic

Il s'agissait de 34 filles et 34 garçons, dont le syndrome néphrotique avait été diagnostiqué entre 1987 et 2013. L'âge médian au diagnostic était de 7 ans (Q1:2,8 - Q3:11,4) avec des extrêmes de J1 de vie à 17,1 ans et la durée médiane de suivi était de 7,1 ans (Q1:3,9 - Q3:11,9) avec des extrêmes de 1,7 à 20,6 ans. Les informations sur les caractéristiques au diagnostic et la prise en charge initiale étaient disponibles pour 63 patients. Les 5 autres patients sont inclus dans cette étude pour l'analyse spécifique des suites de transplantation mais ne sont pas inclus dans le descriptif initial de la maladie. Quatre de ces patients avaient été adressés en néphrologie à Robert Debré au stade d'insuffisance rénale stade V pour la transplantation rénale et un patient présentait un syndrome néphrotique congénital traité comme un SN génétique initialement, avec une évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale, mais finalement une récurrence sur le greffon, témoignant du caractère immunologique de sa maladie.

Pour les 63 patients dont les informations initiales étaient disponibles, tous avaient les critères diagnostiques d'un syndrome néphrotique avec corticorésistance primaire (cf définition paragraphe II.B.1). Les caractéristiques au diagnostic sont résumées dans le Tableau 1. Tous les patients ont reçu 3 bolus de méthylprednisolone et le diagnostic de corticorésistance primaire était porté 8 jours après ces bolus. Six patients avaient une rémission partielle à J8 avec une diminution du débit de protéinurie de 50 à 87 % par rapport au diagnostic. Pour ces 6 patients, le traitement par CNI a été débuté entre 14 et 32 jours après les bolus (médiane 19 jours) et tous gardaient une protéinurie de rang néphrotique et une absence de rémission complète au 1<sup>er</sup> jour du traitement par anticalcineurines.

Tous les patients ont été explorés par une ponction biopsie rénale après le diagnostic de la corticorésistance : 94 % des patients présentaient des lésions classiques de syndrome néphrotique idiopathique, à savoir des lésions glomérulaires minimes (LGM), une hyalinose segmentaire et focale (HSF) et/ou une prolifération mésangiale diffuse (PMD). Pour 4 patients, les biopsies retrouvaient une prolifération endo-capillaire et extra-capillaire, avec des croissants cellulaires dans 10 à 65 % des glomérules, sans nécrose et sans dépôt en immunofluorescence, et en association avec une HSF ou une PMD pour deux d'entre eux. Chez ces 4 patients, un bilan extensif à la recherche d'une vascularite pauci-immune avait été effectué, puisqu'il s'agit du diagnostic différentiel devant cet aspect en microscopie optique et en l'absence de dépôts immuns. Trois d'entre eux avaient d'ailleurs reçu des injections de cyclophosphamide devant l'aspect anatomopathologique puis le traitement avait rapidement été modifié pour de la ciclosporine après que le diagnostic ait été redressé devant la négativité du bilan immunitaire et l'évolution de la maladie. A noter que la preuve du diagnostic de SNI corticorésistant était corroborée chez 3 de ces patients par la rechute post greffe de leur syndrome néphrotique avec un aspect anatomopathologique de LGM ou de HSF sur le greffon. Pour 9 patients, il était également retrouvé un aspect de fibrose sur la biopsie rénale initiale.

Au moment du diagnostic, 10 patients présentaient une insuffisance rénale aiguë avec des taux de créatinine variant de 64 à 344  $\mu\text{mol/L}$ , correspondant à une estimation du débit de filtration glomérulaire (eDFG) de 67,2 à 29,8  $\text{ml/min/1,73m}^2$  (calcul selon la formule de Schwartz). Deux patients ont nécessité une épuration extra-rénale mais tous ont récupéré une fonction rénale normale avec le traitement du syndrome néphrotique et les traitements symptomatiques.

Tableau 1 Caractéristiques au diagnostic

<b>Caractéristiques générales (N=68 patients)</b>		Information disponible
Sexe	Masculin : 50% (N=34) / Féminin : 50 % (N=34)	(68/68)
Origine ethnique	Caucase : 60,3 % (N=41) Afrique subsaharienne : 22,1 % (N=15) Maghreb : 10,3 % (N=7) Mixte (Caucase/Afrique) : 7,3 % (N=5)	(68/68)
Age au diagnostic	7,0 ans [Q1 : 2,8 – Q3 : 11,4]	(68/68)
<b>Caractéristiques au diagnostic initial (N=63 patients)</b>		
Caractéristiques biochimiques au diagnostic	Protéinurie : 9,4 g/L [Q1 : 4,8 – Q3 : 20,0]	(52/63)
	Albuminémie : 10,4 g/L [Q1 : 8,7 – Q3 : 16,0]	(54/63)
	Protidémie : 44,5 g/L [Q1 : 40 – Q3 : 49]	(42/63)
	IRA au diagnostic : 16 % (N=10)	(50/63)
Durée de corticothérapie orale avant bolus de méthylprednisolone	31 jours [Q1 : 27 – Q3 : 35]	(60/63)
Caractéristiques biochimiques à J8 des bolus	Protéinurie : 6,1 g/L [Q1 : 2,8 – Q3 : 11,3]	(55/63)
	Albuminémie : 17 g/L [Q1 : 13,6 – Q3 : 24,0]	(52/63)
Rémission partielle	9,5 % (N=6)	(63/63)
<b>Diagnostic de corticorésistance (N=63 patients)</b>		
Biopsie rénale	LGM : 45,6 % (N=31)	(68/68)
	HSF isolée : 36,8 % (N=25)	
	PMD isolée : 5,9 % (N=4)	
	HSF+ PMD : 5,9 % (N=4)	
	Prolifération endo et extra-capillaire : 5,9 % (N=4)	
	Fibrose : 13,2 % (N=9)	
Traitement immunosuppresseur initial	Ciclosporine A: 84,1 % (N=53)	(63/63)
	Tacrolimus: 15,9 % (N=10)	
Délai d'introduction du traitement par CNI (depuis le début de la corticothérapie)	49 jours [Q1 : 43 – Q3 : 58]	(63/63)

Toutes les données sont présentées sous forme de médianes [1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartile].

Abréviations : IRA=insuffisance rénale aiguë, LGM=lésions glomérulaires minimes, HSF=hyalinose segmentaire et focale, PMD=prolifération mésangiale diffuse, CNI=inhibiteur de calcineurine.

La définition de rémission est donnée dans le paragraphe II.B.1.

## B. Obtention d'une rémission complète

### 1. Evaluation initiale du traitement par inhibiteurs de calcineurine

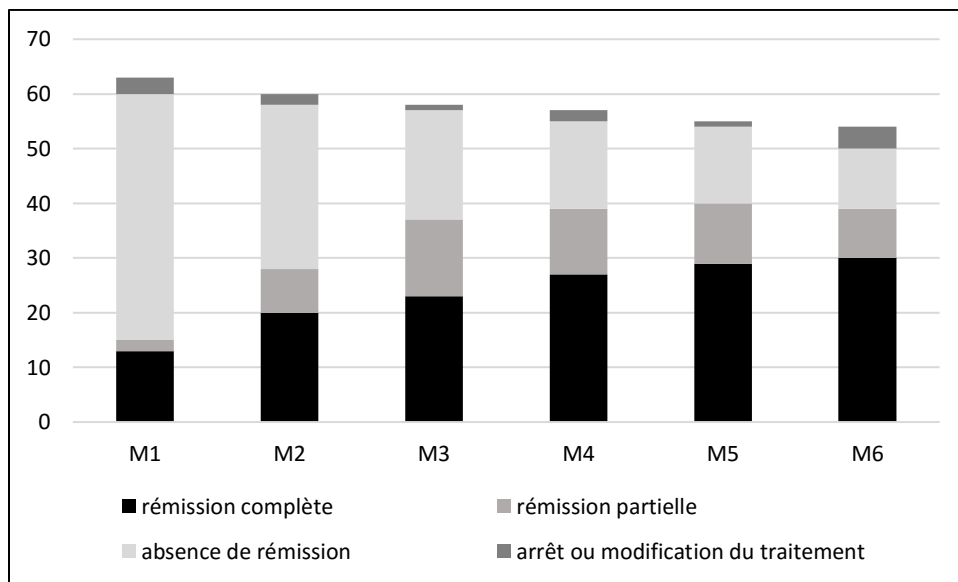
Les informations sur l'introduction et la réponse au traitement initial par inhibiteurs de calcineurine étaient disponibles pour 63 patients. Les 5 autres avaient été adressés à Robert Debré après l'apparition d'une insuffisance rénale terminale pour prise en charge de la transplantation. Le traitement n'avait permis aucune rémission chez ces patients.

Après le diagnostic de corticorésistance, tous les patients étaient traités par inhibiteurs de calcineurine. La durée médiane d'introduction du traitement par CNI après le premier bolus de méthylprednisolone était de 18 jours [Q1 :14 – Q3 :25] avec des extrêmes de 10 à 132 jours. Les patients avec un long délai d'introduction faisaient partie d'un protocole d'essai thérapeutique où le bras contrôle était initialement traité par corticothérapie seule. Le tacrolimus avait été utilisé en 1<sup>ère</sup> intention pour la première fois début 2009, puis pour un patient en 2011 et a ensuite été proposé de manière systématique en 1<sup>ère</sup> intention à partir de l'année 2012. Au total, 10 patients ont reçu du tacrolimus en première intention et 53 de la ciclosporine.

La Figure 2 montre l'évolution durant les 6 premiers mois de traitement par inhibiteurs de calcineurine pour les 63 patients traités pour lesquels les informations initiales étaient disponibles. Au terme des 6 mois, le traitement par anticalcineurines avait été discontinué et/ou complété par d'autres traitements immunomodulateurs chez 13 patients devant une absence de réponse ou une rémission partielle jugée insuffisante. Pour 50 patients, la bithérapie corticoïdes et anticalcineurines uniquement avait été poursuivie pendant les 6 mois, 30 patients étaient en rémission complète (48 %) et 9 en rémission partielle (14 %). Pour les 9 patients en rémission partielle, la poursuite du

traitement à l'identique a permis l'obtention d'une rémission complète dans les mois suivants pour 8 d'entre eux (cf paragraphe III.B.3). A 6 mois, 11 patients (17 %) toujours traités uniquement par corticoïdes et anticalcineurines n'étaient pas en rémission. La poursuite du traitement à l'identique a permis l'obtention d'une rémission complète chez 3 d'entre eux (cf paragraphe III.B.3) et partielle chez 3 d'entre eux (cf paragraphe III.B.4). Ainsi, la poursuite du traitement par inhibiteurs de calcineurine sans ajout d'une autre molécule a permis de passer de 30 à 41 patients en rémission complète sous bithérapie seule. Chez les patients en rémission partielle sous anticalcineurines, la bithérapie corticoïdes et anticalcineurines était poursuivie seule pendant une durée médiane de 10 mois [Q1 :2,3-Q3 :16,4] et chez les patients considérés comme résistants au traitement, cette bithérapie était poursuivie seule pendant 4,6 mois [Q1 :2,7-Q3 :12,2] avant de modifier le traitement immunosuppresseur.

*Figure 2 Evaluation des 6 premiers mois de traitement par inhibiteurs de calcineurine*



*Les informations sur les traitements initiaux étaient disponibles pour 63 patients. Le total de chaque colonne correspond au nombre de patients toujours traités par corticoïdes et inhibiteurs de calcineurine uniquement.*

## 2. Réponse aux inhibiteurs de calcineurine

Au total, les inhibiteurs de calcineurine ont permis l'obtention d'une rémission chez 72 % des patients de la cohorte, avec 41 patients en rémission complète (60 %) et 8 patients en rémission partielle (12 %) sous bithérapie par corticoïdes et CNI uniquement. Ainsi, 19 patients (28 %) étaient considérés résistants au traitement par CNI. La comparaison entre les patients en RC sous traitement par anticalcineurines et le reste de la cohorte est résumée dans le Tableau 2.

Les 6 patients pour lesquels une rémission partielle était observée après les bolus de méthylprednisolone étaient tous sensibles aux anticalcineurines avec une rémission complète sous bithérapie, après une durée médiane de traitement de seulement 39 jours. En analyse univariée, la protéinurie et l'albuminémie à J8 des bolus de méthylprednisolone étaient significativement différentes chez les patients en RC sous CNI par rapport aux autres. L'aspect histologique de prolifération endo-capillaire sur la biopsie rénale au diagnostic de corticorésistance était un facteur prédictif de résistance aux anticalcineurines. Il n'y avait pas de différence pour les autres aspects histologiques classiques du syndrome néphrotique (LGM, HSF et PMD). La réponse au traitement n'était pas corrélée aux délais de réalisation des bolus de méthylprednisolone, ni au délai d'introduction des inhibiteurs de calcineurine, ni à l'utilisation initiale de ciclosporine ou de tacrolimus.

En analyse multivariée, l'âge au diagnostic et l'albuminémie à J8 des bolus de méthylprednisolone seraient des facteurs associés de façon indépendante à l'efficacité des CNI, avec dans notre modèle des Odd ratio respectivement à 0,78 [0,63-0,97] ( $p=0,03$ ) et 1,23[1,02-1,48] ( $p=0,03$ ). Un âge plus jeune et une réponse partielle aux bolus de méthylprednisolone seraient donc des facteurs pronostics de RC sous CNI.



Tableau 2 Facteurs prédictifs de RC sous traitement par corticoïdes et CNI uniquement

	Patients en RC sous CNI+CTC N=41 (60 %)	Patients en RP ou non répondeurs N=27 (40 %)	Pvalue (analyse univariée)	OR en analyse multivariée	Pvalue
<b>Caractéristiques au diagnostic initial</b>					
Sexe					
Masculin	46 % (N=19)	56 % (N=15)	0,46	1,43[0,28-7,3]	0,67
Féminin	54 % (N=22)	44 % (N=12)			
Origine ethnique					
Caucase	63 % (N=26)	56 % (N=15)	0,71	1,88[0,24-14,7]	0,55
Afrique	22 % (N=9)	22 % (N=6)			
Autre	15 % (N=6)	22 % (N=6)			
Age au diagnostic	6,7 ans ( $\pm$ 4,8)	8,1 ans ( $\pm$ 4,7)	0,23	0,78[0,63-0,97]	0,03*
Caractéristiques au diagnostic					
Protéinurie	13,2 g/L ( $\pm$ 11 ,3)	11,5 g/L ( $\pm$ 8,6)	0,54		
Albuminémie	13,1 g/L ( $\pm$ 5,8)	11,3 g/L ( $\pm$ 4,5)	0,23		
IRA	15 % (N=6)	19 % (N=5)	0,14		
<b>Corticothérapie initiale</b>					
Corticothérapie orale avant bolus de méthylprednisolone	32,8 jours $\pm$ 12,6)	29,5 jours ( $\pm$ 11,5)	0,30		
Caractéristiques à J8 des bolus					
Protéinurie	6,6 g/L ( $\pm$ 8,7)	15,2 g/L ( $\pm$ 17,2)	0,04	0,94[0,87-1,02]	0,15
Albuminémie	20,7 g/L ( $\pm$ 8,7)	14,8 g/L ( $\pm$ 5,4)	0,004		
RP à J8 des bolus	14,6 % (N=6)	N=0	0,07	N.S.	
<b>Caractéristiques au diagnostic de corticorésistance</b>					
Biopsie rénale			0,29		
LGM	54 % (N=22)	33 % (N=9)		N.S.	
HSF isolée	34 % (N=14)	41 % (N=11)			
PMD isolée	5 % (N=2)	7 % (N=2)			
Prolifération extra- capillaire	7 % (N=3)	15 % (N=4)	0,02		
Fibrose sur la biopsie rénale	10 % (N=4)	19 % (N=5)	0,47		
Délai d'introduction des CNI (depuis début des corticoïdes)	55 jours ( $\pm$ 27,8)	55,7 jours ( $\pm$ 19,2)	0,91		
Anticalcineurine initial					
Ciclosporine	85 % (N=35)	70 % (N=19)	1		
Tacrolimus	15 % (N=6)	15 % (N=4)			
		Inconnu 15% (N=4)			

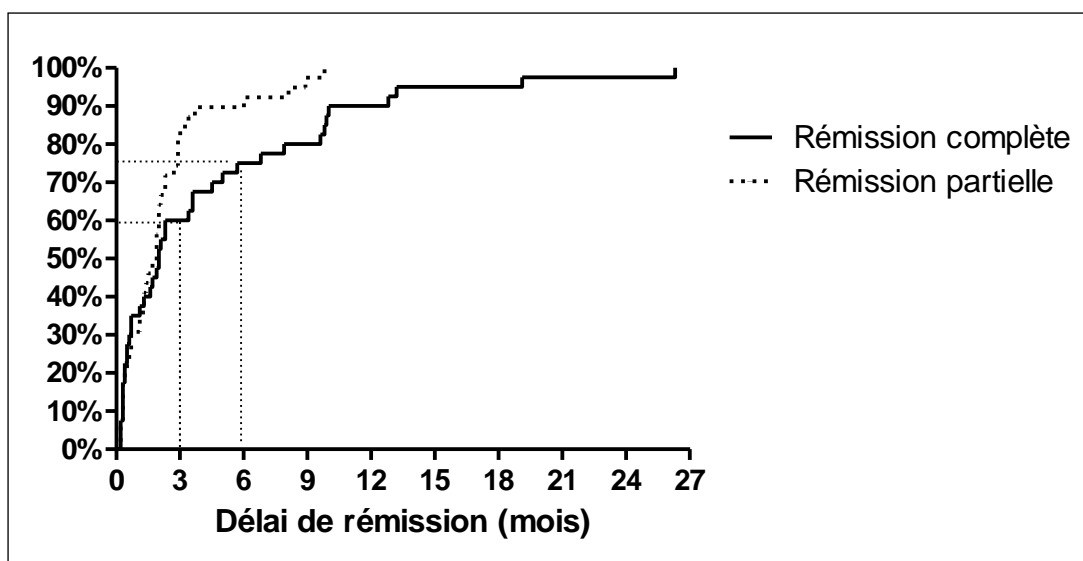
Les données quantitatives sont présentées sous forme de moyennes ( $\pm$ DS). Les données qualitatives sont présentées sous forme de pourcentages (effectifs). \* $p < 0,05$

Abréviations : cf page 6

### 3. Patients en rémission complète sous traitement par anticalcineurines

Une rémission complète a donc été observée chez 41 patients sous traitement par inhibiteur de calcineurine et corticothérapie sans traitement complémentaire. Pour ces 41 patients, le délai médian de rémission complète après l'introduction du traitement par CNI était de 2 mois [Q1 :0,5 – Q3 :6,3] avec des extrêmes de 6 jours à 26 mois. A 3 mois de traitement, 84 % des patients montraient une réponse au moins partielle au traitement et 60 % étaient en rémission complète. A 6 mois de traitement, 93 % des patients étaient en rémission au moins partielle, et 75 % en rémission complète. Chez 3 patients (7 %) n'ayant pas répondu dans les 6 premiers mois de traitement par CNI, une rémission ultérieure a été obtenue sans modification du traitement. Ainsi, le délai maximal pour obtenir une rémission au moins partielle était de 9,8 mois. Pour les 3 patients pour lesquels une rémission partielle a été obtenue après plus de 6 mois de traitement, une rémission complète était obtenue 1,5 à 16,5 mois après l'observation d'une diminution de la protéinurie. La Figure 3 présente les délais de réponse au traitement chez ces patients.

Figure 3 Patients en RC sous traitement par CNI seul : délai de réponse



#### 4. Patients en rémission partielle sous traitement par anticalcineurines

Sous traitement par inhibiteur de calcineurine et corticoïdes seuls, 8 patients étaient en rémission partielle. Le délai médian de réponse partielle au traitement par CNI était de 2,1 mois (0,6 à 8,2 mois). Des traitements complémentaires ont été ajoutés avant d'avoir reçu 6 mois complets d'anticalcineurines chez 4 patients, et ultérieurement pour les autres. Le traitement et l'évolution de ces patients est résumée dans le Tableau 3. Deux patients n'ont pas reçu d'autre traitement immunosuppresseur (traitement symptomatique par IEC) et ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale. Pour ces deux patients, le traitement par anticalcineurine a été arrêté après respectivement 23 et 13 mois (patients 1 et 3). Les autres patients ont reçu des traitements variés, et au final 4 de ces 6 patients ont eu une rémission complète. Les traitements ayant permis l'obtention d'une rémission complète étaient une méthode invasive pour deux d'entre eux (échanges plasmatiques ou immunoadsorptions, en association au rituximab), l'association advagraf-lévamisole pour un patient et l'association ciclosporine-rituximab pour un patient.

Tableau 3 Evolution des patients partiellement répondeurs au CNI

(Date Dg) CNI initial	Délai RP (mois)	Traitements de 2 <sup>nd</sup> e intention (délai introduction)	RC ?	Rechutes	Dernier suivi
1 (1995) Ciclosporine	0,6	Symptomatique : IEC	Non	--	Greffe IRT=12,2 ans
2 (1998) Ciclosporine	4,2	M 5,5 : MMF	Non	--	Greffe IRT=3 ans
3 (1999) Ciclosporine	7,9	Symptomatique : IEC	Non	--	Greffe IRT=6,5 ans
4 (2009) Ciclosporine	1,3	J 40: MMF M 8: Rituximab M 11: Esperal M 12: switch pour advagraf M 17: Lévamisole 4,3 ans: Immunoabsorption	RC sous IA	5 avant les IA  0 depuis les IA	RC sans traitement
5 (2010) Ciclosporine	2,0	Echanges plasmatiques d'emblée (car IRA dialysé) M 1 : Rituximab	RC à M4	0	RC sans traitement
6 (2011) Prograf	2,8	M 5 : switch ciclosporine + Rituximab Rechutes à 3,3 ans : Immuno- absorption + Rituximab	RC à J8 du RTX	2 rechutes CNI- résistantes	Toujours en rechute malgré IA et RTX
7 (2012) Advagraf	7,0	M 10 : Lévamisole M 13 : Rituximab M 16 : MMF	Non	2 rechutes CNI- résistantes	Toujours en rechute
8 (2012) Advagraf	8,2	M 12 : Lévamisole	RC à M 18	1 rechute	RC sous traitement FK

Abréviation : Dg=diagnostic, RC=rémission complète, RP=rémission partielle, IEC=Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, MMF=mycophénolate mofétyl, FK=tacrolimus, CNI=inhibiteur de calcineurine, RTX=rituximab, IA=immunoabsorptions, EP=échanges plasmatiques, IgIV=immunoglobulines intraveineuses IRT=insuffisance rénale terminale

## 5. Patients résistants aux anticalcineurines

Le traitement par inhibiteur de calcineurine a été considéré comme inefficace chez 19 patients de la cohorte. Cinq de ces patients avaient été adressés à Robert Debré uniquement pour la transplantation rénale et les informations détaillées sur les thérapeutiques initiales n'étaient pas disponibles. L'évolution des 14/19 patients dont les données étaient disponibles est résumée dans le Tableau 4. Les lignes grisées correspondent aux patients n'ayant reçu aucun traitement immunosuppresseur complémentaire aux anticalcineurines.

Dix patients ont reçus des traitements complémentaires, et leur évolution était la suivante :

- Une rémission complète a pu être obtenue sous immunoadsorption pour 2 patients. L'un a maintenu une rémission sans traitement, l'autre était en rechute au dernier suivi.
- Une rémission partielle a pu être obtenue pour 3 patients : pour deux patients sous immunoadsorption et traitements complémentaires (IgIV, rituximab, lévamisole, MMF) et pour un patient de manière spontanée après arrêt de tout traitement spécifique. Ces 3 patients ont ensuite rechuté et gardaient une protéinurie néphrotique sans insuffisance rénale ou avec une MRC de stade II au dernier suivi.
- Pour 5 patients, aucune rémission n'a pu être obtenue. Au dernier suivi, 3 étaient greffés et les 2 autres avaient une IRC de grade III et IV.

Tableau 4 Evolution des patients résistants au traitement par CNI

(Date Dg) CNI initial	Traitement de 2 <sup>nde</sup> intention (délai introduction)	Rémission	Rechute	Dernier suivi
1 (1990) Ciclosporine	M 26: Peflacin	Non	--	Protéinurie néphrotique et IRC stade III (à 25 ans du diagnostic)
2 (1991) Ciclosporine	Pas de ttt complémentaire, arrêt ciclo après 4 mois	Non	--	Greffe (IRT=1,9 ans)
3 (1991) Ciclosporine	SN congénital Pas de ttt complémentaire, arrêt ciclo après 1 mois ½	Non	--	Greffe (binéphrectomie à M5 pour complications)
4 (1996) Ciclosporine	M 6 : cyclophosphamide	Non	--	Greffe (IRT=1,8 ans)
5 (2003) Ciclosporine	Pas de ttt complémentaire, arrêt ciclo après 4 mois	Non	--	Greffe (IRT= 1 an)
6 (2006) Ciclosporine	M 13 : Switch pour FK M 22 : échanges plasmatiques	Non	--	Greffe (IRT=2,2 ans)
7 (2006) Ciclosporine	Ciclo seule pendant 10 mois M10 : switch pour FK poursuivi 1 an	Non	--	Greffe (IRT=2,5 ans)
8 (2008) Ciclosporine	M 5 : MMF M 28 : switch pour prograf et échanges plasmatiques M 36 : arrêt tout traitement → RP spontanée puis rechute 5,5 ans : RTX + Hizentra + lévamisole →RP	RP (à 5,2 ans)	1	Protéinurie néphrotique sans IRC
9 (2009) Ciclosporine	CPM et EP d'emblée (car aspect GNEE et IRA au diagnostic)	Non	--	Greffe (IRT=8 mois)
10 (2010) Ciclosporine	M 3 : MMF 2,8 ans : Rituximab 3 ans : switch pour advagraf 4,6 ans : IA + IgIV + lévamisole →RP 4,8 ans : saquinavir	RP (à 4,6 ans)	--	Protéinurie néphrotique sans IRC
11 (2011) Ciclosporine	M 6 : Switch pour prograf → RP M 18 : immunoabsorption →RP puis rechute 2,7 ans : MMF + lévamisole 2,8 ans : saquinavir 3 ans : IgIV. Rechute massive 3,4 ans : IA + CPM →RC		3	Rémission sans traitement

12 (2012) Ciclosporine	M 4 : switch modigraf → RP puis rechute M 21 : lévamisole, M 22 : MMF M24 : IA+RTX → RC puis rechute 2,2 ans : Sequinavir 2,7 ans : thalidomide 3 ans : CPM → RP puis rechute	RC (IA)	3	Protéinurie néphrotique sans IRC
13 (2013) Ciclosporine	M 3,5 : échanges plasmatiques M 4 : galactose M 5 : immunoadsorptions + lévamisole M 5,5 : enbrel M 6 : immunoglobulines IV M 6,5 : Rituximab	Non	--	Protéinurie néphrotique et IRC stade IV
14 (2013) Advagraf	CPM d'emblée (car aspect de GNEE) M 2 : IA + MMF + elmisol → RP puis rechute M 8 : Rituximab M 17 : Hizentra → RP	RP (à M6)	--	Protéinurie néphrotique et IRC stade II

*Abréviations : Dg=diagnostic ; CNI=inhibiteur de calcineurine, CPM=cyclophosphamide, FK=tacrolimus, MMF=mycophenolate mofetil, RTX=rituximab, IgIV=immunoglobulines intraveineuses, EP=échange plasmatique, IA=immunoadsorption, ciclo=ciclosporine, RP=rémission partielle, RC=rémission complète, IRC=insuffisance rénale chronique, IRT=insuffisance rénale terminale, MX=nombre de mois*

## 6. Echanges plasmatiques et Immunoadsorptions

Pour 14 patients, des méthodes invasives de traitement par échanges plasmatiques (EP) et/ou immunoadsorptions (IA) ont été utilisés, soit lors de la première poussée, soit lors de rechutes résistantes aux anticalcineurines.

Sept patients ont été traités par échanges plasmatiques, dont 2 d'entre eux dès le diagnostic initial devant une insuffisance rénale aiguë nécessitant une épuration extra-rénale. Une rémission complète a pu être obtenue chez un seul de ces patients, avec une réponse après 7 séances, et un maintien de la rémission par rituximab. Les 6 autres patients étaient résistants aux échanges plasmatiques.

Huit patients ont été traités par immunoadsorptions, débutées entre 2 mois et 4,6 ans après le diagnostic initial. Pour un patient, les séances ont dû être interrompues précocement en raison d'une infection sur cathéter. Pour 4 patients, les immunoadsorptions ont possiblement participé à l'obtention d'une rémission complète en association à d'autres traitements (corticothérapie, CNI, MMF, lévamisole, cyclophosphamide, rituximab concomitant). La rémission complète était observée après 1 à 9 séances d'immunoadsorptions. Pour 2 patients, les immunoadsorptions ont participé à l'obtention d'une rémission partielle, en association à d'autres traitements. Pour un patient, les immunoadsorptions n'ont eu aucune efficacité, ce patient était déjà résistant aux échanges plasmatiques auparavant.

Au total, les échanges plasmatiques avaient participé à l'obtention d'une rémission complète chez 14 % des patients traités et les immunoadsorptions chez 50 % des patients traités (avec une efficacité probable de 75 % des immunoadsorptions en prenant en compte les rémissions partielles).

## 7. Rituximab

Le rituximab a été utilisé comme traitement complémentaire pour l'obtention d'une rémission complète dès la première poussée devant une multirésistance chez 9 patients, dont 4 qui étaient en rémission partielle sous inhibiteurs de calcineurine seuls et 5 qui étaient résistants aux inhibiteurs de calcineurine.

Le délai médian de réalisation de la première injection de rituximab après le début de traitement par anticalcineurines était de 8,4 mois (de 25 jours à 5,5 ans). Le rituximab a participé à l'obtention d'une rémission complète pour 3 patients. Pour deux d'entre eux, le rituximab avait été



réalisé parallèlement à des échanges plasmatiques ou des immunoadsorptions ; pour le 3<sup>ème</sup>, l'association ciclosporine-rituximab avait été suffisante pour l'obtention d'une rémission complète. Pour un patient, le rituximab a participé à l'obtention d'une rémission partielle (en association avec ciclosporine, immunoglobulines sous-cutanées et lévamisole). Pour les 5 autres patients, aucune rémission n'a été observée après le traitement rituximab.

L'efficacité de l'association du rituximab à d'autres traitements complémentaires pour l'obtention d'une rémission chez les patients multi-résistants peut donc être évaluée à 44 %.

### C. Rechutes et thérapeutiques

#### 1. Traitement des rechutes

Une rémission au moins partielle a pu être obtenue pour 54 patients. Parmi ceux-ci, 21 patients, soit 39 %, n'ont présenté aucune rechute, tous étaient sensibles aux anticalcineurines. Pour les 33 patients (61 %) qui ont présenté des rechutes, le nombre de rechutes variait de 1 à 24 rechutes par patient, soit une médiane de 0,49 rechute par an et par patient [Q1 :0,16-Q3 :0,75] au cours du suivi, avec un délai médian entre la rémission et la première rechute de 9,9 mois [Q1 :5,0-Q3 :16,6]. Les patients qui ont présenté des rechutes étaient un peu plus jeunes au diagnostic (médiane 5,3 ans versus 9,7 ans) et la rémission initiale avait été obtenue plus rapidement (médiane 1,7 mois versus 3,4 mois) mais ces différences n'étaient pas significatives.

Pour le traitement de ces rechutes, seuls 5 patients ont été traités uniquement par corticothérapie et inhibiteurs de calcineurine, tous les autres ont reçus des traitements complémentaires. Les traitements utilisés étaient le mycophénolate mofétyl (21/33), les immunoglobulines intra-veineuses ou sous-cutanées (11/33), lévamisole (10/33), le

cyclophosphamide (6/33), le saquinavir (3/33), le tocilizumab (2/33), l'esperal (1/33) et le chloraminophène (1/33). Un traitement par rituximab avait été proposé pour 22 patients. Des traitements immunomodulateurs invasifs par échanges plasmatiques ou immunoadsorptions ont été proposés chez 7 patients pour des rechutes résistantes aux anticalcineurines.

Au dernier suivi, 8 patients avaient une rechute active, avec une résistance aux traitements entrepris.

## 2. Prévention des rechutes par rituximab

Un traitement par rituximab a été utilisé chez 25 patients de la cohorte, à partir de l'année 2006. Ces patients ont reçu entre 1 et 13 injections de rituximab, pour permettre une déplétion B de 3 à 33 mois.

Pour 8 de ces patients, le rituximab avait été utilisé avant l'obtention d'une rémission chez des patients multi-résistants. Pour ces 8 patients, des injections supplémentaires ont été réalisées pour maintenir une déplétion B prolongée après l'obtention d'une rémission. Parmi ces 8 patients, 7 ont présenté des rechutes par la suite.

Pour 3 patients, la première injection de rituximab a eu lieu dès la première poussée, après l'obtention de la rémission complète en prévention des rechutes, cette première injection était réalisée entre 1 et 9 mois après l'obtention de la rémission complète. Un seul de ces 3 patients a présenté une rechute lors de la réplétion B, un an après l'injection. Pour les 2 patients sans rechute, l'un était toujours en déplétion B au dernier suivi après 3 injections de rituximab, le deuxième était en réplétion B depuis 13 mois sans récurrence de protéinurie.

Pour 14 patients, le traitement par rituximab a été débuté uniquement après la survenue de rechutes. Pour les 7 patients les plus récemment traités (après 2008), le rituximab a été débuté dès la première rechute, la perfusion étant réalisée dès l'obtention d'une nouvelle rémission par corticothérapie et anticalcineurines, entre 0 et 3 mois après la survenue de la rechute. Chez 3 patients sur 7, aucune rechute n'est survenue après le rituximab. Pour 7 patients, la première injection de rituximab était réalisée plus tardivement, après la survenue de multiples rechutes (de 9 à 24 rechutes) soit entre 4.5 et 13.5 ans après la première rechute. Il s'agissait de patients de la cohorte plus anciens chronologiquement, expliquant le délai avant l'introduction du rituximab dans l'arsenal thérapeutique. Parmi ces patients, seul un patient n'a plus jamais rechuté après le début de rituximab.

Au total, 7 des 25 patients n'ont présenté aucune rechute après le début des injections de rituximab, soit une efficacité de 28 %.

### 3. Poursuite des traitements

La durée de poursuite du traitement par inhibiteurs de calcineurine était fonction de la réponse au traitement et de la survenue de rechutes. Pour les patients chez qui une rémission complète était obtenue et qui n'avaient présenté aucune rechute, la durée médiane de traitement par anticalcineurines était de 22,3 mois au total soit 16 mois après la rémission complète, et la durée médiane de la corticothérapie orale était de 14,5 mois. Pour les patients chez qui une rémission complète était obtenue mais qui avaient présenté des rechutes par la suite, la durée médiane de traitement par anticalcineurines était de 4,7 ans au total, soit 4,3 ans après la première rémission et la durée médiane de la corticothérapie orale était de 3,9 ans. Pour les patients chez qui

aucune rémission complète n'a pu être obtenue, la durée médiane de traitement par anticalcineurines était de 19 mois et la durée médiane de corticothérapie était de 9,6 mois.

#### D. Evolution générale de la cohorte

##### 1. Evolution du syndrome néphrotique

L'évolution générale des patients est résumée dans la Figure 4. Sous bithérapie par corticoïdes et anticalcineurines uniquement, 41 patients étaient en rémission complète, et des traitements complémentaires avaient permis l'obtention d'une rémission complète pour 4 patients en rémission partielle sous anticalcineurines et 2 patients résistants aux anticalcineurines (soit 22% des patients restants).

Au total, une rémission complète était obtenue pour 47 patients (69,1 %), avec un délai médian de 2,3 mois entre le début du traitement par CNI et la rémission complète (de 6 jours à 4,3 ans). Parmi ceux-ci, un patient a finalement évolué vers l'insuffisance rénale chronique et la greffe, principalement par non compliance au traitement. Vingt-et-un patients (45 %) n'avaient présenté aucune rechute après cette rémission initiale, dont 16 patients considérés comme guéris au dernier suivi (rémission depuis plus de deux ans sans traitement). Ainsi, 31 % des patients de la cohorte avaient donc présenté une poussée unique de leur maladie.

En revanche, 26 patients (55 %) ont présenté des rechutes après une première rémission complète, avec une médiane de 0,7 rechutes par patient et par an (de 1 à 24 rechutes au total par patient).

Seule une rémission partielle a pu être obtenue pour 7 patients (10,3 %), dont 3 qui ont finalement évolués vers l'insuffisance rénale et la greffe, et les 4 autres qui ont présenté des rechutes et étaient toujours en rechute active au dernier suivi.

Enfin, aucune rémission, même partielle, n'a pu être obtenue pour 14 patients (20,6 %) qui ont tous évolués vers l'insuffisance rénale chronique, dont 12 ont atteint l'insuffisance rénale de stade V après un délai de 5 mois à 14 ans

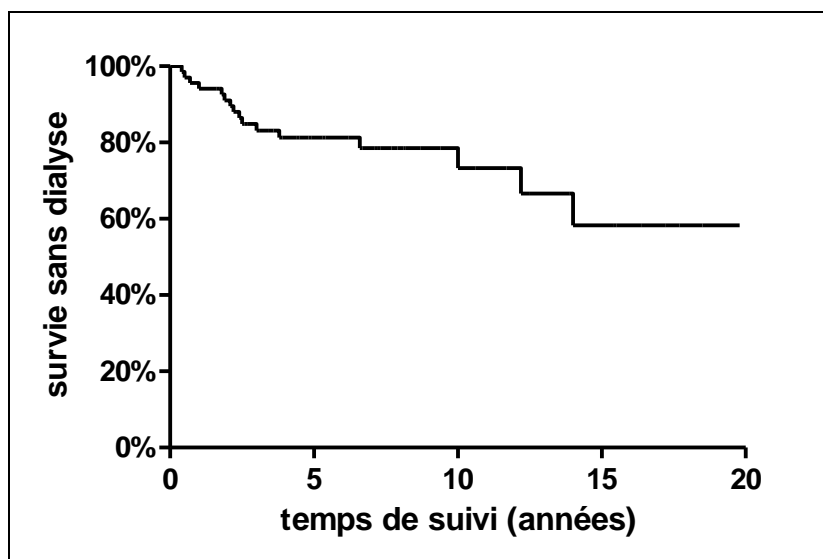
Au final au dernier suivi, 24 patients (35,3 %) étaient considérés comme guéris après une durée médiane du syndrome néphrotique de 0,9 ans (de 1,5 mois à 12,7 ans) et 18 patients (26,5%) étaient en rémission complète, dont 9 sans traitement et 9 toujours sous traitement immunosuppresseur. Parmi ces 42 patients en rémission complète au dernier suivi, 12 gardaient une protéinurie chronique minime, considérée comme séquellaire du SNI (8 avaient des lésions de HSF sur la biopsie rénale initiale, dont 3 avec fibrose, et 4 patients avaient une biopsie rénale initiale de LGM). Au dernier suivi, 10 patients avaient toujours une protéinurie néphrotique (14,7%), dont 4 en insuffisance rénale chronique (maladie rénale chronique de stade  $\geq 2$ ). Enfin, 16 patients étaient greffés (23,5 %).



## 2. Evolution de la fonction rénale

Au dernier suivi, 2 patients avaient une insuffisance rénale chronique de stade III ou IV et 16 patients (23,5 %) avaient évolué vers l'insuffisance rénale chronique de stade V et étaient greffés. La Figure 5 présente la courbe de survie sans dialyse de la cohorte. La probabilité de survie rénale était de 81,2 % et 73,3 % à 5 et 10 ans respectivement.

Figure 5 Survie sans dialyse de la cohorte



Nous avons ensuite recherché des facteurs prédictifs d'évolution vers l'insuffisance rénale de stade V. Le Tableau 5 résume ces différentes analyses. Le facteur principal retrouvé était l'obtention d'une rémission, que celle-ci soit partielle ou totale. La réponse aux anticalcineurines n'a pas été étudiée car cette variable était trop corrélée à l'obtention d'une rémission. Le sexe, l'origine ethnique et l'âge au diagnostic n'étaient pas retrouvés comme facteurs pronostic. En analyse univariée, le taux d'albumine au diagnostic initial et la réponse partielle aux injections de méthylprednisolone (albuminémie et protéinurie à J8 des injections) étaient associés à l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. L'aspect histologique de la biopsie rénale initiale était

également associé à cette évolution, avec une tendance à un meilleur pronostic pour les patients présentant des LGM (HR à 0,34 [0,11-1,06],  $p=0,06$ ) et à un pronostic défavorable pour les patients présentant une prolifération endo et extra-capillaire (HR à 11,9 [3,0-47,2],  $p<0,001$ ). La présence de fibrose glomérulaire dès la biopsie initiale semblait également un facteur de risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

En analyse multivariée, l'obtention d'une RC ou d'une RP étaient des facteurs protecteurs, associés de façon indépendante à l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, avec dans notre modèle des Hazard Ratio (HR) respectivement à 0,002 [0,0001-0,03] et 0,034 [0,003-0,25], ( $p<0,001$ ). La présence d'une prolifération endo et extracapillaire ou de fibrose glomérulaire sur la biopsie rénale initiale seraient des facteurs de mauvais pronostic, associés de façon indépendante à l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, avec des HR respectivement à 30,3 [1,0-90] ( $p<0,05$ ) et 10,4 [1,15-94] ( $p=0,04$ ).

Afin de pouvoir différencier l'évolution rénale selon l'obtention d'une rémission complète ou seulement partielle, nous avons analysé la fonction rénale au dernier suivi dans chaque groupe (absence de rémission, rémission partielle et rémission complète) et nous avons réalisé des courbes de survie rénale selon ces différents statuts. Les résultats sont présentés dans les figures 6A et 6B. Une différence significative était observée entre les 3 groupes. L'obtention d'une rémission, même partielle était donc de meilleur pronostic que l'absence totale de rémission.



Tableau 5 Facteurs prédictifs d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale

	HR (analyse univariée)	p	HR (analyse multivariée)	p
<b>Caractéristiques initiales</b>				
<b>Sexe (M/F)</b>	0,99[0,37-2,7]	0,99	0,33 [0,08-1,34]	0,12
<b>Origine ethnique</b> (Caucase/Afrique/Autre)	1,03[0,26-3,6]	0,96	1,42[0,3-6,6]	0,65
Age au diagnostic	1,05[0,93-1,18]	0,46	0,95[0,8-1,12]	0,55
<b>Caractéristiques biochimiques au Dg :</b>				
Protéinurie	0,99[0,92-1,06]	0,7	0,91[0,73-1,15]	0,45
Albuminémie	0,72[0,52-0,99]	0,05		
eDFG au diagnostic	0,99[0,98-1,01]	0,68		
IRA au Dg	1,46[0,28-7,6]	0,65		
<b>Biopsie initiale</b>				
LGM	0,34[0,11-1,06]	0,06	[5,8[0,4-88]4,2[0,3-61]	0,20
HSF isolée	1,68[0,61-4,7]	0,32		0,30
PMD isolée	N.S.	1		
Prolifération endocapillaire	11,9[3,0-47,2]	***	30,3[1,0-90]	0,05*
Présence de fibrose sur la biopsie initiale	2,19[0,60-8,0]	0,23	10,4[1,15-94]	0,04*
<b>Traitement initial</b>				
<b>Réponse aux bolus de méthylprednisolone</b>				
Albuminémie à J8	0,87[0,77-0,99]	0,04	1,03[0,95-1,14]	0,43
Protéinurie à J8	1,03[1,00-1,07]	0,03	1,0[0,96-1,1]	0,45
RP à J8	N.S.	1		
<b>Traitement par CNI</b>				
Délai d'introduction du CNI	1,01[0,98-1,03]	0,57		
CNI initial (ciclosporine/FK)	N.S.	1		
RC à M3 du traitement CNI	N.S.	1		
<b>Evolution sous traitement</b>				
Obtention rémission partielle	0,30[0,08-1,09]	0,07	0,03[0,003-0,25]	**
Obtention rémission complète	0,01[0,002-0,1]	***	0,002[0,0001-0,03]	***
Survenue épisodes IRA	1,8[0,65-5,0]	0,26		

Les données sont présentées sous la forme de Hazard Ratio [IC95].

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$

Abréviations : cf page 6.

Figure 6A Pronostic rénal selon l'obtention d'une rémission

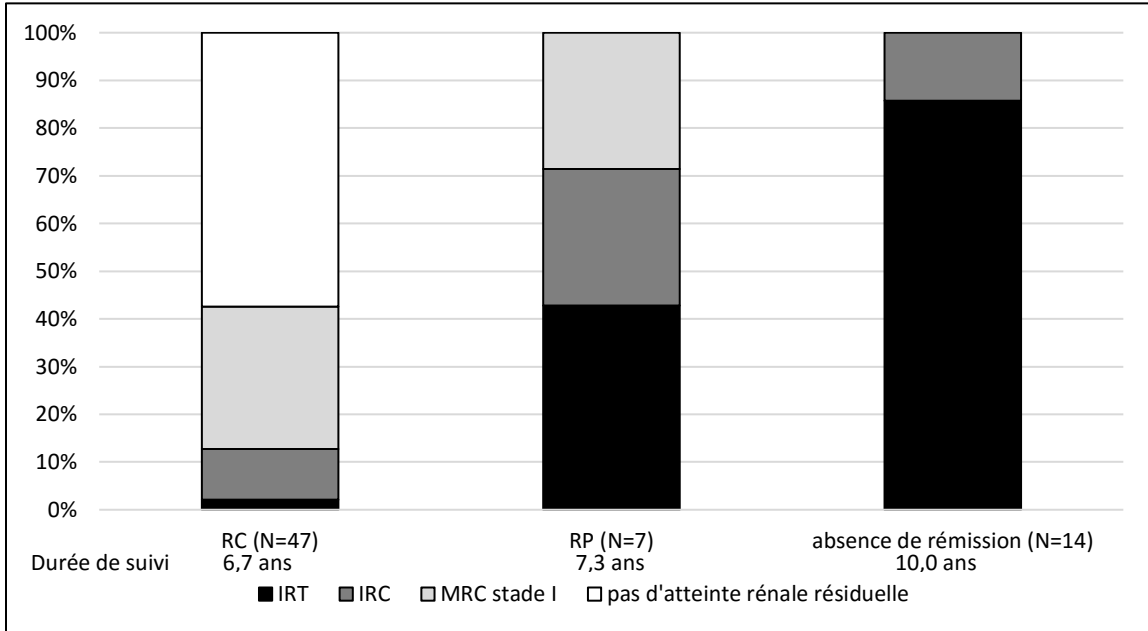
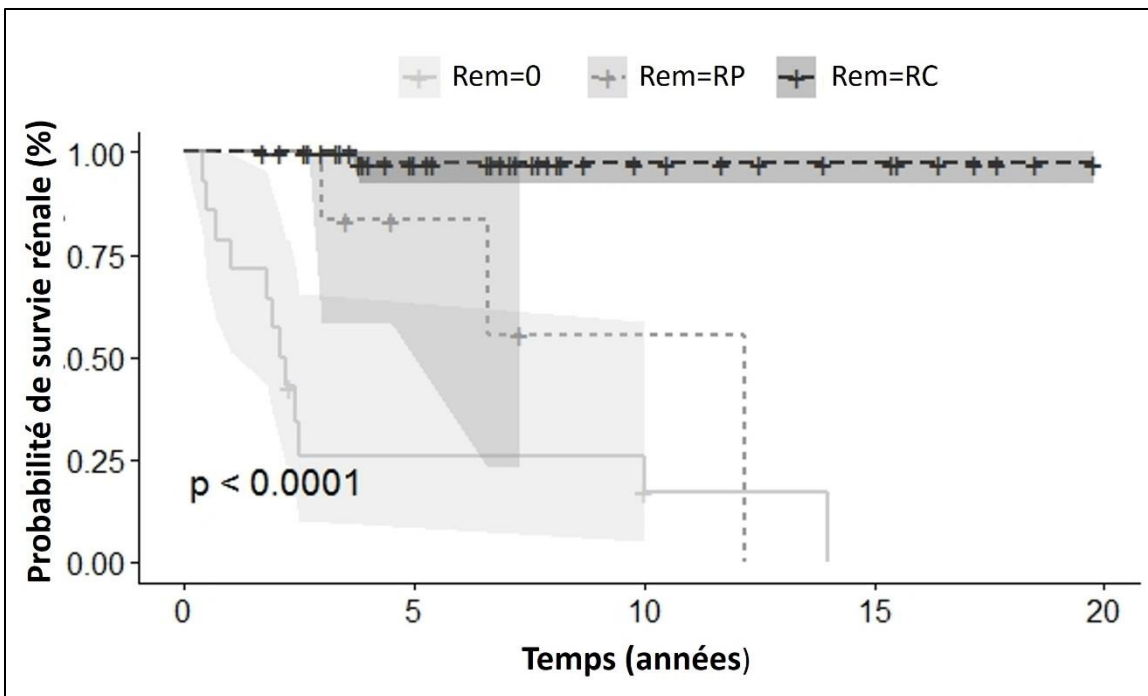


Figure 6B Survie rénale selon l'obtention d'une rémission



### 3. Complications

Au cours du suivi, 30 patients (soit 44 % de la cohorte) ont présenté des complications sévères, secondaires au syndrome néphrotique ou aux traitements. Ces complications étaient :

- Infectieuses (19 %) : bactériennes (sepsis sur pneumopathie, péritonite, dermohypodermite, pyélonéphrite), virales (principalement VZV) ou parasitaires (toxoplasmose)
- Thrombotiques (10 %) : embolie pulmonaire, thrombose veineuse cérébrale, thrombose sur cathéter
- Rénales (40 %) : épisodes d'insuffisances rénales aiguës lors des poussées (27 patients, dont 6 ayant nécessité une épuration extra-rénale)
- Neurologiques (7 %) : PRESS syndrome (3 patients), encéphalopathie sous ciclosporine (1 patient), HTIC sous peflazine (1 patient)
- Osseuses (3 %) : 2 patients avec ostéonécrose
- Endocriniennes (7 %) : diabète secondaire chez 5 patients
- Autre : invagination intestinale aiguë (1 patient)

En plus de ces complications sévères, il était également observé des effets indésirables habituels, secondaires au syndrome néphrotique ou aux traitements :

- HTA : 38 % (26 patients)
- Effets secondaires des traitements : obésité (3 %), hirsutisme (12 %), troubles psychiatriques sous corticothérapie (1 %), neutropénie liée au MMF (3 %), pancréatite toxique sans complication (1 %), hypogammaglobulinémie prolongée (1 %)

Au total, seulement 12 patients (18 %) n'ont présenté aucune complication ou effets secondaires au cours du suivi.

## E. Analyse descriptive selon les caractéristiques initiales

### 1. Age au début du syndrome néphrotique

La cohorte a été divisée en 5 tranches d'âge, dont les caractéristiques sont résumées dans le Tableau 6. Les patients avec un début très précoce avant 1 an (3 patients) avaient un tableau plus sévère, avec une évolution vers l'insuffisance rénale de stade V et une greffe pour 2 patients sur 3. Ces 2 patients ont été pris en charge comme des syndromes néphrotiques génétiques, sans seconde ligne d'immunosuppresseur, et un traitement uniquement symptomatique rapidement. Aucune mutation n'a été retrouvée et ces 2 patients ont présenté une rechute sur greffe.

Les patients pour lesquels le syndrome néphrotique débutait entre 1 et 3 ans avaient une bonne évolution initiale, avec 94 % des patients sensibles aux anticalcineurines et une rémission complète rapide, mais ils présentaient des rechutes plus fréquentes. Ces rechutes restaient sensibles à l'association corticothérapie et anticalcineurines et l'évolution vers l'insuffisance rénale était rare dans cette tranche d'âge.

Le pronostic des patients de la tranche d'âge 3-6 ans était plus défavorable avec seulement 57 % de rémission complète sous anticalcineurines, un délai plus long pour l'obtention d'une rémission complète et une évolution vers l'insuffisance rénale de stade V dans 36 % des cas.

Tableau 6 Evolution selon l'âge au diagnostic

Age au diagnostic	<1 an	1-3 ans	3-6 ans	6-12 ans	>12 ans
N	3 (4 %)	16 (24 %)	14 (21 %)	22 (32 %)	13 (19 %)
Durée de suivi	18,5	12,2	8,0	6,1	3,6
<b>Réponse au traitement</b>					
Sensibilité aux CNI	33 % (N=1)	94 % (N=15)	57 % (N=8)	73 % (N=16)	69% (N=9)
+ délai de réponse	0,3 mois	0,6 mois	2,2 mois	2,0 mois	2,9 mois
RC	33 % (N=1)	88 % (N=14)	57 % (N=8)	68 % (N=15)	69 % (N=9)
+ délai de RC	0,3 mois	0,6 mois	3,7 mois	5,7 mois	4,5 mois
Rechutes	1/3 (33 %)	12/16 (75%)	6/14 (43%)	9/22 (41%)	5/13 (38 %)
	1,3 rec/an	0,78 rec/an	0,59 rec/an	0,30 rec/an	0,28 rec/an
<b>Evolution de la fonction rénale</b>					
eDFG au Dg	55,9	146,0	158,8	111,2	100,6
IRA au Dg	66 % (N=2)	6 % (N=1)	0	9 % (N=2)	38 % (N=5)
Greffe	66 % (N=2)	13 % (N=2)	36 % (N=5)	18 % (N=4)	23 % (N=3)
Délai IR stade V	7,2 ans	6,6 ans	2,4 ans	2,3 ans	1,9 ans

Les données sont présentées sous forme de médianes. Abréviations : cf page 6

## 2. Origine ethnique

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence dans notre cohorte concernant l'évolution des patients selon leurs origines ethniques. Les caractéristiques sont résumées dans le Tableau 7.

Tableau 7 pronostic selon origine ethnique

Origine ethnique	Caucase	Afrique	Autre
Nombre patients	41 (60,3 %)	15 (22,1 %)	12 (17,6 %)
Age au diagnostic	7,2 ans	11,5 ans	3,4 ans
<b>Réponse au traitement</b>			
Sensibilité aux CNI	71 % (N=29)	80 % (N=12)	67 % (N=8)
Rémission complète	68 % (N=28)	73 % (N=11)	67 % (N=8)
<b>Evolution de la fonction rénale</b>			
eDFG au diagnostic	133,7 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	87,9 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	160,0 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
IR stade V et greffe	22 % (N=9)	20 % (N=3)	33 % (N=4)
eDFG au dernier suivi (non greffés)	126,7 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	107,0 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	123,0 ml/min/1,73m <sup>2</sup>

Les données sont présentées sous forme de médianes. Abréviations : cf page 6

### 3. Aspect histologique au diagnostic

L'aspect histologique retrouvé sur la biopsie rénale au diagnostic était corrélé à l'évolution ultérieure. Le Tableau 8 résume l'évolution des patients selon l'aspect histologique de la biopsie rénale initiale. Les patients pour lesquels était retrouvé un aspect de LGM sur la biopsie initiale avaient un meilleur pronostic. Il s'agissait de patients plus jeunes au diagnostic (âge médian 3,4 ans), qui étaient sensibles au traitement par anticalcineurines dans 81 % des cas, avec un délai de réponse court (moins d'un mois), qui présentaient des rechutes plus fréquentes, mais peu d'évolution vers l'insuffisance rénale de stade V (16 %) comparé au reste de la cohorte. Les patients pour lesquels un aspect de PMD était retrouvé sur la biopsie initiale avaient un pronostic sensiblement identique aux patients avec LGM, malgré une plus faible réponse initiale aux anticalcineurines. En revanche, les patients pour lesquels était retrouvé un aspect de HSF sur la biopsie initiale semblaient avoir eu une évolution plus sévère. Le délai de réponse aux anticalcineurines était plus long (2,8 mois), une rémission complète était moins souvent obtenue (64 %) et l'évolution vers l'insuffisance rénale de stade V plus fréquente (28 %).

Enfin, les patients pour lesquels était retrouvé un aspect de prolifération endo et extra-capillaire au diagnostic avaient une évolution plus sévère que le reste de la cohorte. Aucun n'a répondu au traitement par CNI, aucun n'a pu se mettre en rémission complète et 3 patients sur 4 ont rapidement évolué vers l'insuffisance rénale de stade V.

Tableau 8 Evolution et pronostic selon l'aspect anatomopathologique initial

	LGM	HSF isolée	PMD	Prolifération endo/extra-capillaire
Nombre patients	31 (46 %)	25 (37 %)	8 (12 %)	4 (6 %)
<b>Caractéristiques au diagnostic</b>				
Age au diagnostic	3,4 ans	9,6 ans	7,7 ans	11,1 ans
Protéinurie	8,4 g/L	8,5 g/L	12,7 g/L	12,5 g/L
Albuminémie	11,2 g/L	10,0 g/L	10,3 g/L	11,2 g/L
<b>Réponse au traitement</b>				
Sensibilité à CNI	81 % (N=25)	76 % (N=19)	63 % (N=5)	0
+ délai de réponse	0, 7 mois	2,8 mois	1,9 mois	
RC	81 % (N=25)	64 % (N=16)	75 % (N=6)	0
+ délai de RC	1,6 mois	5,1 mois	3,6 mois	
Rechutes /an	0,42	0,1	0,14	--
<b>Evolution de la fonction rénale</b>				
eDFG au Dg (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	123,7	131,8	145,9	111,4
Evolution IRT	16 % (N=5)	28 % (N=7)	13 % (N=1)	75 % (N=3)
+ délai IRT	2,1 ans	2,5 ans	3,8 ans	0,7 ans
eDFG au dernier suivi (non greffés)	130,0	98,0	106,0	84,0

Les données sont présentées sous forme de médianes. Abréviations : cf page 6

## F. Evolution et traitements post-greffe

Au total, 16 patients ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale et ont été greffés. Le délai médian d'apparition de l'insuffisance rénale terminale après le début du syndrome néphrotique était de 2,3 ans (de 5 mois à 14 ans). La durée médiane de dialyse avant greffe était de 1,5 ans (0,5 à 4,3 ans), soit une greffe effectuée en moyenne 5,8 ans (2,8 à 16,5 ans) après le début de la maladie. Un protocole spécifique pour prévenir une rechute sur greffe était prévu en amont pour 4 patients, avec ciclosporine péri-greffe, échanges plasmatiques ou immunoadsorption débutés avant la transplantation et injection préemptive de rituximab chez 2 patients.

L'évolution en post-greffe est résumée dans la Figure 7. En post-greffe immédiat, 14 patients (soit 88 %) ont présenté une rechute de leur syndrome néphrotique, avec un délai d'apparition rapide de la rechute de 3,5 jours (de J0 à J21). Hormis un patient avec une rechute massive immédiate et absence de fonction du greffon, tous les patients avec rechute ont été traités par échanges plasmatiques ou immunoadsorptions, en association avec du cyclophosphamide (N=2), du rituximab (N=6) ou des bolus de méthylprednisolone (N=2) en plus de leur traitement immunosuppresseur « classique » anti rejet comprenant habituellement un traitement d'induction (sérum anti-lymphocytaire ou Ac monoclonal anti-RIL2), un CNI, du MMF et des corticoïdes. Trois patients n'ont pas répondu aux traitements et ont rapidement perdu leur greffon, moins d'un an après la greffe.

Ces traitements intensifs ont permis d'obtenir une rémission pour 11 patients. Parmi ceux-ci, 2 ont présenté secondairement des rechutes non contrôlables et ont été remis en dialyse respectivement 14 mois et 3 ans après la greffe. Au dernier suivi, 3 patients avaient toujours des rechutes actives sous traitement, et 6 patients étaient en rémission. Pour les 4 patients pour lesquels avait été proposé un traitement préemptif avant même l'objectivation de la rechute, 3 ont tout de même rechuté, mais tous étaient en rémission au dernier suivi.

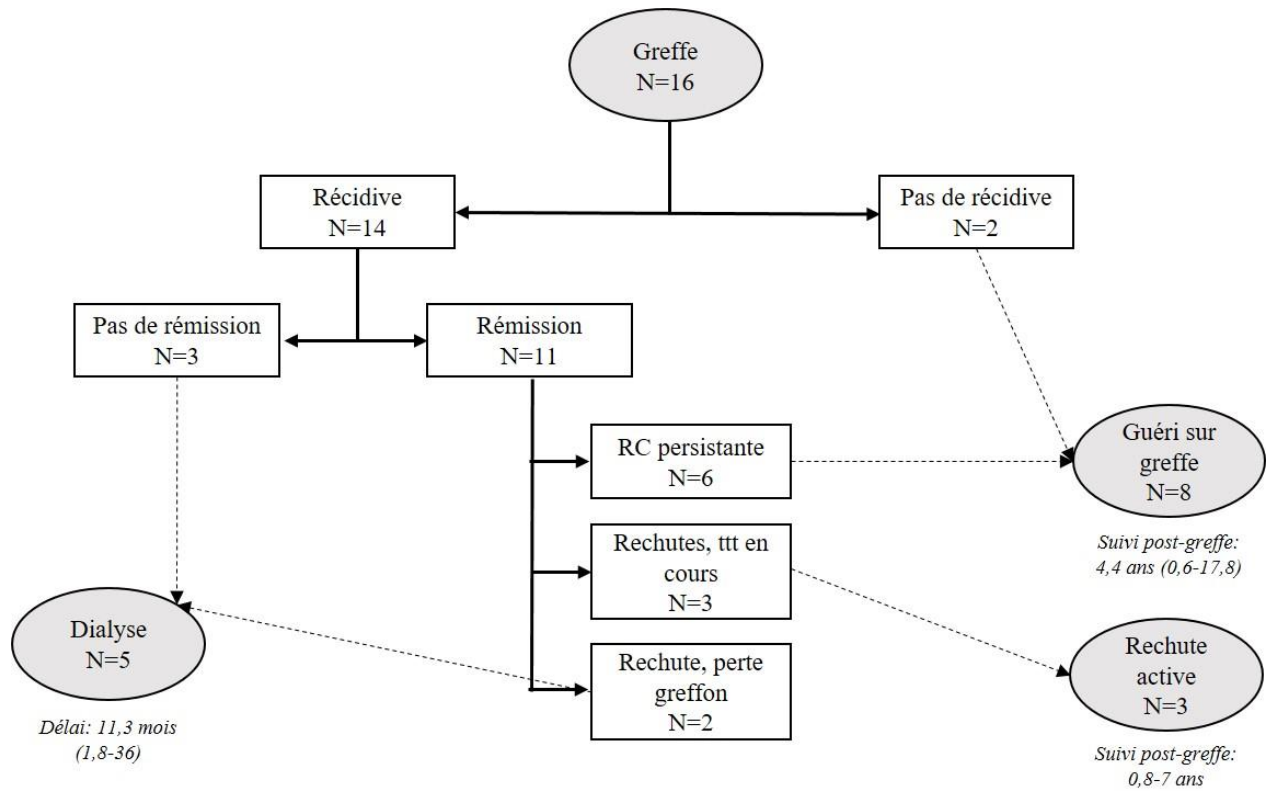
Au final, 8 patients (50 %) étaient considérés comme guéris de leur syndrome néphrotique en post-greffe, 6,3 ans en moyenne après le début de la maladie (1,6 à 16,5 ans), 5 patients (31 %) avaient été remis en dialyse et 3 patients (19 %) toujours en cours de traitement pour des rechutes.

Il est intéressant de noter que parmi les patients greffés, deux enfants avaient présenté un syndrome néphrotique à début précoce, à J1 et 2 mois ½ de vie. Considérés d'origine génétique même si aucune mutation n'avait été retrouvée, le traitement immunosuppresseur n'avait été



poursuivi que 5 et 6 mois respectivement avant de débiter un traitement uniquement symptomatique. Ces deux enfants ont présenté des rechutes sur greffe mises très facilement en rémission complète après 2 à 3 semaines d'échanges plasmatiques sans rechute par la suite.

Figure 7 Evolution post-greffe



Abréviations : cf page 6.

Les données numériques sont présentées sous forme de médianes ( $\pm$ extrêmes)

## IV. DISCUSSION

### A. Les données d'une cohorte sur 25 ans : quels enseignements en tirer ?

#### 1. Synthèse de nos résultats

Cette étude rétrospective de la cohorte de Robert Debré depuis 1987 nous a permis d'analyser l'évolution et la prise en charge thérapeutique de 68 enfants suivis pour syndrome néphrotique idiopathique avec corticorésistance primaire traités par inhibiteurs de calcineurine. Cette cohorte était très homogène sur les caractéristiques au diagnostic et la stratégie thérapeutique initiale selon les recommandations de la Société Néphrologie Pédiatrique. Tous les patients ont eu des investigations génétiques et ceux pour lequel le syndrome néphrotique était d'origine génétique ont été exclus de l'étude. Ces 68 enfants, âgés en moyenne de 7 ans au diagnostic avaient tous reçus un mois de corticothérapie orale suivi de 3 injections de méthylprednisolone permettant le diagnostic de corticorésistance.

Tous les patients ayant été traités par inhibiteurs de calcineurine dès le diagnostic de corticorésistance, nous avons pu mettre en évidence une sensibilité à ce traitement de 72 %, dont 60 % des patients de la cohorte en rémission complète uniquement sous CNI. Les facteurs prédictifs de RC sous CNI étaient l'âge au diagnostic et l'obtention d'une rémission partielle après les injections de méthylprednisolone, avec des Odd Ratio pour l'âge à 0,78 par année supplémentaire et pour l'albumine à J8 des injections à 1,23. Chez les patients en rémission partielle sous CNI ou résistants au traitement, les stratégies thérapeutiques proposées étaient très variables et avaient évoluées au cours du temps. Les principaux traitements utilisés dans cette indication étaient les échanges plasmatiques et/ou les immunoadsorptions, avec une efficacité respective de 14 % et 75

%, ainsi que le rituximab, avec une efficacité de 44 %. Cependant, certains patients restaient résistants à toutes les thérapeutiques entreprises, et une rémission complète n'avait pu être obtenue que chez 22 % des patients qui n'étaient pas en RC sous CNI seul. La survenue de rechutes concernait 55 % des patients pour lesquels une rémission complète avait été obtenue. Les traitements proposés étaient alors très variés.

Nous avons pu mettre en évidence 2 « types » de patients :

- Enfants jeunes (<3-4 ans) au diagnostic, pour lesquels la biopsie montrait un aspect de LGM, répondant rapidement au CNI, mais qui présentaient ensuite des rechutes fréquentes, évoluant de manière presque similaire aux patients corticodépendants.
- Enfants plus âgés au diagnostic (>6 ans), pour lesquels était plus fréquemment retrouvé un aspect de HSF, qui répondaient moins fréquemment au traitement par CNI ou après une durée de traitement plus longue, et pour lesquels des traitements complémentaires étaient plus rapidement proposés.

Pour 16 patients (23,5 %), le pronostic a été défavorable, avec évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Les facteurs pronostics associés à l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale était l'obtention d'une rémission, complète ou partielle (HR respectifs de 0,002 et 0,03 pour la RC et la RP), et la présence de prolifération endo et extra-capillaire ou de fibrose glomérulaire sur la première biopsie rénale. Pour les patients transplantés, le risque de récurrence sur le greffon était très élevé, de 88 %, avec une perte du greffon chez 31 % des transplantés. Un traitement préemptif avait été anticipé chez 4 patients, dans un but de prévention de la récurrence. Malgré ce traitement, 3 patients sur 4 ont récidivé.

En dehors du pronostic rénal à long terme, le syndrome néphrotique reste une pathologie à haut risque de complications, avec 44 % des patients de notre cohorte ayant présenté des complications sévères, secondaires à la fuite protéique en elle-même et/ou à l'effet des traitements.

## 2. Intérêts et limites de notre étude

En reprenant de manière rétrospective la cohorte des patients suivis à Robert Debré, nous avons pu constater les modifications au cours du temps du traitement du syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant ainsi que l'évolution de son pronostic avec les nouvelles thérapeutiques. Notre sélection de patients nous a permis d'analyser une cohorte homogène et comparable au diagnostic avec une corticorésistance primaire définie selon les critères de la société française et un traitement par inhibiteur de calcineurine pour tous les patients. Tous les patients dont le SN avait une origine génétique (dans les limites actuelles des connaissances) ont été écartés de cette étude.

La durée de suivi médiane des patients de 7 ans (et jusqu'à 20 ans pour certains patients) nous a permis de déterminer au mieux le pronostic, en termes de fonction rénale, de complications et de séquelles. Tous les patients ont été traités par un inhibiteur de calcineurine, ce qui nous a permis d'évaluer l'efficacité de ce traitement utilisé en première intention dans le syndrome néphrotique corticorésistant primaire, la vitesse de réponse, et la poursuite du traitement.

Cependant, la diversité et surtout l'évolution des stratégies et des traitements entre le début et la fin de notre recrutement nous a rendu difficile l'analyse de l'efficacité des traitements de seconde intention, en cas de résistance aux anticalcineurines ou de rechutes fréquentes. Nous n'avons pas pu faire de comparaisons entre différents traitements ou différentes stratégies thérapeutiques, notamment entre la ciclosporine et le tacrolimus. De plus, le plus faible recul pour

les patients les plus récents ne nous permettait pas de conclure sur l'efficacité à long terme des nouvelles thérapeutiques.

Enfin, certains patients ont été inclus dans cette étude pour l'analyse spécifique de la greffe. Le taux important de rechutes sur greffe témoignait de la bonne sélection des patients non-génétiques, et nous a permis une description précise de l'évolution de ces rechutes post-greffe.

## B. Le syndrome néphrotique corticorésistant en 2016

### 1. Historique et physiopathologie

Malgré de nombreux efforts de recherche fondamentale, la physiopathologie du SNI reste mal comprise et est probablement multifactorielle. Les pratiques et les traitements proposés ont évolué avec la compréhension progressive des mécanismes à l'origine de la fuite protéique. L'implication d'un facteur circulant à l'origine de la modification de la perméabilité glomérulaire est communément admise, avec de nombreux arguments en faveur de cette hypothèse, dont la rechute chez certains patients avec SNI transplantés et l'absence de survenue d'un syndrome néphrotique lorsqu'un patient non néphrotique reçoit le rein d'un donneur décédé avec un SNI actif<sup>5,6</sup>. La nature de ce facteur circulant n'est cependant pas élucidée.

Constatant l'absence ou le peu de dépôt de complexes immuns dans les glomérules des patients, il a d'abord été supposé un mécanisme lymphocytaire T, avec une activation des cellules Th2 secondaire à des stimuli externes comme une infection virale ou un allergène et une synthèse de cytokines pro-inflammatoires<sup>7</sup>. Une augmentation des taux plasmatiques et urinaires de nombreuses cytokines a été constatée chez les patients, notamment l'IL-2, l'interféron-gamma, l'IL-4, l'IL-1, l'IL-18 et le TNF- $\alpha$ <sup>8</sup>. De nombreux traitements ont visé l'inactivation des

lymphocytes T et de la voie des cytokines. C'est le cas des agents alkylants comme le cyclophosphamide et le chloraminophène, utilisés à partir des années 60 dans le SNI. Ces molécules permettent une déplétion des cellules immunocompétentes en se fixant sur les bases guanines de l'ADN, empêchant les cellules de se multiplier, et donc la prolifération lymphocytaire. Seule alternative pour les patients corticorésistants, leur utilité a été très controversée avec finalement une efficacité partielle mais une toxicité importante<sup>17</sup>, et ils ont ensuite été remplacés par les inhibiteurs de calcineurine<sup>18,19</sup>. Enfin, plus récemment ont été testés des inhibiteurs spécifiques de la prolifération lymphocytaire T via la voie mTOR avec le sirolimus<sup>20</sup>, des traitements visant directement la voie des cytokines comme l'IL-2<sup>7,21</sup> et des anticorps anti-TNF- $\alpha$ , comme l'infliximab et l'adalimumab<sup>22</sup>.

L'efficacité des anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab) entraînant une déplétion des lymphocytes B, a ensuite suggéré un mécanisme humoral à l'origine du SNI<sup>7</sup> avec l'implication d'une immunoglobuline ou une fraction d'immunoglobuline. L'efficacité des échanges plasmatiques et des immunoadsorptions est un argument en faveur d'un probable facteur circulant lié aux immunoglobulines. Les interactions B-T sont également un facteur important à prendre en compte, notamment via CD40 et CD40-L exprimé par les lymphocytes T<sup>7</sup>.

L'identification de nombreux gènes impliqués dans le SN congénital a permis une meilleure compréhension des fonctions de la cellule podocytaire, et la formation de l'ultrastructure des diaphragmes de fente, avec de nombreuses protéines synthétisées par les podocytes. Les dernières années de recherche démontrent un rôle central des podocytes dans le SN idiopathique. Une surexpression de CD-80 (B7-1) à la surface des podocytes pourrait être l'un des mécanismes physiopathologiques<sup>23</sup>. CD80 est une molécule de costimulation des lymphocytes T, indispensable

au 2<sup>ème</sup> signal d'activation lymphocytaire. L'origine de cette surexpression reste à démontrer, les hypothèses étant une auto-activation des podocytes ou une induction par une cytokine. Cette découverte fournit un rationnel pour l'utilisation de l'abatacept, inhibiteur de CD80. Par ailleurs, il a récemment été démontré que certains traitements utilisés à visée immunomodulatrice dans le SNI avaient des effets directs sur les podocytes, indépendamment de leur action immunologique. C'est le cas des corticoïdes, de la ciclosporine et du rituximab<sup>8</sup>.

Au final, la physiopathologie du SNI est maintenant considérée comme multifactorielle, impliquant probablement les lymphocytes B et T, une cascade de cytokines pro-inflammatoires, un facteur circulant non identifié, et les cellules podocytaires au centre des mécanismes physiopathologiques. Les mécanismes à l'origine de l'efficacité d'un certain nombre de traitements utilisés dans le SNI restent incomplètement élucidés<sup>7,8</sup>.

Enfin, certaines molécules ont également été essayées de manière empirique sans compréhension rationnelle du mécanisme physiopathologique, comme dans le cas du galactose<sup>24</sup> ou d'une fluoroquinolone, la pefloxacin<sup>25</sup>. Le primum movens d'utilisation de ces thérapeutiques était des case reports de rémissions obtenues fortuitement sous ces traitements, malheureusement sans confirmation ultérieure.

## 2. Peut-on anticiper la corticorésistance ?

Dans le syndrome néphrotique idiopathique, la corticorésistance est le principal facteur de mauvais pronostic. Plusieurs études ont essayé de trouver des facteurs prédictifs de corticorésistance dès le diagnostic. Au niveau clinique, il semblerait que les patients présentant une hypertension artérielle ou une hématurie macroscopique au diagnostic soient plus souvent corticorésistants, et leur biopsie retrouvent plus fréquemment un aspect de HSF<sup>26</sup>.

Des études sur les récepteurs aux glucocorticoïdes (GCR) ont montré une plus faible expression de ces récepteurs à la surface des lymphocytes T et des monocytes circulants chez les patients corticorésistants<sup>27,28</sup>. D'autres se sont intéressées à l'excrétion urinaire de certains marqueurs biochimiques de tubulopathie et ont montré que l'excrétion de  $\beta$ 2microglobuline, de NAG (N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase) et de urRBP (urinary retino-binding protein) était plus élevée chez les patients corticorésistants que chez les patients corticosensibles<sup>29-31</sup>. De nombreux autres marqueurs biochimiques ont été récemment identifiés par protéomique<sup>32</sup>.

Pouvoir identifier de manière précoce les patients à risque de corticorésistance permettrait de proposer un traitement adapté le plus rapidement possible, et notamment de débiter un inhibiteur de calcineurine plus tôt. Cependant à l'heure actuelle, ces marqueurs sont à l'étude et n'ont pas été validés ; la corticothérapie orale reste le traitement de première intention de tout syndrome néphrotique. De plus, il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité des inhibiteurs de calcineurine selon le délai d'introduction du traitement. Cela pourrait toutefois éviter les complications liées à la fuite protéique prolongée durant la période de corticothérapie initiale.

### 3. Les différents traitements proposés

#### a) *Les inhibiteurs de calcineurine*

Introduits depuis 1985 dans le traitement du syndrome néphrotique, les inhibiteurs de calcineurine ont prouvé leur efficacité dans le syndrome néphrotique corticorésistant avec des taux de rémission de 40-50 % sous ciclosporine<sup>14-16</sup>. Les inhibiteurs de calcineurine constituent depuis la première ligne de traitement des SNI corticorésistants, et les recommandations actuelles du KDIGO et de la société française préconisent un traitement par ciclosporine à la dose de 150 mg/m<sup>2</sup>/j en deux prises, ensuite ajustée afin d'obtenir des concentrations plasmatiques de 100 à 200



ng/mL. Il est recommandé une durée de traitement initiale d'au moins 6 mois associée à une corticothérapie à faible dose, et une poursuite pendant au moins 12 mois en cas de réponse même partielle<sup>33</sup>.

Les anticalcineurines ont un effet d'inhibition de l'activation lymphocytaire T en se fixant sur la calcineurine, une phosphatase ayant un rôle de régulation transcriptionnelle<sup>34</sup>. En effet, l'activation des récepteurs de cellules T (TCR) induit, par le biais de phospholipases, l'ouverture d'un canal calcium permettant ainsi un afflux de calcium intracellulaire. Cet afflux de calcium permet la stabilisation de l'association calcineurine-calmoduline, forme active de l'enzyme dont un des rôles est la déphosphorylation du facteur de transcription NFAT et sa translocation nucléaire<sup>35</sup>. Une fois déphosphorylé, NFAT s'associe à d'autres facteurs nucléaires pour se fixer sur les promoteurs des gènes codant pour des cytokines, en particulier celui de l'IL2, et permettre leur transcription. Or l'IL2 est indispensable pour l'auto activation des lymphocytes T et leur progression dans le cycle cellulaire et la différenciation.

La ciclosporine A est un petit peptide cyclique de 11 AA d'origine fongique qui se lie à des protéines intracellulaires appelées cyclophilines. Ce complexe bloque la voie de la calcineurinephosphatase, ce qui va donc inhiber la production d'IL2 et l'activation des lymphocytes T. L'inhibition de la production d'IL-2 va également inhiber l'activation des cellules B et donc la production d'anticorps via les interactions B-T<sup>35</sup>. Il a également été rapporté que la ciclosporine avait un effet antiprotéinurique par action directe sur la perméabilité glomérulaire en stabilisant le cytosquelette d'actine des podocytes, indépendamment de ses propriétés immunosuppressives<sup>34</sup>.

Le traitement par ciclosporine peut être à l'origine de plusieurs effets secondaires : néphrotoxicité, HTA, hyperkaliémie, insuffisance rénale aiguë en cas de surdosage, infections sévères, ainsi que des effets secondaires mineurs comme l'hypertrichose, des nausées, vomissements, céphalées, paresthésies, tremblements, ou une hyperplasie gingivale<sup>36,37</sup>. Chez les patients répondeurs, il existe également un haut risque de rechute à l'arrêt, conduisant à des durées prolongées de traitement, ce qui augmente le risque de néphrotoxicité<sup>38-42</sup>. Le suivi du traitement comprend donc une mesure régulière de la tension artérielle, une surveillance de la numération, de la fonction rénale et de la kaliémie ainsi que des contrôles des taux résiduels. Des biopsies rénales peuvent être proposées en cas de traitement prolongé afin d'évaluer la néphrotoxicité.

Le FK-506 (tacrolimus) est un antibiotique macrolide dérivant d'un germe fongique. Il se lie à la protéine FK-binding protein 12 (FKBP12) et inhibe la calcineurine-phosphatase comme la ciclosporine<sup>35</sup>. Utilisé depuis 1995, le tacrolimus a donc un mécanisme d'action analogue avec une efficacité qui semble au moins similaire<sup>41,43,44</sup> mais moins d'effets secondaires esthétiques. Les recommandations actuelles sont de débiter à une posologie de 0,2 mg/kg/jour en 1 prise (Advagraf®) ou 2 prises (Prograf®, Modigraf®) à heures régulières, ensuite adaptée aux dosages plasmatiques. Le risque de néphrotoxicité par rapport à la ciclosporine A paraît comparable dans cette indication<sup>44</sup>, ainsi que dans les cohortes de suivi post-transplantation<sup>39</sup>. Le tacrolimus entraîne moins d'hypertension artérielle mais d'autres effets secondaires sont observés, avec notamment une toxicité pancréatique et l'apparition d'un diabète induit, ainsi qu'une neurotoxicité avec des encéphalopathies réversibles à l'arrêt du traitement.

## *b) Les autres traitements*

Le Mycophénolate mofétyl (MMF) ou Cellcept® est un inhibiteur de la synthèse des purines, dont l'action va diminuer la prolifération des lymphocytes B et T. La forme active de la molécule, l'acide mycophénolique (MPA) est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), il inhibe donc la synthèse de novo des nucléotides à base de guanine, avec un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules. Il empêche également la glycosylation des glycoprotéines des lymphocytes et monocytes nécessaires pour l'adhésion à l'endothélium. Enfin, il induit l'apoptose des lymphocytes et modifie les molécules d'adhésion de surface des cellules et l'expression des gènes des cytokines. Actuellement dans le SNI, le MMF est surtout utilisé à visée d'épargne cortisolique chez les patients corticodépendants, permettant de diminuer le degré de corticodépendance voire d'arrêter la corticothérapie<sup>1,45</sup>. Il est prescrit à la dose initiale de 600 mg/m<sup>2</sup>/j en 2 prises avec une augmentation progressive à 1,2 g/m<sup>2</sup>/j. Les effets secondaires du MMF sont modérés et consistent essentiellement en symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, dyspepsie, vomissements et diarrhées) maximum à l'introduction du traitement et disparaissant souvent au fil du temps. De par leur action, ils induisent également des troubles hématologiques à type de leucopénie et thrombopénie, réversibles à l'arrêt du traitement, et bien sûr une sensibilité accrue aux infections.

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, entraînant une déplétion des lymphocytes B. Il semblerait également avoir un effet sur l'activation ou la fonction des lymphocytes T via des interactions B-T<sup>46</sup>. Traitement des lymphomes et de certaines maladies auto-immunes, son utilisation dans le SNI est récente, et il est principalement utilisé pour prévenir la survenue de rechutes. La posologie habituellement recommandée dans cette indication est une

injection de 375 mg/m<sup>2</sup>, renouvelée si nécessaire afin d'obtenir une déplétion B complète. Il semble globalement bien toléré, mais avec des effets secondaires possibles lors de la perfusion (fièvre, tremblements, hypotension artérielle) liée à un syndrome cytokinique, et un risque infectieux majeur, pour lequel un traitement prophylactique par sulfaméthoxazole (Bactrim) est souvent utilisé.

Le lévamisole (Elmisol) appartient à la famille des imidazothiazoles synthétiques. C'est un traitement anti-parasitaire, plus exactement anti-helminthe, et également un traitement immunomodulateur, dont le mécanisme d'action n'est pas bien connu. Il est utilisé principalement à visée d'épargne cortisolique chez les patients corticodépendants<sup>47-49</sup>. La dose préconisée est de 2 à 2,5 mg/kg/j (max 150mg/j) 1 jour sur 2. Les effets secondaires du lévamisole sont rares et modérés en dehors du risque de neutropénie qui doit être surveillé de manière systématique<sup>17</sup>.

Le galactose a été proposé dans le SNI après une étude montrant qu'il se liait avec une forte affinité au facteur de perméabilité dans les HSF in vitro<sup>50</sup>. Après le rapport d'un cas de patient multi-résistant où il avait permis l'obtention d'une rémission, le galactose a été essayé à plusieurs reprises, à la fois par régime riche en galactose et en supplémentation orale<sup>24</sup>, mais un essai prospectif chez 7 enfants n'avait pas retrouvé d'efficacité chez ces patients corticorésistants<sup>51</sup>.

L'utilisation des échanges plasmatiques et des immunoadsorptions dans le SNI repose sur l'hypothèse d'un facteur circulant plasmatique augmentant la perméabilité glomérulaire. Les échanges plasmatiques permettent le remplacement du plasma du patient par de l'albumine pour 2/3 et du plasma de donneurs pour 1/3, enlevant ainsi indifféremment toutes les protéines plasmatiques, dont les immunoglobulines mais aussi les facteurs de coagulation. Durant les immunoadsorptions, le plasma est séparé sur des colonnes et seules les immunoglobulines sont

extraites, permettant ainsi de traiter un plus grand volume de plasma par séance et d'éviter les transfusions répétées de plasma de donneur.

Le sirolimus est un macrolide cyclique issu de *Streptomyces hygroscopicus*. Sa structure est similaire à celle du tacrolimus et le sirolimus se fixe aussi sur l'immunophiline FKBP12. En revanche son mode d'action est très différent. Les cibles de la rapamycine apparaissent être deux kinases, TOR-1 et -2 (Targets Of Rapamycine), associées à la progression G1-S du cycle cellulaire. La liaison du sirolimus à FKBP12 inhibe une protéine kinase essentielle à la régulation du cycle cellulaire. Cette inhibition n'est pas spécifique des lymphocytes T car le sirolimus inhibe aussi la prolifération des lymphocytes B, des mastocytes, des cellules musculaires lisses, des fibroblastes et des cellules endothéliales. Les principaux effets secondaires sont la survenue d'une thrombopénie et d'une hyperlipidémie, sensibles à la réduction de la posologie. Les résultats chez les patients multi-résistants semblent encourageants<sup>20</sup> même si son utilisation reste rare.

L'abatacept, protéine de fusion de CTLA-4 et d'une immunoglobuline, est un traitement modulateur du signal de costimulation nécessaire à l'activation complète des lymphocytes T exprimant le CD28. L'une des principales voies de costimulation passe par la liaison des molécules CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices de l'antigène au récepteur CD28 exprimé sur les lymphocytes T. Une augmentation de l'expression podocytaire de CD80 (B7-1) a été retrouvée dans le SNI<sup>23</sup>. L'abatacept inhibe sélectivement cette voie de costimulation en se liant spécifiquement à CD80 et CD86. Ainsi, il permet la diminution de la prolifération lymphocytaire et de la production de cytokines, en particulier la production antigène spécifique du TNF $\alpha$ , de l'interféron gamma et de l'interleukine 2 par les lymphocytes T. Dans 2 séries de patients multi-

résistants, malgré une diminution de l'excrétion urinaire de CD80, l'abatacept n'a pas permis la diminution de la protéinurie<sup>52,53</sup>.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$ , une cytokine pro-inflammatoire produite par les monocytes, les macrophages et les cellules mésangiales rénales. Une augmentation de la transcription de TNF- $\alpha$  a été retrouvée dans le SNI, et il est supposé un mécanisme d'inflammation locale avec une toxicité directe sur les cellules glomérulaires. L'efficacité de l'adalimumab est en cours d'évaluation et les résultats ne sont pas encore publiés<sup>23</sup>.

### C. Le syndrome néphrotique corticorésistant et les inhibiteurs de calcineurine

#### 1. Efficacité

Dans le syndrome néphrotique de l'enfant, les anticalcineurines sont utilisés depuis maintenant de nombreuses années en première intention chez les patients corticorésistants. Dans notre cohorte, nous avons pu juger de leur efficacité dans cette indication, avec un taux de réponse de 72 % et l'obtention d'une rémission complète sous CNI seul chez 60 % des patients. La comparaison avec d'autres cohortes est difficile étant donné la différence de classification avec les études internationales. En effet, la classification française se base sur la réponse à la corticothérapie initiale, séparant les patients corticosensibles et corticorésistants tandis que les études anglo-saxonnes se basent sur l'aspect histologique, séparant les patients avec LGM, HSF et PMD. De même, la définition de la corticorésistance varie entre les études, selon la réalisation ou non des injections de méthylprednisolone et la fréquence de la corticorésistance varie de 10 à 20 % selon les cohortes, alors qu'elle serait plus proche de 6 à 10 % dans les études françaises<sup>54</sup>. Ainsi, le taux de rémission sous ciclosporine ou tacrolimus varie selon les études entre 60 et 100 % selon les patients sélectionnés (élimination des formes génétiques ou non) et la méthodologie

utilisée<sup>19,38,41,55-57</sup>, leur efficacité est cependant démontrée dans le syndrome néphrotique corticorésistant de l'enfant<sup>14,58</sup>. Le délai médian de réponse au traitement était de 2 mois dans notre cohorte, ce qui est cohérent avec les délais retrouvés dans d'autres études<sup>41,56,59</sup>, avec cependant 7 % de répondeurs tardifs, après 6 mois de traitement.

## 2. Peut-on prédire la réponse aux CNI ?

Certains facteurs semblent être prédictifs de la réponse aux anticalcineurines. Dans notre cohorte, l'âge et une rémission partielle après injections de méthylprednisolone étaient associés à l'obtention d'une rémission complète sous CNI. Dans d'autres études, il était retrouvé comme facteur prédictif de résistance au CNI un aspect histologique autre que des LGM<sup>37</sup>, ce qui n'était pas retrouvé dans notre cohorte, peut-être à cause d'un manque d'effectif. Etait également retrouvé comme facteur de résistance aux anticalcineurines le délai important entre le diagnostic et l'introduction de la ciclosporine, dans une étude chez des patients corticorésistants primaires et secondaires<sup>37</sup>. Ce facteur n'était pas retrouvé dans notre cohorte, mais tous les patients avaient un délai relativement court d'introduction du traitement, dès le diagnostic de corticorésistance primaire.

## 3. Toxicité au long cours

Un autre aspect à prendre en compte est la durée de traitement avec une toxicité rénale des inhibiteurs de calcineurine en cas de traitement prolongé. Des modifications histologiques liées au traitement ont été démontrées par des biopsies répétées en cas de traitement de plus de 3 ans<sup>40,42,60</sup>. Malgré une efficacité certaine pour l'obtention d'une RC dans le SNI corticorésistant, le risque de rechute lors de la diminution ou de l'arrêt du traitement est très important, de 41 à 71 % selon les études<sup>37,38,41</sup>, avec une reprise à dose maximale de l'anticalcineurine à chaque rechute. Pour les

patients non répondeurs et ceux qui ont présenté une poussée unique sans rechute, les durées de traitement étaient courtes, de 19 et 22 mois respectivement. Le problème se pose essentiellement pour les patients qui vont présenter des rechutes multiples, avec des durées de traitement prolongées, à la fois pour la corticothérapie et pour les anticalcineurines. Dans notre cohorte, la durée médiane de traitement chez les patients ayant présenté une ou plusieurs rechutes étaient de 4,7 ans pour les CNI et 3,9 ans pour la corticothérapie. Comme pour les patients corticodépendants et les traitements à visée d'épargne cortisolique se pose alors la question des traitements complémentaires pour diminuer le risque de rechute et la toxicité à long terme des CNI.

#### 4. Cyclosporine versus Tacrolimus

Enfin se pose la question du choix entre cyclosporine et tacrolimus. Dans notre cohorte, nous n'avons pas pu établir de comparaison entre l'efficacité de ces deux molécules étant donné la faible proportion de patients traités par tacrolimus et uniquement les patients les plus récents. Aucune corrélation n'était retrouvée entre la molécule utilisée et la réponse au traitement ou le pronostic rénal à long terme. Deux essais contrôlés randomisés ont été réalisés en 2009 et 2016 chez respectivement 41 et 88 enfants présentant un syndrome néphrotique corticorésistant<sup>43,44</sup>. L'un retrouvait une efficacité similaire des deux traitements, l'autre une supériorité du tacrolimus, avec dans les deux études une toxicité plus importante de la cyclosporine, plus d'effets secondaires esthétiques et plus de rechutes à l'arrêt. Ces deux essais évaluaient la réponse à court terme, mais aucune donnée à long terme n'était disponible. Au long cours, la néphrotoxicité chronique semble similaire pour les deux et cela a été démontré en post-transplantation<sup>39,44</sup>. Le tacrolimus a cependant des effets secondaires, comme la survenue d'un diabète qui est parfois non réversible à l'arrêt du



traitement. L'intérêt des formes à libération prolongée, permettant une meilleure observance et peut-être une moindre toxicité reste à démontrer.

#### D. Que faire une fois la rémission obtenue ?

##### 1. Traitement des rechutes et traitements d'épargne cortisolique

Une fois la rémission obtenue, il existe un risque important de rechute lors de la diminution et de l'arrêt de l'anticalcineurine<sup>37,38,41</sup>. Etant donné les effets secondaires à long terme des corticoïdes et des inhibiteurs de calcineurine, se pose alors la question de proposer des traitements diminuant le risque de rechute, de la même manière que l'on propose des traitements d'épargne cortisonique chez les patients corticodépendants, essentiellement le MMF, le lévamisole et le rituximab. Dans notre cohorte, parmi les 33 patients ayant présenté des rechutes après une première rémission, il avait été proposé un traitement par MMF, lévamisole et rituximab pour 64 %, 30 % et 67 % d'entre eux respectivement. L'effet individuel de chaque traitement sur la prévention des rechutes n'a pas pu être évalué.

Le MMF a prouvé son efficacité chez les patients corticodépendants, avec une diminution de la fréquence des rechutes de 2 à 3 fois et permettant l'arrêt des corticoïdes chez 50 % des patients environ<sup>61-64</sup> mais sans effet rémanent à l'arrêt du traitement<sup>45</sup>. Le traitement par lévamisole a également montré une efficacité chez ces patients, mais plus faible que le MMF<sup>65,66</sup>. Leur utilité dans le SNI corticorésistant CNI-sensible pour discontinuer le traitement par anticalcineurine n'a pas été évaluée à ce jour.

## 2. Quand proposer le rituximab ?

Dans notre cohorte, le rituximab avait été proposé pour 25 patients, dont seulement 3 patients dès l'obtention de la première rémission, en prévention de rechutes ultérieures. Ce traitement avait permis à 28 % d'entre eux d'être libres de rechute après le début des injections de rituximab. Il n'était pas possible de comparer les patients traités ou non pour une estimation fiable de l'efficacité du traitement pour la prévention des rechutes. En effet, les patients ayant reçus du rituximab étaient plus sévères, et le délai entre le diagnostic initial et le début des injections était très variable avec l'évolution de la cohorte.

Le rituximab n'est utilisé dans le SNI que depuis quelques années et plusieurs études ont montré une efficacité remarquable puisque permettant l'arrêt de tous les autres traitements<sup>17,67,68</sup> avec une absence de rechute chez les patients répondeurs tant que la déplétion B est complète, et un effet rémanent après la réplétion des CD19<sup>69</sup>. Une revue récente de la littérature retrouvait des résultats très encourageants du rituximab chez les patients corticodépendants pour discontinuer les autres traitements immunosuppresseurs et diminuer la fréquence des rechutes<sup>70</sup>. L'évaluation de l'efficacité à long terme est actuellement en cours d'évaluation. Chez les patients corticorésistants, certains proposent une première injection de rituximab (ou d'ofatumumab) dès l'obtention d'une rémission sous anticalcineurines<sup>71</sup>. Le choix est surtout difficile chez les enfants les plus jeunes, avec un risque infectieux majoré. Une étude récente suggère qu'un profil particulier d'activation des lymphocytes T pourrait prédire la réponse au rituximab, aidant ainsi ce choix<sup>46</sup>. Le nombre d'injections à réaliser reste également à définir, la plupart des équipes s'accordant sur la nécessité de répéter les injections jusqu'à un nombre de lymphocytes B ou de CD-19+ circulants inférieurs à 5 /mm<sup>3</sup>. Etant donné le risque élevé de rechute lors de la réplétion B, il convient également de

surveiller la formule lymphocytaire de manière rapprochée, afin de reprendre les injections dès la réapparition des lymphocytes B, bien que la durée nécessaire de déplétion B ne soit pas définie.

#### E. Que faire en cas de résistance aux CNI ?

En cas de résistance aux inhibiteurs de calcineurine, le pronostic rénal s'effondre, et le traitement de ces patients est souvent difficile. Dans notre cohorte, la première constatation était l'évolution des traitements proposés en seconde intention en cas de résistance à la ciclosporine ou au tacrolimus. Pour les patients les plus anciens de la cohorte, aucun immunosuppresseur complémentaire n'était proposé ou uniquement une monothérapie par alkylant ou pefloxacine, et une orientation vers un traitement uniquement symptomatique était rapidement envisagée avec l'évolution quasi-inéluctable vers l'insuffisance rénale terminale. Avec l'introduction de nouvelles thérapeutiques, les patients plus récents avaient une prise en charge beaucoup plus active avec de nombreuses lignes de traitements et notamment la proposition plus rapide d'échanges plasmatiques ou d'immunoabsorptions. Sur les 19 patients résistants aux CNI, des traitements complémentaires avaient été proposés pour 10 d'entre eux, permettant une RC chez 2 patients et une RP chez 3 patients. Il est difficile de juger de l'efficacité de ces différentes stratégies en raison du faible effectif, de la diversité des traitements utilisés, et du plus bref recul pour les patients récents.

A l'heure actuelle, aucun consensus n'a été formulé pour la prise en charge des patients multi-résistants. Les dernières recommandations du KDIGO en 2012<sup>33</sup> approuvaient l'utilisation du MMF en association avec de fortes doses de corticoïdes, les autres traitements n'ayant pas encore fait leur preuve, mais son efficacité pour l'obtention d'une rémission chez les patients CNI-résistant semble faible.

Le rituximab a été étudié à plusieurs reprises dans cette indication, même s'il semblerait que son effet soit moindre en cas d'injection malgré une protéinurie persistante, avec une fuite urinaire de la molécule<sup>72</sup>. Son efficacité est actuellement controversée, avec l'obtention d'une rémission complète pour certains<sup>73</sup> mais une absence d'effet à 3 mois dans un essai contrôlé randomisé chez des patients multi-résistants<sup>74</sup>. Une étude récente chez 24 patients corticorésistants et en échec de traitement après 6 mois de CNI testait des injections répétées de rituximab jusqu'à un taux de lymphocytes B  $<5/\text{mm}^3$ , puis des réinjections associées à un traitement par MMF en cas d'échec ou de rechute précoce. Cette stratégie thérapeutique permettait l'obtention d'une rémission chez 16 des 24 patients à 6 mois, avec une persistance de RC chez 6 patients (25 %) à 2 ans. Le facteur prédictif majeur de réponse à ce traitement était une histologie de LGM au diagnostic<sup>75</sup>.

Bien que remplacés par les anticalcineurines en traitement de première intention chez les patients corticorésistants, les agents alkylants gardent une place chez les patients multi-résistants. Certaines équipes suggèrent une triple thérapie corticoïdes-tacrolimus-cyclophosphamide ou corticoïdes-tacrolimus-leflunomide chez les patients résistants aux anticalcineurines<sup>76</sup>.

Le sirolimus a été testé chez des patients résistants aux anticalcineurines avec des résultats encourageants<sup>20</sup>. Ciblant directement la voie des cytokines, des traitements par IL-2 ont également été essayés, mais sans efficacité malgré des résultats prometteurs in vitro<sup>21</sup>. Ciblant l'expression podocytaire du CD80, signal d'activation lymphocytaire, l'abatacept a été essayé chez un nombre restreint de patients. Malgré des résultats décevants pour l'instant<sup>52,53</sup>, il pourrait représenter une cible intéressante. Une activation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B a récemment été mise en évidence chez les patients avec un syndrome néphrotique idiopathique. L'idée d'utiliser le Saquinavir, habituellement utilisé comme inhibiteur de protéase dans le traitement du VIH, repose

sur sa propriété d'inhibition de l'activité protéasome et d'inhibition de la translocation nucléaire du NF- $\kappa$ B. Une étude-pilote retrouvait des résultats prometteurs, surtout chez les patients cortico-dépendants mais aussi chez certains patients corticorésistants pour diminuer la fréquence des rechutes et la corticothérapie<sup>77</sup>. Le galactose avait permis une rémission dans plusieurs cas isolés, mais un essai prospectif chez 7 enfants n'avait pas retrouvé d'efficacité sur une série de patients corticorésistants<sup>51</sup>. L'efficacité du lévamisole pour induire une rémission chez les patients multi-résistants n'est pas démontrée mais reste une option à tester étant donné le faible risque d'effet secondaire, en dehors de rares neutropénies<sup>17</sup>.

Ayant pour objectif l'élimination d'un probable facteur circulant, les échanges plasmatiques et les immunoadsorptions sont utilisés depuis longtemps pour le traitement des rechutes sur greffe, avec une efficacité démontrée<sup>22,78</sup>. A cause des risques de ces méthodes invasives, avec la nécessité de pose d'un cathéter central et du risque infectieux, leur utilisation dans le traitement du SNI multi-résistant est moins systématique sur rein natif. Plusieurs équipes ont cependant démontré l'efficacité des plasmaphèreses dans cette indication<sup>79,80</sup>. Dans notre cohorte, les immunoadsorptions semblaient plus efficaces que les échanges plasmatiques, participant à l'obtention d'une rémission complète respectivement chez 50 % et 14 % des patients pour lesquels cela avait été utilisé. Il nous paraît donc important de les proposer en cas de résistance aux CNI sur reins natifs, sans attendre la dégradation de la fonction rénale et une éventuelle rechute sur greffe.

Une des questions est de savoir déterminer quand le traitement par anticalcineurine peut être jugé inefficace et quand débiter une seconde ligne de traitement. D'après nos résultats, il peut exister des rémissions tardives sous ciclosporine seule, jusqu'à 26 mois de traitement, même s'il

reste vrai que la majorité des patients ont répondu dans les 6 premiers mois. En cas de HSF sur l'histologie initiale, le délai de réponse était souvent plus long, et il conviendrait peut-être de poursuivre le traitement plus longtemps chez ces patients avant de conclure à son inefficacité.

#### F. La greffe : quelle prise en charge spécifique ?

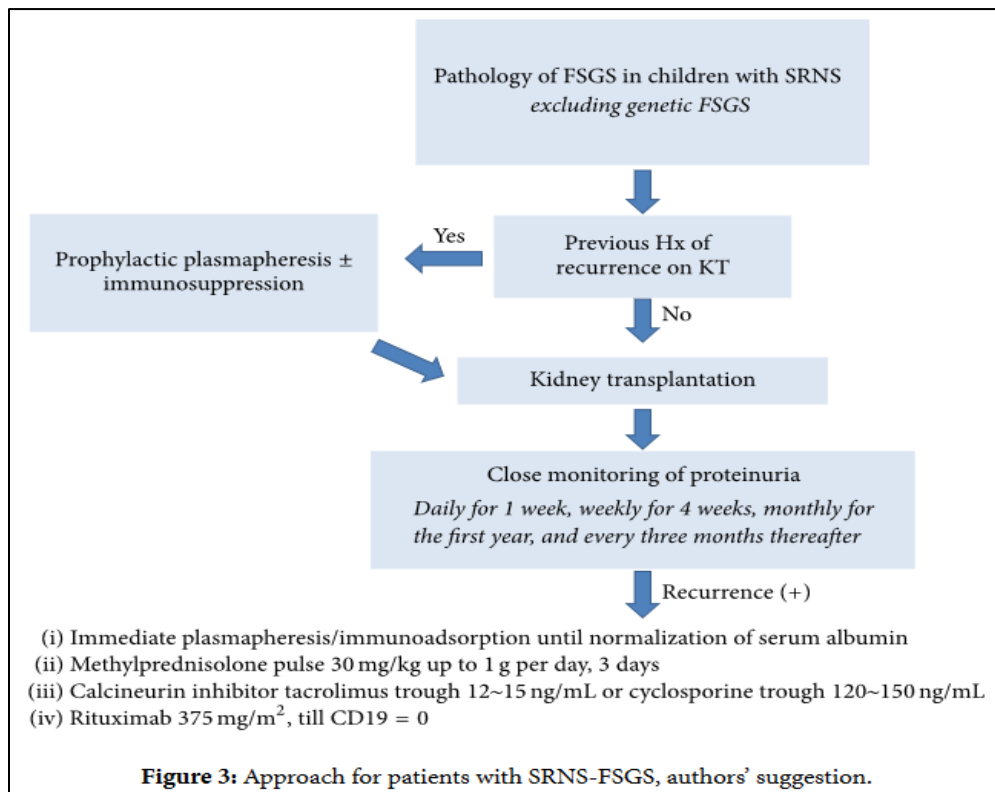
Le risque de récurrence post-greffe du SNI est variable selon l'âge et l'histologie initiale, avec un risque de rechute de 30 à 70 % pour les enfants présentant une HSF<sup>22</sup>. Certains facteurs sont associés à un plus haut risque de récurrence, comme l'âge > 6 ans au début de la maladie chez les enfants, la progression rapide vers l'insuffisance rénale terminale et l'antécédent de récurrence avec perte du greffon<sup>33</sup>. Afin de prendre en charge au plus tôt ces rechutes, le KDIGO recommande un dépistage par mesure quotidienne de la protéinurie pendant les 2 premières semaines chez les patients à risque. Chez ces patients à haut risque, il est également recommandé d'attendre un délai d'au moins 6 mois entre la biopsectomie et la transplantation. Dans notre cohorte d'enfants avec SN idiopathique, le taux de rechute était très élevé, avec 88 % de récurrence sur greffe, et un protocole spécifique avec un traitement préemptif avait été mis en place pour seulement 4 de ces patients. Toutes les rechutes étaient précoces, dans les 3 semaines suivant la transplantation, et le plus souvent dès la reprise de diurèse.

Les échanges plasmatiques ont d'abord été utilisés de manière empirique, en se basant sur l'idée d'un facteur circulant qui pourrait être éliminé et se sont avérés très efficaces. Récemment, une méta-analyse de 77 articles et 423 patients (enfants et adultes présentant une récurrence de HSF) retrouvaient 46,8 % de rémission complète et 28,1 % de rémission partielle avec les échanges plasmatiques<sup>78</sup>. Les facteurs prédictifs de résistance à la plasmaphérèse étaient une rechute tardive, une protéinurie plus importante et un délai plus long avant le début des plasmaphérèses. En cas

d'échec des échanges plasmatiques, 57 % des patients perdaient leur greffon pour cause de récurrence du SNI. Devant ces résultats, la plasmaphérèse a également été proposée comme traitement préemptif de la rechute, avec des échanges débutés en péri-greffe immédiat, de manière concomitante ou non d'injections de rituximab, sans attendre l'objectivation de la récurrence du SNI<sup>22</sup>. L'efficacité de la procédure péri-greffe comportant une injection de rituximab et des échanges plasmatiques en prévention d'une éventuelle rechute chez les patients à haut risque est actuellement débattu avec une efficacité variable selon les équipes<sup>22,81,82</sup>. Depuis quelques années, les immunoadsorptions sont de plus en plus utilisées à la place de la plasmaphérèse. Pour l'instant, aucune étude bien menée n'a comparé les deux techniques dans cette indication.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation officielle pour ces récurrences post-greffe, mais une équipe coréenne a proposé récemment un algorithme de traitement chez les patients avec HSF pour lesquels ils retrouvaient un risque de récurrence de 70 %<sup>83</sup>. Ils y suggèrent des échanges plasmatiques ou des immunoadsorptions prophylactiques dans les cas à haut risque de récurrence, et en cas de récurrence une thérapie par EP ou IA immédiate jusqu'à normalisation de l'albuminémie, des injections de rituximab, une augmentation des posologies d'inhibiteurs de calcineurine et des injections de méthylprednisolone à haute dose (Figure 8).

Figure 8 Proposition de traitement des rechutes sur greffe<sup>83</sup>



### G. Synthèse : quel pronostic pour les patients corticorésistants ?

L'introduction de la ciclosporine dans le traitement du syndrome néphrotique corticorésistant a fait évoluer le pronostic de ces patients en permettant l'obtention d'une rémission sans laquelle l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale était inéluctable<sup>12,13,26,57,84</sup>. Le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale de stade V dans notre cohorte était de 26,7 % à 10 ans, donc plus faible que dans différentes cohortes publiées, où le risque d'évolution vers la dialyse était de 40 à 50 % à long terme<sup>10,57</sup>. Cette différence est probablement due dans notre étude à la sélection des patients avec SN idiopathique uniquement, alors que la plupart du temps le pronostic est établi en fonction de l'histologie rénale, indépendamment d'une cause génétique ou non.



Nous avons pu mettre en évidence certains facteurs de bon pronostic comme l'obtention d'une rémission, même partielle, et la sensibilité aux anticalcineurines, ainsi que des facteurs de mauvais pronostic comme l'aspect histologique de prolifération endo et extra-capillaire, la présence de fibrose glomérulaire dès la première biopsie et la résistance aux anticalcineurines. L'âge au début du syndrome néphrotique n'avait pas d'influence significative sur le pronostic rénal mais était corrélé à l'obtention d'une rémission complète sous anticalcineurines. De plus, les patients les plus âgés étaient suivis moins longtemps dans notre cohorte avec un recul peut-être insuffisant pour évaluer l'évolution. Enfin, l'origine ethnique n'avait aucune influence sur le pronostic dans notre cohorte.

Dans les différentes études de cohorte réalisées, les facteurs pronostics mis en évidence sont la résistance à la ciclosporine et l'aspect histologique de HSF<sup>13,84,85</sup>, mais le principal facteur pronostic reste l'obtention d'une rémission, même partielle<sup>86</sup>. De manière générale, l'aspect histologique de HSF au diagnostic est toujours de moins bon pronostic, avec une fréquence plus importante de corticorésistance et d'évolution vers l'insuffisance rénale<sup>10,87</sup>. L'aspect histologique de prolifération mésangiale semble avoir une évolution différente, avec plus de patients corticorésistants mais une évolution moins sévère au long terme<sup>84,88</sup>, ce qui était également retrouvé dans notre étude. Un pronostic rénal différent selon l'aspect de LGM ou de HSF n'a pas été retrouvé de manière significative dans notre cohorte, peut-être par manque d'effectif. La survenue d'épisodes répétés d'insuffisance rénale aiguë semble également être un facteur pronostic<sup>57</sup> mais cela n'était pas retrouvé dans notre cohorte. Enfin, un facteur génétique avec l'origine ethnique joue un rôle dans l'évolution du syndrome néphrotique, avec une évolution plus fréquente vers l'insuffisance rénale chronique chez les afro-américains<sup>89,90</sup>.

L'âge au diagnostic semble jouer un rôle dans l'évolution, même si aucune différence significative n'a été mise en évidence dans notre étude. De même que les patients plus jeunes sont plus souvent sensibles à la corticothérapie, les patients avec un âge inférieur à 3 ans semblaient évoluer différemment, avec plus de patients répondeurs aux anticalcineurines mais des rechutes plus fréquentes, évoluant de manière similaire aux patients corticodépendants. Il a également été montré qu'un début tardif à l'adolescence du syndrome néphrotique était de mauvais pronostic<sup>13</sup>, mais cela n'était pas retrouvé dans notre cohorte, probablement à cause d'une durée de suivi insuffisante.

En dehors du pronostic rénal et du risque d'évolution vers la dialyse, le syndrome néphrotique a des conséquences au long terme, notamment en raison des effets secondaires des traitements, en particulier de la corticothérapie chez l'enfant, et les complications très fréquentes. Dans notre cohorte, nous avons également mis en évidence la persistance d'une protéinurie chronique non néphrotique chez 28 % des patients en rémission complète. Cette protéinurie peut être considérée comme une séquelle de l'épisode initial même si celui-ci est considéré comme guéri, et les conséquences à très long terme sur le pronostic rénal restent à évaluer, notamment en termes de risque cardio-vasculaire. Il a été mis en évidence chez des adultes suivis dans l'enfance pour syndrome néphrotique un risque augmenté d'hypertension, d'obésité, de dyslipidémie, d'ostéoporose, de cataracte et également d'infertilité, dont une grande part peut être secondaire aux traitements utilisés<sup>85</sup>. Il pourrait être intéressant d'observer l'évolution de notre cohorte à l'âge adulte, avec les conséquences à long terme sur le pronostic rénal, mais aussi la croissance, l'ostéopénie, le risque cardio-vasculaire, la fertilité, ainsi que le devenir social de ces patients suivis pour une maladie chronique depuis l'enfance.

## V. CONCLUSION

L'objectif de notre étude était à partir de l'observation rétrospective de la séquence des traitements utilisés et de l'évolution d'enfants suivis pour SNI avec corticorésistance primaire et traités par inhibiteur de calcineurine d'essayer de dégager des facteurs prédictifs de réponse au traitement et d'affiner la séquence des différentes stratégies thérapeutiques.

Cette étude de cohorte nous a permis de confirmer l'efficacité des anticalcineurines chez les patients corticorésistants primaires. Cependant, en cas de résistance à ce traitement, les stratégies thérapeutiques ne sont pas consensuelles et il y a peu de données pour proposer un schéma validé. En l'absence de rémission, l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale reste encore à présent la règle. Dans notre cohorte comme dans la littérature, le risque de récurrence post greffe concerne 80-90% de ces patients, et l'utilisation de traitements préemptifs reste à démontrer. De même, les stratégies de traitement une fois cette récurrence post-greffe objectivée reste débattues.

Ainsi, malgré une amélioration significative du pronostic avec l'introduction des inhibiteurs de calcineurine, le syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant reste une pathologie rénale sévère et difficile à traiter. L'absence de rémission signe l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale avec un risque élevé que le même scénario se répète en post greffe. Il est probable qu'une meilleure stratégie de traitements ou de combinaison de traitements ne pourra se dessiner que lorsque la compréhension immunologique de la maladie aura progressé, que ce soit en termes d'identification des différents types cellulaires impliqués (podocytes, lymphocytes, plasmocytes ou autres) et/ou quand le facteur circulant sera enfin connu, ce qui actuellement, malgré les avancées, s'apparente encore à une quête du Graal.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. HAS. PND: Syndrome néphrotique idiopathique de l' enfant. (2016).
2. Deschênes, G. & Leclerc, A. Épidémiologie du syndrome néphrotique de l'enfant. *Arch. Pédiatrie* **17**, 622–623 (2010).
3. Zhang, S. yu *et al.* Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Contrib. Nephrol.* **169**, 94–106 (2011).
4. Eddy, A. A. & Symons, J. M. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* **362**, 629–639 (2003).
5. Hoyer, J. R. *et al.* Recurrence of Idiopathic Nephrotic Syndrome After Renal Transplantation. *Lancet* **2**, 343–348 (1972).
6. Ali, A. A. *et al.* Minimal-change glomerular nephritis. Normal kidneys in an abnormal environment? *Transplantation* **58**, 849–52 (1994).
7. Bertelli, R. *et al.* Regulatory T cells and minimal change nephropathy: In the midst of a complex network. *Clin. Exp. Immunol.* **183**, 166–174 (2015).
8. Kaneko, K. *et al.* Pathogenesis of childhood idiopathic nephrotic syndrome: a paradigm shift from T-cells to podocytes. *World J. Pediatr.* **11**, 21–28 (2015).
9. 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. *The Journal of Pediatrics* **98**, 561–564 (1981).
10. Trautmann, A. *et al.* Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: The podoNet registry cohort. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **10**, 592–600 (2015).
11. Santin, S. *et al.* Clinical Utility of Genetic Testing in Children and Adults with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 1139–1148 (2011).
12. Mekahli, D. *et al.* Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: A multicenter study. *Pediatr. Nephrol.* **24**, 1525–1532 (2009).
13. Zagury, A. *et al.* Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease. *J. Bras. Nefrol.* **35**, 191–9 (2013).
14. Hodson, E., Willis, N. & Craig, J. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children ( Review ). *Cochrane Database Syst. Rev.* (2010).
15. Niaudet, P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J. Pediatr.* **125**, 981–986 (1994).
16. Lieberman, K. V & Tejani, A. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Cyclosporine in Steroid-Resistant Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis in Children. *J. Am. Soc. Nephrol.* **7**, 56–63 (1996).

17. Van Husen, M. & Kemper, M. J. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **26**, 881–92 (2011).
18. Hodson, E. M. & Craig, J. C. Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **23**, 1391–1394 (2008).
19. Plank, C. *et al.* Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr. Nephrol.* **23**, 1483–93 (2008).
20. Liern, M., Reyes, V. De, Fayad, A. & Vallejo, G. Use of sirolimus in patients with primary steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nefrologia* **32**, 321–8 (2012).
21. Bonanni, A. *et al.* A Pilot Study of IL2 in Drug-Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome. *PLoS One* **10**, e0138343 (2015).
22. Messina, M., Gallo, E., Mella, A., Pagani, F. & Biancone, L. Update on the treatment of focal segmental glomerulosclerosis in renal transplantation. *World J. Transplant.* **6**, 54 (2016).
23. Gibson, K. L., Glenn, D. & Ferris, M. E. Back to the Future: Therapies for Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Blood Purif.* **39**, 105–109 (2015).
24. Jhaveri, K. D. *et al.* Treatment of Recurrent Focal Segmental Glomerular Sclerosis Posttransplant With a Multimodal Approach Including High-Galactose Diet and Oral Galactose Supplementation. *Transplantation* **91**, e35–e36 (2011).
25. Geffriaud-Ricouard, C., Jungers, P., Chauveau, D. & Grünfeld, J. P. Inefficacy and toxicity of pefloxacin in focal and segmental glomerulosclerosis with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Lancet* **341**, 1475 (1993).
26. Özlü, S. G. *et al.* Long-term prognosis of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Ren. Fail.* **37**, 672–677 (2015).
27. Zahran, A. M., Aly, S. S., Elsayh, K. I., Badawy, A. & Gamal, Y. Glucocorticoid receptors expression and histopathological types in children with nephrotic syndrome. *Ren. Fail.* **36**, 1067–1072 (2014).
28. Hammad, A., Yahia, S., Gouida, M. S., Bakr, A. & El-Farahaty, R. M. Low expression of glucocorticoid receptors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **28**, 759–763 (2013).
29. Mastroianni Kirsztajn, G., Nishida, S. K., Silva, M. S., Ajzen, H. & Pereira, A. B. Urinary Retinol-Binding Protein as a Prognostic Marker in the Treatment of Nephrotic Syndrome. *Nephron* **86**, 109–114 (2000).
30. Bennett, M. R. *et al.* Urinary vitamin D-binding protein as a biomarker of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Biomark. Insights* **11**, 1–6 (2016).
31. Fede, C., Conti, G., Chimenz, R. & Ricca, M. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and beta2-microglobulin: prognostic markers in idiopathic nephrotic syndrome. *J. Nephrol.* **12**, 51–5 (1999).
32. Suresh, C. P. *et al.* Differentially expressed urinary biomarkers in children with idiopathic

- nephrotic syndrome. *Clin. Exp. Nephrol.* **20**, 273–283 (2016).
33. Lombel, R. M., Hodson, E. M. & Gipson, D. S. Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelines from KDIGO. *Pediatr. Nephrol.* **28**, 409–14 (2013).
  34. Faul, C. *et al.* The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat. Med.* **14**, 931–8 (2008).
  35. Ho, S. *et al.* The Mechanism of Action of Cyclosporin A and FK506. *Clin. Immunol. Immunopathol.* **80**, S40–S45 (1996).
  36. Chemli, J. & Harbi, A. Traitement du syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant. *Arch. Pédiatrie* **16**, 260–268 (2009).
  37. Shah, S. R. *et al.* Use of Cyclosporine Therapy in Steroid Resistant Nephrotic Syndrome (SRNS): A Review. *Glob. J. Health Sci.* **8**, 136 (2016).
  38. Hamasaki, Y. *et al.* Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr. Nephrol.* **28**, 765–771 (2013).
  39. Nankivell, B. J., P'Ng, C. H., O'Connell, P. J. & Chapman, J. R. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity Through the Lens of Longitudinal Histology. *Transplantation* **100**, 1723–1731 (2016).
  40. Fujinaga, S. & Shimizu, T. Chronic cyclosporine-induced nephrotoxicity in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **28**, 2065–6 (2013).
  41. Roberti, I. & Vyas, S. Long-term outcome of children with steroid-resistant nephrotic syndrome treated with tacrolimus. *Pediatr. Nephrol.* **25**, 1117–24 (2010).
  42. Kengne-Wafo, S. *et al.* Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **4**, 1409–16 (2009).
  43. Shah, S. S. H. & Hafeez, F. Comparison of Efficacy of Tacrolimus Versus Cyclosporine in Childhood Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* **26**, 589–93 (2016).
  44. Choudhry, S. *et al.* Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* **53**, 760–9 (2009).
  45. Dehoux, L. *et al.* Mycophenolate mofetil in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* [Epub ahead of print] (2016).
  46. Chan, C.-Y. *et al.* T Lymphocyte Activation Markers as Predictors of Responsiveness to Rituximab among Patients with FSGS. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **11**, 1360–1368 (2016).
  47. Hodson, E. M., Willis, N. S. & Craig, J. C. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2008).
  48. Larkins, N., Kim, S., Craig, J. & Hodson, E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch. Dis. Child.* **101**, 404–408 (2016).
  49. Boyer, O., Moulder, J. K., Grandin, L. & Somers, M. J. G. Short- and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **23**, 575–580

- (2008).
50. Savin, V. J., McCarthy, E. T., Sharma, R., Charba, D. & Sharma, M. *Galactose binds to focal segmental glomerulosclerosis permeability factor and inhibits its activity. Translational Research* **151**, (2008).
  51. Sgambat, K., Banks, M. & Moudgil, A. Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **28**, 2131–5 (2013).
  52. Garin, E. H. *et al.* Case series: CTLA4-IgG1 therapy in minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr. Nephrol.* **30**, 469–477 (2015).
  53. Delville, M. *et al.* B7-1 Blockade Does Not Improve Post-Transplant Nephrotic Syndrome Caused by Recurrent FSGS. *J. Am. Soc. Nephrol.* **27**, 2520–2527 (2016).
  54. Ernould, S. *et al.* Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant : incidence, présentation clinique et devenir dans le département de la Gironde, France. *Arch. Pédiatrie* **18**, 522–528 (2011).
  55. Butani, L. & Ramsamooj, R. Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **24**, 1517–23 (2009).
  56. Büscher, A. K. *et al.* Rapid response to cyclosporin a and favorable renal outcome in nongenetic versus genetic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **11**, 245–253 (2016).
  57. Beins, N. T. & Dell, K. M. Long-Term Outcomes in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Treated with Calcineurin Inhibitors. *Front. Pediatr.* **3**, 104 (2015).
  58. Habashy, D., Hodson, E. M. & Craig, J. C. Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome: A systematic review. *Pediatr. Nephrol.* **18**, 906–912 (2003).
  59. Jahan, A. *et al.* Clinical efficacy and pharmacokinetics of tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **30**, 1961–1967 (2015).
  60. Bagga, A. *et al.* Calcineurin inhibitor induced nephrotoxicity in steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian J. Nephrol.* **23**, 41 (2013).
  61. Bagga, A., Hari, P., Moudgil, A. & Jordan, S. C. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am. J. kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **42**, 1114–1120 (2003).
  62. Moudgil, A., Bagga, A. & Jordan, S. C. Mycophenolate mofetil therapy in frequently relapsing steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood: current status and future directions. *Pediatr. Nephrol.* **20**, 1376–81 (2005).
  63. Fujinaga, S. *et al.* A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **22**, 71–76 (2007).
  64. Baudouin, V. *et al.* Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatr. Nephrol.* **27**, 389–396 (2012).

65. Madani, A. *et al.* Effect of levamisole in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Iran. J. Kidney Dis.* **4**, 292–296 (2010).
66. Basu, B., Babu, B. G. & Mahapatra, T. K. S. Long-term efficacy and safety of common steroid-sparing agents in idiopathic nephrotic children. *Clin. Exp. Nephrol.* [Epub ahead of print] (2016).
67. Sellier-Leclerc, A.-L. *et al.* Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **25**, 1109–1115 (2010).
68. Ravani, P. *et al.* Short-Term Effects of Rituximab in Children with Steroid- and Calcineurin-Dependent Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **6**, 1308–1315 (2011).
69. Sellier-Leclerc, A.-L. *et al.* Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood--follow-up after CD19 recovery. *Nephrol. Dial. Transplant.* **27**, 1083–1089 (2012).
70. Sinha, A. & Bagga, A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome: implications for patients' management. *Nat. Rev. Nephrol.* **9**, 154–69 (2013).
71. Ravani, P., Bonanni, A., Rossi, R., Caridi, G. & Ghiggeri, G. M. Anti-CD20 Antibodies for Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **11**, 710–720 (2016).
72. Guignonis, V. *et al.* Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr. Nephrol.* **23**, 1269–1279 (2008).
73. Kamei, K. *et al.* Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* **29**, 1181–1187 (2014).
74. Magnasco, A. *et al.* Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* **23**, 1117–24 (2012).
75. Basu, B., Mahapatra, T. K. S. & Mondal, N. Mycophenolate Mofetil Following Rituximab in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* **136**, e132–e139 (2015).
76. Wu, B. *et al.* Triple immunosuppressive therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome children with tacrolimus resistance or tacrolimus sensitivity but frequently relapsing. *Nephrology* **20**, 18–24 (2015).
77. Coppo, R. *et al.* Saquinavir in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome: a pilot study. *Nephrol. Dial. Transplant* **27**, 1902–10 (2012).
78. Kashgary, A. *et al.* The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC Nephrol.* **17**, 104 (2016).
79. Bosch, T. & Wendler, T. Extracorporeal Plasma Treatment in Primary and Recurrent Focal Segmental Glomerular Sclerosis: A Review. *Ther. Apher. Dial.* **5**, 155–160 (2001).
80. Feld, S. *et al.* Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am. J. Kidney Dis.* **32**, 230–237 (1998).



81. Gohh, R. Y. *et al.* Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am. J. Transplant* **5**, 2907–12 (2005).
82. Park, H. S. *et al.* Effects of pretransplant plasmapheresis and rituximab on recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in adult renal transplant recipients. *Korean J. Intern. Med.* **29**, 482–8 (2014).
83. Kang, H. G., Ha, I.-S. & Cheong, H. II. Recurrence and Treatment after Renal Transplantation in Children with FSGS. *Biomed Res. Int.* **2016**, 1–7 (2016).
84. Inaba, A. *et al.* Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* **31**, 425–434 (2016).
85. Hjorten, R., Anwar, Z. & Reidy, K. J. Long-term Outcomes of Childhood Onset Nephrotic Syndrome. *Front. Pediatr.* **4**, (2016).
86. Gipson, D. S. *et al.* Differential risk of remission and ESRD in childhood FSGS. *Pediatr. Nephrol.* **21**, 344–349 (2006).
87. D’Agati, V. D., Kaskel, F. J. & Falk, R. J. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2398 (2011).
88. Fujinaga, S. & Urushihara, Y. Favorable outcome in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome due to mesangial hypercellularity: A distinct disease entity? *Pediatr. Nephrol.* **31**, 509–510 (2016).
89. Inguuil, E. Pediatric Nephrology Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic. *Am. J. Public Health* 393–397 (1991).
90. Chanchlani, R. & Parekh, R. S. Ethnic Differences in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front. Pediatr.* **4**, (2016).

## VII. ANNEXE. Fiche de recueil de données

### FICHE RECUEIL GENERALE

NOM : \_\_\_\_\_ Date de Naissance : \_\_\_\_\_  
 Prénom : \_\_\_\_\_ Sexe : 1-Masculin  
 Origine ethnique : \_\_\_\_\_ 2- Féminin

Contexte : 1-corticorésistant primaire 2-corticorésistant secondaire	1- CNI-résistant 2- CNI-sensible Greffe : oui / non
--	---

#### DIAGNOSTIC INITIAL ET BILAN ETIOLOGIQUE

Date 1 <sup>re</sup> poussée : _____ Délai 1 <sup>er</sup> symptômes/diagnostic : _____ Circonstances Dg : 1-cédèmes aigus 3-cédèmes chroniques (>1mois) 5-HTA 7-insuffisance rénale 11-fortuit 13-autre Purie: _____ g/L ou _____ g/mmol creat Albuminémie/protidémie : _____ g/L Créat : _____ µmol/L Poids : _____ taille : _____ Clairance creat: _____	PBR : date : _____ 1-pas de biopsie disponible 3-LGM 5-HSF % glomérules atteints : _____ 7-prolifération mésangiale diffuse 11-fibrose 13-autre Génétique <table border="1"> <thead> <tr> <th>gène</th> <th>recherché</th> <th>résultat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NPHS1</td> <td>Oui/non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>NPHS2</td> <td>Oui/non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>WT1</td> <td>Oui/non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>LAMB2</td> <td>Oui/non</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Autre</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	gène	recherché	résultat	NPHS1	Oui/non		NPHS2	Oui/non		WT1	Oui/non		LAMB2	Oui/non		Autre		
gène	recherché	résultat																	
NPHS1	Oui/non																		
NPHS2	Oui/non																		
WT1	Oui/non																		
LAMB2	Oui/non																		
Autre																			

#### EVOLUTION GENERALE

Rémission : non/ RP/ RC Date 1 <sup>re</sup> rémission : _____ A long terme : 1-rémission prolongée 3-multiples rechutes 5-insuffisance rénale 7-greffe 11-protéinurie persistante avec Alb Nie	Complications aiguës : 1-infection sévère 3-thrombose 5-IRA (dialyse oui/non) 7-collapsus 11-HTA 13-autre 17-aucune
Nombre rechutes : _____ Date 1 <sup>re</sup> rechute : _____ Date dernière rechute : _____ Rechutes CNI-résistantes : oui/non	Au dernier suivi (date : _____) statut : _____ Poids : _____ taille : _____ ttt : _____ Créat : _____ Clairance creat: _____ Purie : _____ g/L _____ g/mmol creat Alb: _____ g/L / Prot: _____ g/L
Rémission sous : 1-CTC + CNI 3-CTC + CNI + MMF 5-CTC + CNI + IEC/ARAI 7-CTC + CNI + CPM 11-CTC + CNI + EP/IA 13-...	Effets secondaires : 1-obésité 3-HTA 5-diabète 7-hirsutisme 11-hypertrophie gingivale 13-osseux 17-neurotoxicité 19-autre

BILAN DES TRAITEMENTS RECUS :

Causes d'arrêt :  
 1-effet 2aire  
 3-inefficacité  
 5-rémission prolongée  
 7-insuffisance rénale

X si reçu	Nom	Date début	Date arrêt définitif	Cause arrêt	Commentaires	Effets secondaires
	CTC				Bolus :	
	Ciclo					
	FK					
	MMF					
	IEC					
	ARA II					
	Ciflox					
	Galactose					
	Elmisol					
	RTX					
	CPM					
	EP					
	IA					

\*\* FICHES SPECIFIQUES

A faire		fait
<input type="checkbox"/>	Fiche CNI/ritux	
<input type="checkbox"/>	Fiche EP/IA	
<input type="checkbox"/>	Fiche greffe	

FICHE RECUEIL CNI/ RTX

<p>CNI :</p> <p>1-ciclosporine</p> <p>3-FK</p> <p>a- prograf</p> <p>b- modigraf</p> <p>c- advagraf</p>	<p>INITIAL :</p> <p>Date début</p> <p>Poids :            taille :</p> <p>Creat :</p> <p>Purie</p> <p>Alb/prot :</p> <p>Dose de départ</p> <p>1<sup>er</sup> T0 :</p>
<p>A M3 : RP/ RC/ non</p> <p>Purie :            g/L                            g/mmol creat</p> <p>Albu/Prot :        g/L</p> <p>Creat :            Clairance:</p> <p>Dose:              mg/j                            mg/m<sup>2</sup>/j</p> <p>T0 ciclo :            / FK</p> <p>1-&lt;150              &lt;10</p> <p>3-150-200        10-15</p> <p>5-200-300        15-20</p> <p>7-&gt;300             &gt;20</p> <p>Effets secondaires : oui/non</p> <p>Si rémission : RC/ RP date :</p> <p>Dose efficace :</p> <p>T0 efficace ciclo :    / FK</p> <p>1-&lt;150              &lt;10</p> <p>3-150-200        10-15</p> <p>5-200-300        15-20</p> <p>7-&gt;300             &gt;20</p>	<p>A 2 ans :</p> <p>Si rémission, nombre rechutes :</p> <p>Poids :            taille :</p> <p>Purie :            g/L                            g/mmol creat</p> <p>Albu/Prot :        g/L</p> <p>Creat :            Clairance:</p> <p>CNI en cours : oui / non</p> <p>Dose:              mg/j                            mg/m<sup>2</sup>/j</p> <p>T0 ciclo :            / FK</p> <p>1-&lt;150              &lt;10</p> <p>3-150-200        10-15</p> <p>5-200-300        15-20</p> <p>7-&gt;300             &gt;20</p> <p>Effets secondaires : oui/non</p> <p>Date arrêt</p>

<p>Si ciclo → relais FK oui/non</p> <p>a-prograf</p> <p>b-modigraf</p> <p>c-advagraf</p> <p>date début :</p> <p>date arrêt :</p>	<p>Cause relais :</p> <p>1-effet secondaire ciclo</p> <p>3-inefficacité ciclo</p> <p>5-autre</p> <p>effets secondaires : oui/non</p>
--	--

<p>RTX oui/ non</p> <p>Date 1<sup>er</sup> injection</p> <p>Purie :</p> <p>Alb</p> <p>Creat :</p>	<p>Nb injections :</p> <p>Date dernière injection :</p> <p>Dose/injection :</p> <p>Dose cumulée :</p> <p>Durée déplétion B cumulée :</p>
---	--

**FICHE ECHANGES PLASMATIQUES/ IMMUNOADSORPTIONS**

**ECHANGES PLASMATIQUES oui/non**

Nom	Date début	rémission	Nb séances avt rémission	Nb séances totale	Persistence rémission pdt séances	Date arrêt	Persistence rémission à M1 de l'arrêt
EP		Oui/non					Oui/non
AJO : Purie : Alb : Creat :				A M1 de l'arrêt : Purie : Alb : Creat :			

**IMMUNOADSORPTIONS oui/non**

Nom	Date début	rémission	Nb séances avt rémission	Nb séances totale	Persistence rémission pdt séances	Date arrêt	Persistence rémission à M1 de l'arrêt
IA		Oui/non					Oui/non
AJO : Purie : Alb : Creat :				A M1 de l'arrêt : Purie : Alb : Creat :			

**FICHE RECUEIL GREFFE**

Date début dialyse:  
 Date greffe : (1 : familial / 2 : donneur décédé)  
 Rechute 0 : non  
 1 : oui      date Dg :

**Prévention de rechute sur greffe**  
 Protocole prévu en amont ? oui/non  
 RITUXIMAB oui/non

- Date 1<sup>ère</sup> injection :
- Nombre injections :
- Dose totale :

EP/IA précoces : EP oui/non IA oui/non

- Date début :
- Nombre séances
- Date arrêt :

**Evolution rechute sur greffe**

Rémission	Date Rémission	Rechutes	Nombres rechute	Date dernier suivi	Perte greffon	Date mise en dialyse
Non / RP / RC		O / N			O / N	

X si reçu	Nom	Date début	Date arrêt	Cause arrêt	Commentaires
	Bolus SMD				
	CNI IV				
	RTX				
	EP				
	IA				

	Reçus	Date début	Nb séances	rémission	Nb séances avt rémission	Date arrêt	Rechute à l'arrêt
EP	Oui/non			Oui/non			
IA	Oui/non			Oui/non			

	Reçus	1 <sup>ère</sup> injection	Nb injections	Dose totale mg mg/m <sup>2</sup>	Durée déplétion B
Rituximab	Oui/non				

**Traitement et évolution du syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant de l'enfant.  
Etude d'une cohorte monocentrique de 68 patients traités par anticalcineurines**

**Résumé :**

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est la principale glomérulopathie acquise de l'enfant. Son principal traitement est la corticothérapie mais 10 à 20% des patients sont corticorésistants. Pour ces patients, le pronostic dépend de l'obtention d'une protéinurie nulle, avec une évolution systématique vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) en l'absence de rémission. L'introduction d'inhibiteurs de calcineurine (CNI) a changé leur pronostic.

L'objectif de cette étude était l'observation de la séquence des traitements et de l'évolution d'une cohorte rétrospective monocentrique d'enfants suivis pour SNI avec corticorésistance primaire depuis l'introduction des CNI.

Entre 1987 et 2013, 68 patients ont été suivis pour SNI corticorésistant. Tous étaient traités par CNI. Pour 41 patients (60%), ce traitement avait suffi pour permettre une rémission complète (RC). Avec des traitements complémentaires, une RC était obtenue chez 47 patients (69%). Les immunoadsorption et le rituximab avaient participé à l'obtention de cette RC chez respectivement 50% et 33% des patients traités. Parmi ces patients en RC, 26 (soit 55 %) avaient présenté des rechutes. Le rituximab avait permis l'absence de rechute ultérieure chez 28 % des patients traités. Une évolution vers l'IRT était survenue pour 16 patients (23,5%). En post-greffe, le taux de récurrence était de 88%, avec une perte du greffon chez 31% des transplantés.

Malgré une amélioration du pronostic avec l'introduction des CNI, le SNI corticorésistant reste une pathologie sévère, et il est indispensable de poursuivre la recherche de nouveaux traitements pour les patients multi-résistants et la prévention des rechutes sur greffe.

**Mots clés :** enfants, néphrologie, syndrome néphrotique idiopathique, corticorésistance, inhibiteurs de calcineurine, pronostic, cohorte

**Treatment and follow-up in children steroid-resistant nephrotic syndrome: a retrospective single-center cohort of 68 patients treated by calcineurin inhibitors**

**Abstract :**

Idiopathic nephrotic syndrome (NS) is the major acquired glomerular disease of children. His main treatment is corticosteroids, but 10-20% of patients are steroid-resistant. For these patients, prognosis depends on decreasing of proteinuria, with a systematic progression to end-stage renal disease (ESRD) in the absence of remission. The introduction of calcineurin inhibitors (CNI) has changed their prognosis.

The outcome of this study was the observation of the sequence of treatments and evolution of a single-center retrospective cohort of children followed for idiopathic NS with initial steroid-resistance, since CNI introduction.

Between 1987 and 2013, 68 patients were followed for idiopathic steroid-resistant NS. All patients were treated with CNI. For 41 patients (60%), this treatment was sufficient to allow a complete remission (CR). With additional treatments, a CR was achieved in 47 patients (69%). Immunoabsorptions and rituximab were involved in obtaining this RC, respectively for 50% and 33% of treated patients. Of these patients in CR, 26 (55%) had relapses. Rituximab allowed no subsequent relapse in 28% of treated patients. An evolution to ESRD had occurred in 16 patients (23.5%). Post-transplant recurrence occurred in 88%, with graft loss in 31% of transplanted patients. Despite an improved prognosis with the introduction of CNI, idiopathic steroid-resistant NS remains a severe disease, and it is essential to continue research of new treatments for multi-drug resistant patients and prevention of post-transplant recurrence.

**Keywords:** childhood, nephrology, idiopathic nephrotic syndrom, steroid-resistant, calcineurin inhibitor, outcome, follow-up

**Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'Ecole de Médecine  
75270 Paris cedex 06**