

# Diagnostic et prise en charge du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant : quoi de neuf ?

## Diagnosis and management of childhood idiopathic nephrotic syndrome : what's new ?

Mabrouk. S <sup>(1,2)</sup>, Nour . S <sup>(1,2)</sup>, Majdoub. F <sup>(1,2)</sup>, Abroug. S <sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Service de pédiatrie – CHU Sahloul (Sousse)

<sup>(2)</sup> Faculté de Médecine Ibn El Jazzar (Sousse)

### RÉSUMÉ

Le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant touche 1 – 3 pour 100000 enfants par an. Près de 85% des cas vont achever une rémission complète sous corticothérapie, cependant la maladie peut évoluer selon un mode de rechutes fréquentes, de cortico-dépendance ou de cortico-résistance, nécessitant le recours à des thérapies immunosuppressives. Dans le présent article nous allons résumer les nouvelles recommandations internationales concernant le diagnostic et la prise en charge du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant.

### ABSTRACT

Childhood Idiopathic Nephrotic Syndrome affects 1 – 3 per 100,000 children per year. Almost 85% of cases will achieve complete remission with steroid therapy, however the disease can show a frequently relapsing steroid dependent or a steroid resistant course, requiring the use of alternative immunosuppressive agents. In this article we are going to summarize the new international recommendations for the diagnosis and management of idiopathic nephrotic syndrome in children.

## I) Diagnostic du SN idiopathique de l'enfant :

### 1) Définitions (tableau 1)

#### Le syndrome néphrotique :

Le syndrome néphrotique (SN) est défini par une protéinurie (PU) > 40 mg/h/m<sup>2</sup> ou ≥ 1000 mg/m<sup>2</sup>/jour ou > 50 mg/kg/j ou un rapport protéine sur créatinine ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg) avec une hypoalbuminémie (< 30 g/l) ou des œdèmes (1).

#### **Le SN cortico-sensible (SNCS), SNCS répondeur tardif et le SN cortico-résistant (SNCR) :**

Après les 4 premières semaines de pleine dose de prednisone (PDN) orale l'enfant peut obtenir une rémission complète, ce qui confirme le SNCS. En cas de rémission partielle, étant donné qu'un faible pourcentage d'enfants peuvent obtenir une rémission complète s'ils reçoivent une corticothérapie plus prolongée, une « période de

confirmation » de 2 semaines est alors proposée avec maintien de la corticothérapie à la pleine dose. La réponse à cette thérapie avec ou sans 3 boli de méthylprednisolone (500 mg/m<sup>2</sup> ou 15 mg/kg) est évaluée. En cas de rémission complète après 6 semaines de corticothérapie on parle de « SNCS répondeur tardif ». L'absence de rémission définit alors le SNCR (1).

**Tableau 1 :** Définitions relatives au syndrome néphrotique de l'enfant

Terme	Définition
Rémission complète	Un ratio protéine sur créatinine $\leq 20$ mg/mmol (0.2 mg/mg) ou PU $< 3 - 5$ mg/kg/j ou une PU négative à la bandelette urinaires 03 jours de suite
Rémission partielle	Un ratio protéine sur créatinine $> 20$ et $< 200$ mg/mmol ou une PU entre 5 et 50 mg/kg/j et une albuminémie $\geq 30$ g/l
Rechute	Récurrence d'une PU néphrotique ou $\geq 3+$ on 3 jours de suite, ou un ratio protéine sur créatinine urinaires $\geq 200$ mg/mmol (2 mg/mg) avec ou sans réapparition des œdèmes chez un enfant qui était en rémission complète ou partielle
SN résistant aux anticalcineurines	Absence d'au moins une rémission partielle après 6 mois de traitement par un anticalcineurine (Ciclosporine/Tacrolimus) à bonne dose ou taux
SN multirésistant	Absence de rémission complète après 12 mois de traitement par deux immunosuppresseurs distincts (incluant un anticalcineurine) à dose standard
SN à rechutes fréquentes	$\geq 2$ rechutes dans les premiers 6 mois d'évolution ou $\geq 4$ rechutes par an quel que soit la période

## 2) Indications de l'étude génétique :

L'identification précoce des formes génétiques de SNCR est importante car elle permet d'éviter à ces patients la mise sous immunosuppresseurs. La recherche de formes familiales dès le début de la prise en charge des cas de SN de l'enfant, ainsi que la recherche de signes extra-rénaux des syndromes génétique est essentielle (1).

En cas de disponibilité, il est recommandé de réaliser une étude en biologie moléculaire chez tous les patients présentant un SNCR. Il est également suggéré de réaliser l'étude génétique en priorité en cas d'histoire familiale de SN, de PU ou d'insuffisance rénale chronique d'origine indéterminée, en cas de signes extrarénaux et en cas de préparation à la greffe rénale (1,2).

L'étude génétique n'est pas recommandée en cas de cortico-résistance secondaire (1)

## 3) Indications de la biopsie rénale : tableau II

Une Biopsie rénale doit être proposée en cas de SN survenant avant 12 mois ou après 12 ans, quand un SN secondaire est suspecté (2)

La biopsie rénale est indiquée devant tout SNCR sauf en cas de cause infectieuse ou tumorale identifiée (1).

Dans les SN à rechutes fréquente (SNRF) et dans les SN corticodépendants (SNCD) la réalisation de la biopsie rénale avant la mise sous thérapie immunosuppressive n'est pas indiquée car c'est la réponse au traitement et non l'aspect histologique qui constitue le principal facteur pronostic de survie rénale (2)

**Tableau 2 :** Indications de la ponction biopsie rénale en cas de syndrome néphrotique de l'enfant

Avant traitement	Début avant 1 an ou après 12 ans HU macroscopique initiale Persistance d'une HTA et/ou HU microscopique C3 bas SN secondaire (Purpura de Henoch-Schoenlein, Lupus systémique ...) SN associé à des syndromes Une insuffisance rénale non fonctionnelle
Après traitement	SNCR Avant la mise sous ciclosporine Baisse de la fonction rénale chez les patients recevant des anticalcineurines

## II) Prise en charge spécifique du SNCS

### 1) Corticothérapie : traitement de la première poussée de SN :

Le traitement de la première poussée de SN de l'enfant, anciennement proposée sur 4 mois et demi est actuellement remplacé par une corticothérapie plus courte.

On recommande le recours à la PDN orale à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup>/j ou 2mg/kg/j (Maximum 60 mg/j) en une à deux prises, pendant 4 – 6 semaines suivi, en cas de de SNCS de PDN à 40 mg/m<sup>2</sup>/j ou 1.5 mg/kg/j 1j/2 pendant 4 – 6 semaines puis arrêt (1,2).

### 2) Corticothérapie : traitement des rechutes

Les protocoles de traitement des rechutes diffèrent selon les pays du fait du manque d'évidence concernant les protocoles de dégression. Récemment certains petits essais avaient démontré que le traitement par la PDN orale à dose quotidienne pendant 06 jours au début des infections des voies aériennes supérieures permettait de réduire le risque de rechute en cas de SNCD et SNRF (3,4). Cependant ces résultats restent à confirmer à plus large échelle (3,4).

#### SNCS avec rechutes espacées :

Selon les KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) il est recommandé d'utiliser la PDN à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup>/j or 2 mg/kg/j (maximum of 60 mg/j) jusqu'à rémission (03 jours sans PU). Puis PDN à 40 mg/m<sup>2</sup>/2j ou 1.5 mg/kg/2j (maximum 40 mg/j) pendant au moins 4 semaines (5).

#### SNRF et SNCD :

Selon les KDIGO il est recommandé d'utiliser la PDN à dose pleine quotidienne jusqu'à rémission avec PU négative 03 jours de suite, suivie par une corticothérapie alternée pendant au moins 03 mois (5) La PDN doit être maintenue à la dose alternée minimale permettant le maintien de la rémission sans effets indésirables majeurs (5)

### 3) Les traitements d'épargne cortisonique (Tableau III) :

En cas de cortico-dépendance et chez les réchuteurs fréquents, l'apparition d'effets indésirables en rapport avec la corticothérapie (ralentissement de la vitesse de croissance, HTA, déminéralisation osseuse, vergetures, cataracte ...) impose le recours à des molécules alternatives dans un but d'épargne cortisonique. Plusieurs molécules sont disponibles à cet effet.

**Tableau 3 :** Agents d'épargne cortisonique dans les syndromes néphrotiques corticodépendants (SNCD) et à rechutes fréquentes de l'enfant (SNRF) (1)

<b>Levamisole</b>	Réduit le risque de rechute par rapport au placebo et à l'absence de traitement. Mais non dispo dans plusieurs pays et une hétérogénéité considérable dans les métanalyses
<b>Cyclophosphamide</b>	Plus efficace dans les SNRF que les SNCD, mais il existe un chevauchement entre les 2 entités
<b>Ciclosporine</b>	Efficace dans les SNRF et SNCD, mais risque de rebond à la diminution ou l'arrêt du traitement (ciclodépendance)
<b>Tacrolimus</b>	Plusieurs séries suggèrent l'efficacité du tacrolimus dans les SNCD et SNRF. Mais pas d'essais randomisés contrôlés
<b>Mycophenolate mofetil</b>	Moins efficace que la ciclosporine, mais possède une bonne tolérance
<b>Rituximab</b>	Rituximab associé à des faibles doses de corticoïdes et d'anticalcineurines n'est pas inférieur aux doses standard de ses agents dans le maintien d'une rémission à court terme chez les enfants qui dépendent de ses molécules et permet leur arrêt. Efficace pour les SNCD et SNRF compliqués, mais rechute 19 mois après l'injection. Pas d'infériorité aux corticoïdes dans le maintien de la rémission des SNCS

#### Les agents alkylants : le Cyclophosphamide (Endoxan®) :

Le cyclophosphamide est la molécule d'épargne cortisonique la plus utilisée, plusieurs essais randomisés et contrôlés ont montré son efficacité dans le SNCD et SNRF (3). Une métaanalyse avait montré que le taux de rémission dans les SNRF était de 72% après 2 ans et de 36% après 5 ans, alors qu'il était de 40% et 24% respectivement pour les SNCD (6). Il serait donc plus efficace dans les SNRF par rapport aux SNCD (3). Cette molécule présente, cependant des effets indésirables majeurs en particulier la gonadotoxicité et les effets hématologiques qui en limitent de plus en plus l'indication (3,4). La dose recommandée est de 2-2.5 mg/kg pendant 8 à 12 semaines, avec une dose journalière de 100 mg (3-5).

#### Les anticalcineurine : Cyclosporine A (CsA)/Tacrolimus (TAC) :

La CsA est efficace aussi bien dans le SNCD que le SNRF. Les taux sanguins résiduels doivent être monitorés avec une cible entre 80 à 100 ng/ml. La durée du traitement n'est pas bien définie, étant donné le risque de rechute à l'arrêt du traitement (ciclo-dépendance). Le TAC peut être utilisé dans les mêmes indications, surtout en cas d'effets indésirables cosmétiques de la CsA (hirsutisme, hypertrophie gingivale), avec une néphrotoxicité moindre. La dose de TAC est de 0.05 à 0.2 mg/kg/j avec des taux résiduels entre 5 et 8 ng/ml (3-5)

#### Le Mycophénolate Mofetil (MMF) :

Le MMF est utilisé en guise d'agent d'épargne cortisonique dans les SNRF et les SNCD et elle est préférée en raison de ses effets indésirables mineurs et l'absence de néphrotoxicité (3). Cependant les études concernant les MMF sont peu nombreuses. Une étude randomisée contrôlée multicentrique comparant le MMF à la CsA chez 60 patients avait montré un taux de rechutes par patient et par an plus important dans le groupe MMF (7). Une étude française sur 23 enfants avait montré que le MMF permettait de réduire le nombre de rechutes ainsi que les doses de corticoïdes, et suggère son utilisation de première intention avant le cyclophosphamide et le CsA (8). Le maintien d'une pharmacocinétique avec une aire sous la courbe de 45mg.h/l est susceptible de diminuer le taux de rechutes (3)

#### Le Levamisole :

Il s'agit d'un agent antihelminthique qui possède des propriétés immunomodulatrices avec peu d'effets indésirables. Cette molécule diminue le risque de rechutes par rapport au placebo, il existe cependant une grande hétérogénéité dans les études la concernant, en plus elle n'est pas disponible dans plusieurs pays, et particulier les pays en voie de développement (3,4)

Les KDIGO guidelines recommandent une dose de 2.5 mg/kg/2j pendant au moins 12 mois, vu le risque de rechute à l'arrêt du traitement (5).

#### Le Rituximab :

Le Rituximab, anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, est efficace et permet la réduction ou l'arrêt des corticoïdes et des autres agents d'épargne cortisonique dans le SN de l'enfant (3,5). Une étude multicentrique randomisée en double aveugle sur 48 h ayant un SNCD ou un SNRF comparant le Rituximab à un placebo avait montré une diminution significative du nombre de rechutes avec une diminution de la dose quotidienne de corticoïdes (9). Pour les auteurs de cette étude, la toxicité limitée du Rituximab et son effet potentiel de maintien de rémission en évitant les corticoïdes et les anticalcineurines, encouragent son utilisation comme agent d'épargne cortisonique dans le SNCD de l'enfant (9). Cependant, malgré le bénéfice de cette molécule, le nombre de doses et les effets à long terme restent encore à déterminer (3).

## II) Prise en charge du SNCR

### 1) Traitements non-immunosuppresseurs

Il est recommandé d'initier un traitement par IEC/ARA2 dès le diagnostic du SNCR, avec pour objectif la dose maximale approuvée et tolérée. Ces médicaments doivent être utilisés avec précaution en

cas d'insuffisance rénale chronique, et ils ne doivent pas être initiés ou doivent être arrêtés en cas d'IRA, d'hypovolémie, d'hyperkaliémie ou de diarrhées et vomissements (1). Ces recommandations sont basées sur le fait que les inhibiteurs du système rénine angiotensine possèdent un effet anti-pro-téinurique, qui est dose dépendant. De plus des rémissions complètes ont été observées chez des enfants présentant un SNCR suite à la mise sous IEC/ARAI sans autre thérapie autre que la PDN (1).

## 2) Traitements immunosuppresseurs de première ligne :

### a) Les anticalcineurines :

#### Cyclosporine A (CsA)/Tacrolimus (TAC) :

Les immunosuppresseurs de choix dans le SNCR de l'enfant sont constitués par les anticalcineurines, qui sont recommandés de première intention dès le diagnostic (1,10).

Ces médicaments doivent être évités ou retardés en cas de DFG (débit de filtration glomérulaire) <30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, d'IRA et /ou d'HTA mal contrôlée (1). En cas de syndrome néphrotique d'origine monogénique, il est recommandé d'arrêter toute thérapie immunosuppressive ainsi que la corticothérapie (1). Les études comparant la CsA et le TAC n'avaient pas montré de différence entre les deux molécules (11,12). En raison de ses effets indésirables moins importants, ainsi qu'un risque moindre de rechutes le TAC est préféré à la CsA (10).

#### Posologie :

Les posologies initiales recommandées sont de 3 – 5 mg /kg/j (Max : 250 mg/j) en deux prises journalières pour la CsA et de 0.1 à 0.2 mg/kg/j (Max : 5 mg/j au début) en deux prises journalières pour le TAC (1,10). Les posologies seront monitorées par le dosage des taux résiduels dont la cible est entre 80 et 120 ng/ml et entre 4 et 8 ng/ml pour la CsA et le TAC respectivement (1,10).

#### Durée du traitement :

Une période d'au moins 6 mois doit être préconisée afin de juger de l'efficacité des anticalcineurines :

En l'absence de rémission partielle au bout de 6 mois le traitement doit être arrêté

En cas de rémission complète la posologie doit réduite à la dose minimale efficace, débuter la dégression après 12 à 24 mois de traitement afin de réduire le risque de néphrotoxicité. On peut associer le MMF afin de maintenir la rémission tout en diminuant le risque de néphrotoxicité

En cas de rechutes à la dégression des anticalcineurines, reprendre une corticothérapie pleine dose pendant 4 semaines en association aux anticalcineurines ou associer le

En cas de rémission partielle, maintenir la même dose pendant 12 mois au moins (1).

### Protocole de dégression des corticoïdes :

Après initiation des anticalcineurines, la corticothérapie doit être dégressée selon le protocole suivant :

- PDN à la dose de 40 mg/m<sup>2</sup>/2j pendant 4 semaines
- Puis 30 mg/m<sup>2</sup>/2j pendant 4 semaines
- Puis 20mg/m<sup>2</sup>/2j pendant 4 semaines
- Puis 10 mg/m<sup>2</sup>/2j pendant 8 semaines
- Puis arrêt (1)

### b) Approche de 2ème ligne :

L'utilisation du Rituximab peut être envisagée en cas d'absence de réponse partielle ou complète aux anticalcineurines (chez les patients qui n'ont pas une forme génétique syndromique de SN). Le Rituximab peut être donné à la dose de 375mg/m<sup>2</sup> par injection par semaine. Généralement 2 doses sont nécessaires pour obtenir un taux de CD19 <1% (1,3). Des études observationnelles ont, en effet, montré près de 30% de rémission complètes sous Rituximab en cas de SN multirésistant (1).

En cas de résistance au ou d'intolérance du Rituximab, on peut recourir à l'ofatumumab (anti CD20), aux échanges plasmatiques, à l'immunoabsorption ou encore à l'aphérese des lipides, dont l'efficacité a été observée dans certaines séries de cas. (1).



**Figure 1 :** Algorithme de prise en charge du Syndrome néphrotique de l'enfant (1) : Les patients sont caractérisés en fonction de la réponse après une période de 4 semaines de traitement par la prednisolone par voie orale (PDN). Les patients ne montrant pas de rémission entrent dans la période de confirmation au cours de laquelle la réponse à la PDN avec ou sans perfusions de méthylprednisolone est vérifiée. Les immunosuppresseurs sont indiqués en cas de SNCR non génétique. Un traitement immunosuppresseur par un anticalcineurine (CNI) peut être instauré. La dégression des corticoïdes doit être initiée après mise en route de l'immunosuppresseur. En cas de rémission partielle les anticalcineurines peuvent être maintenus. En

l'absence de rémission, de rechutes fréquentes ou d'effets indésirables il est suggéré de suivre le protocole de SNCR réfractaire multirésistant.

## REFERENCES

- [1] on behalf of the International Pediatric Nephrology Association, Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. août 2020;35(8):1529-61.
- [2] Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, et al. The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I - Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. *Ital J Pediatr* [Internet]. déc 2017 [cité 7 mars 2021];43(1). Disponible sur: <http://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-017-0356-x>
- [3] Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *The Lancet*. juill 2018;392(10141):61-74.
- [4] Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health*. 2 oct 2017;37(4):248-58.
- [5] KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. juin 2012;2(2).
- [6] Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JHH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 8 mars 2001;16(3):271-82.
- [7] Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2013/06/27 éd. oct 2013;24(10):1689-97.
- [8] Baudouin V, Alberti C, Lapeyraque A-L, Bensman A, André J-L, Broux F, et al. Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatr Nephrol*. mars 2012;27(3):389-96.
- [9] Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, et al. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2015/01/15 éd. sept 2015;26(9):2259-66.
- [10] Tullus K, Webb H, Bagga A. Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. déc 2018;2(12):880-90.
- [11] Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and Safety of Tacrolimus Versus Cyclosporine in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. mai 2009;53(5):760-9.
- [12] Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Kidney and Transplant Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 21 nov 2019 [cité 7 mars 2021]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003594.pub6>