

Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant : existe-t-il des facteurs prédictifs de corticodépendance ?

Nephrotic syndrom in children : Are there risk factors for steroid dependence?

M. JELLOULI, M. BRIKA, K. ABIDI, T. GARGAH.

Service de pédiatrie, hôpital Charles Nicolle, Tunis

Résumé :

Prérequis : La majorité des enfants présentant un syndrome néphrotique idiopathique (SNI) répondent aux corticoïdes, 50% font des rechutes avec évolution vers la corticodépendance et sont alors exposés aux risques de toxicité de la corticothérapie au long cours.

But : Déterminer les facteurs prédictifs de corticodépendance au cours du SNI.

Méthodes : Revue systématique de la littérature

Résultats : Plusieurs facteurs ont été associés à un risque accru d'évoluer vers la corticodépendance : L'âge précoce de début de la maladie inférieur à 4 ans, le sexe masculin, des antécédents personnels ou familiaux d'atopie, une hypercholestérolémie, une durée prolongée du traitement d'attaque par prednisone, une durée de traitement initial par stéroïdes avant d'obtenir la négativation de la protéinurie supérieure à 7 jours, une première rechute précoce dans les 6 mois.

Conclusion : En présence de facteurs de risque d'évolution vers la corticodépendance, une adaptation de la prise en charge initiale peut être proposée.

Abstract :

Background : Most patients with idiopathic nephrotic syndrome are steroid-responsive, about 50% relapse and often become steroid-dependent and exposed to long-term steroid complications.

Aim : To determine predictive risk factors for steroid dependence

Methods: review of literature

Results: Early age of onset of the disease less than 4 years, male gender, personal or family history of atopy, hypercholesterolemia, prolonged course of prednisone therapy, initial remission time \geq 7 days and first relapse within 6 months were significant risks for the development of steroid-dependent nephrotic syndrome.

Conclusion: By identifying these children, we could use adequate immunosuppressive drugs earlier and reduce morbidity related to steroids and multiple relapses.

Mots clés : syndrome néphrotique, enfant, facteurs risque, rechute.

Keywords : Asthma – Child – Plethysmography – sRaw – FEV

Auteur correspondant :

Manel JELLOULI

Mail : maneljellouli@yahoo.fr / Service de pédiatrie . Hôpital Charles Nicolle, Tunis

Tél : (+216)71579928

INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique idiopathique est une pathologie fréquente de l'enfant. Son pronostic est bon dans les formes corticosensibles et la fonction rénale est conservée [1]. Cependant, la nature « à rechute » de la maladie et le risque d'évolution vers la corticodépendance constitue un défi majeur dans la prise en charge de ces patients [2-4]. Celle-ci doit être efficace et rapide afin de maintenir une rémission prolongée et éviter les complications aiguës (thromboembolique et infectieuse) et chroniques du syndrome néphrotique. La reprise de la corticothérapie à forte dose à chaque rechute notamment au cours des formes corticodépendantes expose aux risques de la corticothérapie au long cours et alourdit la prise en charge [5].

Prédire le risque de dépendance aux corticoïdes pour un patient donné dès le début de la maladie paraît alors d'un grand intérêt. Ceci permettrait au clinicien d'adapter la stratégie thérapeutique par l'indication justifiée et précoce d'un traitement immunosuppresseur dans le but de réduire le nombre de rechutes ultérieures et la dose cumulative de corticoïdes [6].

1. Épidémiologie :

1.1. Age du début :

Plusieurs études [7-9] rapportaient que le jeune âge notamment inférieur à 4 ans lors du premier épisode était prédictif d'évolution vers la corticodépendance et les rechutes fréquentes. Une étude Danoise [7] sur des enfants ayant un syndrome néphrotique idiopathique trouvait que 88% des patients dont la maladie avait débuté avant l'âge 4 ans évoluaient vers la corticodépendance et avaient des rechutes fréquentes. Une étude japonaise ayant suivi 60 enfants présentant un syndrome néphrotique idiopathique pendant plus de 10 ans montrait des résultats similaires [9] ainsi qu'une étude Indienne qui portait sur 1071 enfants [10]. Cependant d'autres études [10-13] ne trouvaient pas que le jeune âge au début de la maladie était prédictif d'évolution vers la corticodépendance et les rechutes fréquentes. En se basant sur ces données, on pourrait émettre l'hypothèse que le syndrome néphrotique apparu à un jeune âge et celui apparu après l'âge de 4 ans n'auraient pas la même étiopathogénie : plutôt une prédisposition génétique dans le jeune âge puisque la maladie serait plus active et le syndrome néphrotique a plus de risque d'évoluer vers la corticodépendance.

1.2. Sexe :

Plusieurs études [11,12,14] montraient que le sexe n'était pas un facteur prédictif d'évolution vers la corticodépendance. Toutefois, d'autres études établissaient une relation significative entre le sexe masculin, la corticodépendance et les rechutes fréquentes notamment une étude rétrospective danoise portant sur 54 patients ayant un syndrome néphrotique corticosensible [8].

2. Tableau clinique :

2.1. Antécédents personnels ou familiaux d'atopie :

Des études ont établi une relation entre l'atopie personnelle et familiale et le syndrome néphrotique corticodépendant et à rechutes fréquentes [15]. Une étude bangladaise [14] rétrospective sur 100 patients ayant un syndrome néphrotique corticosensible démontrait que l'atopie personnelle était un facteur de risque de rechutes fréquentes. D'autres études trouvaient des taux d'IgE plus élevés chez les patients ayant des rechutes fréquentes [15-17]. La majorité des études ne montraient pas de lien entre syndrome néphrotique corticodépendant ou à rechutes fréquentes et l'atopie ce qui infirmerait le fait qu'il soit un facteur prédictif de corticodépendance.

2.2. Œdèmes :

L'importance des œdèmes était rapportée comme un facteur pronostic. En effet, les patients ayant un syndrome néphrotique idiopathique corticosensible avec des manifestations atténuées avaient une évolution moins longue et meilleure de la maladie [18]. Cependant, ceci n'avait pas été rapporté comme facteur prédictif d'évolution vers la corticodépendance. Klisic et al [19] démontraient que la formation des œdèmes se faisait par rétention hydrosodée rénale primitive suite à la stimulation directe par la protéinurie d'un échangeur Na^+/H^+ « le NHE3 » responsable de la réabsorption proximale du sodium. Le NHE3 joue un rôle dans l'augmentation de l'endocytose de l'albumine urinaire qui devient alors une protéine de surcharge au niveau des tubules rénaux ce qui entraîne une inflammation et une évolution vers la fibrose. Ceci pourrait expliquer la progression de la maladie vers la chronicité, les rechutes et la corticodépendance [20-22].

2.3. Hématurie microscopique :

Les différentes études [23,24] notamment une étude prospective concernant 129 patients ayant un syndrome néphrotique pur primitif et corticosensible [25] ne montrait pas de relation entre la présence d'une hématurie microscopique et l'évolution vers la corticodépendance. L'hématurie microscopique n'est pas évocatrice d'une lésion histologique précise ni d'un phénomène physiopathologique particulier.

3. Biologie :

3.1. Protéinurie :

L'importance de la protéinurie n'a pas été rapportée dans la littérature comme étant un facteur prédictif de corticodépendance. Cependant, on sait que la protéinurie peut induire des lésions tubulointerstitielles, une protéinurie massive induirait-elle des lésions plus rapidement pouvant expliquer des altérations tubulointerstitielles et donc l'évolution vers la corticodépendance [20] ?

3.2. Albuminémie :

Anderson et al [8] qui ont fait une étude rétrospective sur 54 patients ayant un syndrome néphrotique idiopathique corticosensible ne trouvaient pas que le taux d'albuminémie était lié à l'évolution vers la corticodépendance. D'un autre côté, Takeda et al [24] avaient démontré qu'un taux d'albumine sérique < 21 g/l au début de la maladie était un facteur de risque d'évolution vers les rechutes fréquentes. Un taux sérique d'albumine < 20 g/l indiquait une probabilité accrue de rechute pour Hiraoka et al alors que 8 des 66 patients ayant un syndrome néphrotique idiopathique corticosensible avec des taux sériques élevés d'albumine étaient restés en rémission pendant plus d'un an [18]. Il en est de même pour Hoyer et al [25]. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'importance de l'hypoalbuminémie témoigne indirectement de l'importance de l'albuminurie qui a des effets délétères au niveau du tubule rénal [20].

3.3. Hypercholestérolémie :

Plusieurs études trouvaient une relation significative entre une concentration élevée de cholestérol oxydé (LDL oxydé) chez ces enfants et l'évolution vers des rechutes fréquentes et prouvaient que le LDL oxydé jouait un rôle important dans la progression à long terme vers la glomérulosclérose par les dommages oxydatifs [26,27]. Ces études rapprochaient l'hypercholestérolémie à la présence de substances oxydantes. Ces études suggéraient que les radicaux libres de l'oxygène entraîneraient par des réactions de peroxydations la formation du cholestérol oxydé. Les radicaux libres et le cholestérol oxydé (notamment le LDL oxydé) provoqueraient alors des dommages au niveau de la barrière de filtration glomérulaire [27] et entraîneraient une augmentation de la perméabilité glomérulaire.

4. Traitement de l'épisode initial :

4.1. Corticothérapie initiale :

Il avait été démontré que la durée et la dose de la corticothérapie de l'épisode initial pouvait influencer sur l'évolution de la maladie [28,29]. Le groupe Cochrane [30] avait examiné plusieurs essais publiés sur l'impact de la durée et de la dose du traitement par prednisone chez les enfants lors du premier épisode du syndrome néphrotique. Ils rapportaient notamment les résultats de quatre études [31-34] comparant un protocole thérapeutique avec une corticothérapie initiale pleine dose pendant 4 semaines suivie d'une dégression progressive (total de 04 mois) et un autre avec une corticothérapie initiale pleine dose pendant 6 semaines suivie d'une corticothérapie à la dose de 40 mg/m² SC 1 jour sur 2 pendant 6 semaines suivie d'une dégression progressive (total 06 mois). Ces études montraient qu'un traitement plus long réduirait le risque ultérieur de rechutes de 60% avec le protocole classique à 33% et réduirait le risque d'évolution vers la corticodépendance et les

rechutes fréquentes de 80% à 40% [8]. Une méta-analyse de six essais trouvait une relation linéaire inverse entre la durée du traitement et le risque de rechute entre 12 et 24 mois qui baisse de 0,112 (11%) pour chaque mois de plus dans le schéma thérapeutique [30].

4.2. Perfusion d'albumine :

Yoshimura et al [35] avaient démontré que les perfusions d'albumine pouvaient retarder la réponse à la corticothérapie et conduire à une augmentation de la fréquence des rechutes chez les patients ayant un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. Cependant, d'autres n'ont pas identifié l'administration d'albumine humaine comme un facteur de risque indépendant de rechutes [8]. Serait-ce par une augmentation de la charge protéique au niveau du rein qui entraînerait alors des lésions tubulointerstitielles plus importantes ?

5. Délai de la rémission initiale :

La majorité des études s'accordent à retenir que le délai d'obtention de la rémission initiale comme facteur prédictif de corticodépendance avec cependant une différence dans le délai en nombre de jours allant de 7 à 20 jours [36,37]. Ceci nous laisserait penser que les patients qui auront un syndrome néphrotique corticodépendant seraient, dès le début de la maladie, différents des patients ayant un syndrome néphrotique non corticodépendant ou non à rechute. Ce délai nécessaire afin d'obtenir la rémission supposerait la présence d'une substance qui prendrait plus de temps à être inhibée par les corticoïdes et qui rendrait l'organisme plus susceptible aux facteurs déclenchants (rechute) ou encore qui persisterait dans l'organisme (d'où la corticodépendance).

6. Délai entre la première rechute et l'épisode initial

Fujinaga S. et al [12] montraient dans une étude rétrospective qu'une rechute dans un délai inférieur ou égal à 6 mois était un facteur prédictif d'évolution vers la corticodépendance. Il en est de même pour une étude indonésienne [11]. Une étude japonaise [12] démontrait que la période de rémission avant la première rechute était un indicateur indépendant de l'évolution vers les rechutes fréquentes et la corticodépendance. De même une étude prospective australienne [25] établissait la rechute précoce comme facteur prédictif indépendant d'évolution vers les rechutes fréquentes et la corticodépendance.

Conclusion :

L'identification dès l'épisode initial des enfants à risque d'évoluer vers la corticodépendance et les rechutes fréquentes nous permettrait d'adapter la stratégie thérapeutique. On pourrait alors proposer des protocoles thérapeutiques de l'épisode initial où on aurait une immunosuppression plus importante et plus durable.

RÉFÉRENCES :

- [1] Ruf RG, Fuchshuber A, Karle SM et al. Identification of the first gene locus (SSNS1) for steroid-sensitive nephrotic syndrome on chromosome 2p. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003; 14:1897-900.
- [2] Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndromchildhood. *Lancet* 2003; 362:629-39.
- [3] Wong W. Idiopathic nephrotic syndrome in New Zealand children, demographic, clinical features, initial management and outcome after twelve-month follow-up: results of a three-year national surveillance study. *J. Pediatr. Child. Health.*, 2007; 43(5):337-41.
- [4] Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian. J. Med. Res.*, 2005;122(1):13-28.
- [5] Schachter AD. The pediatric nephrotic syndrome spectrum: clinical homogeneity and molecular heterogeneity. *Pediatr. Transplant.*, 2004;8:344-8.
- [6] Sarker MN, Islam MMSU, Saad T et al. Risk factor for relapse in childhood nephrotic syndrome - a hospital based retrospective study. *Med. Coll. J.*, 2012;7(1):18-22.
- [7] Hodson E, Knight J, Willis N et al. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch. Dis. Child.*, 2000;83(1):45-51.
- [8] Andersen RF, Thrane N, Noergaard K et al. Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 2010;25(7):1299-304.
- [9] Chang JW, Tsai HL, Wang HH et al. Clinicopathological features and prognosis of Chinese children with idiopathic nephrotic syndrome between different age groups. *Eur. J. Pediatr.*, 2009 ;168(10):1189-94
- [10] Yap HK, Han EJ, Heng CK et al. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 2001; 16:1049-52.
- [11] Letavernier B, Letavernier E, Leroy S et al. Prediction of high-degree steroid dependency in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 2008;23:2221-6.
- [12] Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N. Early identification of steroid dependency in Japanese children with steroid-sensitive nephrotic syndrome undergoing short-term initial steroid therapy. *Pediatr. Nephrol.*, 2011;26:485-6.
- [13] R uth EM, Kemper MJ, Leumann EP et al. Children with steroidsensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J. Pediatr.*, 2005;147(2):202-7.
- [14] Sarker MN, Islam MMSU, Saad T et al. Risk factor for relapse in childhood nephrotic syndrome - a hospital based retrospective study. *Faridpur. Med. Coll. J.*, 2012;7(1):18-22.
- [15] Abdel-Hafez M, Shimada M, Lee PY et al. Idiopathic Nephrotic syndrome and atopy: Is there a common link? *Am. J. Kidney. Dis.*, 2009;54:945-53.
- [16] Youn YS, Hyuk Lim H, Lee JH. The clinical characteristics of steroid responsive nephrotic syndrome of children according to the serum immunoglobulin E levels and cytokines. *Yonsei. Med. J.*, 2012;53(4):715-22.
- [17] Cheung W, Wei CL, Seah CC, Jordan SC et al. Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 2004; 19:627-32.
- [18] Klisic J, Zhang J, Nief V et al. Albumin regulates the Na⁺/H⁺ exchanger 3 in OKP cells. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003; 14(12):3008-16.
- [19] Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Interstitial inflammation, sodium retention, and the pathogenesis of nephrotic edema: a unifying hypothesis. *Kidney. Int.*, 2002; 62(4):1379-84.
- [20] Siddall EC, Radhakrishnan J. The pathophysiology of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney. Int.*, 2012;82(6):635-42.
- [21] Drumm K, Gassner B, Silbernagl S et al. Inhibition of Na super-set⁺/H super-set⁺ exchange decreases albumin-induced NF-kappaB activation in renal proximal tubular cell lines (OK and LLC-PK1 cells). *Eur. J. Med. Res.*, 2001;6(10):422-32.
- [22] Noer MS. Predictors of relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health.*, 2005; 36(5):1313-20.
- [23] Sureshkumar P, Hodson EM, Willis NS et al. Predictors of remission and relapse in idiopathic nephrotic syndrome: a prospective cohort study. *Pediatr. Nephrol.*, 2014; 29(6):1039-46.
- [24] Takeda A, Matsutani H, Niimura F et al. Risk factors for relapse in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 1996;10(6):740-1.

- [25] Hoyer PF, Brodehl J. Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective, randomized trial. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006;17(4):1151-7.
- [26] El-Melegy NT, Mohamed NA, Sayed MM. Oxidative modification of low-density lipoprotein in relation to dyslipidemia and oxidant status in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr. Res.*, 2008;63(4):404-9.
- [27] Ghodake SR, Suryakar AN, Ankush R, Datta al. Role of free radicals and antioxidant status in childhood nephrotic syndrome. *Indian. J. Nephrol.*, 2011;21(1):37-40.
- [28] MacHardy N, Miles PV, Massengill SF et al. Management patterns of childhood-onset nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 2009;24(11):2193-201.
- [29] Hodson EM, Craig JC. Corticosteroid therapy for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children: dose or duration? *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2013;24(1):7-9.
- [30] Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane. Database. Syst. Rev.*, 2007; 17(4) :CD001533.
- [31] Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K et al. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am. J. Kidney. Dis.*, 2003; 41(6):1155-62.
- [32] Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta. Paediatr.*, 1995; 84 (8):889-93.
- [33] Pecoraro C, Caropreso MR, Malgieri G et al. Therapy of first episode of steroid responsive nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003;18; 4: 63.
- [34] Sharma RK, Ahmed M, Gupta A, Gulati S et al. Comparison of abrupt withdrawal versus slow tapering regimens of prednisolone therapy in management of first episode of steroid responsive childhood idiopathic nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000; 11:97.
- [35] Yoshimura A, Ideura T, Iwasaki S et al. Aggravation of minimal change nephrotic syndrome by administration of human albumin. *Clin. Nephrol.*, 1992; 37(3):109-14.
- [36] Harambat J, Godron A, Ernould S et al. Prediction of steroid-sparing agent use in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.*, 2013; 28(4):631-8.
- [37] Vivarelli M, Moscaritolo E, Tsalkidis A et al. Time for initial response to steroids is a major prognostic factor in idiopathic nephrotic syndrome. *J. Pediatr.*, 2010;156(6):965-71.