



Actualités sur le syndrome néphrotique

Elena Levtchenko, MD, PhD

University Hospitals Leuven

Kinshasa, Avril 11, 2018



De Ægritudinibus Infantium

Cornelius Roelans de Mechlinia (1450-1525)



zuccaro et succo citrulli cū pauco cōphore et zuccaro z
pratur zyrupo acetoso oxilacata s̄rupo violarū s̄rupo
nemufanno s̄rupo iulep cum aqua ordci **In** quo/
dam libello contra idem sic inueni puero febriatū fi/
at tale emplastrū B̄o:rdcum exorcizatum cu viola ali
quantulum coditū et ipsam farinam discempra cum
luccho absynthi malue et plantaginū et vmbiliū vne/
rio et fac eplastū et sup furculā p̄tonis pone.

**Quinquagesima prima egritudo pueroni est inflatio
totius corporis pueroni** **Z**uicenna quartū tēcia (rac
ratū p̄mo capitulo xi.

Inflationes accidunt secundū duos modos
quorū vnus est propter aquositate que ex/
pellitur ex ebullitione in humoribus cum qua
deuatur materia subito ad illud quod est sub ante et in
uenit autem spissiorē q̄ aliu d quod est sub ea quare n̄
penetrat in eam p̄mo remanet inflatio aquosa Et se
cundus modus est et fit loco aquositate sanguis q̄e
fit pur et subtilis **Ademio** de argillata libro p̄mo sue
curgie tractatu p̄mo capitulo vndecimo a p̄. **In**
flatio fit ex humoribus magis grossis suple quā velle
q̄ loco aq̄sitate est q̄dā vitulēria q̄ q̄dē sanguis subtil
ad modū aq̄sitate et s̄o ista inflatio magis p̄sūdā q̄ est
ex hūioribus magis ḡssis. d̄nū q̄ v̄sica z inflatio q̄ v̄sica
ca h̄z fit ex hūiore colerico subtili et m̄a ē est inter v̄sā au
ti et p̄mēq̄ nō est v̄sā au. **Inflatio** s̄o fit ex hūioribus
magis ḡssis nō potētibz v̄sā auē penetrare **Aggrēg**
d̄o coarctis opino: inflationes ē in p̄sūtiarū est s̄mo
em que fit ex aquositate grossa vel ventositate ad autz

"La quinquagesima prima egritudo pueroni est inflatio totius corporis pueroni"

"La cinquante et unième maladie des enfants est un gonflement de tout leur corps"

(~1498)



Laure, 5 ans

Depuis 5 jours: yeux gonflés,
fatigue, douleurs abdominales

Examen clinique:

Poids: 23 kg (+3 kg)

Œdème généralisé

PA: 98/54 mm Hg

rythme cardiaque: 120 '

Test sanguin:

albumine 24 g / l

créatinine: 0,5 mg / dl

Na: 135 mmol / l, K: 4,1 mmol / l

Test d'urine:

Microscopie: GR 55 / μ l,

GB: 10 / μ l

Protéine: +++++

7g / g de créat

Questions

- Diagnostique?
- Tests supplémentaires
- Traitement? (CS, diurétique, IV albumin?)
- Indication pour une biopsie rénale?
- Pronostique?

Syndrome néphrotique: définitions (1)

- ❑ SN: albuminémie < 30 g/L et protéinurie > 50 mg/kg/jour ou prot/créat > 2g/g

- ❑ **Syndrome néphrotique idiopathique**
 - Le plus fréquent en pédiatrie
 - Entre 2 et 10 ans
 - Plutôt le garçon
 - Parfois retard diagnostic (conjonctivite allergique...)
 - Pathologie « dys-immune », facteur de perméabilité glomérulaire

- ❑ **Syndrome néphrotique génétique**
 - Congénital
 - Plus tardif dans la vie, parfois même sensible partiellement aux immunosuppresseurs...

- ❑ **Syndromes néphrotiques secondaires**
 - Poussée inaugurale d'une maladie de Berger
 - Autres glomérulopathies plus rares (lupus, GEM, GNMP, etc)
 - Infections: hépatite B, C, HIV

Syndrome néphrotique: définitions (2)

❑ Rechute:

- BU: 3+
- protéinurie > 50 mg/kg/jour
- > 40 mg/m²/hr
- prot/créat > 2g/g

❑ Rémission:

- BU: 0-trace
- protéinurie < 3 à 5 mg/kg/jour avec albuminémie > 30 gr/l (en pratique à Kinshasa)
- < 4 mg/m²/hr ou protéine/créatinine < 0.2 g/g

❑ Rechutes fréquentes:

- ≥ 2 par 6 mois ou ≥ 4 par an

❑ SN Corticodépendant :

- 2 rechutes précoce(s) pendant la décroissance de CS ou < 14j après arrêt CS

❑ SN Corticorésistant :

- Pas de réponse au CS après 4 semaines + 3 perfusions de méthylpred (1g/1,73m²)

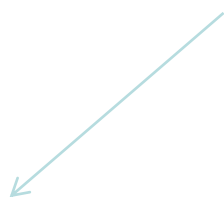
La prise en charge en 2018



Prise en charge d'une première poussée de SNI de l'enfant entre 2 et 10 ans

Corticoïdes par voie orale

Evaluation au bout de 1 mois de traitement



BU positive

MethylPred 1000mg/1,73m² par voie IV sur 3 jours (bolus)

BU négative

Réévaluation au bout de 7-10 jours

SNI corticosensible = 85-90 %

BU positive

Décroissance des corticoïdes par voie orale

SNI corticorésistant = 10-15%

Evolution ultérieure possible

Biopsie rénale + étude génétique

- **Une seule poussée (20%)**

Corticoïdes

Plusieurs poussées: reprise des corticoïdes et si effets secondaires des corticoïdes mise en place d'autres traitements immunosuppresseurs par une équipe spécialisée en néphrologie pédiatrique

*Mise en place d'autres traitements
Suivi par une équipe spécialisée en néphrologie pédiatrique
50% évolution vers IRC/IRT*

Prise en charge d'une première poussée de SNI

- ❑ **Corticoïdes:** par voie orale (60 mg/m²/j en x 2 prises, 6 semaines) → 40 mg/m²/un jour sur deux en 1 prise, 6 semaines → arrêt

(Schéma CUK: 60 mg/m²/j en x2 prises/ 4 semaines) → 60 mg/m²/j 1 jour sur deux, 8 semaines → 45 mg/m²/un jour sur deux, 2 semaines → 30 mg/m²/ un jour sur deux, 2 semaines → 30 mg/m²/un jour sur deux, 2 semaines → 15 mg/m²/un jour sur deux, 2 semaines → arrêt)

- ❑ **Régime:** sans sel et sans sucre ajoutées, restriction hydrique

- ❑ **Traitement complémentaire:**

- Vit D, Ca, ranitidine
- Prévention de thrombose (albumine < 20 g/l): aspirine

- ❑ **Traitement diurétique:**

- Furosémide
- Spironolactone
- Indications: pas de signes cliniques d'hypovolémie + $UK / (UK + UNa) > 30\%$

- ❑ **Surveillance** quotidienne = BU, poids, TA, diurèse

Prise en charge d'une rechute de SNI


- ❑ Corticoïdes par voie orale (60 mg/m²/j en x2 prises, jusqu'à 3 jour après rémission) → 40 mg/m² en x1 prises un jour sur deux, 6 semaines → arrêt
- Régime sans sel et sans sucre, restriction hydrique
- Traitement complémentaire:
 - Vit D, Ca, ranitidine 
 - Prévention de thrombose (albumine < 20 g/l): aspirine
- Traitement diurétique:
 - Furosémide
 - Spironolactone
 - Indications: œdème sévère, diffus
 - Pas de signes cliniques d'hypovolémie + $UK / (UK + UNa) > 30\%$
- Surveillance quotidienne = BU, poids, TA, diurèse

Schéma Kinshasa

1) Rechute survenant plus de 3 mois après l'arrêt du traitement

Reprise d'une corticothérapie orale à 60mg/m²/j en une prise jusqu'à 6-8 jours après la négativation de la protéinurie, puis

- 60mg/m² un jour sur deux pendant 4 semaines
 - 45mg/m² un jour sur deux pendant 4 semaines
 - 30mg/m² un jour sur deux pendant 4 semaines
 - 15mg/m² un jour sur deux pendant 4 semaines
- puis arrêt.

2) Rechute survenant moins de 3 mois après l'arrêt du traitement (et à fortiori lors de la décroissance des corticoïdes)

Même schéma mais le traitement à 15mg/m² (soit environ 0,5 mg/kg) un jour sur deux est poursuivi pendant 12 à 18 mois.



Cochrane Library

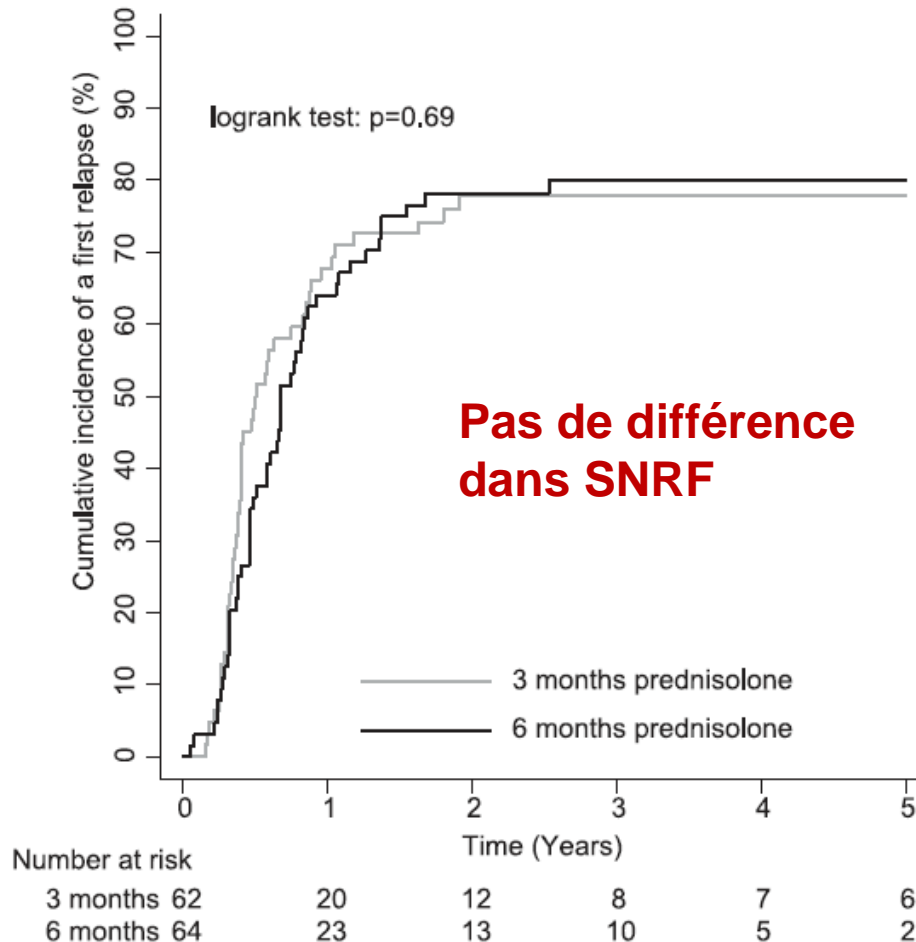
Cochrane Database of Systematic Reviews

- 34 études, 3033 participants
- **aucun avantage à augmenter la durée de CS > 2-3 mois pour l'épisode initial de NS**
- le risque de rechute chez les enfants avec SNRF est réduit par l'administration du quotidien CS pendant des infections intercurrentes (au lieu de tous les deux jours)

Teeninga et al. JASN 2013

150 enfants avec SNCS:

6 mois CS (n = 76) versus 3 mois + 3 mois de placebo (n = 74)



Sensibilité réduite à CS (haplotype GR-9 β du récepteur des glucocorticoïdes NR3C1: incidence plus élevée de SNRF par rapport aux non-porteurs (Teeninga et al. KI 2014)

Ttt de 2^{ème} et de 3^{ème} intention de SNCS: cas des rechutes fréquentes ou SN cortico dépendant

❑ 2^{ème} intention (arbitraire, à KUL)

- Continu CS dose bas (0,1 -0,5 mg/kg un jour sur deux) 1-3 ans (contrôles cataracte, glaucome, glycémie, ostéopénie)
- CS l'administration quotidien pendant des infections intercurrentes
- En cas de rechutes ou effets secondaires de CS

Cyclophosphamide (**Endoxan**) (3 mg/kg/jour) pendant 8 semaines

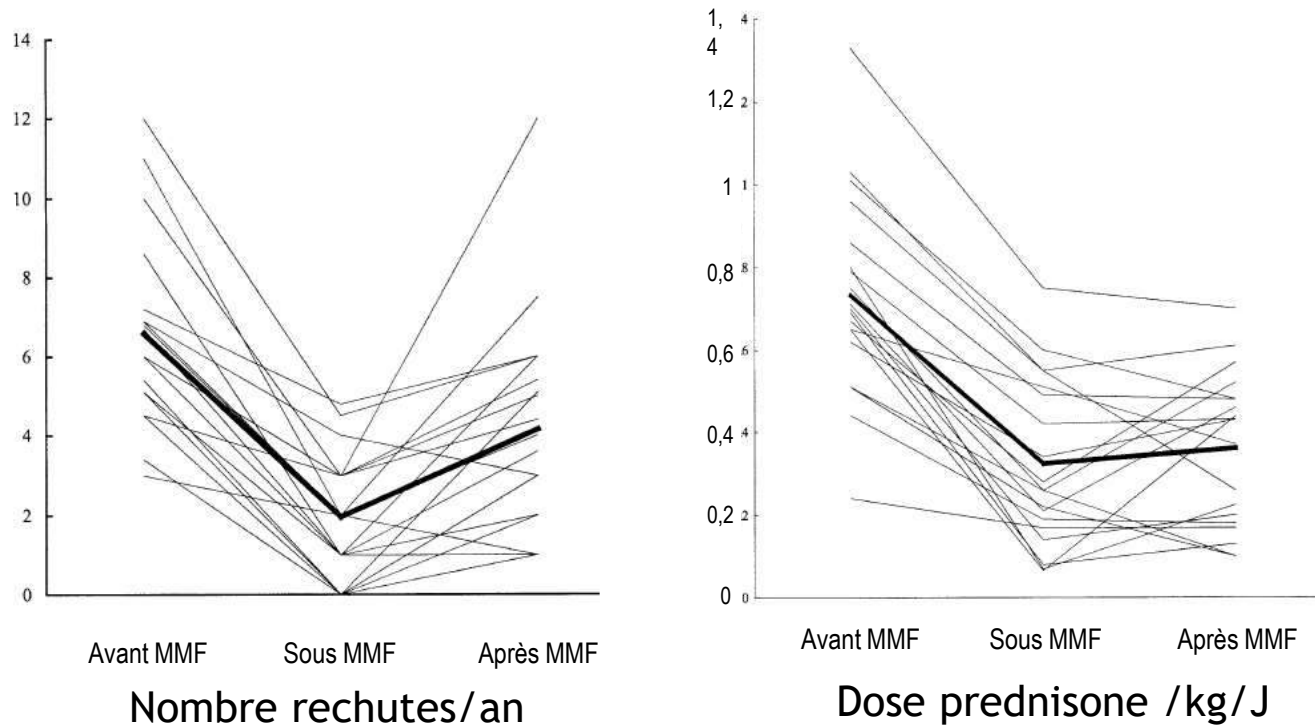
❑ 3^{ème} intention (arbitraire, à KUL)

- **Mycophénolate mofétil (MMF)**

Début 600 mg/m² x 2 par jour, au milieu des repas, à environ 12 heures d'intervalle

- Cinétique 15 jours après la mise en place, **objectif 50-60 mg.h/L**
- Sérologie EBV et CMV au départ + charges virales
- Suivi par semaine pendant 1 mois, puis par mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois: NFP, bilan hépatique, lipase
- Bilan biologique en cas de fièvre (attention à l'EBV)
- **Si pas d'amélioration:** Anti-calcineurine monothérapie, ou en association avec MMF
 - ✓ **Ciclosporine:** 150 mg/m²/jour en 2 prises; taux résiduel cible 100-200 mg/L
 - ✓ **Ou Tacrolimus** (0,15 mg/kg x 2/jour); taux résiduel cible 5-9 mg/L (parfois plus...)

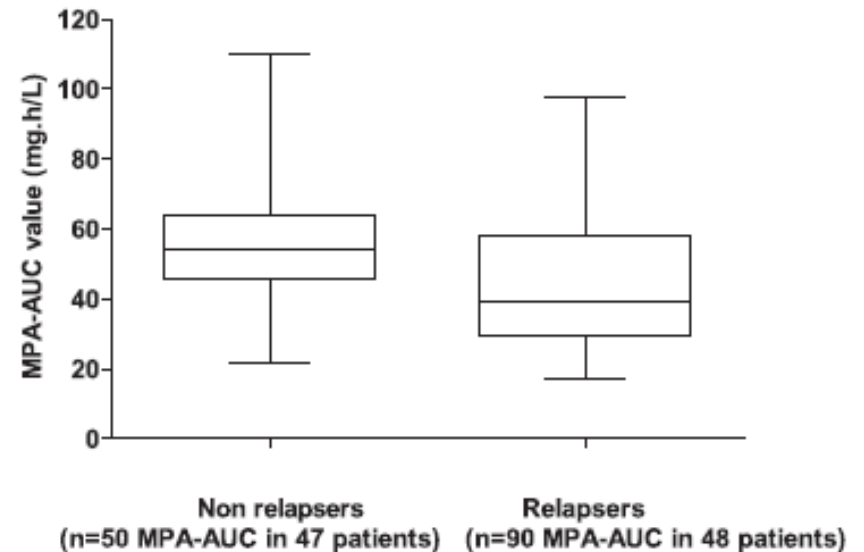
L'intérêt du MMF dans les SNCS (1)



- **Etude prospective indienne, 19 enfants**
- **12 mois de traitement => probablement insuffisant !**

L'intérêt du MMF dans les SNCS (2)

- Etude rétrospective multicentrique SORARE
- 95 enfants sous MMF pour SNCD
- 140 cinétiques
- Cible a priori: 30-60 mg.h/L
- AUC > 45 mg.h/L => significativement associée à une diminution du risque de rechute



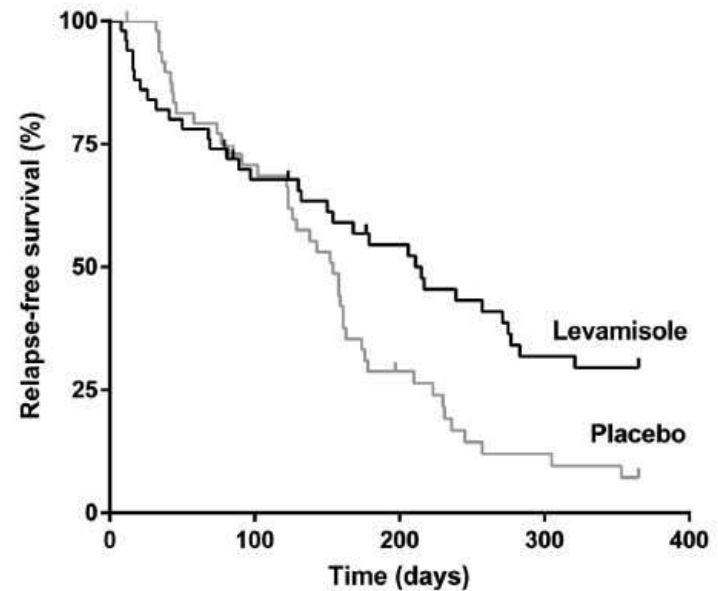
Traitements de 4^{ème} intention de SNCS

- ❑ **Rituximab** => 375 mg/m² en milieu hospitalier, pas de consensus sur nombre de doses et espacement entre les doses
- ❑ Association rituximab / immunoglobulines polyvalentes
- ❑ *Ergamisole* (2,5 mg/kg un jour sur deux, max 150)

schéma Kinshasa: Lévamisole : principal médicament utilisé en 2^{ème} intention en cas des rechutes fréquentes et de corticodépendance. Si pas d'amélioration, on passe à l'Endoxan + CS

L'intérêt du lévamisole dans le SNCD

- RCT international multi-centrique
- 99 patients pédiatriques de 6 pays
- Rechute => CS (protocole SNP pour décroissance)
- Lévamisole commencé entre J3 et J21 après rémission
- A 1 an
 - 6 % des patients sous placebo encore en rémission
 - 26% des patients sous lévamisole encore rémission
- Effets secondaires
 - Suivi régulier NFP
 - Au moins un AE: 19 placebo, 29 lévamisole
 - 10 AE 'sévères' (dont 4 patients avec neutropénie et 1 arthrite ANCA+)



Traitement de SNCR

❑ Association

- **Corticothérapie** (0,5 mg/kg/j mo → 0,25 mg/kg/j 2 mo → 0,15 mg/kg/j 3 mo)
- **Anti-calcineurine**: ciclosporine ou mieux tacrolimus ou tacrolimus LP
- **± Anti-métabolite**: mycophénolate mofétil
- Mêmes précautions que pour les SNCS
- Taux résiduels cibles d'anticalcineurines plus élevés

❑ Traitements adjuvants

- IEC à visée anti-protéïnurique
- Anti-agrégant / décoagulation en fonction des cas
- Hormones thyroïdiennes
- Vitamine D / calcium

(schéma Kinshasa: Association Corticoïde + Endoxan(8 semaines) + IEC + ARAII)

PEC précoce de quelques complications fréquentes

• Infection

- Si fièvre => pénicilline ou amoxicilline après bilan infectieux
- Germes cibles: méningocoque / pneumocoque
- Mise à jour de la vaccination: Prevenar 13 puis Pneumo 23 (1 à 2 mois plus tard), si déjà fait Pneumo23

• Hypovolémie / IRA

- Signes d'hypovolémie: tachycardie, hypoTA, hypoNa, IRA, microcardie, FENa <0.4%, ou UK/UK+Na >60%
- On ne traite pas une albuminémie!
- Perfusion d'albumine 20%: 1 à 2 g/kg sur 4 à 6 heures
- Souvent furosémide 0,5 mg à 1/kg en fin de perfusion (per os ou IV)
- Si patient très enflé => perfusion sur 24 heures avec PSE de furosémide en parallèle sur 2ème VVP
- PAS DE DIURETIQUE EN MONOTHERAPIE sans avis spécialisé
- Restriction hydrique si et seulement si hypoNa (attention à la polyurie de levée de SN)

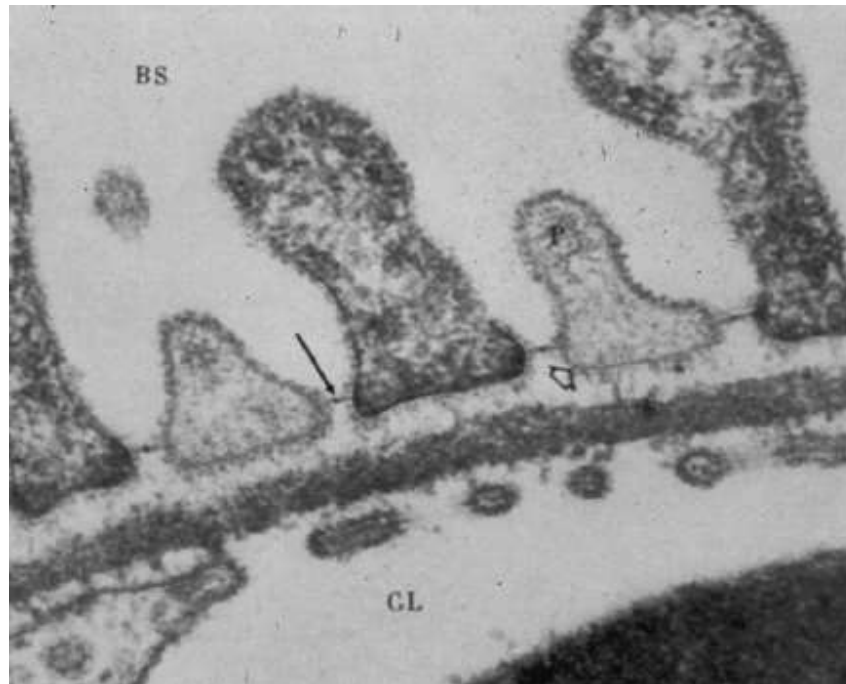
• Thrombose

- Décoagulation si thrombose cliniquement avérée, attention aux VVP
- HBPM: Enoxaparin 50 UI/kg par jour tant que l'enfant est hospitalisé
- Puis relais Aspirine à dose anti-agrégante (5 mg/kg/jour)

En pratique à Kinshasa:

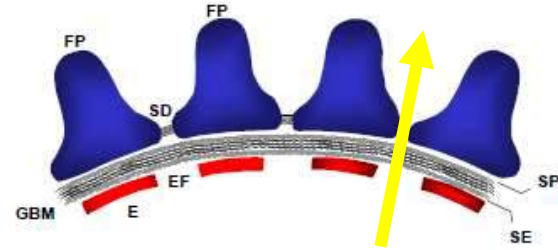
- ✓ Le rôle de la vaccination comme promoteur de rechute est discuté. Il semble cependant raisonnable de ne pas vacciner pendant une poussée ou juste après, pendant un traitement à forte dose de corticoïdes (> 1 mg/kg un jour sur deux) et sous immunosuppresseurs. Cependant la vaccination antitétanique doit être faite chaque fois que nécessaire.
- ✓ Lorsqu'une vaccination est jugée nécessaire, les vaccins tués peuvent être faits à distance d'une poussée ou pour les enfants qui restent longtemps sous corticoïdes, lorsque la dose de prednisone est faible (< 1 mg/kg un jour sur deux)
- ✓ **les vaccins vivants (BCG, ROR, fièvre jaune.....) sont contre-indiqués tant que l'enfant reçoit des corticoïdes et à fortiori des immunosuppresseurs.**

Evolution dans la compréhension de la physiopathologie: SN « génétiques »



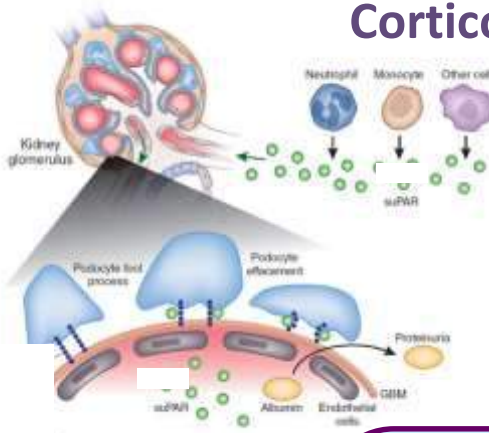
Différentes étiologies des syndromes néphrotiques

SN idiopathique

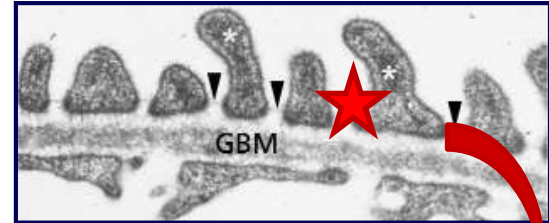


Corticosenible

Corticorésistant



Rémission complète avec immunosuppresseurs
Récidive après transplantation



Barrière de filtration glomérulaire

Shankland et al. Nature Med, 2011

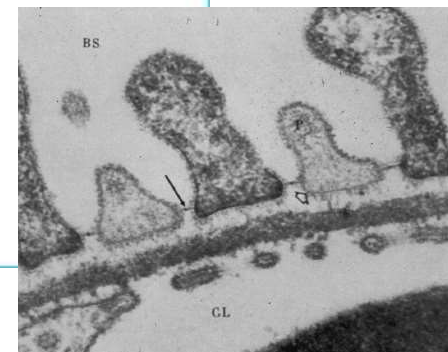
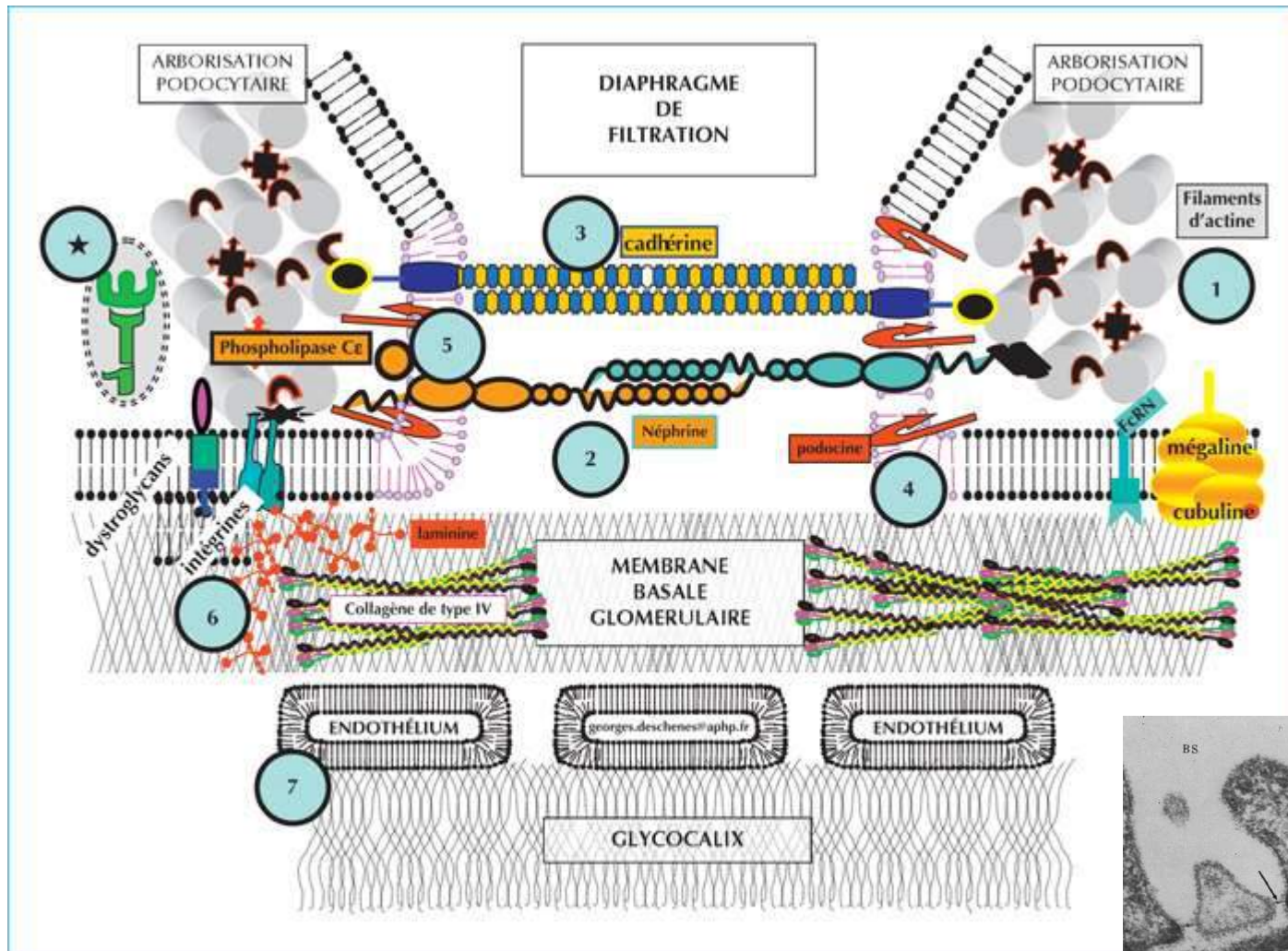
SN dysimmunitaire
↓
Facteur circulant de perméabilité glomérulaire

SN génétique
↓
anomalie de structure de la barrière de filtration glomérulaire

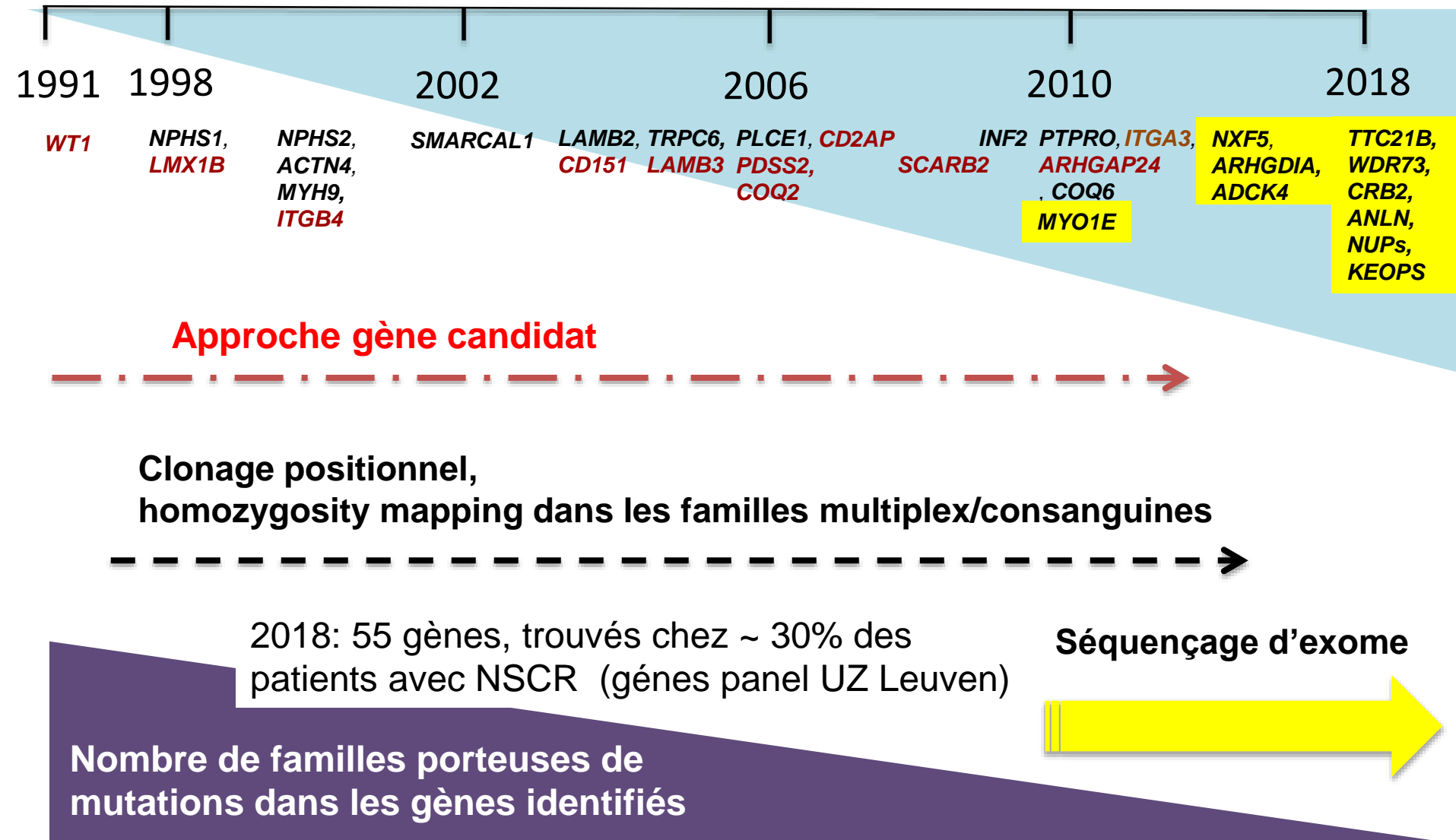
- ▶ SN congénital
- ▶ SN cortico-résistant
- ▶ HSF AD

Rémissions partielles possibles avec CsA/FK

La barrière glomérulaire et la biologie podocytaire: des systèmes complexes !



Large hétérogénéité génétique dans les SN/Pu avec HSF



Quel intérêt du diagnostic moléculaire ?

- **Faire le diagnostic de maladie héréditaire monogénique**
 - Mettre un nom précis sur la maladie
 - Initier un **traitement spécifique**
 - par exemple supplémentation par l'ubiquinone dans les déficits en CoQ10)
 - Protéines chaperones?
 - Thérapie génique?
 - Proposer un conseil génétique approprié
 - **Rassurer sur le risque de récurrence après transplantation**
 - Vérifier qu'un **donneur potentiel** n'est pas porteur de la mutation (pour les formes autosomiques dominantes)

Rôle d'APOL1 dans le syndrome néphrotique pédiatrique

Table 2. Frequency of *APOL1* Risk Alleles in SSNS and SRNS in African American Children

	High-Risk <i>APOL1</i> Genotype: G1/G1 or G1/G2 or G2/G2	Low-Risk <i>APOL1</i> Genotype: G1 or G2 or G0/G0	Fisher Exact <i>P</i>	OR (95% CI)
SSNS	11/65 (16.9%)	54/65 (83.1%)	0.5	1.27 (0.60-2.8)
SRNS	20/50 (40.0%)	30/50 (60.0%)	1.04×10^{-7}	4.17 (2.23-7.64)
Population controls ^a	751/5,453 (13.8%)	4,702/5,453 (86.2%)	—	—

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; rs, reference single-nucleotide polymorphism identification number; SRNS, steroid-resistant nephrotic syndrome; SSNS, steroid-sensitive nephrotic syndrome.

^aDerived from Zhang et al²⁰ and based on 5,543 African Americans from the BioMe biobank of the Institute of Personalized Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York.

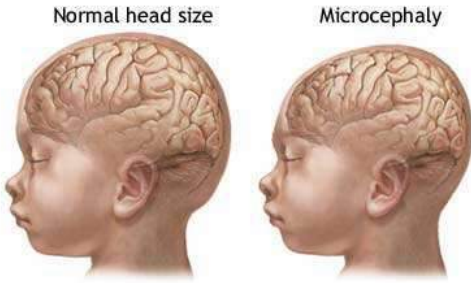
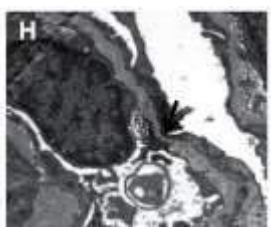
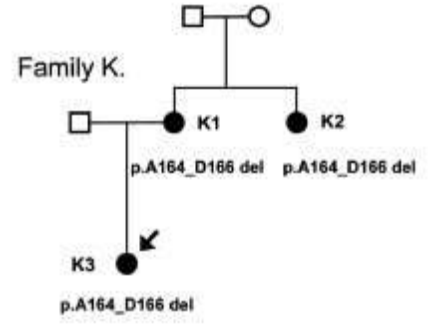
SN cortico-résistant de l'enfant

Bilan initial

Antécédents familiaux: faire BU aux parents +++

Consanguinité ?

Chercher les signes extra-rénaux +++



Alport Sd

Nail Patella

Galloway Mowatt



DDS and Frasier Sd

Papillo-renal

Schimke

Mitochondrial disease

CMT

Néphrologues : regardez les pieds, les pas, et les réflexes!

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

INF2 Mutations in Charcot-Marie-Tooth Disease with Glomerulopathy

Olivia Boyer, M.D., Ph.D., Fabien Nevo, M.Sc., Emmanuelle Plaisier, M.D., Ph.D., Benoit Funalot, M.D., Ph.D., Olivier Gribouval, M.Sc., Geneviève Benoit, M.D., Evelyne Huynh Cong, M.Sc., Christelle Arrondel, M.Sc., Marie-Josèphe Tête, M.D., Rodrick Montjean, Ph.D., Laurence Richard, M.Sc., Alexandre Karras, M.D., Claire Pouteil-Noble, M.D., Ph.D., Leila Balafrej, M.D., Alain Bonnardeaux, M.D., Ph.D., Guillaume Canaud, M.D., Christophe Charasse, M.D., Jacques Dantal, M.D., Ph.D., Georges Deschenes, M.D., Ph.D., Patrice Deteix, M.D., Odile Dubourg, M.D., Ph.D., Philippe Petiot, M.D., Dominique Pouthier, M.D., Eric Leguern, M.D., Ph.D., Anne Guiochon-Mantel, M.D., Ph.D., Isabelle Broutin, Ph.D., Marie-Claire Gubler, M.D., Sophie Saunier, Ph.D., Pierre Ronco, M.D., Ph.D., Jean-Michel Vallat, M.D., Miguel Angel Alonso, Ph.D., Corinne Antignac, M.D., Ph.D., and Géraldine Mollet, Ph.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Charcot-Marie-Tooth neuropathy has been reported to be associated with renal diseases, mostly focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). However, the common mechanisms underlying the neuropathy and FSGS remain unknown. Mutations in *INF2* were recently identified in patients with autosomal dominant FSGS. *INF2* encodes a formin protein that interacts with the Rho-GTPase CDC42 and myelin and lymphocyte protein (MAL) that are implicated in essential steps of myelination and myelin maintenance. We therefore hypothesized that *INF2* may be responsible for cases of Charcot-Marie-Tooth neuropathy associated with FSGS.

The authors' affiliations are listed in the appendix. Address reprint requests to Dr. Antignac at INSERM U983, 6e étage, Tour Lavoisier, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sévres, 75015 Paris, France, or at corinne.antignac@inserm.fr.

N Engl J Med 2011;365:2377-88.
Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society.



Et vice versa, neurologues, faites des BU !



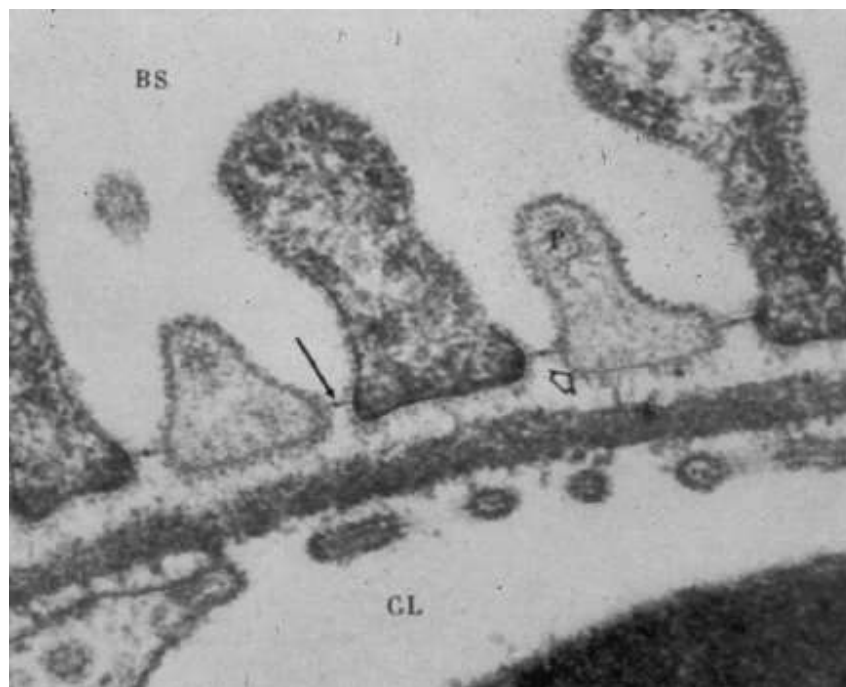


Campus Gasthuisberg Leuven

Questions?

elena.levtchenko@uzleuven.be

Evolution dans la prise en charge globale des syndromes néphrotiques congénitaux



SN congénitaux et infantiles: définitions

- **SN congénital (SNC)**

⇒ Apparition entre 0 et 3 mois

- **SN infantile (SNI)**

⇒ Apparition entre 3 mois et 1 an

- **Etiologies**

⇒ Génétiques

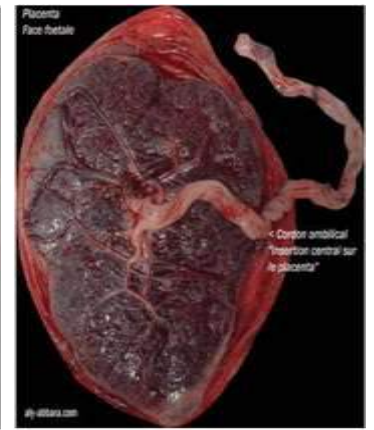
⇒ Néphrose idiopathique (> 4 mois)

⇒ Infectieuses: toxo, syphilis

⇒ Immunologiques: AC anti endopeptidase neutre, AC anti albumine bovine cationique



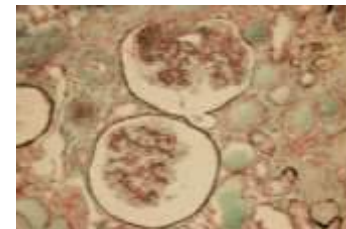
Gros reins hyperéchogènes



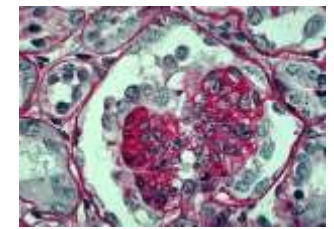
Large placenta



SN majeur

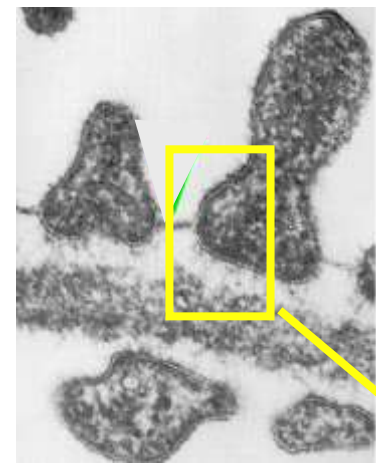


SN Finlandais

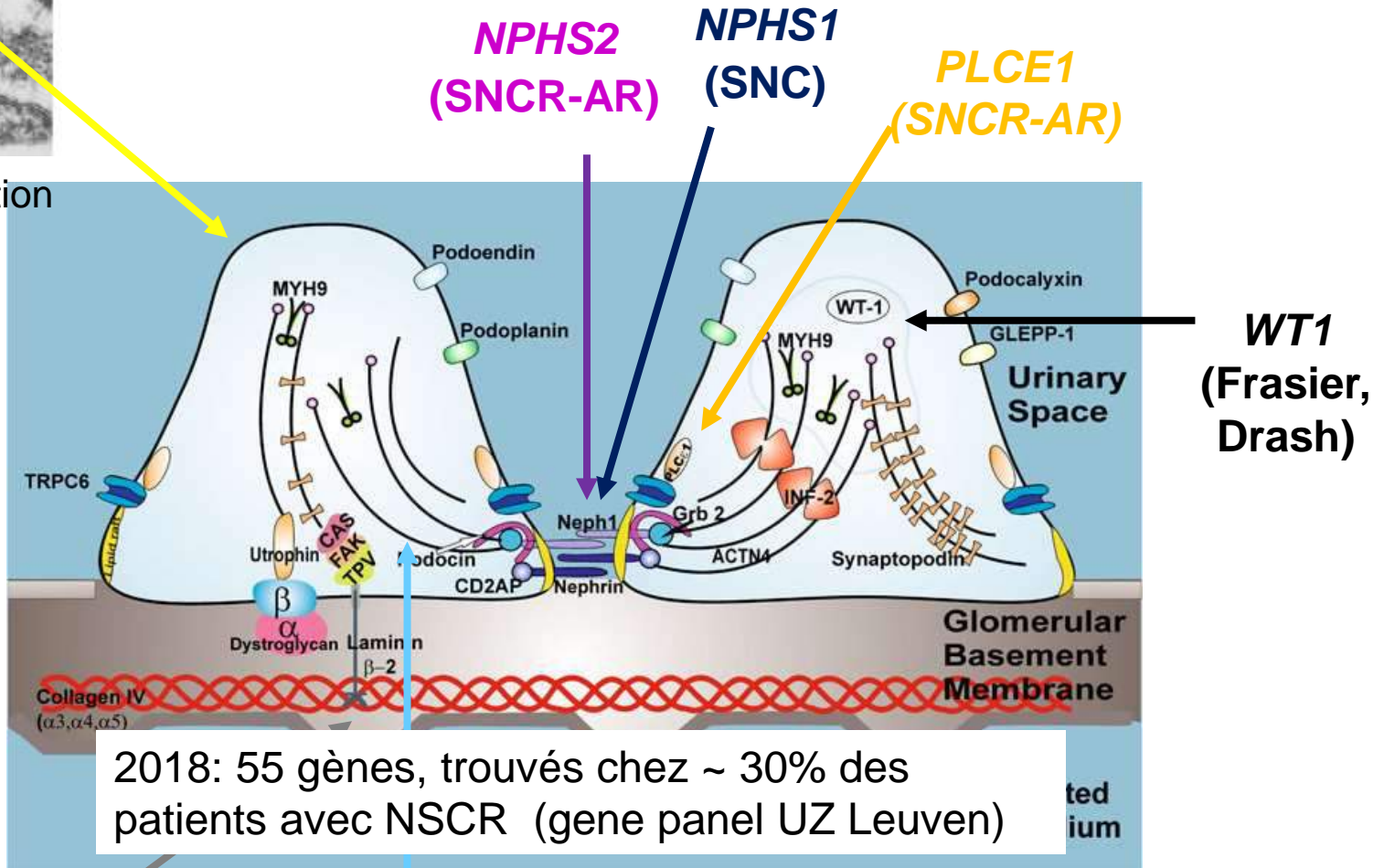


Sclérose mésangiale diffuse

Les syndromes néphrotiques héréditaires sont liés à des anomalies de structure de la barrière de filtration glomérulaire



Barrière de filtration glomérulaire



LAMB2
(Pierson)

ARHGDI3
(SMD)

D'après Gbadegesin et al. 2010

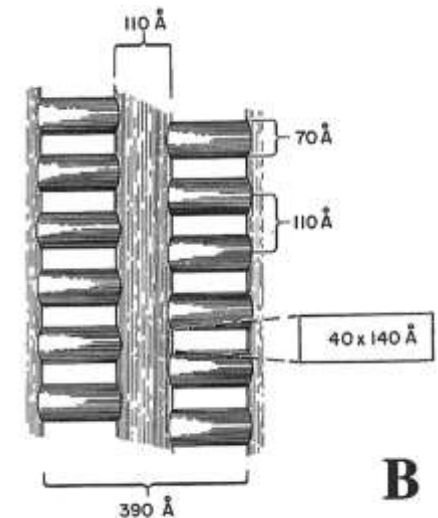
La prise en charge « conventionnelle » intensive

■ Syndrome néphrotique congénital finlandais

- 1 / 8000 en Finlande !
- Fin major et Fin minor
- NPHS1 = néphrine

■ Prise en charge proposée

- Perfusions d'albumine répétées
- Prévention et PEC complications
- Nutrition
- IEC / AINS: indométacine
- Néphrectomie bilatérale à 7 kg
- Mise en dialyse (péritonéale idéalement)
- Optimisation croissance et préparation à la greffe
- Transplantation rénale dès que possible (vaccinations, gabarit, etc)



La prise en charge 2018: vers un allègement ?

■ Etude française rétrospective multicentrique

- 55 enfants nés entre 2000 et 2014
- 0,5 pour 100 000 naissances

■ SNC génétiques ou idiopathiques

- NPHS1 (néphrine): 65%
- NPHS2 (podocine): 7%
- NPHS3 (PLCE1): 2%
- WT1 hétérozygote: 7%
- Pas de gène retrouvé: 16%

■ Résultats

- 39 patients IRT à un âge médian de 11 mois
- Survie rénale globale: 45 % à 2 ans !
- Analyse tenant compte caractère spontané ou non de l'IRT
- 13 décès
- Meilleure survie (globale et rénale des NPHS1)
- Probablement une discussion au cas par cas +++
- Résultats similaires étude européenne Epub

