

Néphrose et HSF

Quel traitement?

Hubert Nivet

CHU TOURS

Avec la participation involontaire de A Meyrier et P Niaudet

Syndrome néphrotique idiopathique (SNI)

« Néphrose » avec ou sans HSF

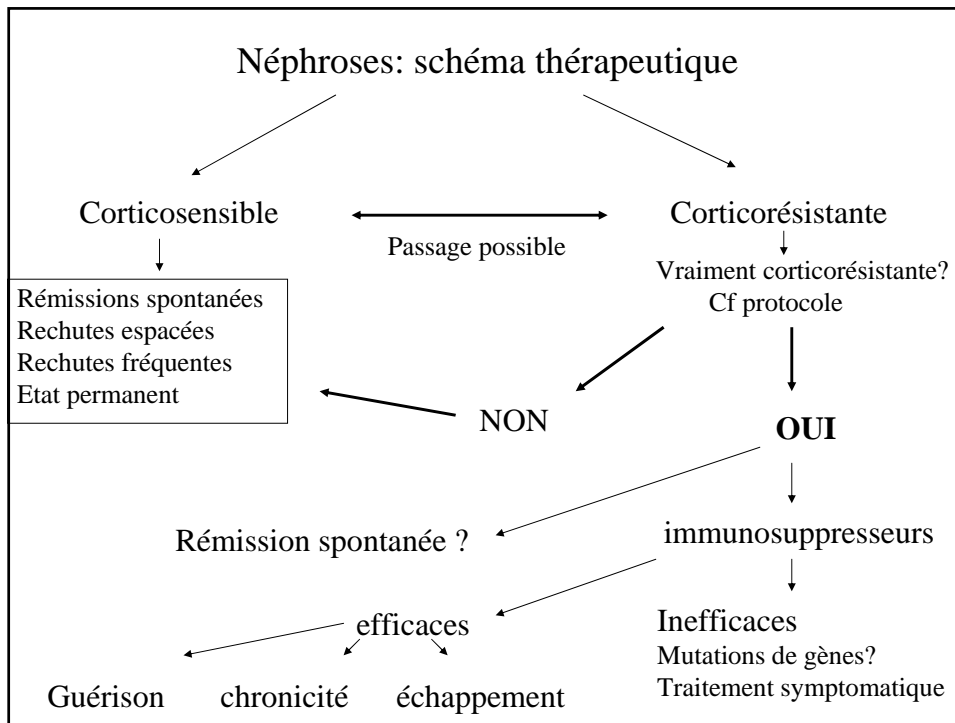
- Protéinurie
 - >40mg/Kg/j (enfant)
 - > 3g/j (adulte)
- Protidémie < 50 g/L
- Albuminémie < 30g/L
- Hypogammaglobulinémie
- Hyperlipidémie
- Hyperfiltration glomérulaire (créatininémie basse)

**Syndrome néphrotique idiopathique (SNI)
Indications de la biopsie rénale**

- **Enfants:**
 - Début du SNI avant l'âge de 1 an
 - Début du SNI après l'âge de 10 ans
 - Entre 1 et 10 ans en cas de
 - Corticorésistance
 - Surveillance de traitement par anticalcineurine
- **Adultes**
 - Tous les SNI
 - Surveillance de traitement par anticalcineurines

**Syndrome néphrotique idiopathique (SNI)
« Néphrose » :lésions anatomiques**

- **Me:** Fusion des pédicelles des podocytes
- **Mo:**
 - Lésions glomérulaires minimales (LGM)
 - Prolifération mésangiale
 - Hyalinose segmentaire et focale (FSGF)
- **Immunoflorescence**
 - Rien
 - ou IGM et C3



Corticosensibilité sur une population non sélectionnée

- **Enfants** **20/22** **90 %**
 - 1 sensible à chloraminophène
 - 1 sensible à ciclosporine
- **Adultes** **19/21** **90 %**
 - 1 contrôlé par IEC
 - 1 perdu de vue

*Casuistique CHU Tours nouveaux cas sur 10 ans
Département 37 année 1987 à 1996*



Nicolas
2 ans
Syndrome néphrotique
Première poussée
Quel traitement?

Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children

Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC

Date of most recent amendment: 20 November 2002

Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children

Durkan A, Hodson E, Willis N, Craig J

Date of most recent substantive amendment: 21 August 2001

Durkan A, Hodson E, Willis N, Craig J. (Cochrane Review).
In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.

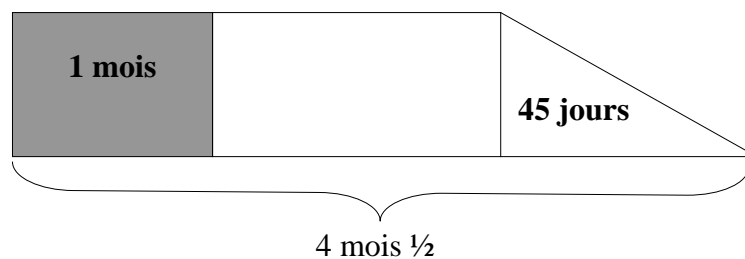
Traitement de la première poussée

- 80 à 90% seront répondeurs
- Durée: 2 mois moins efficace que plus de 3 mois pour :
 - une durée plus longue de rémission
 - (à 12-24 mois) : 66% vs 33%
- Deflazacort > prednisone .../...

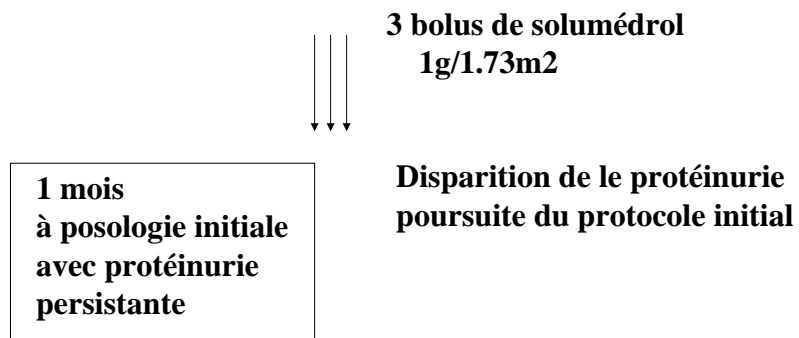
Corticoïdes: protocole initiale

Posologie initiale
enfant: 2 mg/kg/j
(petit enfant: 60mg/m²)
adolescent: 1.5 mg/kg/j
adulte: 1 mg/kg/j

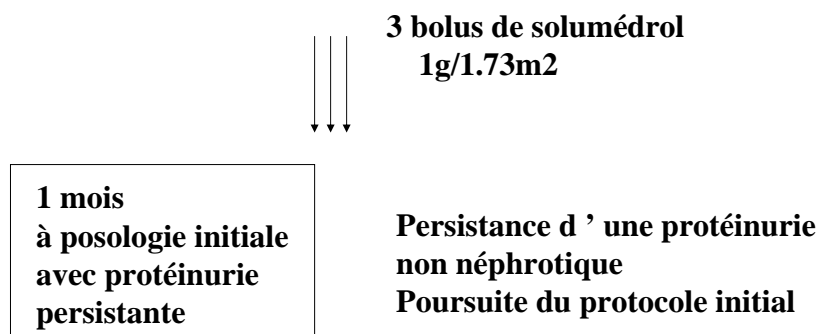
Dose alterne
= 1 jour/2



Cortico-sensibilité



Cortico-sensibilité partielle





Nicolas
2 ans et 6 mois rechute à distance
Quel traitement?

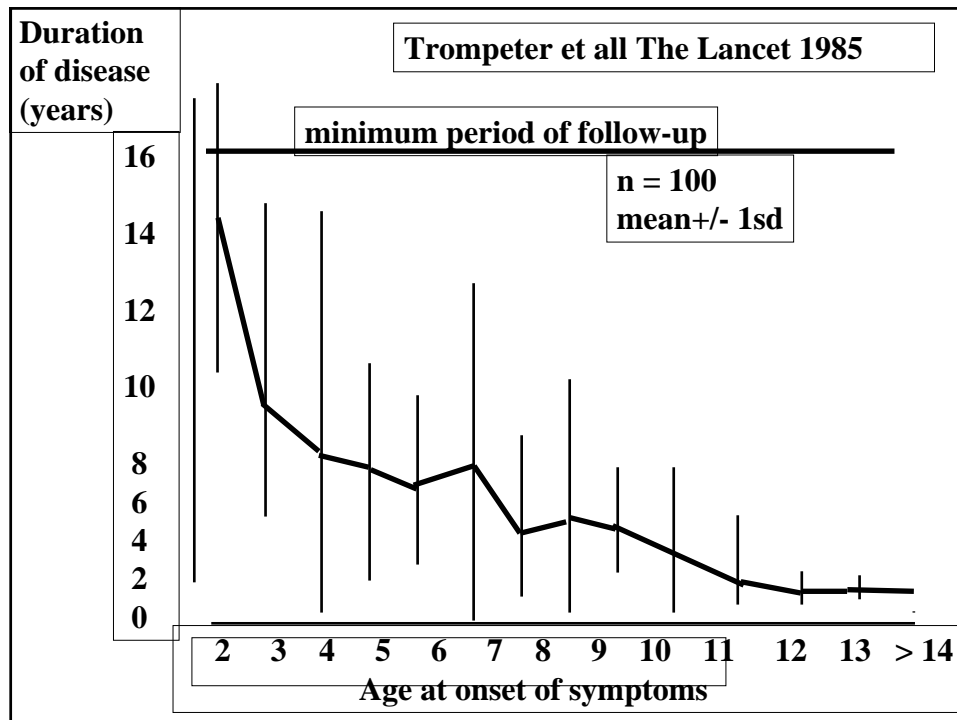
Protocole initial pas toujours adapté, possibilité de

- 2mg/Kg et 1 jour/2 dès que protéinurie=0
- 2mg/Kg 1 jour/2 d'emblée
- Éventuellement posologie inférieure
- Attention aux posologies croissantes....

Absence d'études pour la deuxième poussée!



Nicolas
2 ans et 6 mois
Devient un « rechuteur fréquent »....
80% de risque!
Quel traitement?



Traitement des formes corticodépendantes(1)

- Prednisone si dose tolérable sans effets secondaires:
 - Surveillance croissance
 - Peau , vergetures, aspect physique
 - Ostéoporose?
- Sinon....diminution ou sevrage de prednisone

Traitement , rechutes et corticoïdes

- Traitement alterne > traitement intermittent(APN 1981)
- Prise unique le matin= dose en 2 fois (Ekka 1997)
- Deflazacort > prednisone en efficacité avec moins d'effets secondaires (Broyer 1997)
- Bolus de méthylprednisolone à l'induction: sans intérêt sur rechutes à un an (Imbasciali 1985)
- Rechutes moins fréquentes si traitement quotidien pendant les infections respiratoires (Mattoo 2000)
- Rechutes moins fréquentes en cas de substitution par cortisol après arrêt de la prednisone (Leisti 1978)

Traitement des formes corticodépendantes(2) ajouter un autre médicament.

- 18 essais avec 828 enfants..
- Cyclophosphamide = chlorambucil pour réduire rechutes comparés à prednisone seule
- Cyclosporine:
 - Effet identique à cyclophosphamide et chlorambucil pour obtenir rémission
 - Mais effet non soutenu à l'arrêt
- Levamisole: plus efficace que prednisone seule mais effet non soutenu
- Mizoribine et azathioprine sans efficacité

The use of steroid-sparing agents in steroid-sensitive nephrotic syndrome AS Abeyagunawardena, MJ Dillon, L Rees, W van't Hoff, RS Trompeter *Pediatr Nephrol* 2003;18:919-924

863 enfants dont 509 à rechutes fréquentes (1980 à 2000)

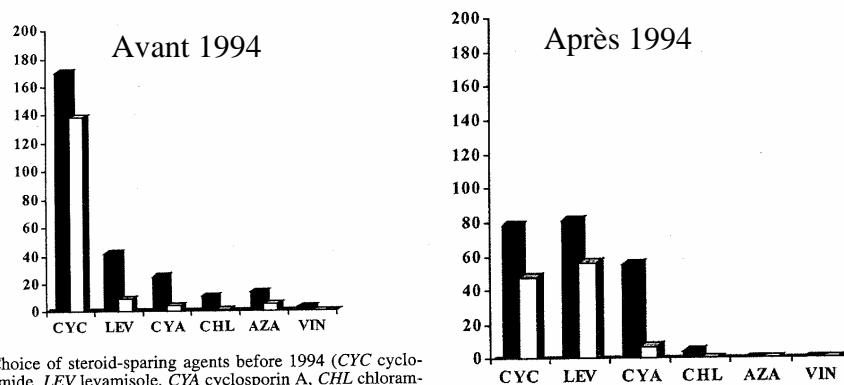


Fig. 1 Choice of steroid-sparing agents before 1994 (CYC cyclophosphamide, LEV levamisole, CYA cyclosporin A, CHL chlorambucil, AZA azathioprine, VIN vincristine, black bars total, white bars first option)

Choice of steroid-sparing agents after 1994

Place du lévamisole

- Un bon épargneur de corticoïdes
 - pour 30% des cas en première intention
 - 66% après cyclophosphamide
- 2.5mg/kg un jour/2ou 3mg/Kg 3 fois par semaine
- Surveillance NFS (neutropénie 4%)
- Rares manifestations allergiques(2%)
- durée maximum de traitement: 1 à 7 ans....
- Aucune indication dans les néphroses corticorésistantes

The use of steroid-sparing agents in steroid-sensitive nephrotic syndrome AS Abeyagunawardena, MJ Dillon, L Rees, W van't Hoff, RS Trompeter *Pediatr Nephrol* 2003;18:919-924

Cyclophosphamide

- 3 mg/Kg/J pendant 8 semaines
- Surveillance NFS
- Rémission: 53% à 1 an, 44% à 2 et 32% à 5 ans

Chlorambucil

- 0.2mg/Kg/J pendant 8 à 12 semaines
- Surveillance NFS
- Rémission : 50% de rémission à 1 an

Cyclosporine

- 3-8 mg/Kg/J voire plus....
- To: 50 à 200µg/l
- Surveillance créatininémie et Fg
- Biopsie rénale si :
 - traitement > 2 ans
 - Sus décalage de créatininémie
- Efficacité: 70% en 1ère ou 2ème intention

MMF (Mycophenolate mofetil)

- Syndrome néphrotique corticosensible
 - Baisserait fréquence des rechutes
 - Permettrait parfois sevrage de corticoïdes
 - Permettrait sevrage de la ciclosporine
- Syndrome néphrotique corticorésistant
 - Intérêt moins évident....

Attendre les essais en cours....??

Risque de rechutes à l'âge adulte

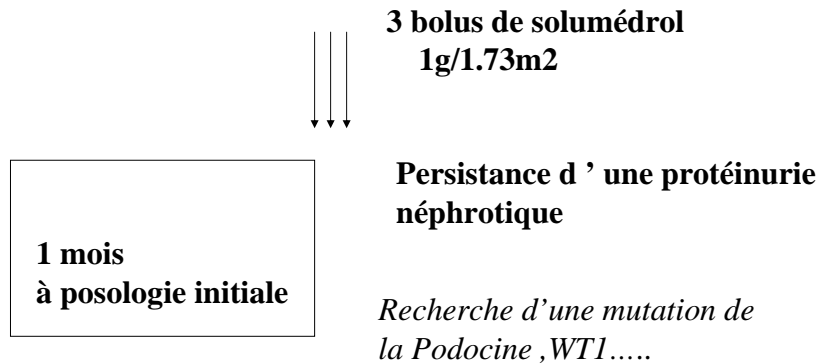
P Niaudet (SN Nancy octobre 2003)



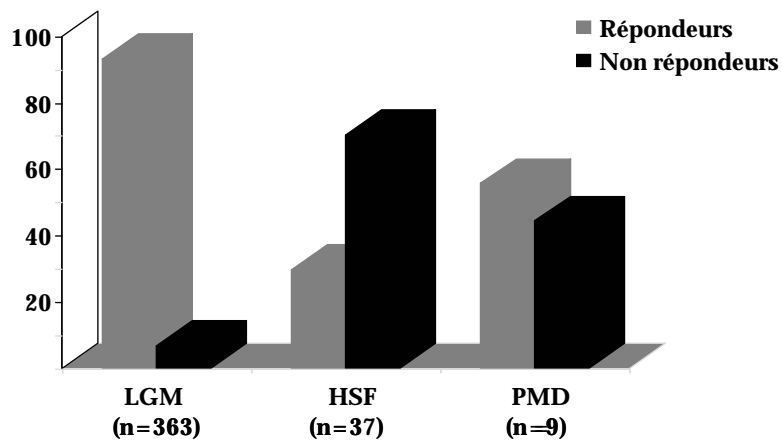
- 117 nés entre 1970 et 1975
- 42.2% rechutent à l'âge adulte
- Sexe et PN : ns
- Âge du début plus faible < 5 ans
- Nbre de rechutes avant 18 ans
- 43 adultes
 - 65% corticoïdes, IS 23%, ciclo 7%
 - Obésité 7% HTA 7% petite taille 16%

Am J Kidney DIS 2003 41:550-557

Cortico-résistance

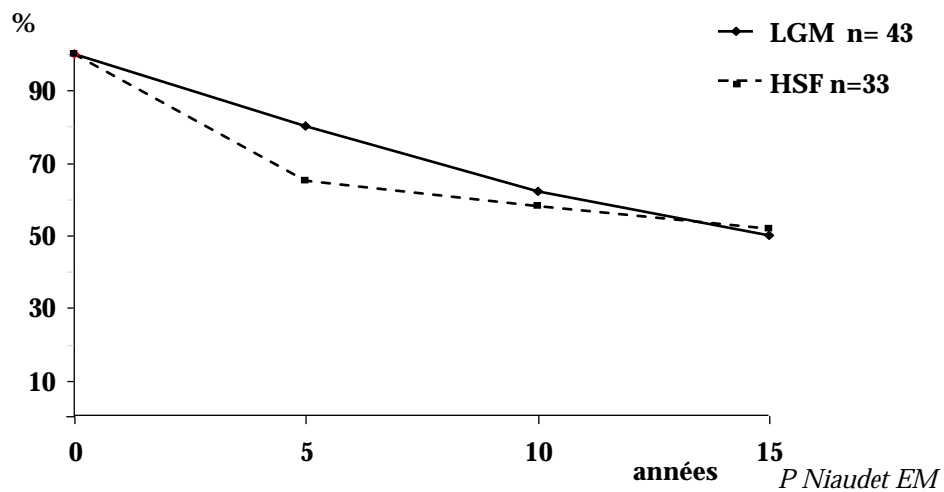


Réponse à la corticothérapie chez l'enfant en fonction de l'histologie



ISKDC, J Pediatr 1981; 98: 561

Néphrose corticorésistante et progression vers l'IRT



Cyclophosphamide does not benefit patients with fsgs a report of the ISKD

	Prednisone seule (n = 25)	Prednisone et cyclophosphamide (n = 35)
Rémission complète	28%	25%
Rémission partielle	28%	25%
Echec	43%	50%

Pediatr Nephrol 1996; 10: 590

Néphrose corticorésistante avec HSF : réponse aux agents alkylants

Auteurs	Année	Traitement	Nb de pts	% remission
Newman et al	1976	Az + Cyph	6	7
Gubler et al	1978	Chlor	23	4
ISKDC	1980	Cyph	23	39
Mongeau et al	1981	Cyph	11	27
Geary et al	1984	Cyph	29	14
Trompeter et al	1984	Cyph	43	23
Mendoca et al	1990	MP+Chlor	23	52

P Niaudet

Méthylprednisolone IV et agents alkylants dans les SNCR avec HSF

	n	%
Rémission complète	21/32	66
Protéinurie, sans IR	3/32	9
IR débutante	5/32	16
IRT	3/32	9

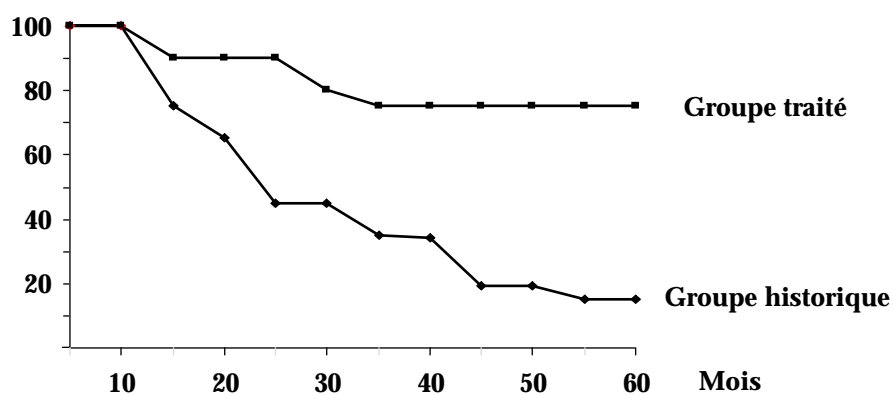
Tune et al, Clin Nephrol 1995; 43: 84

Réponse des SNCR à l'association CsA et prednisone en fonction de l'histologie

	Rémission complète	Rémission partielle	Echec	Total
LGM	21	2	22	45
HSF	6	2	12	20
Total	27	4	34	65

Niaudet, J Pediatr 1994; 125: 981

Cyclosporine : traitement prolongé et à fortes doses dans les SNCR avec HSF



Ingulli et al, JASN 1995 ; 5 : 1820

Cyclosporine : 3 essais contrôlés

- Comparée à pas de traitement ou placebo
 - RR de SN permanent: 0.64,95%,IC 0.47-0.88

*Habashy D, Hodson EM, Craig JC
Pediatr Nephrol 2003 18: 906-912*

Il manque bien des essais...

ciclo vs corticoïdes prolongés

ciclo vs methylprednisolone + cyclophosphamide

Syndrome néphrotique corticorésistant

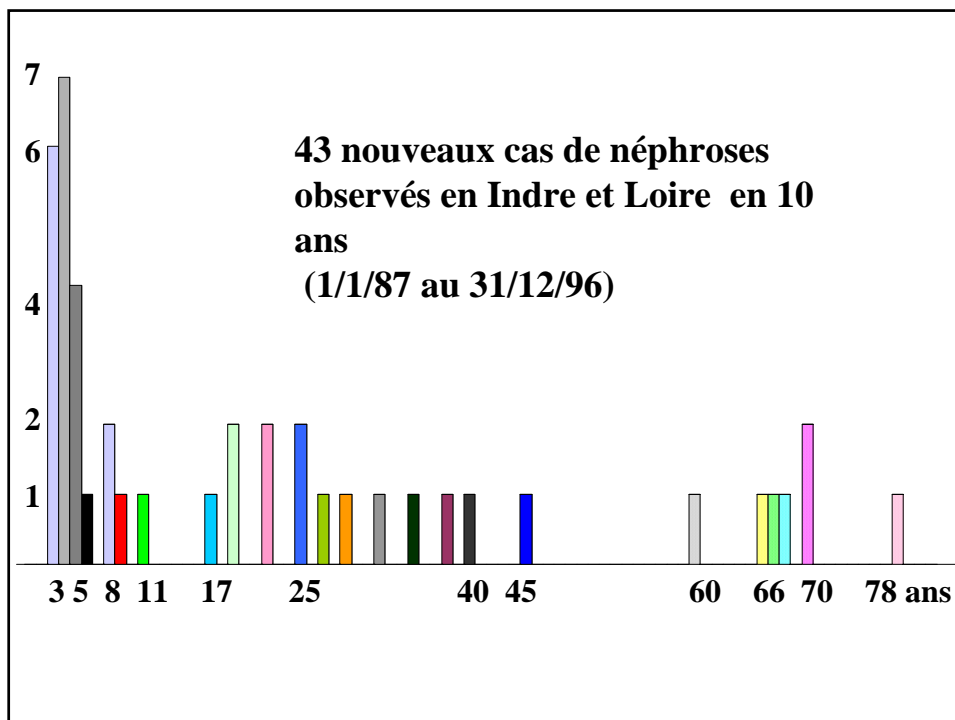
- Agents alkylants : pas ou peu efficaces
- Cyclosporine efficace (RC:29%,RP:22%) adultes
- Cyclosporine + stéroïdes plus efficace
(RC:24%,RP:24%) enfants

*P Niaudet for the french society of pediatric nephrology
J Pediatr 1994; 125:981-986*

*A Meyrier: a collaborative group of the société de néphrologie
AM J Nephrol 1989 9 (Suppl1)65-71*

Rechute de SN après transplantation :

- Des arguments de comparaison historique pour efficacité en post greffe de:
 - Ciclosporine IV
 - Plasmaphérèse+cyclophosphamide



Les formes de l'adulte (1)

- On parle de LGM car PBR systématique...
- 8% de rémissions spontanées
- 85% de corticosensibilité
 - 61% avant 8 semaines
 - 24% après 8 semaines
- 20% avec rechutes multiples
- Les plus jeunes rechutent plus que les plus âgés

Nakayama M et al Am J Kidney Dis,2002;39:503-12

Meyrier A Nephrol Dial Transplant 2003;18 Suppl 6:79-86

Les formes de l'adulte (2)

- Formes corticorésistantes: rémissions
 - Cyclosporine seule: 20%
 - Cyclo + stéroïdes :30%
 - Attendre 6 mois parfois
 - Surveillance fonction rénale +++
 - PBR à 1 ou 2 ans
 - Tacrolimus: idem mais données éparses
 - MMF: pas de données issues d'essais contrôlés
 - Rapamycine : Prudence!

Meyrier A Nephrol Dial Transplant 2003;18 Suppl 6:79-86

« The nephrotic syndrome in elderly patients is as common as in younger adults, but is often misdiagnosed as « heart failure » by primary physicians because of its rarity, especially if the jugular venous blood pressure is increased.. »

JS Cameron

Semin Nephrol 1996 16(4):319-329

Syndrome néphrotique et 3ème âge

- 20% des SN après GEM et amylose
- lésions associées de glomérulosclérose
- Hématurie micro ou macroscopique souvent associée
- Corticosensibles et rechutes rares
- IRA fréquente
- Traitement : jusqu'à 16 semaines...
 - 0.5 mg/Kg/j +/- bolus
- Cyclophosphamide possible: 2mg/kg
- Cyclosporine: pas de données

Nephrotic syndrome in elderly

JS Cameron

Seminars in Nephrology 16,1996:319-329

Grossesse et néphrose

- **La grossesse est possible**
- **Début en rémission... si possible**
- **Si 1ère poussée pendant une grossesse**
 - biopsie rénale
 - corticoïdes de 1ère intention
 - ciclosporine possible
 - anticoagulation efficace
- **Le bébé d'une maman néphrotique peut être protéinurique**

HSF secondaires...

sans syndrome néphrotique

- Hyperfiltration par réduction néphronique
- Virus: HIV,SV40,HCV, Parvovirus B19...
- Toxique: *héroïne, pamidronate*
- Personnes âgées
- Néphroangiosclérose et HTA (sujets noirs++)
- Obésité morbide
- Cardiopathie cyanogène
- Anomalies podocytaires héréditaires
 - Nephrine,Podocine, α actinine 4, CD2AP,TRPC6....
- Cytopathies mitochondriales

A Meyrier, NDT, 2005

HSF secondaires...

sans syndrome néphrotique: Traitement

- Pas d'indications de corticoïdes et immunosuppresseurs.....

- Contrôle HTA +++
- IEC
- ARA2
- IEC + ARA2

syndrome néphrotique cortico-résistant
autres traitements

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- Association IEC-AINS
- Statines
- Epuration lipidique ?

Les « nouveaux traitements » Hors AMM « sans preuve » mais....

- Mycophénolate mofetil (MMF)
 - SN corticodépendants
 - Diminue les rechutes
 - Épargne de corticoïdes
 - Équivalent ciclosporine sans néphrotoxicité
 - Pas ou peu de place en traitement d'attaque
 - Comparaison aux agents alkylant: bientôt PHRC en cours
 - SN corticorésistant
 - Pas ou trop peu efficace

Les « nouveaux traitements »

- Tacrolimus
 - Identique à ciclosporine avec des exceptions
 - Sans hirsutisme..
- Sirolimus
 - Résultats éparses contradictoires
 - Toxicité podocytaire reconnue: prudence!

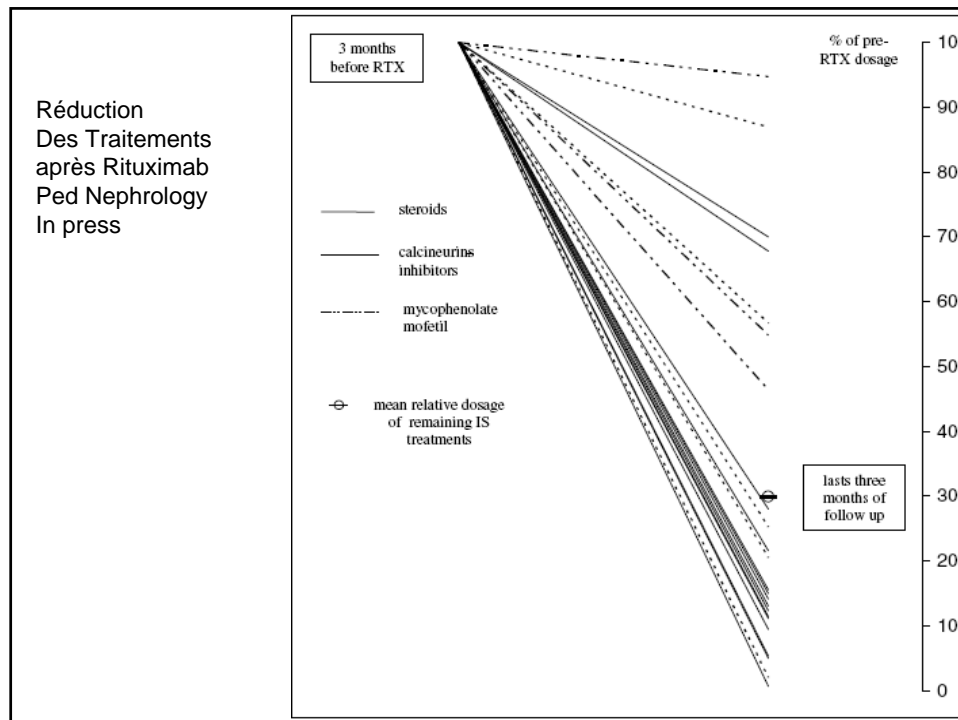
Les « nouveaux traitements »

- Rituximab (anti CD20)
- Étude préliminaire
 - Patients corticosensibles en échec thérapeutique
 - 375mg/m² X 2 à 4
 - 22 patients de 6 à 22 ans
 - 7 protéinuriques:3 rémissions
 - 15 non protéinuriques: efficacité 100%
 - Rechute seulement si réapparition des CD19

Rituximab treatment for severe steroid - or cyclosporine - dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases.

V. Guignonis^{*1}, A. Dalocchio^{*1}, V. Baudouin², M. Dehennault³, C. Hachon-Le Camus⁴, M. Afanetti⁵, J Groothoff⁶, B. Llanas⁷, P. Niaudet⁸, H. Nivel⁹, N Raynaud¹⁰, S. Taque¹¹, P. Ronco¹², F. Bouissou⁴.

Pediatric nephrology in press



Quoi de neuf dans les traitements adjuvants?

- Prévention des thromboses
- Prévention des infections
- Traitement des oedèmes
- Traitement de l'hyperlipidémie
- Régime désodé ou restreint en protides
- Repos pas repos....
- Corticoïdes et ostéoporose

Prévention des thromboses (1)

- Absence d' « evidenced based medicine »
 - Mobilisation et éviter ponctions et cathéters
 - Patients à haut risque si
 - Albumine < 20 g/l
 - Fibrinogène > 6g/l
 - Antithrombine III < 70%
 - D-Dimères > 1000 mg/ml
- Héparine, HBPM
ou anti-vitamine K

Prévention des thromboses (2)

- Attitude pratique:
 - Antiagrégant plaquettaire si protéinurie > 0
 - Héparine puis AVK si
 - thrombose
 - ou risque +++ (albuminémie < 20g/L)
 - Actilyse^o si thrombose extensive

Prévention des infection

cf: déficit sévère en IgG

- Pénicilline systématique: pas d'études
- IVIG: résultats contradictoires
 - 13.6% d'épisodes infectieux vs 46.9%
- Vaccination contre le pneumocoque
 - Pneumo 23 après 2 ans (23 valences) 1inj + rappel 5 ans
 - Prevenar après 2 ans (7 valences): 1 inj +rappel 1mois

Traitement des oedèmes

- Albumineprudence!
 - uniquement en cas d'anurie
 - Risque d'OAP
- Furosémide en continu ou divisé
- Amiloride^o

*G Deschênes et al
J Am Soc Nephrol 2001;12:598-601*

Traitement de l'hyperlipidémie

- Intérêt pour efficacité de la cyclosporine
- Justifié dans les formes chroniques cortico-résistantes
- Succès d'aphérèses (quelques cas rapportés..)
- Seule drogue utile:inhibiteur de HMG réductase
- Diminution de fibrose interstitielle et dépôts rénaux de lipides[°]
Pas d'AMM en pédiatrie...

°Gheit OA et al,Nephron 2002;91:612-619)

Le régime

- Restreint en sodium
 - Pendant les poussées
 - Quant la prednisone est > 0.5 mg/kg/j
 - HTA associée
- Les Protides
 - Pas d'enrichissement ni excès
 - Restriction diminue la protéinurie mais risque de dénutrition

Repos et syndrome néphrotique

- Peu ou pas d'arguments
- Éviter les exercices violents
- À la maison sans alitement strict ou activité normale.....
- Activité normale dès la rémission

Corticoïdes et ostéoporose

- Supplément vitamino- calcique
- Surveillance de l'ostéoporose par ostéodensitométrie
- Traitement par diphosphonates en cas de besoin?