

# PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU SYNDROME NEPHROTIQUE CORTICODEPENDANT DE L'ENFANT

## THERAPEUTIC MANAGEMENT OF STEROID-DEPENDENT NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN

B.MAALEJ<sup>1,2,\*</sup>, M.WELI<sup>1,2</sup>, F. CHARFI<sup>1,2</sup>, Y. ABDELKAFI<sup>1,2</sup>, M. HSAIRI<sup>1,2</sup>,  
L. GARGOURI<sup>1,2</sup> ET A. MAHFOUDH<sup>1,2</sup>

1 : Service de Pédiatrie Urgence et réanimation pédiatrique. CHU Hédi Chaker, Sfax-Tunisie

2: Faculté de Médecine de Sfax, Université de Sfax -Tunisie

\*e-mail de l'auteur correspondant : mm\_bayen@yahoo.fr

### Résumé

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente de l'enfant. La corticothérapie représente la pierre angulaire de sa prise en charge. Elle permet l'obtention d'une rémission dans 90% des cas. Cependant, la majorité des enfants rechutent. A chaque poussée, ces patients sont exposés aux complications aiguës (thromboemboliques et infectieuses) et chroniques du SNI puisque la protéinurie persistante entrainerait à long terme des lésions interstitielles. Ils sont également exposés aux risques de toxicité de la corticothérapie au long cours. Ainsi, des traitements d'épargne cortisonique doivent être utilisés en cas de SN corticodépendant de l'enfant. Plusieurs molécules sont disponibles, mais il n'existe actuellement pas de consensus international. De plus aucune alternative thérapeutique ne garantit une guérison définitive pour tous les malades.

**Mots clés :** Syndrome néphrotique corticodépendant ; Corticothérapie ; Enfant.

### Abstract

Nephrotic syndrome is the most common glomerular disease in childhood. Steroids are the first-line therapy in its management. It allows a remission in 90% of cases. However, the majority of children relapse. So, they are exposed to acute complications (such as thromboembolic and infectious). Also, chronic proteinuria is responsible for renal damage with interstitial lesions. In the other hand, patients are exposed to the risks of toxicity of long-term corticosteroid therapy. Therefore, steroid-sparing agents may be indicated in the case of steroid-dependency or frequent relapses. However, no consensus exists regarding the different treatment options.

**Key words:** Steroid-dependent nephrotic syndrome; Corticotherapy; Children

### ملخص

المتلازمة الكلوية مجهولة السبب هي اعتلال الكلية الكبيبي الأكثر شيوعاً لدى الطفل. يعتبر العلاج القشري حجر الزاوية في إدارة علاجها. وهو يسمح بالنجاح في 90 ٪ من الحالات. ومع ذلك، فإن غالبية الأطفال يتعرضون للانتكاسة. في كل تطور للمرض، يتعرض هؤلاء المرضى لمضاعفات حادة (الانصمام الخثاري والأمراض السارية) و مزمنة للمتلازمة الكلوية لأن وجود بروتين دائم في البول يتسبب في حصول آفات خلالية على المدى الطويل. كما أنهم يتعرضون لمخاطر سمية ناجمة عن العلاج القشري طويل الأجل. وبالتالي يجب استخدام معاملات تجنبيه في حالة وجود هذه المتلازمة لدى الطفل. تتوفر العديد من الجزيئات للعلاج ولكن لا يوجد إجماع دولي حتى يومنا هذا. بالإضافة إلى ذلك، لا يوجد بديل علاجي يضمن علاج نهائي لجميع المرضى.

**الكلمات المفاتيح:** المتلازمة الكلوية القشرية التابعة; العلاج القشري ; الطفل.

## A. INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) de l'enfant ou la néphrose lipéidique est la plus fréquente des néphropathies glomérulaires de l'enfant. Il est défini par un ensemble d'éléments biologiques :

- ❖ Une protéinurie supérieure à 50mg/Kg/24heures (ou une protéinurie/créatinurie supérieure à 3 en g/g ou supérieure à 0,33g/mmol).
- ❖ Une hypoprotidémie inférieure à 60g/l.
- ❖ Une hypoalbuminémie inférieure à 30g/l [1,2].

C'est une maladie universelle qui touche toutes les races et tous les continents. Son incidence annuelle est entre 2 et 3,7 pour 100 000 enfants alors que sa prévalence est de 16 cas / 100 000 enfants âgés de moins de 16 ans [1-3].

Le SN est dit primitif ou idiopathique (SNI) lorsqu'il ne s'intègre pas dans le cadre d'une maladie générale et n'est pas secondaire à une cause évidente.

Le syndrome néphrotique peut se compliquer d'infections bactériennes, d'hypovolémie avec collapsus et insuffisance rénale, de thromboses veineuses ou artérielles et de malnutrition. [2]

Le traitement de la première poussée repose sur la corticothérapie sous forme de prednisone (Cortancyl ®) à la dose de 60\_mg/m<sup>2</sup>/j (sans dépasser 60\_mg/j) pendant 4 semaines. Si le syndrome néphrotique persiste à l'issue de ces 4 semaines de traitement, 3 perfusions de méthylprednisolone (Solumédrol ®) à la dose de 1g/1,73m<sup>2</sup> 1J/2 sont réalisées. [1,2]

La corticorésistance est rare (10%) mais de pronostic réservé vu le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Elle est définie par l'absence de rémission à la fin du traitement oral initial et 8 jours après les perfusions de méthylprednisolone. [1]

La corticosensibilité est la plus fréquente (90% des néphroses idiopathiques), de bon pronostic rénal et elle est définie par la rémission complète avec la disparition de la protéinurie à l'issue des 4 semaines de traitement oral ou après les perfusions de méthylprednisolone. Elle se définit par une protéinurie < 3 à 5 mg/kg/24h (ou protéinurie/créatinurie < 0,2 en g/g ou < 0,02 en g/mmol) et une albuminémie > 30 g/l [1].

En cas de corticosensibilité, la corticothérapie est poursuivie sur le mode discontinu et diminuée progressivement : 60mg/m<sup>2</sup> un jour sur deux en une seule prise le matin pendant 2 mois puis la dose est

diminuée par palier de 15mg/m<sup>2</sup>1J/2 tous les 15 jours. Dans ce cas, la durée totale du traitement de la première poussée est donc de 4 mois et demi [1,2].

Environ 30% des enfants présentent uniquement une poussée et sont ensuite définitivement guéris [2].

Cependant, 60 à 70 % des enfants présentent des rechutes. Une rechute est définie par une protéinurie s'accompagnant d'un syndrome néphrotique clinique (œdèmes, prise de poids...) et/ou biologique (voir ci dessus la définition du syndrome néphrotique) ou par la persistance d'une protéinurie isolée (protéinurie/créatinurie >1 en g/g ou > 0,11 en g/mmol) plus de 3 semaines. [1]

On distingue 2 types de rechutes :

- La rechute précoce survenant lors de la décroissance de la corticothérapie ou moins de 3 mois après la fin de celle-ci définissant le syndrome néphrotique corticodépendant (SNCD) (60% des cas).

- La rechute tardive survenant plus de 3 mois après l'arrêt du traitement. Il s'agit alors du syndrome néphrotique à rechutes espacées (10% des cas).

Un SNCD à rechutes fréquentes est défini par la survenue de plus de deux rechutes en 6 mois ou 4 ou plus en 12 mois à n'importe quel moment de la maladie [4,5].

Ces patients corticodépendants posent souvent des problèmes thérapeutiques.

## B. LES FACTEURS PREDICTIFS D'UN SNCD

Plusieurs études avaient pour objectifs de déterminer les facteurs qui permettaient de prédire une corticodépendance dès la première poussée et donc une évolution prolongée de la maladie. Il est important de pouvoir identifier ces patients qui sont potentiellement corticodépendant afin d'adapter précocement leurs traitements.

Les principaux facteurs déterminés sont le jeune âge des patients, la durée du traitement pour obtenir une négativation de la protéinurie lors de la première poussée [3,6].

Selon Bérard et al [1], la dose cumulée de prednisone reçue lors de la première poussée (3990 mg/m<sup>2</sup> selon la recommandation du protocole de la Société Française de néphrologie pédiatrique) permet de maintenir 30 % des patients en rémission prolongée de 2 ans après le traitement et de limiter significativement le nombre de malades

corticodépendants par rapport à des doses inférieures.

De même, dans une étude récente, Golay et al [7] ont montré qu'une première rechute significativement plus précoce (4 mois versus 7 mois;  $p < 0,001$ ), l'utilisation de bolus de corticoïdes, la dose cumulée de corticoïdes et le nombre de rechutes étaient significativement liés au fait de recevoir un traitement immunosuppresseur ultérieurement.

### C. LES DIFFERENTES ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES DU SNCD DE L'ENFANT

Dans cette partie, nous présentons une revue de la littérature des différents traitements disponibles, de leurs indications et de leurs effets indésirables, tout en comparant leurs efficacités.

#### 1. La corticothérapie prolongée :

En cas de corticodépendance, la société Française de pédiatrie recommande de reprendre un traitement par la prednisone orale à raison de : 60 mg/m<sup>2</sup>/jour jusqu'à 6 à 8 jours après la négativation de la protéinurie ; puis une dégression est entamée en suivant le schéma suivant :

- 60 mg/m<sup>2</sup> 1 jour sur 2 pendant 4 semaines;
- 45 mg/m<sup>2</sup> 1 jour sur 2 pendant 4 semaines;
- 30 mg/m<sup>2</sup> 1 jour sur 2 pendant 4 semaines;
- 15 mg/m<sup>2</sup> 1 jour sur 2 pendant 4 semaines.

La corticothérapie alternée est ensuite poursuivie à cette dernière dose pendant 12 à 18 mois sans rechute, avant de tenter une diminution puis un arrêt des corticoïdes [1].

Cependant, lorsque le malade a déjà fait une ou plusieurs rechutes, et que la dose seuil avant la rechute est déjà connue, il est possible de procéder à une dégression plus rapide toutes les deux semaines jusqu'à atteindre une dose supérieure au seuil [1, 4].

Dans la même situation, les KDIGO (Kidney Disease Improval Global Outcomes) recommandent un traitement par la prednisone orale : 60 mg/ m<sup>2</sup>/jour ou 2 mg/kg/jour jusqu'à 3 jours après la négativation de la protéinurie, puis 40 mg/m<sup>2</sup> ou 1,5 mg/kg 1 jour sur 2 pendant au moins 4 semaines puis à la dose alternée minimale nécessaire pour maintenir la rémission pour une durée minimale totale de 3 à 4 mois [8]. Ils recommandent en plus un passage d'une dose

minimale alternée un jour sur deux à une même dose quotidienne durant une semaine en cas d'infection des voies respiratoires hautes permettant alors d'éviter les rechutes [8].

La bonne observance thérapeutique est un élément important à vérifier à chaque consultation et surtout en cas de rechutes fréquentes et ce avant de juger de l'inefficacité de la corticothérapie prolongée seule. Dans ce cas, on peut avoir recours (hors AMM) à des injections mensuelles par voie intramusculaire d'un glucocorticoïde: Le Triamcinolone acétonide (Kenacort retard) permettant alors d'espacer les prises et de garantir l'observance [9].

La corticothérapie, quelle que soit sa voie d'administration, doit être associée aux traitements adjuvants. Au cours d'une corticothérapie à forte dose (supérieure à 30 mg/m<sup>2</sup> par jour), le régime doit être désodé strict; normoprotidique ; et pauvre en sucres d'absorption rapide [1].

D'autre part, les apports en eau sont à adapter en fonction de l'état clinique (œdèmes, prise de poids) de la diurèse et de la natrémie ; alors que l'apport de potassium n'est pas nécessaire le plus souvent. La supplémentation en calcium et en vitamine D est systématique mais il y a un risque d'hypercalciurie qui doit donc être surveillée [1].

Concernant les effets indésirables des corticoïdes, ils sont représentés par: le syndrome cushingoïde ( vergetures pourpres, acné, surcharge pondérale et obésité), les troubles de l'humeur et la modification du comportement, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète, l'ostéoporose, la toxicité gastrique, la cataracte, le glaucome, l'ostéonécrose aseptique de la tête du fémur et l'hypertension intracrânienne. Le retard de croissance s'observe principalement avec des doses supérieures à 0,5 mg/kg/jour et le passage à une corticothérapie à dose alternée pourrait diminuer le retard statural et éviter les autres complications [10].

L'objectif du néphrologue pédiatre est donc de maintenir une rémission prolongée et de prévenir les complications cortico-induites et ce en visant une dose minimale efficace et en limitant la durée d'exposition. Parfois la dégression de la corticothérapie n'est possible qu'en s'aidant des traitements d'épargne cortisonique.

#### 2. Les thérapeutiques d'épargne cortisonique :

En cas de rechutes fréquentes ou de forte corticodépendance, des traitements

immunosuppresseurs ou non doivent être utilisés qui sont : Le Lévamisol qui est un antihelminthique, le Cyclophosphamide qui est un agent alkylant, le Mycophénolate Mofétil (MMF), la Ciclosporine ou le Tacrolimus qui sont des inhibiteurs de la calcineurine, et le plus récent : le Rituximab qui est un anticorps monoclonal anti CD20.

### 2.1 Le Lévamisol : (Elmisol®)

A côté des thérapeutiques immunosuppressives, certaines molécules immunomodulatrices ont été proposées, représentées principalement par le Lévamisol.

Il s'agit d'un produit antiparasitaire antihelminthique doté d'une action immunostimulante qui reste mal comprise. Il agit, probablement en potentialisant une réponse immune de type Th1 via un récepteur nicotinique de type 2 présent à la surface des lymphocytes B et T [11]. Il a été utilisé comme un antihelminthique depuis 1960 et dans le traitement du SNCD depuis 1980 [12]. Ce médicament a une durée d'action prolongée probablement par l'intermédiaire de ses métabolites [10].

La non disponibilité du Lévamisol dans beaucoup de pays surtout ceux en voie de développement fait que les études sont rares et souvent de faible effectif.

Une récente méta-analyse regroupant 6 études, dont 3 contrôlées et randomisées, a conclu qu'il y avait moins de rechutes sous Lévamisol administré pendant 4, 6 ou 12 mois que sous placebo, sous corticoïdes seuls, ou sous les 2 associés ou en l'absence de traitement. Il persistait un bénéfice du Lévamisol sur le taux de rechute à 6 et 12 mois quand il était arrêté depuis 3 à 6 mois, par rapport aux corticoïdes seuls. Cependant, l'hétérogénéité des études et leurs faibles effectifs font que ces résultats même encourageants ne sont pas très soutenus [13].

La société Française de pédiatrie recommande le Lévamisol après la troisième poussée ou lorsque le niveau de la corticodépendance dépasse  $15 \text{ mg/m}^2$ , à la dose de  $2,5 \text{ mg/kg}$  un jour sur deux en une prise (comprimés à 50 mg avec possibilité de reconditionnement). Au bout de deux mois, il doit permettre la dégression progressive de la corticothérapie. Si ce but n'est pas atteint au bout de 6 mois, le traitement est arrêté. En l'absence de rechute, la durée du traitement est de 24 mois voire plus. Ce médicament peut être associé à d'autres thérapeutiques [1, 4].

Les KDIGO recommandent l'administration du Lévamisol en tant qu'agent d'épargne cortisonique à la même dose pendant au moins 12 mois car la plupart des enfants rechutent lorsque le Lévamisol est arrêté plus précocement [8].

Concernant ses effets indésirables, le Lévamisol est généralement bien toléré. Il convient de surveiller la numération formule sanguine de façon mensuelle et à chaque épisode infectieux en raison du risque de neutropénie qui est réversible après l'arrêt du traitement [1, 4].

D'autres effets secondaires plus rares peuvent être observés à type de thrombopénie, de réactions cutanées et de cytolysé hépatique [14]. Des complications neurologiques ont été également rapportées comme des convulsions ou une ataxie [15]. L'exposition prolongée au Lévamisol (1-5 ans) peut entraîner rarement une vascularite cutanée ou disséminée des petits vaisseaux avec présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). L'évolution est favorable après l'arrêt du traitement [16].

### 2.2 Le Cyclophosphamide : Endoxan®

C'est un agent alkylant qui agit en se fixant sur les bases guanines de l'ADN empêchant la division cellulaire, en particulier des lymphocytes [10]. Il a été utilisé depuis longtemps mais il n'est plus d'utilisation actuelle courante à cause de sa toxicité potentielle en le comparant à d'autres nouvelles molécules de meilleure tolérance [4].

Plusieurs études ont montré que le Cyclophosphamide associé à la prednisone permettait de diminuer le risque relatif de rechute de 56 % par rapport à la prednisone seule [8]. D'autres études ont rapporté que le Cyclophosphamide peut entraîner une rémission prolongée [1, 17].

En revanche, son efficacité dépend de plusieurs facteurs. La durée du traitement peut influencer la réponse puisque dans une étude allemande 67% des patients étaient en rémission à 2 ans après une cure de 12 semaines contre seulement 30% après une cure de 8 semaines [18]. En plus, il a été démontré que la réponse au Cyclophosphamide est également liée à la réponse à la corticothérapie puisque 75 % des enfants ayant des rechutes espacées survenant après l'arrêt de la corticothérapie restent en rémission prolongée après l'adjonction du Cyclophosphamide contre seulement 30 % des enfants corticodépendants avec des rechutes fréquentes [2]. Azib et al [19] ont rapporté que le Cyclophosphamide garde toujours une place

comme traitement de seconde ligne dans la prise en charge du SNCD de l'enfant et que son efficacité maximale est observée chez les malades âgés de plus que 7 ans et demi.

La société française de pédiatrie recommande d'utiliser le Cyclophosphamide à la dose de 2 à 2,5 mg/kg par jour en une prise matinale pendant 10 à 12 semaines (dose cumulée inférieure à 180 mg/kg). Pour arrondir à un nombre entier de comprimés de 50 mg, il est plutôt conseillé de diminuer la dose journalière et d'allonger la durée de traitement pour atteindre la dose totale [1, 2]. Des résultats favorables ont été également rapportés avec les perfusions mensuelles de Cyclophosphamide [20].

D'autre part, les KDIGO recommandent son utilisation à la même dose et pendant la même durée en insistant que la cure ne doit être débutée que lorsque le malade a achevé sa rémission. Une cure unique est recommandée à cause de sa toxicité [8].

En effet, le principal effet indésirable des traitements alkylants est la gonadotoxicité qui est dose-dépendante et peut conduire à une infertilité au-delà des doses recommandées. Elle semble être plus importante chez le garçon que chez la fille. De plus, une toxicité médullaire peut être observée, elle nécessite des contrôles hématologiques réguliers afin de guetter une baisse des globules blancs en dessous de  $3\ 000/\text{mm}^3$ , justifiant alors l'arrêt du traitement en attendant la remontée du chiffre leucocytaire. Ce traitement doit également être interrompu en cas d'infection intercurrente ou d'une thrombopénie inférieure à  $100\ 000$  éléments/ $\text{mm}^3$ . L'alopécie et l'hémorragie vésicale secondaires au Cyclophosphamide sont rarement observées avec les doses utilisées [1, 2].

Enfin, il convient de rappeler que des rémissions du SNCD peuvent être obtenues par un autre agent alkylant qui est le Chlorambucil (Chloraminophène\*) utilisé à la dose de 0,2 mg/kg par jour pendant 40 jours avec une dose cumulée inférieure à 8 mg/kg [1].

### 2.3 Le Mycophénolate Mofétil : (Cellcept®)

Le MMF a été utilisé dans la transplantation d'organe depuis 1996 et dans le traitement du SNCD depuis le début des années 2000. Il est commercialisé sous le nom de Cellcept® (Mycophénolate Mofétil). D'autres molécules dérivées de la même famille, comme le Mycophénolate Sodique (Myfortic®) sont

commercialisées et également utilisées dans les mêmes indications [21, 22].

Il était classiquement proposé après l'échec du Cyclophosphamide avant de devenir de plus en plus indiqué de première intention. La principale vertu qui a fait du MMF une alternative thérapeutique intéressante est sa bonne tolérance et surtout l'absence de néphrotoxicité [22].

Sur le plan pharmacologique, le MMF est rapidement et complètement absorbé après une prise orale, puis hydrolysé et transformé en une prodrogue : l'acide mycophénolique (AMP). Ce dernier est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) qui est l'enzyme limitante de la synthèse de novo des nucléosides guanosine, eux-mêmes nécessaires à la synthèse de l'ADN et de l'ARN. L'AMP inhibe 5 fois plus l'isoforme II de l'IMPDH qui est exprimée par les lymphocytes, que l'isoforme I qui est exprimée par la plupart des autres cellules, d'où son effet principalement immunosuppresseur [10]. Ainsi, il inhibe la prolifération des lymphocytes T et B et la production d'anticorps. En outre, il a une action non immune en inhibant la prolifération des cellules non immunitaires, telles que les cellules musculaires lisses, les cellules mésangiales et les fibroblastes, ce qui conduit à prévenir les dommages rénaux non immuns [23,24]. L'absence d'effet rémanent du MMF pourrait être due à l'absence d'effet apoptotique [25].

Chez les enfants atteints de SN, la clairance du MMF dépend du poids, de la surface corporelle et surtout du taux d'albumine ce qui fait qu'en cas de rechute, l'AMP lié à l'albumine peut être éliminé dans les urines entraînant une diminution de son efficacité [10].

En 2003, Bagga et al [26] étaient les premiers à rapporter dans une étude rétrospective colligeant 19 malades atteints d'un SNCD et traités par MMF, une diminution de la fréquence des rechutes et une épargne cortisonique sous traitement.

Et depuis plusieurs études ont soutenu l'efficacité du MMF dans la prise en charge du SNCD [27,28]. En effet, Dehoux et al [29] ont indiqué que par rapport à la dernière année avant le début du MMF, il y avait 67% de réduction du taux de rechute chez des enfants atteints de SNCD.

Dans une étude prospective, Baudouin et al [30] ont rapporté que la probabilité de rechute au cours des six premiers mois de traitement par MMF n'était que de 17,6% (IC 95% 5,4-35,0). De plus, Fujinaga et al [31] ont rapporté que la thérapie par MMF induisait une épargne stéroïdienne et/ou de la ciclosporine significative et une réduction des taux

de rechutes chez les enfants atteint d'un SN Ciclo-dépendant.

Néanmoins, l'absence de l'effet rémanent du MMF et l'absence d'influence sur le profil évolutif de la maladie ont été rapportés par beaucoup d'autres études [25,29]. Ainsi, Dehoux et al [29] ont suggéré que le MMF est un traitement utile du SNCD en attendant soit la guérison définitive et spontanée de la maladie, soit le moment opportun pour l'introduction d'autres médicaments avec un effet résiduel comme le Cyclophosphamide ou le Rituximab. Alors que Banerjee et al [32] ont préféré l'utiliser comme un agent d'épargne cortisonique de troisième ligne après le Lévoamisole et le Cyclophosphamide. L'absence d'effet à long terme peut entraîner une MMF dépendance qui remplace une corticodépendance [22].

Il existe une variabilité interindividuelle de l'efficacité du MMF, pouvant nécessiter un monitoring du médicament avec établissement d'une courbe a fin de rechercher la posologie adéquate pour chaque patient [4].

Ainsi, l'absence d'effet bénéfique du MMF peut être attribuée à la variabilité interindividuelle de la concentration d'AMP. Gellermann et al [33] ont rapporté que les patients ayant une expérience d'exposition à l'AMP plus faible présentaient significativement plus de rechutes que ceux ayant une exposition plus élevée à l'AMP. Ils ont ajouté qu'une forte exposition à l'AMP ( $AUC > 50 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) pourrait avoir une efficacité thérapeutique similaire à celle de la Ciclosporine. De plus, Tong et al [34] ont rapporté qu'à 6 mois de suivi, les enfants ayant une forte concentration d'AMP ( $AMP-AUC \geq 30 \mu\text{g.h} / \text{mL}$ ) avaient tendance à consommer moins de stéroïdes et avaient des taux de rémission plus élevés que les patients à faible concentration ( $< 30 \mu\text{g.h} / \text{mL}$ ) sans augmentation significative des événements indésirables. Ainsi, l'ajustement de la dose de MMF pourrait améliorer l'efficacité de cet agent immunosuppresseur.

La société Française et les KDIGO recommandent l'utilisation du Mycophénolate Mofétil comme un agent d'épargne cortisonique. Il se prescrit en deux prises quotidiennes espacées idéalement de 12 heures, débuté à la dose de  $600 \text{mg}/\text{m}^2/\text{j}$  avec une augmentation progressive à  $1,2 \text{g}/\text{m}^2/\text{j}$  [4,8]. Puis la corticothérapie est diminuée progressivement voire arrêtée [4]. Aucune de ces sociétés savantes n'a précisé la durée de traitement. Une durée minimale de 1 an a été préconisée par le KDIGO [8]. Tant que le MMF est bien toléré, on ne l'arrête pas avant 2 ans [22].

En Tunisie, le MMF est commercialisé sous forme de gélules à 250 mg, de comprimés à 500 mg. Une suspension à 200 mg/ml mieux adaptée à l'enfant existe en France [21].

Le MMF peut présenter quelques effets indésirables représentés essentiellement par les troubles digestifs bénins comme la diarrhée et les vomissements qui disparaissent à la diminution ou au fractionnement des doses.

Il existe également un risque hématologique et la numération formule sanguine devrait être surveillée à 1 semaine, 1 mois, puis tous les 3 mois. De même pour le bilan hépatique [4].

Les parents doivent être informés d'une susceptibilité aux infections et du un risque théorique de lymphoprolifération. La charge virale de l'Epstein Barr Virus (EBV) est surveillée tous les 6 mois et la survenue d'une fièvre fait rechercher une infection à cytomégalovirus ou à EBV. Enfin des conseils de photo protection devaient être proposés au malade [21].

#### 2.4 Les inhibiteurs de la calcineurine : (INC)

Deux molécules de la famille des inhibiteurs de la calcineurine ont prouvées leur efficacité dans le traitement du SNCD de l'enfant et qui sont représentées par la Ciclosporine (Néoral®) et le Tacrolimus (Prograf®).

Les premières utilisations de la Ciclosporine dataient des années 1980 et de dix ans plus tard pour le Tacrolimus [10].

Au cours de la néphrose idiopathique, les INC ont une action immunosuppressive en inhibant la synthèse d'interleukines notamment l'IL-2 par les cellules T helper et en diminuant l'expression de ses récepteurs à la surface des lymphocytes T cytotoxiques. Cette interleukine est indispensable à l'auto-activation des lymphocytes T et à leur différenciation. Etant donné que la coopération lymphocytes T-lymphocytes B est indispensable à l'activation des lymphocytes B, ces derniers sont également inhibés de même que la production d'anticorps [10].

En plus, les INC sont connus avoir des effets directs sur les podocytes en stabilisant le cytosquelette, et en assurant une survie et une maturation cellulaire ce qui permet une protection cellulaire et une réduction de la protéinurie [35,36]. Par ailleurs, la ciclosporine possède des effets hémodynamiques néfastes sur la vascularisation rénale en diminuant le débit de perfusion rénale et en augmentant les résistances vasculaires par une vasoconstriction de l'artériole afférente [10].

La Cochrane a comparé par des méta-analyses l'efficacité de la Ciclosporine par rapport aux agents alkylants et a démontré l'absence de différence significative dans le risque de rechute entre la Ciclosporine administrée pendant 12 mois et le Cyclophosphamide administré pendant huit semaines et ce à la fin du traitement par la Ciclosporine. De même, il n'y avait pas de différence significative dans le risque de rechute entre la Ciclosporine administrée pendant 24 semaines et le Chlorambucil administré pendant six semaines à la fin du traitement par la Ciclosporine [13].

D'autre part, plusieurs études ont comparé le MMF à la Ciclosporine. Dorresteijn et al [37] ont démontré dans une étude multicentrique et randomisée colligeant 24 patients qui ont reçus soit le MMF soit la Ciclosporine, que sept des 12 patients du groupe MMF et 11 des 12 patients du groupe CsA restaient en rémission complète pendant toute la période d'étude. Le taux de rechute dans le groupe MMF était de 0,83 / an contre 0,08 / an dans le groupe Ciclosporine A ( $p = 0,08$ ). Ils ont conclu que par rapport à CsA, le MMF était mieux toléré; cependant, sa prescription était associée à un risque de rechute plus élevé.

Gellermann et al [38] ont rapporté dans une étude randomisée, multicentrique, comparant l'efficacité et l'innocuité d'un an de traitement avec du MMF ou avec de la CsA chez 60 patients atteints d'un syndrome néphrotique corticodépendant avec des rechutes fréquentes, qu'aucours du traitement par la Ciclosporine, aucune rechute n'a été observée chez 84% des enfants mais neuf enfants ont présenté 13 rechutes. Alors qu'aucours du traitement par MMF, aucune rechute n'a été observée chez 64% des enfants, mais 21 enfants ont présenté 44 rechutes. Ces données ont suggéré que la Ciclosporine était plus efficace que le MMF pour prévenir les rechutes. En plus, le temps passé sans rechute était significativement plus long avec CsA qu'avec MMF pendant la première année ( $p = 0,05$ ), mais pas pendant la deuxième année ( $p = 0,36$ ). Les patients qui avaient une faible exposition à l'acide mycophénolique ( $AUC < 50 \text{ mg / h / ml}$ ) ont fait 1,4 rechute par an contre 0,27 rechute par an chez ceux avec une forte exposition ( $AUC > 50 \text{ mg/h / ml}$ ,  $p = 0,05$ ). Enfin, la clairance de la cystatine, le débit de filtration glomérulaire estimé et le taux d'hémoglobine ont augmenté significativement avec le MMF comparativement à la CsA. Ces résultats indiquaient que le MMF était inférieur à la CsA dans la prévention des rechutes chez les patients atteints d'un SNCD avec des rechutes

fréquentes, mais peut être considéré comme une alternative thérapeutique moins néphrotoxique.

Il est certain que la CsA est un traitement efficace dans la prise en charge du SNCD, en revanche cette corticodépendance est souvent remplacée par une ciclodépendance puisque la majorité des malades rechutent à l'arrêt du traitement. C'est ce qui a été démontré par Ishikura et al [39] dans une étude prospective où le taux de survie sans rechute après l'arrêt de la CsA prescrite pendant deux ans, n'était que de 15,3%. Le taux de rechute était plus important chez les malades qui ont déjà rechuté sous CsA. De plus, le suivi plus prolongé des ces malades, pendant une durée moyenne de 10,3 ans du début du traitement par la Ciclosporine, a montré que seulement 21,7% des malades étaient en rémission (absence de rechutes pendant au moins 2 ans) et que 50% des patients continuaient à avoir des rechutes fréquentes [40].

Puisque la majorité des malades rechutent à l'arrêt du traitement par la CsA, le clinicien se trouve obligé de poursuivre la prescription pendant plus de 2 ans mais ceci au prix d'un risque de néphrotoxicité et d'autres effets indésirables. Hamasaki et al [41] ont étudié rétrospectivement les dossiers des malades atteints d'un SNCD et qui ont été traité par la CsA pendant une durée supérieure à 3 ans. La dose prescrite a été ajustée pour maintenir une ciclosporinémie à 80-100 ng / ml pendant les 6 premiers mois, à 60-80 ng / ml pendant 18 mois, puis à environ 50-60 ng / ml par la suite. Les auteurs ont démontré qu'une prescription prolongée par la CsA est utile pour la prise en charge du SNCD de l'enfant, à condition que sa dose soit contrôlée et que des biopsies rénales soient régulièrement pratiquées. L'intervalle de réalisation de la ponction biopsie rénale varie de 2 à 5 ans selon les études [41-43].

Les autres effets indésirables des INC sont l'élévation de la créatinémie et l'HTA, retrouvées chez 13 et 10% des malades respectivement, les dyslipidémies, la neurotoxicité, l'hypertrichose, l'hyperplasie gingivale pour la ciclosporine et l'alopécie et le diabète pour le Tacrolimus [10,13]. La surveillance comprend le suivi régulier de la pression artérielle, de la fonction hépatique, de l'hémogramme, de la fonction rénale, de la kaliémie et du taux résiduel ou du taux à 2 h après administration [10].

En fin, Wang et al [44], ont évalué, à partir d'une étude prospective colligeant 40 patients atteints de SNCD, l'efficacité et la sécurité de la CsA et du Tacrolimus dans le maintien d'une rémission. Ils ont démontré qu'il n'y avait aucune différence

significative ni dans l'induction d'une rémission à court terme ni dans la fréquence des rechutes durant les deux premières années ni dans la fréquence des effets indésirables notamment la néphrotoxicité ou l'hirsutisme. Ainsi, pour ces auteurs, le Tacrolimus n'a pas démontré d'efficacité supérieure par rapport à la CsA.

La dose recommandée de la CsA est de 150mg/m<sup>2</sup>/j en deux prises. Des taux résiduels de 140 à 200 µg/L peuvent être proposés en début de traitement puis une décroissance progressive pour essayer de garder le patient en rémission avec des résiduels inférieurs à 100 µg/L. Une surveillance du T2 peut aussi être réalisée. La durée du traitement est jusqu'à 2 ans pour la société Française [4] et de 1 an au minimum pour le KDIGO [8].

Concernant le Tac, il est prescrit à la dose initiale de 0,2 mg/kg/jour en deux prises matin et soir à heures régulières et en dehors des repas. Le KDIGO recommande une dose plus basse de 0.1mg/Kg/j en deux prises [8]. Du fait d'une grande variabilité interindividuelle, la dose sera à adapter en fonction des dosages sanguins avec un taux résiduel de 6 à 10 µg/L au début du traitement puis entre 3 et 6 µg/l à la phase d'entretien [4].

## 2.5 Le Rituximab : (Mabthera)

Le rituximab (RTX) est un anticorps chimérique monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 qui est quasi exclusivement exprimé à la surface des lymphocytes B à tous les stades de maturation sauf sur les plasmocytes [10]. L'administration de ce traitement induit donc une lymphopénie plus ou moins associée à une hypogammaglobulinémie puisque ce sont les plasmocytes qui produisent les immunoglobulines et qui ne sont pas détruits par le RTX [45].

Ses premières indications étaient les affections hématologiques associées à une prolifération des lymphocytes B puis les maladies auto-immunes [45]. Son efficacité dans le SN a été découverte fortuitement chez un patient présentant également un purpura thrombopénique idiopathique et un autre qui avait un lymphome EBV induit en plus du SN. Chez ces malades, outre l'efficacité attendue pour les indications habituelles, on a remarqué une modification du cours évolutif du SN suite aux injections du RTX [46].

Depuis ces premières descriptions, plusieurs études ont vu le jour rapportant l'effet bénéfique du RTX dans la prise en charge du SNI de l'enfant.

Sa place dans l'escalade thérapeutique reste encore mal définie. Il est le plus souvent utilisé dans les

SNI cortico-sensibles ou corticodépendants, qui rechutent malgré l'association de traitements d'épargne cortisonique ou en cas d'effets indésirables graves ou d'impossibilité de sevrage de ces traitements [8].

Guignonis et al [47], ont rapporté dans une étude ayant comporté 22 patients corticodépendants ou corticorésistants mais ciclosensibles, que le RTX a permis d'arrêter au moins un traitement immunosuppresseur chez 85 % des patients. Ruggenti et al [48], ont également démontré l'efficacité du RTX dans la prévention des rechutes et dans la réduction du besoin d'immunosuppresseur dans le syndrome néphrotique corticodépendant ou à rechutes fréquentes, et à stopper le déficit de croissance associé à la maladie.

Malgré son efficacité, le risque de rechute du SN après la réémergence des lymphocytes B est important pouvant atteindre 94% des malades selon une récente étude multicentrique, contrôlée et randomisée [49].

Pour remédier à cette insuffisance, certains auteurs ont démontré l'efficacité de la prescription de CsA ou de MMF dans le maintien d'une rémission prolongée après une dose unique de RTX [50]. D'autres auteurs ont proposé de multiplier les cures de RTX (plusieurs cycles dont chacun comporte 4 doses hebdomadaires de 375mg/ m<sup>2</sup>) sans pour autant augmenter le risque des effets indésirables [51].

Enfin, il faut noter qu'il est possible d'observer des rechutes même au cours de la période de déplétion des lymphocytes B [52].

Concernant ses effets indésirables, le RTX provoque des réactions cytokiniques transitoires et réversibles à type de fièvre, vomissements, diarrhées, éruption cutanée et bronchospasme [10]. Il favorise les infections telles que le zona, les infections pulmonaires, les abcès à Staphylocoque doré, et les pneumocystoses [47]. Un cas de myocardite virale nécessitant une transplantation cardiaque et un cas de fibrose pulmonaire mortelle ont été également rapportés [53].

En cas d'allergie ou d'intolérance au RTX, la prescription de Ofatumumab, un anticorps humain ayant une forte affinité anti CD20, peut être utile [54, 55]. La comparaison de l'efficacité de ces deux molécules est en cours d'étude [56].

La dose la plus utilisée du RTX est de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, mais le nombre de doses et leur fréquence ne sont pas définis de manière consensuelle [4]. La surveillance hématologique et du risque infectieux au moins 6 mois après



la perfusion est nécessaire. Une substitution en immunoglobulines peut être nécessaire en cas d'hypogammaglobulinémie secondaire [10].

## 2.6 Autres thérapeutiques :

### 2.6.1 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine 2 (ARA2) :

Les IEC et les ARA2 sont utilisés dans le but de diminuer le débit de filtration glomérulaire et donc le débit de la protéinurie en cas d'échec des autres traitements spécifiques. Le mécanisme d'action passe par une réduction de la pression dans les capillaires glomérulaires suite à une dilatation de l'artériole efférente entraînant une modification de la perméabilité glomérulaire avec une augmentation de la sélectivité membranaire et une baisse de la protéinurie [36].

L'association IEC et des ARA II bloque l'effet de l'antagoniste 2 en diminuant sa synthèse et a un effet également bénéfique sur la réduction de la protéinurie [57].

Pour les IEC, on peut utiliser : Enalapril à la dose de 0.1 à 0.5 mg/Kg/j ou Lopril à la dose de 0.5 à 3 mg/Kg/j. Pour les ARA 2 (Losartan, Irbesartan), ils n'ont pas l'AMM pour l'enfant avant 06 ans.

### 2.6.2 Les échanges plasmatiques et l'immuno-adsorption :

La récurrence du SN après transplantation rénale a fait évoquer l'hypothèse d'un facteur circulant modifiant la perméabilité glomérulaire, ce qui a conduit à proposer l'utilisation des techniques de plasmaphérèse aussi bien dans les formes immunologiques du syndrome néphrotique corticorésistant que dans le SNCD [36]. Le terme plasmaphérèse désigne toutes les techniques d'aphérèse qui vont soustraire du plasma de l'organisme et qui sont représentées essentiellement par les échanges plasmatiques et l'immuno-adsorption [58].

Quelle que soit la méthode d'épuration, il est nécessaire d'y associer un traitement immunosuppresseur pour prévenir la resynthèse de la substance pathogène épurée responsable d'un effet rebond [58].

Ces techniques sont peut utilisées chez l'enfant ce qui fait la rareté voire l'absence de séries pédiatriques.

## D. CONCLUSION

Malgré la disponibilité de plusieurs molécules d'efficacité variable, la prise en charge du SNCD de l'enfant reste difficile. Elle nécessite un suivi par un néphrologue pédiatre afin de préciser la stratégie adaptée à chaque patient et les modalités de la surveillance spécifiques de chaque traitement.

## REFERENCES

- [1] Bérard E, Broyer M, Dehennault M, Dumas R, Eckart P, Fischbach M et al. Syndrome néphrotique pur (ou néphrose) corticosensible de l'enfant Protocole de traitement. La Société de Néphrologie Pédiatrique Néphrologie et Thérapeutique 2005 ;1 : 150-156.
- [2] Niaudet P. Syndrome néphrotique chez l'enfant. EMC pédiatrie- maladies infectieuses 4-083-L-10, 2008.
- [3] Deschênes G, Leclerc A. Épidémiologie du syndrome néphrotique de l'enfant. Archives de Pédiatrie 2010;17:622-623.
- [4] Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture 2017 ; 30 : 32-42.
- [5] Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagarj S, Smoyer WE, Mahan JD et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. Pediatrics 2009; 124:747-757.
- [6] Chandra M, Lewy JE, Mouradian J, Susin M, Hoyer JR. Recurrent nephrotic syndrome with three successive renal allografts. Am J Nephrol 1981; 1:110-114.
- [7] Golay M, Douillard A, Nagot N, Fila M, Ichay L, DallaVale F et al. Syndrome néphrotique idiopathique corticodépendant de l'enfant: facteurs prédictifs de recours à un traitement. Archives de Pédiatrie. 2017; 24:1096-1102.
- [8] Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. Pediatr Nephrol 2013; 28:415-426.
- [9] Ulinski T, Carlier-Legrès A, Schlecht DB, Ranchin B, Cochat P. Triamcinolone acetonide: a new management of noncompliance in nephrotic children Pediatr Nephrol 2005; 20:759-762.
- [10] Couderc A, Bérard E, Guignon V, Vrillon I, Hogan J, Audard V et al. Traitements du syndrome néphrotique corticodépendant de l'enfant. Archives de Pédiatrie 2017;24:1312-1320.
- [11] Brunner CJ, Muscoplat CC. Immunomodulatory effects of levamisole. J Am Vet Med Assoc 1980; 176:1159-62.
- [12] Van Wauwe J, Janssen PAJ. On the biochemical mode of action of levamisole: an update. Inter J Immunopharmacol 1991;13:3-9.
- [13] Pravitsitthikul N, Willis NS, Hodson EM, Craig JC. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev 2013; 10:CD002290.
- [14] Sumegi V, Haszon I, Ivanyi B, Bereczki C, Papp F, Turi S. Long-term effects of levamisole treatment in childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19:1354-60.
- [15] Palcoux JB, Niaudet P, Goumy P. Side effects of levamisole in children with nephrosis. Pediatr Nephrol 1994; 8:263-264.
- [16] Barbano G, Ginevri F, Ghiggeri GM, Gusmano R. Disseminated autoimmune disease during levamisole treatment of nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1999;13:602-603.

- [17] Larkins N, Kim S, Craig J, Hodson E. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: an evidence-based update of immunosuppressive treatment in children. *Arch Dis Child* 2016; 101:404-408.
- [18] Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeits gemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* 1987; 62:1102-1106.
- [19] Azib S, Macher MA, Kwon T, Dechartres A, Alberti C, Loirat C et al. Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2011; 26(6):927-932.
- [20] Gulati S, Pokhariyal S, Sharma RK, Elhence R, Kher V, Pandey CM, et al. Pulse cyclophosphamide therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2013-2017.
- [21] Ranchin B. Syndrome néphrotique idiopathique, quelle place pour le mycophénolate mofétile ? *Archives de Pédiatrie* 2012;19:192-193
- [22] Ulinski T, Aoun B. Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) : stratégies thérapeutiques - notions récentes. *Archives de Pédiatrie* 2009; 16:799-801.
- [23] Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000; 47:85-118.
- [24] Morath C, Schwenger V, Beimler J, Mehrabi A, Schmidt J, Zeier M et al. Antifibrotic actions of mycophenolic acid. *Clin Transplant* 2006; 20:25-29.
- [25] Sellier-Leclerc AL, Macher MA, Loirat C Guérin V, Watier H, Peuchmaur M et al. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1109-1115.
- [26] Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1114-1120.
- [27] Jellouli M, Fitouhi S, Abidi K, Hammi Y, Naija O, Zarrrouk C et al. Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Tun Med* 2016; 94: 221-225.
- [28] Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362:629-639
- [29] Dehoux L, Hogan J, Dossier C, Fila M, Niel O, Maisin A et al. Mycophenolate mofetil in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 2095-2101.
- [30] Baudouin V, Alberti C, Lapeyraque AL, Bensman A, André JL, Broux F et al. Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:389-396.
- [31] Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Yet al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:71-76.
- [32] Banerjee S, Pahari A, Sengupta J, Patnaik SK. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:93-97.
- [33] Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:1689-1697.
- [34] Tong K, Mao J, Fu H, Shen H, Liu A, Shu Q et al. The Value of Monitoring the Serum Concentration of Mycophenolate Mofetil in Children with Steroid Dependent/Frequent Relapsing Nephrotic Syndrome. *Nephron* 2016; 132:327-334.
- [35] Schonenberger E, Ehrlich JH, Haller H, Schiffer M The podocyte as a direct target of immunosuppressive agents. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:18-24
- [36] Chemli J, Harbi A Treatment of steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome *Archives de Pédiatrie* 2009; 16:260-268.
- [37] Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtschenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2013-2020.
- [38] Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:1689-1697.
- [39] Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K et al. Two-Year Follow-Up of a Prospective Clinical Trial of Cyclosporine for Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1576-1583.
- [40] Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol*. 2015 ; 30(3):459-468.
- [41] Hamasaki Y, Komaki F, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H et al. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol* 2017 Aug; 32(8):1383-1390.
- [42] Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002; 61:1801-1805.
- [43] Fujinaga S, Kaneko K, Muto T, Ohtomo Y, Murakami H, Yamashiro Y. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2006; 91:666-670.
- [44] Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H et al. Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:2073-2079.
- [45] Guignonis V. Nouveaux traitements dans le syndrome néphrotique idiopathique. *Archives de Pédiatrie* 2009;16:802-804.
- [46] Benz K, Dotsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:794-797.
- [47] Guignonis V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1269-1279.
- [48] Ruggenenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasà M et al. Rituximab in steroiddependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:850-863.
- [49] Kamei K, Ishikura K, Sako M Aya K, Tanaka R, Nozu K et al. Long-term outcome of childhood onset complicated nephrotic syndrome after a multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled trial of rituximab. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32: 2071-2078.
- [50] Fujinaga S, Someya T, Watanabe T, et al. Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroiddependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. *Eur J Pediatr* 2013; 172:513-518.

- [51] Kim JH, Park E, Hyun HS, Cho MH, Ahn YH, Choi HJ et al. Long-term repeated rituximab treatment for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Kidney Res Clin Pract* 2017; 36:257-263.
- [52] Sato M, Kamei K, Ogura M, Ishikura K, Ito S. Relapse of nephrotic syndrome during post-rituximab peripheral blood B-lymphocyte depletion. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Feb;22(1):110-116.
- [53] Sellier-Leclerc AL, Belli E, Guérin V, Dorfmueller P, Deschênes G. Fulminant viral myocarditis after rituximab therapy in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013;28:1875-1879.
- [54] Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F et al. Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatr Nephrol*. 2017 Jan; 32(1):181-184.
- [55] Bonanni A, Calatroni M, D'Alessandro M, Signa S, Bertelli E, Cioni M et al. Adverse events linked with the use of chimeric and humanized anti-CD20 antibodies in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jun; 84(6):1238-1249.
- [56] Ravani P, Bonanni A, Marco Ghiggeri G. Randomised controlled trial comparing ofatumumab to rituximab in children with steroid-dependent and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome: study protocol. *BMJ Open*. 2017 ;7:e013319.
- [57] Supavekin S1, Surapaitoolkorn W, Tancharoen W, Pattaragarn A, Sumboonnanonda A. Combined renin angiotensin blockade in childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Int*. 2012 Dec; 54(6):793-797.
- [58] Ridet C, Kissling S, Mesnard L, Hertig A, Rondeau É. Echanges plasmatiques en néphrologie: techniques et indications. *Néphrologie & thérapeutique* Volume 2017 ; 13, 43-55.