

# NOUVEAUX TRAITEMENTS DES SYNDROMES NÉPHROTIQUES IDIOPATHIQUES

par

PH. GRIMBERT\*, K. DAHAN\*, V. AUDARD\*, PH. RÉMY\* et PH. LANG\*

Le terme de syndrome néphrotique idiopathique (SNI) couvre deux entités anatomo-cliniques distinctes : la néphropathie à lésions glomérulaires minimes (LGM) et la hyalinose segmentaire et focale (HSF) primitive. Véritable mystère physiopathologique de la néphrologie, 40 années de recherche clinique et expérimentale ont néanmoins clairement établi que le rein n'était dans cette entité, que la cible fonctionnelle d'un processus immun. Citons parmi les arguments les plus clairs, la fréquence des poussées survenant après des stimuli immunogènes (viroses, allergies, vaccination...) [1], l'existence d'une transmission néonatale transitoire du SNI chez des enfants nés de mères atteintes de la maladie [2], la récurrence fréquente et précoce de la maladie après transplantation rénale (30 p. 100 de récurrence après une première greffe, 80 p. 100 de récurrence après une seconde greffe) [3], la résolution rapide de ce syndrome chez des receveurs de reins prélevés sur des donneurs présentant une néphrose [4], les associations de SNI à des proliférations lymphocytaires comme la maladie de Hodgkin [5], les leucémies [6] et les thymomes [7], la survenue d'une protéinurie chez le rat après injection de surnageant de culture de lymphocytes T de malades [8] et enfin l'argument thérapeutique de choix : la rapidité des rémissions après instauration d'un traitement immunosuppresseur [9]. L'hypothèse initiale de Shaloub [10] d'un facteur sanguin circulant a longtemps servi de base au concept de l'origine immunologique du SNI. Ce facteur circulant dont l'identification représente aujourd'hui un challenge scientifique serait responsable d'une altération du cytosquelette et d'une désorganisation de l'architecture des protéines du diaphragme de fente du podocyte responsable d'un dysfonctionnement de la barrière de filtration glomérulaire [11]. De nombreux arguments plaident pour une pathogénie commune aux deux entités histologiques : les perturbations immunes retrouvées dans le

\* Service de Néphrologie-Transplantation, CHU Henri Mondor, Créteil.

SNLGM ont également été décrites dans la HSF à rechute, les signes histologiques définissant la HSF peuvent compliquer l'évolution des LGM résistantes au traitement et à l'inverse, les récurrences d'HSF après greffes présentent souvent l'aspect histologique initial d'une LGM. À l'inverse, dans une vue pluraliste, les HSF apparaissent comme d'authentiques podocytopathies primitives liées à une différenciation podocytaire multifactorielle [12].

Quoiqu'il en soit, c'est à partir d'un postulat immunopathologique commun aux deux entités que s'est imposé un rationnel pour l'utilisation d'agents immunosuppresseurs, corticoïdes et agents alkylants initialement, la ciclosporine ultérieurement. Si ces traitements sont efficaces dans un nombre de cas significatifs pour le traitement des poussées de la maladie, de nombreux patients sont en situation d'échec thérapeutique partiel ou total : rechute et corticodépendance notamment dans les LGM, résistance ou rémission incomplète aux stéroïdes, aux agents alkylants et à la ciclosporine notamment pour les HSF, les exposant dans les deux cas à des complications iatrogènes parfois sévères. La mise sur le marché de nouveaux immunosuppresseurs au cours des dix dernières années offre bien évidemment de nouvelles opportunités thérapeutiques. Leur évaluation par rapport aux traitements conventionnels est indispensable dans nombres de situations : prévention des rechutes, corticodépendance, corticorésistance, voire traitement de première intention pour une épargne thérapeutique, notamment en corticoïdes. Ils sont également susceptibles pour certains d'entre eux, de questionner au-delà de leur bénéfice thérapeutique, certaines de nos hypothèses physiopathologiques. Nous présenterons brièvement un rappel des principaux résultats obtenus par les traitements conventionnels (stéroïdes, agents alkylants et ciclosporine principalement) pour en résumer les limites, avant de présenter les résultats souvent préliminaires obtenus avec ces nouveaux outils thérapeutiques.

## TRAITEMENT CONVENTIONNEL DU SNI

Le traitement du SNI repose en première intention sur une corticothérapie prolongée à forte dose. Le succès ou l'échec de cette corticothérapie constitue un élément pronostique majeur de la maladie.

Chez l'enfant, on se soucie peu de différencier initialement LGM (95 p. 100 des cas) et HSF, et la biopsie rénale n'est pas indiquée devant un tableau SNI typique de l'enfant. C'est principalement la réponse aux corticoïdes qui va déterminer la poursuite du traitement. La LGM est corticosensible dans la majorité des cas (90 p. 100), mais elle est multirécidivante dans 50-60 p. 100 des cas. Son traitement initial par stéroïdes a été bien codifié par l'*International Study of Kidney Disease* (ISKD). Les formes multirécidivantes peuvent bénéficier d'un traitement par le lévamisole ou par des agents alkylants (cyclophosphamide ou chlorambucil) qui permettent d'obtenir des rémissions durables, mais exposent ces enfants à des risques de cancer, fibrose pulmonaire et stérilité avec ces derniers [13]. La ciclosporine A (CsA) utilisée initialement à la dose de 6 mg/kg/j, puis à dose moindre permet d'obtenir des émissions stables dans près de 75 p. 100 des cas, mais avec un risque d'une part de dépendance et d'autre part de néphrotoxicité [13]. Les formes corticorésistantes sont souvent celles qui évoluent vers la HSF et ici les agents alkylants sont le plus souvent décevants

[14]. L'association CsA et stéroïdes s'avère, elle, efficace dans 40 p. 100 des cas avec des risques de dépendance et de néphrotoxicité [15].

Chez l'adulte, HSF et LGM sont clairement différenciées dans les études cliniques par les données de l'histopathologie, presque toujours disponibles.

Dans les LGM, aucune étude prospective contrôlée à large échelle n'a été réalisée chez l'adulte, les études rétrospectives, portant sur de faibles effectifs, ont permis de montrer qu'il existait des différences fondamentales en terme de réponse au traitement entre les populations adultes et pédiatriques [16-19]. Ainsi même si la majorité des adultes reste sensible à un traitement par corticoïdes, le taux de réponse semble néanmoins plus faible que chez l'enfant, mais surtout plus long à obtenir [17, 20]. Chez les patients rechuteurs fréquents (au-delà de trois rechutes par an) et corticodépendants (deux rechutes consécutives durant la dégression des corticoïdes ou dans les 2 semaines qui suivent leur arrêt) [21], la reprise et/ou l'utilisation prolongée de la corticothérapie s'avère nécessaire avec des risques iatrogènes non négligeables. Les premiers agents immunosuppresseurs dans les formes dépendantes et résistantes aux stéroïdes ont été les agents alkylants [22, 23]. Ainsi, l'utilisation du cyclophosphamide ou du chloraminophène diminue dans ces cas le nombre de rechutes et prolonge la durée de la rémission, mais les effets secondaires sont non négligeables [17]. La CsA a été utilisée chez ces patients (corticodépendants/corticorésistants) dès les années 1980. Elle permet une épargne cortisonique avec une rémission complète chez 60 à 86 p. 100 d'entre eux [24-25]. Le risque d'une néphrotoxicité est d'autant plus important que le maintien d'une rémission durable nécessite parfois un traitement prolongé [26-28].

Les corticoïdes constituent également le traitement de première intention du SN compliquant une HSF primitive. La réponse initiale aux corticoïdes constitue là encore le facteur prédictif d'évolution vers l'insuffisance rénale, le plus performant [29]. Avant les années 1980, les patients étaient traités brièvement avec de faibles doses de corticoïdes. En 1994, Korbet et al. montrent que le taux de réponse est étroitement corrélé à la durée de la corticothérapie (plus de 30 p. 100 après 5 mois de traitement contre moins de 20 p. 100 chez les patients traités moins de deux mois) [30]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans les études ultérieures [31-32]. De ces études, s'est dégagé un schéma thérapeutique relativement consensuel mais particulièrement lourd : une corticothérapie initiale à la dose de 1 mg/kg/j pour une durée minimale de 12 semaines et en cas de rémission complète, une diminution progressive de la corticothérapie sur une durée de 2 à 3 mois [33]. Avec ce schéma, on observe 50 p. 100 de rémissions complètes, 25 p. 100 de rémissions partielles et 25 p. 100 d'échecs [33].

Les agents alkylants ont été utilisés dans les formes corticodépendantes et corticorésistantes avec un taux de rémission complète proche de 50 p. 100 des cas dans la première situation mais inférieur à 20 p. 100 dans la seconde [22] où ils n'ont aujourd'hui plus de place thérapeutique. L'efficacité de la CsA sans les formes corticosensibles et dépendantes aux stéroïdes est établie depuis de nombreuses années avec des taux de rémission complète proche de 75 p. 100 [29, 34]. Dans les formes corticorésistantes, les résultats de la cyclosporine sont significativement moins bons. La cyclosporine est efficace uniquement sur 50 p. 100 des SNI corticorésistants de l'enfant [35] et 25 à 50 p. 100 des SNI corticorésistants de l'adulte après un délai d'environ 3 mois de traitement [36]. Cette efficacité semble pouvoir être améliorée par un traitement plus prolongé. Ainsi, dans le travail de Cattran et al., le taux de rémission est de 70 p. 100 après 26 semaines de cyclosporine [37]. Pour prévenir les rechutes, la durée du

traitement devra être prolongée d'au moins deux ans après la rémission et le sevrage sera très lentement progressif sur au moins 6 mois [38-39] avec un risque non négligeable là encore de dépendance et de néphrotoxicité.

Ces données qui résument les principaux résultats obtenus avec des traitements conventionnels permettent donc de percevoir la nature des difficultés rencontrées dans la prise en charge thérapeutique du SNI : 1) il n'existe aujourd'hui aucun traitement de référence de première intention susceptible de se substituer à une corticothérapie initiale souvent prolongée et qui reste partiellement ou totalement inefficace dans un certain nombre de cas ; 2) de nombreux patients cortico-résistants sont en échec thérapeutique avec les traitements IS classiques et près de la moitié de ces patients évoluent à terme vers l'insuffisance rénale chronique terminale ; 3) les complications iatrogènes des traitements conventionnels en particulier chez les individus en rechute fréquente et dépendants aux stéroïdes (LGM) ou à la ciclosporine (HSF) sont loin d'être négligeables.

Nous présentons maintenant les principaux résultats obtenus avec les agents immunosuppresseurs disponibles depuis la fin des années 1990. Le rationnel de leur utilisation procède plus souvent d'une extension des indications initiales (transplantation en particulier) que d'une justification physiopathologique précise. Ces résultats sont encore préliminaires et faute d'études contrôlées, la définition de la place de ces nouveaux agents dans les différentes phases du traitement du SNI est encore difficile à définir.

## ANTIMÉTABOLITES

Avant la disponibilité du mycophénolate mofétil (MMF), l'utilisation des antimétabolites dans le traitement du SNI est restée relativement confidentielle malgré l'efficacité connue de l'azathioprine dans le traitement d'affections auto-immunes. Il faut néanmoins garder en mémoire une étude rapportée en 1986 par Cade et al. [40] qui rapportait des résultats très positifs dans le traitement des LGM corticorésistants avec cette même molécule. Aucune étude randomisée n'a pourtant été conduite avec cette molécule peu coûteuse et bien tolérée, et l'intérêt des antimétabolites dans le traitement du SNI s'est manifesté après la publication des premiers résultats obtenus dans la prévention du rejet d'allogreffe avec le MMF.

Le MMF est un inhibiteur spécifique de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) qui intervient dans la synthèse de novo des bases puriques, voie métabolique préférentiellement utilisée par les cellules mononuclées [41]. Le MMF inhibe par conséquent la prolifération des lymphocytes T et B. À l'inverse des inhibiteurs de la calcineurine, il est dénué d'effets néphrotoxiques et à ce titre, offre un intérêt théorique de choix dans le traitement du SNI.

Les premières publications sur le traitement du SNI par l'acide mycophénolique émergent en 1998 [42]. Les cohortes portent sur un faible nombre de patients, essentiellement dépendants ou résistants aux corticoïdes ou la ciclosporine. L'épargne cortisonique est franche avec un sevrage et un arrêt rapide des corticoïdes [43] et la possibilité de son utilisation en monothérapie [44-45].

Des études plus importantes réalisées aux cours des 3 dernières et principalement chez des sujets pédiatriques ont permis de préciser la place de cette molécule. Dans une étude prospective évaluant l'efficacité du MMF chez 19 enfants (10 avec LGM, 3 avec HSF, 6 sans histologie disponible) cortico-dépendants et traités pendant une durée moyenne de 11,8 mois, Braga et al. montrent que ce traitement permet de diminuer le nombre de rechutes de 6,6 à 2 par an avec là encore, une réduction des doses de corticoïdes (de 0,7 mg/kg/j à 0,3 mg/kg/j), associée à une très bonne tolérance du traitement [46]. L'arrêt des corticoïdes était néanmoins associé à des rechutes chez 68,4 p. 100 des patients.

Chez 24 enfants (11 avec LGM, 13 avec HSF) présentant un SNI résistant ou dépendant aux corticoïdes, Mendibazal a montré que le MMF permettait d'obtenir une rémission pendant la durée du traitement voire d'entretenir la rémission avec une réduction des doses de stéroïdes chez les sujets cortico-dépendants mais un échec quasi complet chez les patients corticorésistants [47]. Néanmoins la moitié des patients ont rechutés à l'arrêt du traitement démontrant que le MMF doit être poursuivi à long terme pour entretenir la rémission.

L'échec dans les formes résistantes a été confirmé en partie dans une étude ouverte réalisée chez 18 patients adultes avec HSF avec à 6 mois aucune rémission complète et une évolution vers l'insuffisance rénale terminale chez trois patients [48].

Enfin, tout récemment, une équipe indienne a confirmé l'intérêt de la molécule dans les formes corticodépendantes en montrant chez 42 enfants qu'une association MMF-corticoïdes permettait de réduire de moitié le nombre de rechutes chez plus des deux tiers des patients et une réduction des doses de stéroïdes utilisées pour maintenir les patients en rémission de 50 p. 100 chez la moitié des patients traités avec une excellente tolérance hématologique [49].

Le MMF apparaît donc clairement comme un traitement utile du SNI, mais essentiellement dans les formes dépendantes aux corticoïdes. Comme pour la ciclosporine, la dépendance à la molécule est fortement suggérée, mais elle concerne ici un produit dépourvu d'effet néphrotoxique et dont la tolérance en particulier hématologique et digestive paraît d'après la plupart des études, satisfaisante. La place du MMF comme traitement d'attaque reste à définir.

## ANTICALCINEURINES : LE TACROLIMUS

La tacrolimus (FK 516) est un macrolide immunosuppresseur. Son mode d'action est identique à celui de la ciclosporine. Il se lie à un récepteur des immunophilines, le FKBP (*FK binding protein*) et inhibe la voie d'une phosphatase, la calcineurine. Il bloque ainsi la transduction du signal T médié par le TCR et, en inhibant la transcription de gènes codant pour différentes cytokines, le tacrolimus supprime la production d'interleukine 2 [22]. Le rationnel de son utilisation repose là encore sur les données de la transplantation et notamment sur son action immunosuppressive potentiellement supérieure à celle de la ciclosporine démontrée *in vitro* et suggérée *in vivo* par une incidence moindre du nombre de rejet aigu.

Le tacrolimus a d'abord été essayé dans le traitement des HSF de l'adulte résistantes ou dépendantes à la ciclosporine. Dans ce contexte, Segarra et al.

retrouvent, après 6 mois de traitement, un taux de réponse au tacrolimus en association aux stéroïdes de 68 p. 100 (40 p. 100 de rémission complète, 8 p. 100 de rémission partielle et 20 p. 100 de réduction modérée de la protéinurie). Le problème reste essentiellement celui des rechutes à l'arrêt du traitement (76 p. 100), mais après un second traitement d'un an, le taux de rémission durable est proche des 50 p. 100. Par ailleurs, 40 p. 100 des malades ont présenté une dégradation significative de la fonction rénale qui s'est avérée réversible à l'arrêt du traitement [50].

Dans un travail rétrospectif, Loeffler et al. ont rapporté le cas de 16 enfants présentant des SNI corticorésistants (13 HSF, 3 LGM) traités par tacrolimus. Plusieurs traitements avaient été essayés sans succès chez ces enfants (ciclosporine (n = 15), chlorambucil (n = 5), mycophénolate mofétil (n = 5), lévamisole (n = 3), cyclophosphamide (n = 2)), sans succès. Treize patients (80 p. 100) ont présenté une rémission complète de leur syndrome néphrotique avec un délai moyen de 2 mois, et les 3 autres patients ont présenté une rémission partielle [51].

Dans les mêmes indications, Sinha et al. ont traité 10 enfants (9 LGM et 1 HSF) présentant une néphrose corticodépendante en échec de traitement par cyclophosphamide, puis par ciclosporine [52]. La ciclosporine est prescrite à la dose de 5 mg/kg/j avec des objectifs de taux résiduels entre 50 et 100 ng/ml. Le tacrolimus est prescrit à la dose de 0,1 mg/kg/j avec des objectifs de taux résiduels entre 5 et 10 ng/ml. Les auteurs ont alors comparé les réponses successives aux traitements par ciclosporine puis tacrolimus en terme de taux de rechute, de dose de corticoïdes, de protéinurie, de fonction rénale et de toxicité histologique des anticalcineurines. Dans cette étude longitudinale, la réponse au tacrolimus n'est pas significativement supérieure à celle obtenue précédemment avec la ciclosporine.

De manière plus originale, une première étude prospective a été conduite pour préciser la place du tacrolimus comme traitement d'attaque [53]. Dans cette étude, 6 patients adultes présentant une HSF ont été traités par tacrolimus en monothérapie. Tous ont présentés une rémission partielle après un délai médian de 6,5 mois, sans dégradation significative de la fonction rénale.

Enfin la dernière étude publiée en 2007 par Li et al., a également montré des résultats encourageants [54]. Cette étude prospective randomisée a comparé l'efficacité du tacrolimus à celle de la ciclosporine intraveineuse chez des patients adultes corticodépendants avec une LGM initiale. Parmi les 26 patients inclus, 14 ont reçu un traitement par ciclosporine et 12 par tacrolimus. Les patients traités par tacrolimus pendant une durée totale de 24 semaines ont présenté une rémission plus rapide que ceux traités par ciclosporine, et les corticoïdes ont pu être arrêtés plus rapidement. Le taux de rémission complète était de 90,9 p. 100 dans le groupe traité par le tacrolimus et de 76,9 p. 100 dans le groupe sous ciclosporine.

En résumé, le tacrolimus semble avoir un intérêt dans les mêmes indications de corticodépendance ou de corticorésistance que la ciclosporine, mais la supériorité de l'un par rapport à l'autre dans ces indications se doit d'être démontrée par d'autres études. L'intérêt du tacrolimus en traitement de première intention chez l'adulte en première poussée de syndrome néphrotique est loin d'être évidente (aucune rémission complète) mais se doit également d'être réévalué par des études prospectives et randomisées.

## INHIBITEURS DE LA VOIE mTOR : LE SIROLIMUS

Le sirolimus est un analogue structural du tacrolimus. Il se fixe sur le même récepteur des immunophilines mais ne bloque pas l'activité de la calcineurine. Aux taux thérapeutiques, le sirolimus bloque la prolifération cellulaire T dépendante des cytokines, à la phase G1-S du cycle cellulaire par l'inhibition de la protéine mTor (*Mamalian Target of Rapamycin*). Le rationnel physiopathologique de l'utilisation du sirolimus au cours du SNI est identique à celui du tacrolimus, l'idée directrice étant de résoudre le désordre lymphocytaire T supposé responsable de la maladie podocytaire, mais là encore, l'indication procède surtout de l'expérience acquise en transplantation rénale en particulier. Par ailleurs, à l'inverse des anti-calcineurines, la toxicité rénale du sirolimus n'est pas clairement démontrée [55].

Il existe un essai principal publié sur l'utilisation du sirolimus au cours du SNI [56]. Dans cette étude, Tumlin et al. rapportent 21 cas d'HSF corticorésistantes traitées de façon prospective par sirolimus. Les résultats de cette unique étude sont plutôt encourageants, puisque après 6 mois de traitement, le sirolimus à la dose de 0,1 mg/kg/j induit une rémission complète chez 18 p. 100 des malades et partielle chez 38 p. 100. De plus, la fonction rénale des patients répondeurs est globalement préservée, contrairement à celle des non répondeurs.

Ces résultats préliminaires plutôt encourageant sont pourtant atténués par l'expérience acquise en transplantation et plus particulièrement l'induction ou la majoration d'une protéinurie [57-58]. Le mécanisme de cette protéinurie est complexe et associe vraisemblablement une perte de l'effet hémodynamique liée à l'arrêt contemporain fréquent des anticalcineurines et une toxicité directe de la molécule. Cette toxicité peut même dans certains cas prendre la forme d'une authentique HSF avec une nette dédifférentiation podocytaire [59]. Quelle qu'en soit la physiopathologie précise, il est néanmoins clair qu'une telle toxicité pourrait limiter à l'avenir l'utilisation des inhibiteurs de la voie mTor dans le SNI. Une telle prévention paraît justifiée par une publication récente rapportant l'arrêt d'un essai thérapeutique utilisant le sirolimus chez des patients avec une HSF résistante aux traitements conventionnels en raison d'une majoration de la protéinurie et d'une dégradation de la fonction rénale [60].

## RITUXIMAB

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes B, qui induit une déplétion profonde et durable des cellules B dans le sang périphérique. Il est utilisé principalement dans le traitement des lymphomes B et plus récemment a vu ses indications s'étendre à une variété de pathologies auto-immunes où l'intérêt d'une déplétion B apparaît clairement, comme l'anémie hémolytique auto-immune, le purpura thrombopénique idiopathique, les vascularites associées aux ANCA, le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde. L'intérêt du rituximab dans le SNI paraît donc assez paradoxal dans une affection où les acquis physiopathologiques suggèrent un désordre de l'immunité cellulaire T. De ce fait, la première observation en 2004 révélant l'efficacité du rituximab au cours du SNI relève principalement du hasard. En

effet, dans cette observation, Benz et al. présentent l'histoire d'un jeune patient de 16 ans suivi pour une néphrose corticodépendante (35 rechutes) évoluant depuis l'âge de 2 ans en échec des agents alkylants et de la cyclosporine, ayant développé un diabète sous tacrolimus. À l'âge de 15 ans, le patient a présenté un purpura thrombopénique idiopathique traité initialement par corticoïdes et immunoglobulines polyvalentes, puis par rituximab à la suite de plusieurs rechutes. Le rituximab prescrit à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> par semaine pendant 4 semaines a induit une rémission du PTI et de façon inattendue, s'est suivie d'une période de rémission prolongée du syndrome néphrotique. Le patient alors traité par cyclosporine a été sevré des corticoïdes pendant plus de 12 mois pour la première fois depuis 14 ans [61]. Par la suite, plusieurs observations de malades présentant un SNI corticodépendant en échec thérapeutique traités par rituximab ont été rapportées dans la littérature [62-65]. Dans tous les cas, les anti-CD20 ont été efficaces et ont permis une diminution significative voire un sevrage complet de la corticothérapie, sans effet secondaire notable. En 2007, le rituximab a été essayé chez 5 patients présentant un SNI corticorésistant (2 avec LGM, 3 avec HSF), en échec des autres thérapeutiques standard [66]. Après un délai médian de 4 semaines après la dernière perfusion de rituximab, 4 patients présentent une rémission complète et 1 patient une rémission partielle. À 6 mois, la rémission complète se maintient chez 3 patients malgré la diminution des corticoïdes et de la cyclosporine. Enfin, il convient de rappeler les publications encourageantes, mais portant sur un nombre de cas encore très limité sur l'efficacité du rituximab dans les récurrences d'HSF après transplantation rénale [67-69].

Que peuvent signifier de tels résultats encore très préliminaires mais encourageants quant à notre compréhension de la physiopathologie du SNI ? Il convient certes de rappeler que les lymphocytes B sont également des cellules présentatrices d'antigènes (APC) et sont à ce titre susceptibles comme n'importe quelle APC d'activer un lymphocyte T. Il convient également de rappeler que l'expression du CD20 a été mise en évidence sur certaines sous-populations lymphocytaires T [70]. Plusieurs données susceptibles de questionner le rôle des lymphocytes B dans la maladie doivent néanmoins également être rappelées : 1) comme les plasmaphèreses, le facteur de perméabilité glomérulaire putatif est susceptible d'être éliminé du plasma des patients atteints de HSF récidivant après greffe par immuno-absorption sur une colonne de protéine A comme sur une colonne d'affinité anti-IgG [71]. Ces résultats ont soulevés l'hypothèse de l'implication d'une immunoglobuline ou d'une molécule proche dans la pathogénie du SNI ; 2) la collaboration entre lymphocyte B et T est principalement liée à une activation T de type Th2 et de nombreux arguments cliniques et expérimentaux plaident pour une prééminence de cette voie au cours des phases actives de la maladie [1, 33] : la relation étroite entre SNI et atopie, l'efficacité du lévamisole, un répresseur de la voie Th2 aux cours des poussées [72], la forte expression de cytokines de type Th2 comme l'IL-13 au cours des phases actives de SNI [73] ou encore l'augmentation de CD23 un marqueur d'activation B au cours des poussées [74].

Ces données cliniques montrent donc à quel point notre connaissance de l'immunopathogénie du SNI est confuse. La place à venir du rituximab dans le SNI et plus particulièrement dans les cas de corticodépendance et de corticorésistance reste à définir par des études plus conséquentes.

## CONCLUSION

Quels enseignements pratiques peut-on retenir de toutes ces études cliniques encore préliminaires et non contrôlées pour la plupart (fig. 1). Très peu d'études se sont penchées sur les traitements de première intention destinés à limiter voire supprimer le recours à la corticothérapie. Le tacrolimus a montré des résultats mitigés qui doivent être réévalués dans une étude à plus large échelle. Le mycophénolate mofétil pourrait également s'avérer utile et la mise en place prochaine d'une étude nationale dans ce sens devrait donner des éléments de réponse. Cette même classe médicamenteuse paraît également être une solution intéressante dans les situations de corticodépendance et, bien qu'une dépendance au mycophénolate mofétil soit suggérée, les traitements prolongés seront certainement mieux tolérés que ceux utilisant la ciclosporine. Que proposer comme alternative à la ciclosporine dans les cas de corticorésistance ? À notre sens, ni les inhibiteurs de mTor ni le mycophénolate mofétil n'ont leur place. La supériorité du tacrolimus se doit d'être démontrée et l'utilisation du rituximab semble être une solution prometteuse de seconde intention (corticorésistance et corticodépendance) ou de troisième intention (échec des anticalcineurines). Une étude de registre pédiatrique en cours a présenté des données rétrospectives très encourageantes dans ce sens. Il est néanmoins clair que seules des études contrôlées et réalisées à grande échelle, peuvent permettre de préciser la place de ces nouveaux traitements.

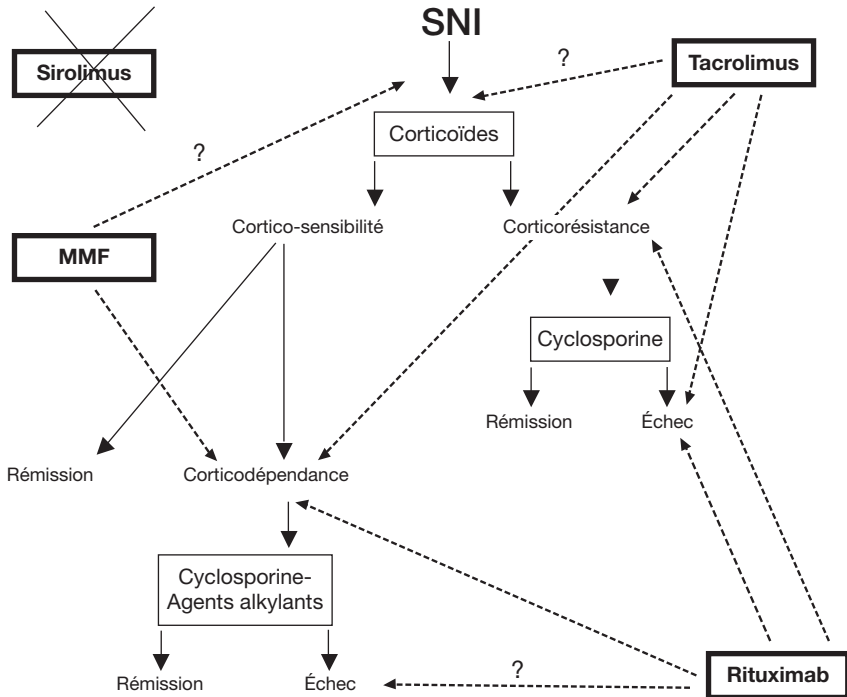


FIG.1. — Place des nouveaux immunosuppresseurs dans les différentes phases de traitement du SNI. MMF : mycophénolate mofétil. SNI : syndrome néphrotique idiopathique (LGM, HSF).

## BIBLIOGRAPHIE

1. GRIMBERT P, AUDARD V, REMY P et al. Recent approaches to the pathogenesis of Minimal Change Nephrotic Syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2003 ; **18** : 245-248.
2. LAGRUE G, BRANELLEC A, NIAUDET P et al. Transmission of nephrotic syndrome to two neonates. Spontaneous regression. *Presse Med*, 1991 ; **20** : 255-257.
3. HOYER JR, VERNIER RL, NAJARIAN JS et al. Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet*, 1972 ; **2** : 343-348.
4. ALI AA, WILSON E, MOORHEAD JF et al. Minimal-change glomerular nephritis. Normal kidneys in an abnormal environment ? *Transplantation*, 1994 ; **58** : 849-852.
5. AUDARD V, LAROUSSE F, GRIMBERT P et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma : report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int*, 2006 ; **69** : 2251-2260.
6. ORMAN SV, SCHECHTER GP, Whang-Peng J et al. Nephrotic syndrome associated with a clonal T-cell leukemia of large granular lymphocytes with cytotoxic function. *Arch Intern Med*, 1986 ; **146** : 1827-1829.
7. SCHILLINGER F, MILCENT T, WOLF C et al. Nephrotic syndrome revealing malignant thymoma. *Presse Med*, 1998 ; **27** : 60-63.
8. LAGRUE G, BRANELLEC A, BLANC C et al. A vascular permeability factor in lymphocyte culture supernatants from patients with nephrotic syndrome. II. Pharmacological and physicochemical properties. *Biomedicine*, 1975 ; **23** : 73-75.
9. NAKAYAMA M, KATAFUCHI R, YANASE T et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 2002 ; **39** : 503-512.
10. SHALHOUB RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis : a disorder of T-cell function. *Lancet*, 1974 ; **2** : 556-560.
11. SAVIN VJ, SHARMA R, SHARMA M et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*, 1996 ; **334** : 878-883.
12. BARIETY J, BRUNEAU P, HILL G et al. Posttransplantation relapse of FSGS is characterized by glomerular epithelial cell transdifferentiation. *J Am Soc Nephrol*, 2001 ; **12** : 261-274.
13. MEYRIER A, NIAUDET P. Minimal change and Focal-segmental glomerulosclerosis. *In* : AM Davidson, JS Cameron, JP Grünfeld, E Ritz, C Van Ypersele, C Ponticelli and C Winearls Eds. Oxford textbook of clinical Nephrology, 3<sup>rd</sup> edition. Oxford, Oxford University Press, 2005 ; **1** : 439-469.
14. TARSHISH P, TOBIN JN, BERNSTEIN J et al. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol*, 1996 ; **10** : 590-593.
15. NIAUDET P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr*, 1994 ; **125** : 981-986.
16. NOLASCO F, CAMERON JS, HEYWOOD EF et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome : a long-term follow-up. *Kidney Int*, 1986 ; **29** : 1215-1223.
17. GLASSOCK RJ. Therapy of idiopathic nephrotic syndrome in adults. A conservative or aggressive therapeutic approach ? *Am J Nephrol*, 1993 ; **13** : 422-428.
18. KORBET SM. Management of idiopathic nephrosis in adults, including steroid-resistant nephrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1995 ; **4** : 169-176.
19. MAK SK, SHORT CD, MALICK NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 1996 ; **11** : 2192-2201.
20. TUNE BM, MENDOZA SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome : regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol*. 1997 ; **8** : 824-832.
21. WALDMAN M, CREW RJ, VALERI A et al. A Adult minimal-change disease : clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007 ; **2** : 445-453.
22. MEYRIER A. Treatment of idiopathic nephrosis by immunophilin modulation. *Nephrol Dial Transplant*, 2003 ; **18** : S79-S86.
23. PROSPECTIVE, CONTROLLED TRIAL OF CYCLOPHOSPHAMIDE THERAPY IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME. Report of the International study of Kidney Disease in Children. *Lancet*, 1974 ; **2** : 423-427.

24. Ittel TH, Clasen W, Fuhs M et al. Long-term ciclosporine A treatment in adults with minimal change nephrotic syndrome or focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*, 1995 ; **44** : 156-162.
25. LAGRUE C, LAURENT J, BELGHITI D et al. Cyclosporin and idiopathic nephrotic syndrome. *Lancet*, 1986 ; **2** : 692-693.
26. MEYRIER A, NOËL LH, AURICHE P et al. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. *Kidney Int*, 1994 ; **45** : 1446-1456.
27. FEUTREN G, MIHATSCH MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. *N Engl J Med*, 1992 ; **326** : 1654-1660.
28. IJIMA K, HAMAHIRA K, TANAKA R et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 2002 ; **61** : 1801-1805.
29. KORBET SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 2002 ; **62** : 2301-2310.
30. KORBET SM, SCHWARTZ MM, LEWIS E. Primary focal segmental glomerular sclerosis : Clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis*, 1994 ; **23** : 773-783.
31. PONTICELLI C, VILLA M, BANFI G et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis ? *Am J Kidney Dis*, 1999 ; **34** : 618-625.
32. RYDEL JJ, KORBET SM, BOROK RZ et al. Focal segmental glomerular sclerosis in adults : presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis*, 1995 ; **25** : 534-542.
33. MEYRIER A. Nephrotic focal glomerulosclerosis in 2004 : an update. *Nephrol Dial Transplant*, 2004 ; **19** : 2437-2444.
34. CAMERON JS. Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant*, 2003 ; **18** : S45-S51.
35. NIAUDET P. French society of Pediatrics. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr*, 1994 ; **125** : 981-986.
36. PONTICELLI C, RIZZONI G, EDEFONTI A et al. A randomised trial of cyclosporine in stéroïde-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 1993 ; **43** : 1377-1384.
37. CATTRAN D, APPEL B, HERBERT LA et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid resistant focal glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999 ; **56** : 2220-2226.
38. MEYRIER A. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2005 ; **6** : 1539 -1549.
39. EL-HUSSEINI A, EL-BASUONY F, MAHMOUD IHAB et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome : a single experience. *Nephrol Dial Transplant*, 2005 ; **20** : 2433-2438.
40. CADE R, MARS D, PRIVETTE M et al. Effect of long-term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med*, 1986 ; **146** : 737-741.
41. HALLORAN PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*, 2004 ; **351** : 2715-2729.
42. BRIGGS WA, CHOI MJ, SCHEEL PJ Jr. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis*, 1998 ; **31** : 213-217.
43. DAY CJ, COCKWELL P, LIPKIN GW et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2002 ; **17** : 2011-2013.
44. CHOI MJ, EUSTACE JA, GIMENEZ LF et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int*, 2002 ; **61** : 1098-1114.
45. MOGYOROSI A, LIPPMAN HR, FELDMAN GM. Successful treatment of steroid-resistant minimal change disease with mycophenolate mofetil. *Am J Nephrol*, 2002 ; **22** : 569-572.
46. BAGGA A, HARI P, MOUGDIL A et al. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis*, 2003 ; **42** : 1114-1120.
47. MENDIZABAL S, ZAMORA I, BERBEL O et al. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2005 ; **20** : 914-919.
48. Cattran DC, Wang MM, Appel G et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*, 2004 ; **62** : 405-411.
49. AFZAL K, BAGGA A, MENON S et al. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2007 ; **22** : 2059-2065.

50. SEGARRA A, VILA J, MAJO J et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporine-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis : a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant*, 2002 ; **17** : 655-662.
51. LOEFFLER K, GOWRISHANKAR M, YIU V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2004 ; **19** : 281-287.
52. SINHA MD, MACLEOD R, RIGBY E et al. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant*, 2006 ; **21** : 1848-1854.
53. DUNCAN N, DHAYGUDE A, OWEN J et al. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant*, 2004 ; **19** : 3062-3067.
54. LI X, LI H, CHEN J et al. Tacrolimus as a steroid sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2007 PMID : 17911091.
55. KREIS H. New stratégies to reduce nephrotoxicity. *Transplantation*, 2001 ; **72** : S99-S104.
56. TUMLIN J, MILLER D, NEAR M et al. A prospective, Open-label trial of sirolimus in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006 ; **1** : 109-116.
57. BUTANI L. Investigation of pediatric renal transplant recipients with heavy proteinuria after sirolimus rescue. *Transplantation*, 2004 ; **78** : 1362-1366.
58. LETAVERNIER E, PERALDI MN, PARIENTE A et al. Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Transplantation*, 2005 ; **15** : 1198-1203.
59. LETAVERNIER E, BRUNEVAL P, MANDET C et al. High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis de novo. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007 ; **2** : 326-333.
60. CHO ME, HURLEY JK, KOPP JB. Sirolimus therapy of FSGS is associated with nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*, 2007 ; **49** : 310-317.
61. BENZ K, DOTSCH J, RASCHER W et al. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol*, 2004 ; **19** : 794-797.
62. PESCOVITZ MD, BOOK BK, SIDNER RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med*, 2006 ; **354** : 1961-1963.
63. GILBERT RD, HULSE E, RIGDEN S. Rituximab therapy for steroid dependent minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr nephrol*, 2006 ; **21** : 1698-1700.
64. FRANCOIS H, DAUGAS E, BENSMAN A et al. Unexpected efficacy of rituximab in multirelapsing minimal change nephrotic syndrome in adult. *Am J Kidney Dis*, 2007 ; **49** : 158-161.
65. SMITH GC. Is there a role for rituximab in the treatment of idiopathic childhood nephrotic syndrome ? *Pediatr Nephrol*, 2007 ; **22** : 893-898.
66. BAGGA A, SINHA A, MOUGDIL A. Rituximab in patients with the steroid resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med*, 2007 ; **356** : 2751-2752.
67. GOSSMANN J, SCHEUERMANN EH, PORUBSKY S et al. Abrogation of nephrotic proteinuria by rituximab treatment in a renal transplant patient with relapsed focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int* 2007 ; **20** : 558-562.
68. HRISTEA D, HADAYA K, MARANGON N et al. Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation by plasmapheresis and rituximab. *Transpl Int*, 2007 ; **20** : 102-105.
69. WESTPHAL S, HANSSON S, MJORNSTEDT L et al. Early recurrence of nephrotic syndrome (immunoglobulin m nephropathy) after renal transplantation successfully treated with combinations of plasma exchanges, immunoglobulin, and rituximab. *Transplant Proc*, 2006 ; **38** : 2659-2660.
70. TAKAMI A, SAITO M, NAKAO S et al., Matsuda T. CD20-positive T-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 1998 ; **102** : 1327-1329.
71. DANTAL J, GODFRIN Y, KOLL R et al. Antihuman immunoglobulin affinity immunoadsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 1998 ; **9** : 1709-1715.
72. SZETO C, GILLESPIE KM, MATHIESON PW. Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. *Immunology*, 2000 ; **100** : 217-224.
73. YAP HK, CHEUNG W, MURUGASU B et al. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome : evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J Am Soc Nephrol*, 1999 ; **10** : 529-537.
74. KEMPER MJ, MEYER-JARK T, LILOVA M et al. Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*, 2003 ; **60** : 242-247.