

Devenir à l'âge adulte des enfants avec un syndrome néphrotique idiopathique

Congrès APNP – Rouen – 05/10/2024

Claire Dossier

Néphrologie Pédiatrique

Hôpital Robert Debré – Paris

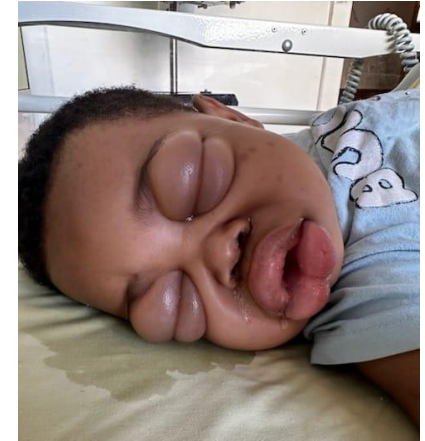
CRMN Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'Enfant et de l'Adulte

Devenir à l'âge adulte des enfants avec SNI

- Généralités sur le SNI
- Le cas du SNCR / SNMR
- Les traitements dans le SNI
- Devenir à l'âge adulte et complications des traitements
- Devenir psycho-social
- Suivi > 10 ans de la cohorte NEPHROVIR-1

Généralités SNI

- Maladie glomérulaire acquise la + fq en pédiatrie
- France : 1.3 à 3.4 cas/an/100 000 enfants <16ans
- Petit enfant 2-8 ans (médiane 4 ans)
- Ratio M/F 2/1, origine ethnique (Asiatique)
- Début aigu
- Installation en qq jours/sem d'un sd oedémateux



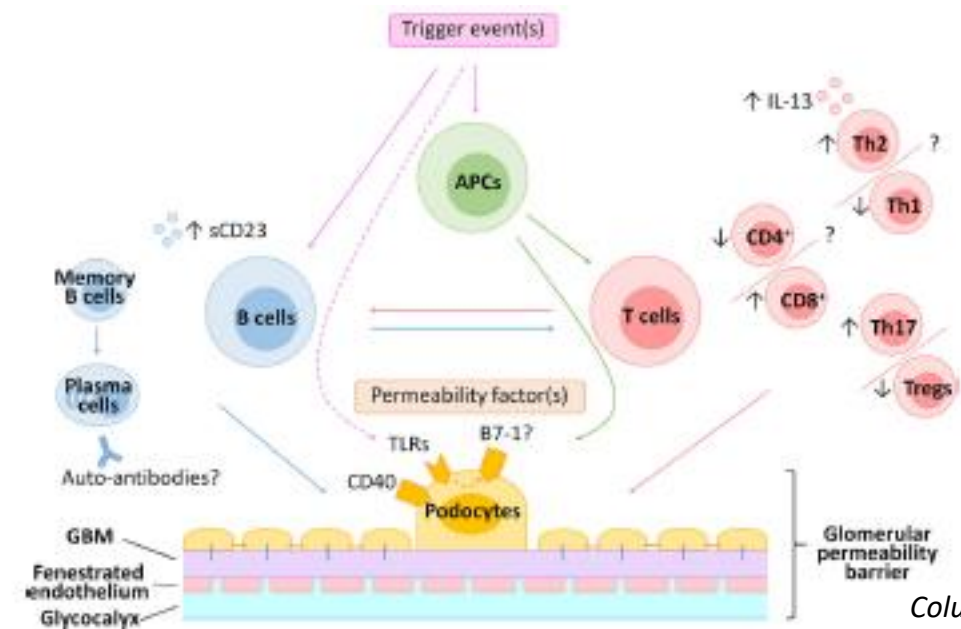
The diagram illustrates the structure of the kidney and the nephron. On the left, a cross-section of the kidney shows the internal structure, including the renal cortex, medulla, and renal pelvis. A dashed box indicates the location of the nephron. The main part of the diagram shows a detailed view of a nephron, which is the functional unit of the kidney. The nephron consists of a glomerulus (a cluster of capillaries) and a renal tubule. The glomerulus is surrounded by Bowman's capsule, which is formed by the parietal and visceral epithelial cells. The renal tubule is composed of the proximal convoluted tubule, the loop of Henle, and the distal convoluted tubule. The diagram also shows the afferent and efferent arterioles, the macula densa, and the juxtaglomerular cells. A detailed view of the glomerular capillary shows the glomerular basement membrane (GBM), the slit diaphragm, and the foot process. A longitudinal section of the podocyte shows the fenestration, the foot process, and the podocyte body.

Kopp Nature Reviews Primer 2020

- Facteur
Déclenchant
??

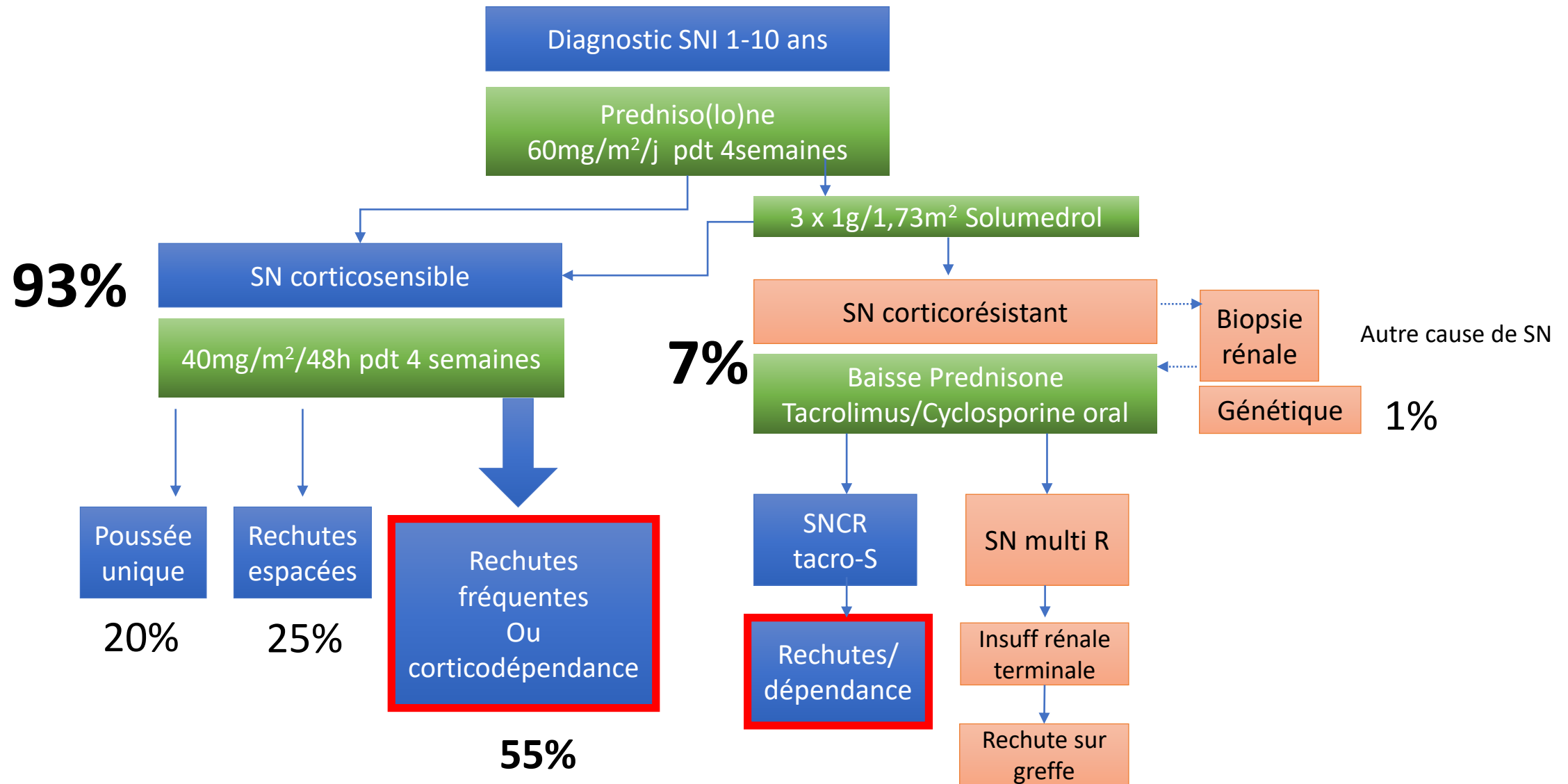
Facteur
Circulant ?
Auto Ac ?

corticoïde

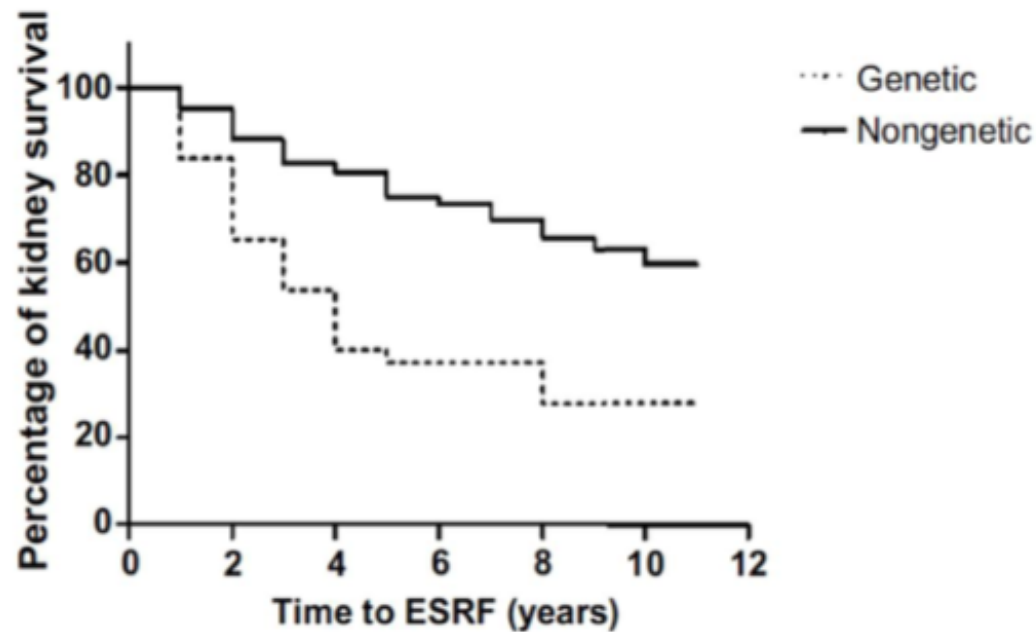


Colucci
Ped Nephrol 2017

Les différentes formes de SNI



Le cas du SNCR et Multi-Résistant



Bierzynska et al, Kidney Int 2017

- La survie rénale est liée à l'obtention d'une rémission partielle ou complète de la Protéinurie
- Si Insuffisance rénale terminale, **30-50% de récidence** post greffe
- Si récidence **30-50% perte du greffon**

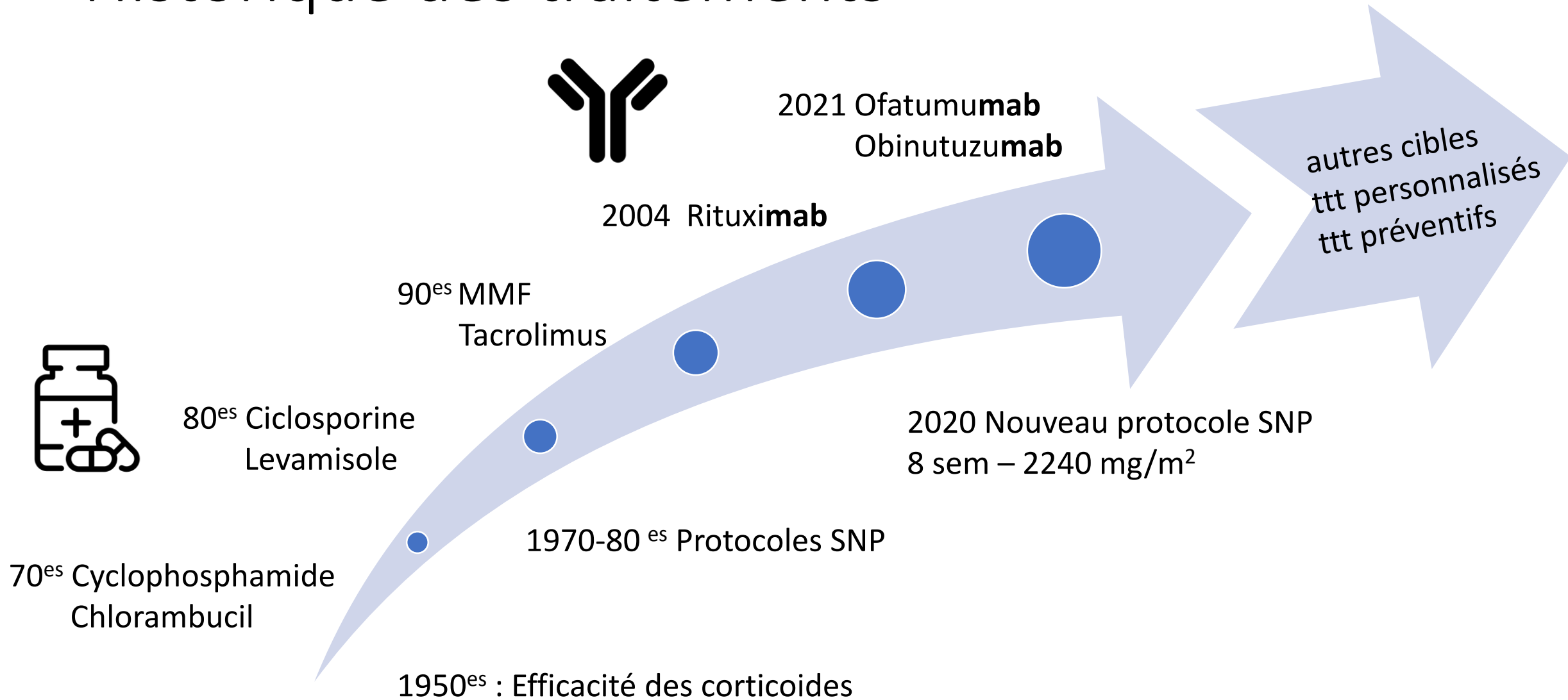


Donc on s'acharne à obtenir une rémission

Le cas des SN corticodépendant

- Le pronostic rénal est excellent
- Mais maladie chronique, qui évolue par poussées/rémission
- Les complications sont non-rénales
 - Complications des rechutes de SNI
 - Infection, thrombose
 - Oedemes, Vergetures
 - Psycho-sociales
 - Morbidité surtout liée aux traitements
 - Corticoïdes
 - Immunosuppresseurs
 - durée de la maladie // exposition aux traitements

Historique des traitements



Complications à l'âge adulte

TABLE 1 | Long-term complications of childhood SSNS.

	Complication	Reported prevalence	Comment
Renal	Relapses in adulthood	5–40% (47, 48)	Higher risk with early onset, more frequent relapses in childhood
	Decreased GFR/ESRD	<1% at 20-year follow-up (48)	
	Hypertension	6–46% (49, 50)	Highest in FRNS with adult relapses
Immunosuppression-related	Overweight/obesity	8–23% (50, 51)	
	Growth failure	8–16% (48, 50)	
	Osteoporosis	13–63% (49, 50)	Highest in FRNS with adult relapses
	Fractures	20% (51)	
	Cataracts	6–20% (49, 50)	Highest in FRNS with adult relapses
	Infertility	Up to 75–94% (49, 51)	Highest with cytotoxic therapy
	Malignancy	Unknown	
Psychosocial	Educational status and employment	<10% failure to complete high school and <45% unemployed (51)	Single-center study
	Marital status/stable relationships	<40% unmarried or not in stable relationship (51)	Single-center study

Complications à l'âge adulte : fertilité ?

TABLE 1 Summary of studies on long-term non-renal outcomes (follow-up period >10 y)

	Aydin et al ¹	Ishikura et al ⁸	Skrzypczyk et al ⁹	Kwong et al ¹⁰	Kyrieleis et al ¹¹	Ruth et al ¹²	Fakhouri et al ¹³
Year	2019	2015	2014	2013	2009	2005	2003
N	50	46	61	35	15	42	102
Country	Germany	Japan	Poland	Hong Kong	Belgium	Germany	France
Follow-up period (y, median) (range)	Mean 29 (10.6-45.0)	10.3 (IQR 8.9-12.2)	21.5	16 (8-29)	24 (10-39)	22.0 (2.9-39.0)	>28
Age at evaluation	Mean 33.6	Mean	Mean 26.0 ± 6.2	25 (18-43)	27.5	28.0 (18.1-46.9)	25.9
Infertility	M 2/12	n/a	Decreased rate of having children	5/35 (14%) M2, F3	1/8 oligoazospermia	Decreased rate of having children	n/a

Sous groupe traité par Cytotoxique
-Chlorambucil
-Cyclophosphamide

22%

5 vs 28 %

4/8 motilité diminuée
6/8 teratozoospermie

- Pas d'impact sur la puberté
- Effet réversible sur la spermatogénèse ?

Complications à l'âge adulte : tumeurs ?

TABLE 1 Summary of studies on long-term non-renal outcomes (follow-up period >10 y)

	Aydin et al ¹	Ishikura et al ⁸	Skrzypczyk et al ⁹	Kwong et al ¹⁰	Kyrieles et al ¹¹	Ruth et al ¹²	Fakhouri et al ¹³
Year	2019	2015	2014	2013	2009	2005	2003
N	50	46	61	35	15	42	102
Country	Germany	Japan	Poland	Hong Kong	Belgium	Germany	France
Follow-up period (y, median) (range)	Mean 29 (10.6-45.0)	10.3 (IQR 8.9-12.2)	21.5	16 (8-29)	24 (10-39)	22.0 (2.9-39.0)	>28
Age at evaluation	Mean 33.6	Mean	Mean 26.0 ± 6.2	25 (18-43)	27.5	28.0 (18.1- 46.9)	25.9
Tumours	0/50	n/a	0/61	2/35 (6%) 2 females; 1 ovarian carcinoma 1 malignant neuroma	n/a	2/42 (5%) 1 male, seminoma 1 female, breast adenoma	n/a

J Oh Acta paediatrica 2020

Métanalyse de 4 études : 1 cancer sur un total 167 patients. (6/1000)

Population générale 20-39 ans : incidence 43/100 000

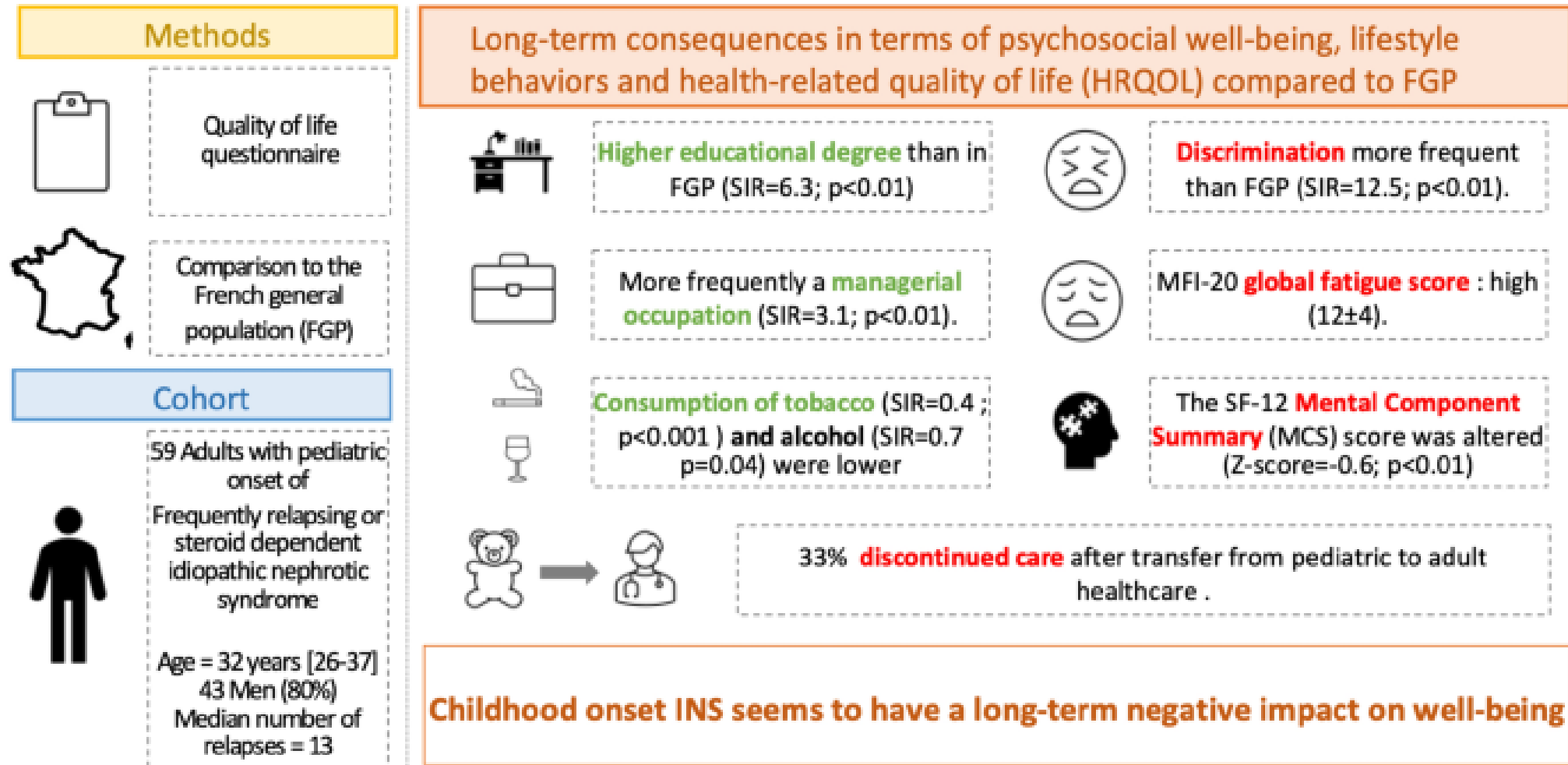
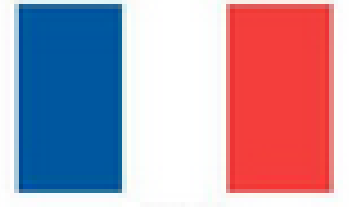
Marchel Ped Neph 2021

Complications à l'âge adulte

TABLE 1 | Long-term complications of childhood SSNS.

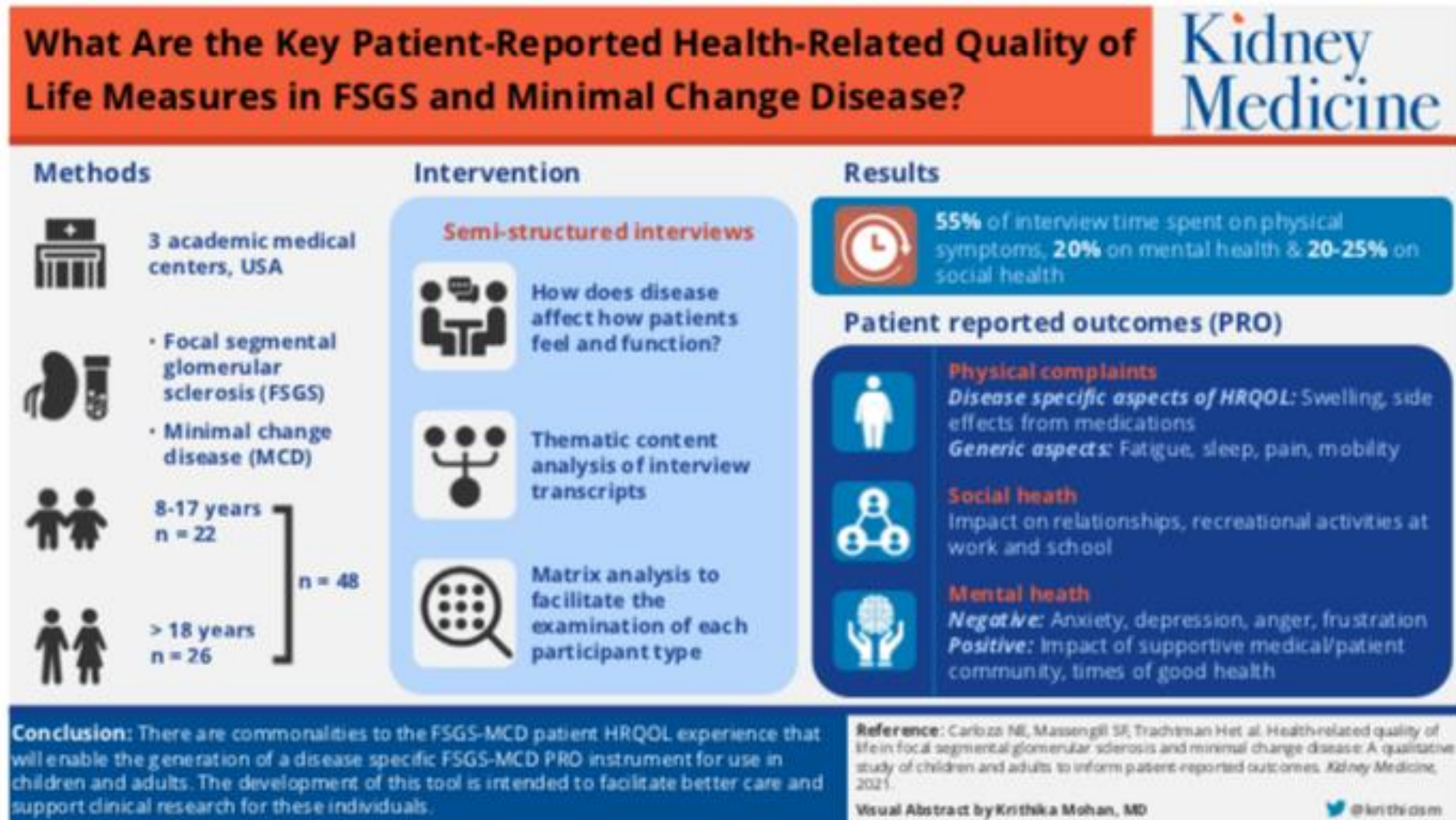
	Complication	Reported prevalence	Comment
Renal	Relapses in adulthood	5–40% (47, 48)	Higher risk with early onset, more frequent relapses in childhood
	Decreased GFR/ESRD	<1% at 20-year follow-up (48)	
	Hypertension	6–46% (49, 50)	Highest in FRNS with adult relapses
Immunosuppression-related	Overweight/obesity	8–23% (50, 51)	
	Growth failure	8–16% (48, 50)	
	Osteoporosis	13–63% (49, 50)	Highest in FRNS with adult relapses
	Fractures	20% (51)	
	Cataracts	6–20% (49, 50)	Highest in FRNS with adult relapses
	Infertility	Up to 75–94% (49, 51)	Highest with cytotoxic therapy
	Malignancy	Unknown	
Psychosocial	Educational status and employment	<10% failure to complete high school and <45% unemployed (51)	Single-center study
	Marital status/stable relationships	<40% unmarried or not in stable relationship (51)	Single-center study

Situation psycho-sociale à l'âge adulte



- 82 % en rémission, 76 % sous ttt

Impact psycho-social du SNI



Complications à l'âge adulte

TABLE 1 | Long-term complications of childhood SSNS.

	Complication	Reported prevalence	Comment
Renal	Relapses in adulthood	5–40% (47, 48)	Higher risk with early onset, more frequent relapses in childhood
	Decreased GFR/ESRD	<1% at 20-year follow-up (48)	
Immunosuppression-related	Hypertension	6–46% (49, 50)	Highest in FRNS with adult relapses
	Overweight/obesity	8–23% (50, 51)	
	Growth failure	8–16% (48, 50)	
	Osteoporosis	13–63% (49, 50)	Highest in FRNS with adult relapses
	Fractures	20% (51)	
	Cataracts	6–20% (49, 50)	Highest in FRNS with adult relapses
	Infertility	Up to 75–94% (49, 51)	Highest with cytotoxic therapy
	Malignancy	Unknown	
Psychosocial	Educational status and employment	<10% failure to complete high school and <45% unemployed (51)	Single-center study
	Marital status/stable relationships	<40% unmarried or not in stable relationship (51)	Single-center study

Situation à l'âge adulte :

- Etude rétrospective – Necker
- N=117 SNCS, **nés 1970-75**
- Suivi > âge 25 ans
- Etude sur n=102 (87% réponse)

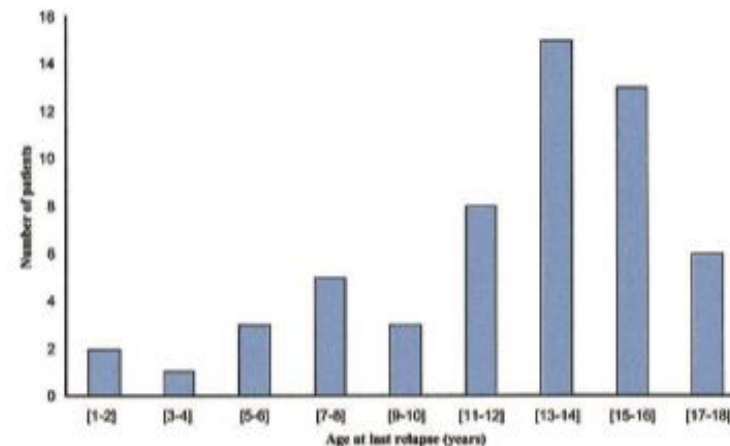
- **42 %** ont fait ≥ 1 rechute à l'âge adulte
- FDR : Nb rechutes en pédiatrie
- Complications **chez 44 %**

ESRD	1/43 (2.3)
Short stature	6/36 (16)
Weight excess	8/43 (19)
Obesity	2/43 (4.6)
Steroid-induced osteoporosis	7/11 (63)
Hypertension	3/43 (6.9)
Myocardial infarction/heart failure	1/43 (2.3)
Cerebral thrombophlebitis	1/43 (2.3)
Pulmonary embolism	1/43 (2.3)
Non-insulin-dependent diabetes mellitus	1/43 (2.3)
Psychiatric disorders	1/43 (2.3)

Table 1. Characteristics During Childhood of Adulthood Relapsers and Nonrelapsers

	Adulthood Relapsers	Adulthood Nonrelapsers	P
No. of patients	43/102 (42.2)	59/102 (57.8)	
Women/men	7/36	16/43	NS
Birth weight (kg)	3.3 (3.05-3.55)	2.9 (2.64-3.16)	NS
Age at onset (ys)	4.1 (3.2-4.9)	5.8 (5.0-6.6)	0.004
Disease onset < 6 y	33/44 (75.0)	31/59 (52.5)	0.034
Kidney biopsy	31/42 (73.8)	20/57 (35.1)	0.0003
No. of relapses/patient/y	0.95 (0.84-1.06)	0.42 (0.33-0.51)	<0.0001
No. of relapses in first 6 mon of disease	0.70 (0.5-0.91)	0.65 (0.46-0.84)	NS
Frequent relapsers	11/41 (26.8)	5/58 (8.6)	0.03
Levamisole	34/42 (80.9)	25/56 (44.6)	0.0006
Cytotoxic agents	32/43 (74.4)	18/57 (31.6)	<0.0001
Cyclosporine	18/42 (42.9)	4/55 (7.3)	<0.0001
Age at last relapse (y)*	24 (22.9-25.01)	13.5 (13.32-13.68)	

Age à la dernière rechute chez n=59 non rechuteurs à l'âge adulte



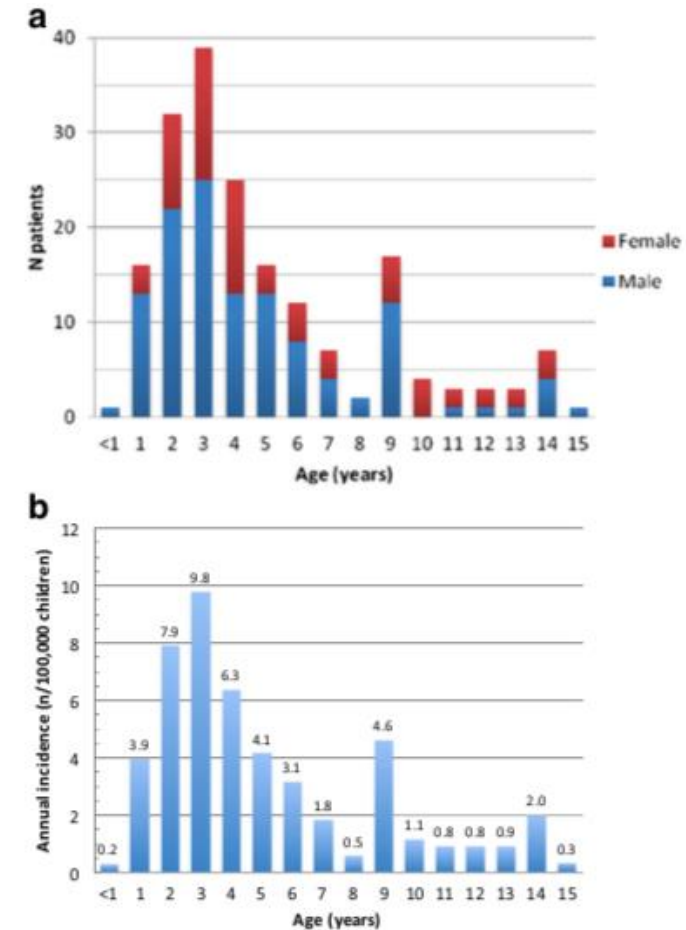
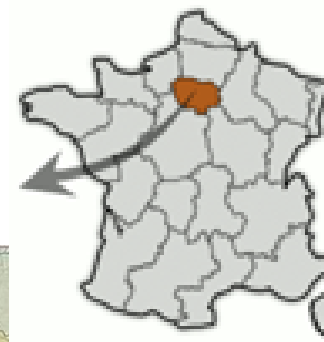
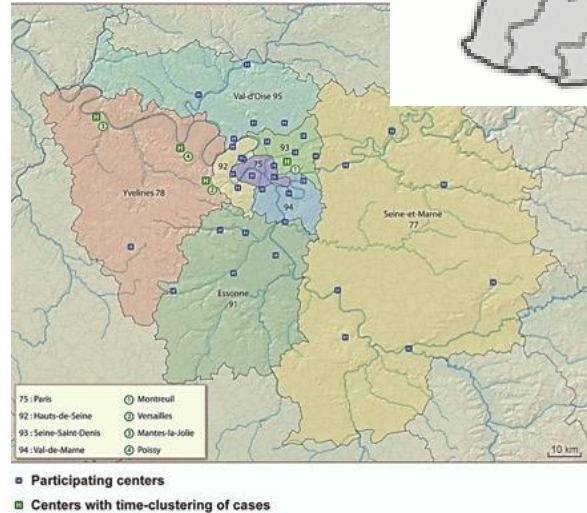
.. mais 43 rechutent > 18 ans

PROPORTION DE RECHUTES A L'ÂGE ADULTE

1 ^{er} auteur, journal, année publication	Type d'étude	Nb de patients/durée de suivi	Proportion de rechutes à l'âge adulte
P. Tarshish et <i>al.</i> , J. of the American Society of Neph, ISKDC, 1996	cohorte	389 pts – 17 ans suivi	5 à 10 % rechutent à l'âge adulte
K. Ishikura et <i>al.</i> , Pediatric Nephrology, 2014	Cohorte FR	46 pts FR – 10 ans	50 % rechutent à l'âge adulte
E. Ruth et <i>al.</i> , <i>The Journal of Pediatrics</i> , 2005	transversale rétrospective	42 pts – Âge 28 ans	33 % (14/42) FDR: nbre de rechute pdt l'enfance, administration IS
Fakhouri et <i>al.</i> , American J. of Kidney diseases, 2003	Transversale rétrospective	102 pts – 1970-1975	44,2 % (43/102) FDR : nbre de rechute pdt l'enfance
M. Aydin et <i>al.</i> , Clinical and experimental neph, 2019	Transversale rétrospective	41 pts Age 33,6 ans	9,8 % (4/41) FDR : R1 < 6 mois
Cohorte NEPHROVIR-1 , 2022	cohorte	138 pts – 13 ans suivi	...

Suivi > 10 ans des patients de l'étude NEPHROVIR-1

- Etude prospective
- Multicentrique (N=39)
- Cas – témoin
- 6m-15ans
- résidant en Ile-De-France
- 30 mois, 2007 –2010
- Lien entre infection virale et 1^{ère} poussée de SNI



- ✓ Cohorte NEPHROVIR-1 de **188** patients / **174** SNCS
- ✓ Incidence annuelle **3,35** / 100 000 enfants <16a

Suivi à 5 ans

Pediatric Nephrology
<https://doi.org/10.1007/s00467-018-4149-2>

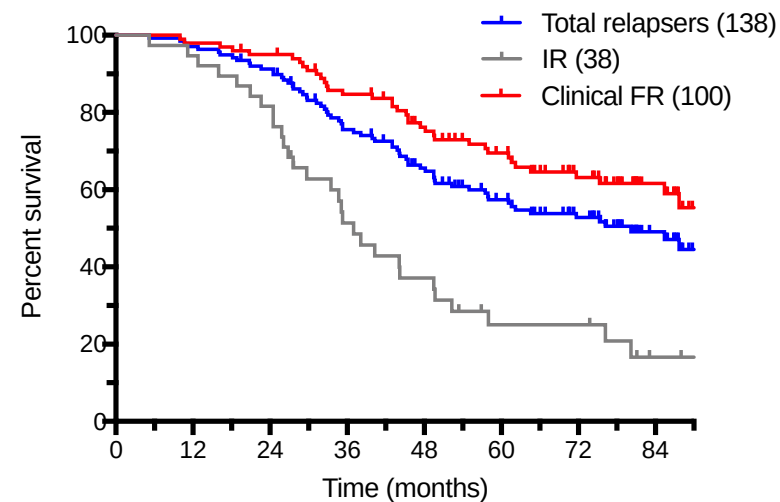
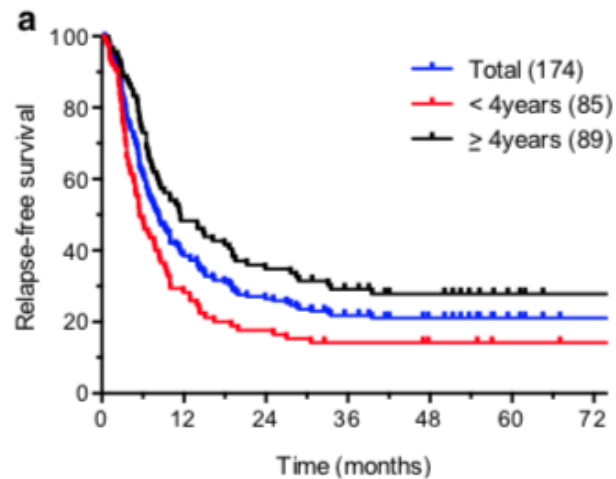
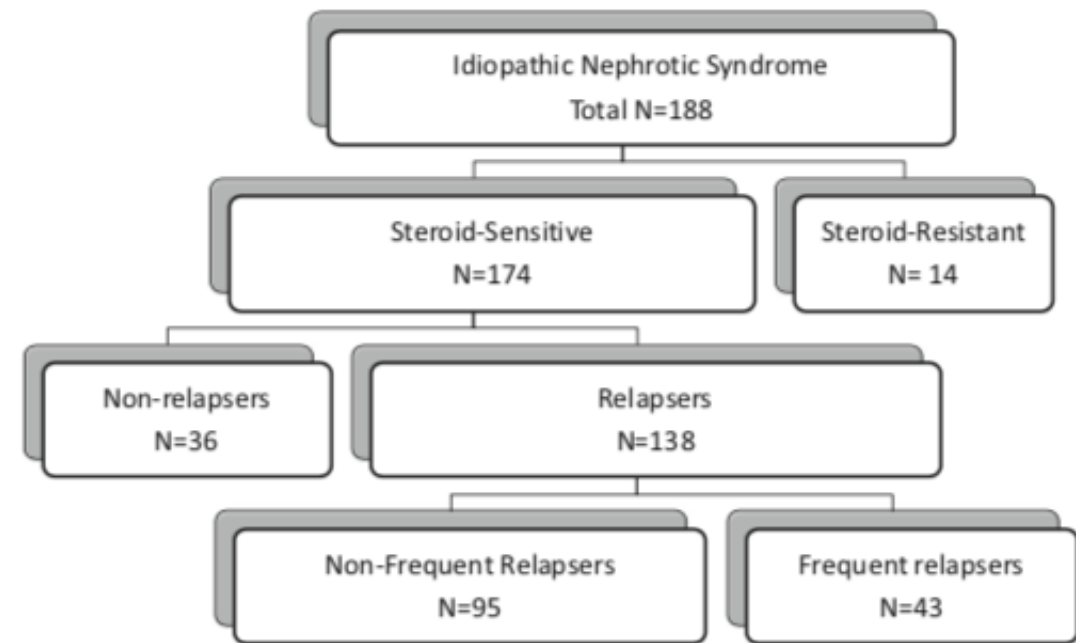
ORIGINAL ARTICLE



Five-year outcome of children with idiopathic nephrotic syndrome: the NEPHROVIR population-based cohort study

Claire Dossier¹ • Jean-Daniel Delbet¹ • Olivia Boyer² • Patrick Daoud³ • Bettina Mesples⁴ • Beatrice Pellegrino⁵ • Hélène See⁶ • Gregoire Benoist⁷ • Anne Chace⁸ • Anis Larakeb⁹ • Julien Hogan¹⁰ • Georges Deschênes¹⁰

Received: 6 April 2018 / Revised: 26 September 2018 / Accepted: 9 November 2018
© IPNA 2018



- ✓ 80 % rechutant
- ✓ 1 rechuteur sur 2 est encore sous traitement à 5 ans

Suivi à 10 ans de la cohorte NEPHROVIR-1



Objectif principal

- ✓ Proportion de patients avec une **maladie active à > 10 ans** de suivi

Objectifs secondaires

- ✓ Proportion de **rechuteurs à l'âge adulte**
- ✓ Définition de la **guérison clinique**
- ✓ Complication liées aux traitement
- ✓ Niveau socio-professionnel

Méthode

- Etude transversale en 2022
- Recueil de données à partir du dernier CR de consultation de suivi >2020
- ou/et questionnaire téléphonique en 2022
- Données : date de dernière rechute, date de fin de traitement, niveau d'étude, statut marital, questionnaire sur les complications

Suivi > 10 ans de la cohorte NEPHROVIR-1

- Comparaison des caractéristiques des cohortes au Dg vs suivi > 10 ans

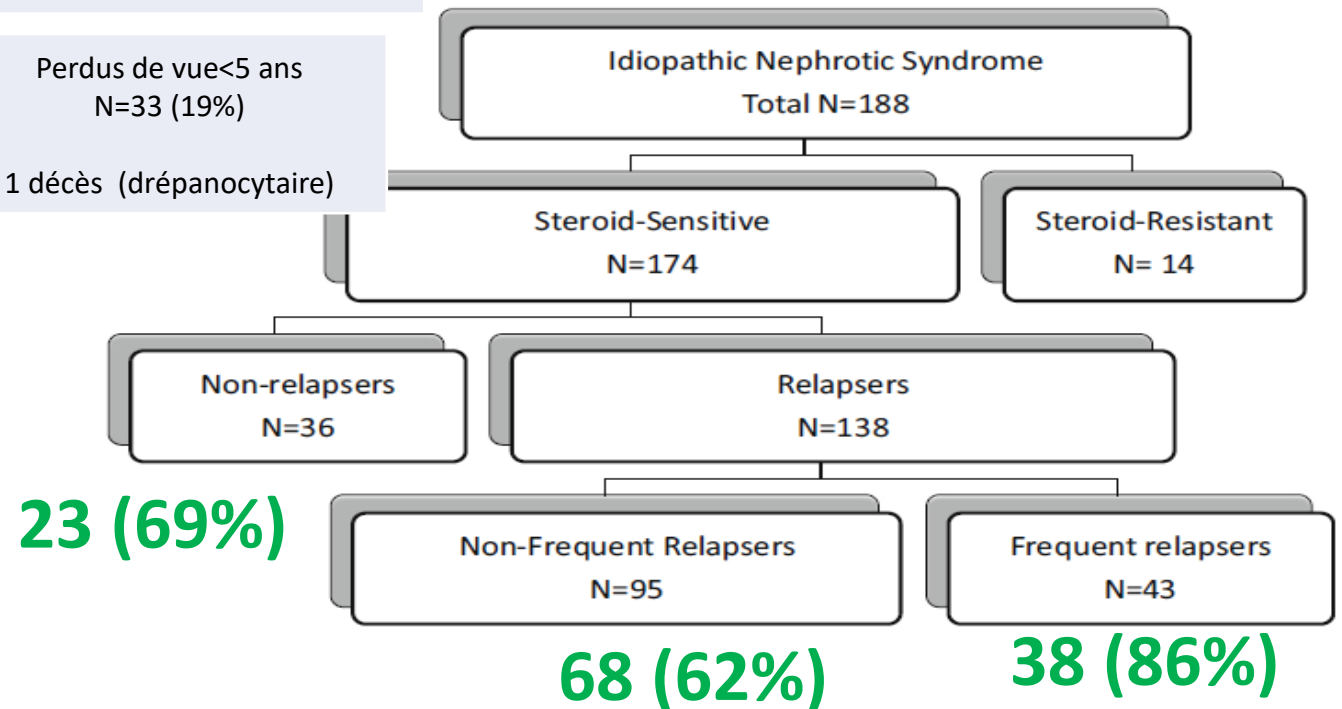
	NEPHROVIR-1 n=174 SSNS	10-year Fup Cohort n=131 SSNS
At onset		
Male	114 (65%)	87 (62%)
Age at diagnosis (yrs)	4.1 (2.8-6.8)	4.1 (2.8-6.9)
Geographic origin N (%)		
Caucasian, NA, ME	96 (56%)	80 (61%)
African, Caraibean	33 (19%)	23 (18%)
Asian	26 (15%)	16 (12%)
Other, n.a.	20 (11%)	12 (9%)
MP pulses	10 (6%)	7 (5%)
Days to remission	9 (7-10.5)	8.5 (7-11)
Outcome		
Single flare	36 (21%)	23 (18%)
NFR	95 (55%)	70 (53%)
FR	43 (25%)	38 (29%)
delay 1st relapse (months)	6.2(3.4-11.3)	4.8 (1.5-8.8)
Second-line agent		
LVM	65 (37%)	54 (41%)
MMF	56 (32%)	57 (43%)
CNI	23 (13%)	22 (17%)
CYC	7 (4%)	7 (5%)
anti CD20	19 (11%)	35 (27%)
Follow-up (months)	72 (57-84)	161(152-168)

Follow-up ≥ 10 yrs
N= 131 (75%)

Perdus de vue < 5 ans
N=33 (19%)

1 décès (drépanocytaire)

dont **122 contactés par téléphone**

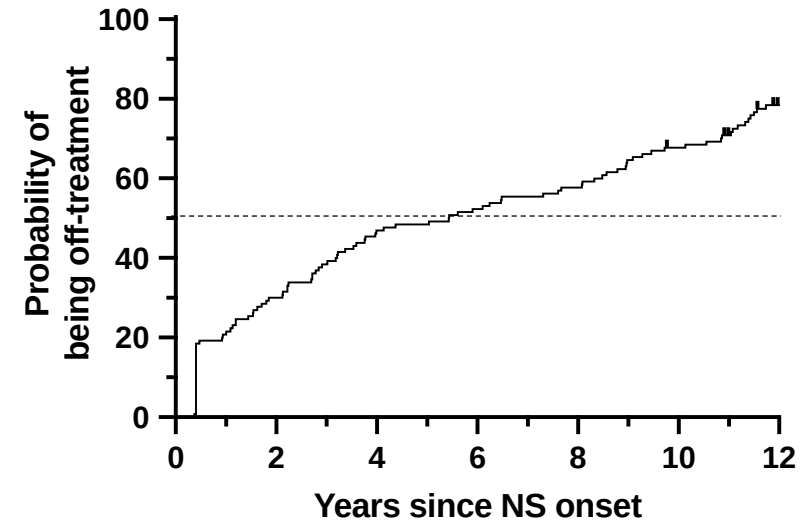


Durée du traitement

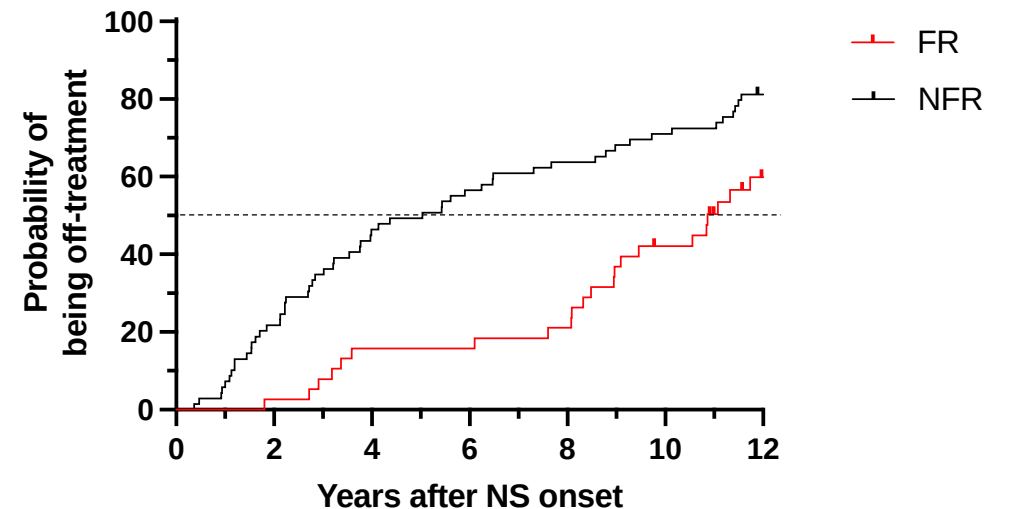
- ✓ N=131
- ✓ Médiane de suivi : **13.4ans** (IQ 12.6-13.9)
- ✓ **Age au suivi: 17.9 ans** (IQ 16.1-20.4)

- ✓ 111/131 SNCS (**85%**) sans traitement
- ✓ 91 (**70%**) sans ttt depuis > 3ans
- ✓ 31 (**24%**) sous ttt ou arrêt depuis < 1an

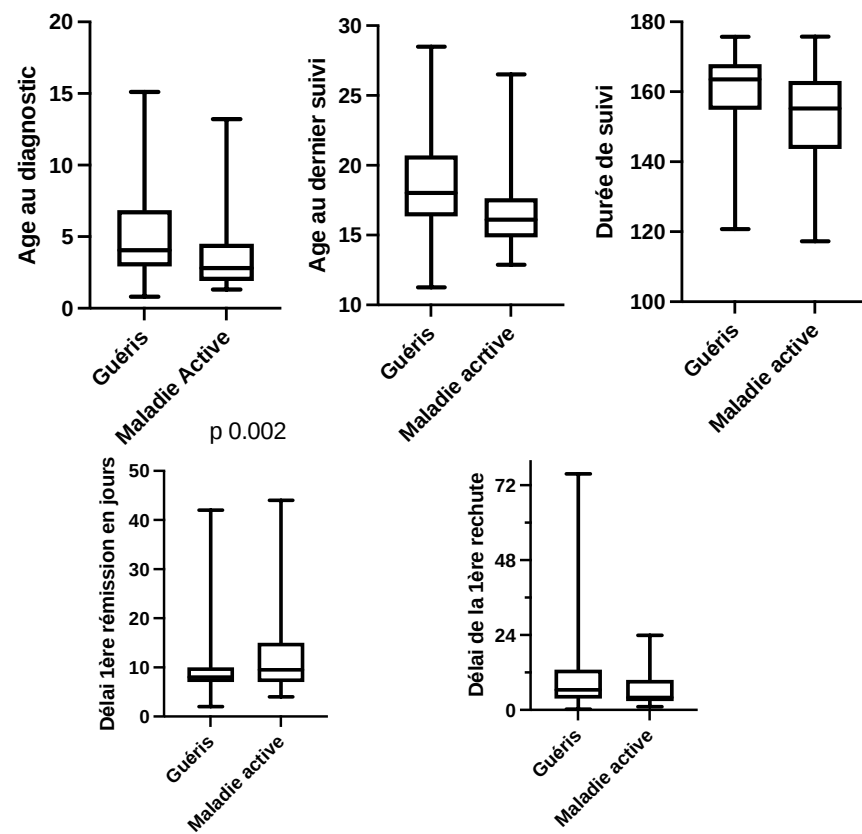
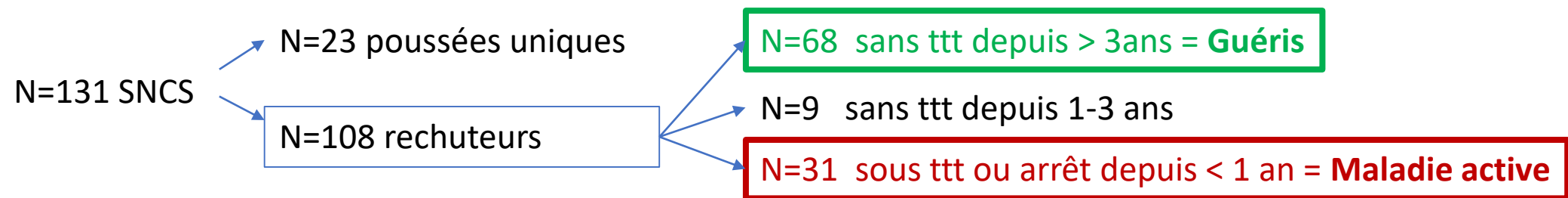
Treatment discontinuation
n=131



Treatment Discontinuation
n=108 relapsers



Guéris sans ttt depuis > 3 ans vs Maladie active



Variable	Odds Ratio	95% CI
sexe[F]	2,904	0,7290 to 13,25
ethnie groupe	0,9444	0,6522 to 1,372
âge début	0,5133	0,2579 to 0,9442
J rémission	0,7741	0,6314 to 0,8952
delai R1	0,8883	0,7894 to 0,9808
ttt associé[1]	0,004481	3,768e-006 to 0,5714
ergamisole[1]	1,126	0,2615 to 4,814
MMF[1]	0,08476	0,008395 to 0,5319
ciclo/FK[1]	0,2645	0,03759 to 1,572
Ritux[1]	0,3103	0,07406 to 1,213
ENDOXAN[1]	0,2881	0,01684 to 3,907
Age au Fup	2,087	1,134 to 4,123

Rechute à l'âge adulte

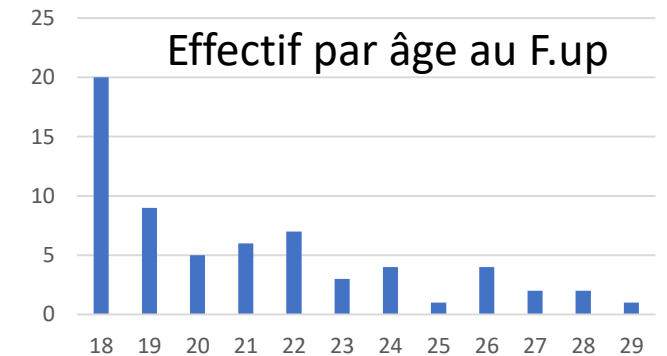
93 patients SNCS de NEPHROVIR-1 ≥ 18 ans

23 perdus de vue : 7 PU /15 NFR/1 FR

70 patients SNCS ≥ 18 ans recontactés (75%)
Âge médian **20.4 ans** (18.7-23.4)

9 (13%) au moins 1 rechute ≥ 18 ans :
7 NFR, 2 FR
- 4 encore traités
- 5 n'ont plus de traitement

61 (87%) pas de rechute
- 2 encore traités
- **57 (81%) arrêt ttt depuis ≥ 3 ans**



Discussion : Suivi >10ans cohorte NEPHROVIR-1

- **Limites/forces :**
 - Cohorte homogène temps/espace
 - 25 % perdus de vue, cohorte « jeune », collecte rétrospective des données
- **A 13 ans de suivi :**
 - **15 %** des SNCS sont **toujours sous ttt**
 - **70 %** n'ont plus **aucun traitement** depuis au moins 3 ans
- **Parmi les 70 (jeunes) adultes :**
 - **13 %** patients avec **rechutes > 18 ans**
 - **81 %** n'ont plus **aucun traitement** depuis au moins 3 ans
- Pas de bon facteur clinico-biologique prédictif

Rechutes à l'âge adulte

Tarschish JASN 1996 : 5-10%

Korsgaard Ped Neph 2019 : 30 %

Aydin Clin Exp Nephrol 2019 : 10%

Take-Home messages

- Le SNI est une maladie chronique
- Morbidité surtout liée aux traitements
- Moins de corticoïdes !
 - ttt + court de 1ere poussée et des rechutes
 - Introduction précoce des IS si corticodépendance, rechutes fréquentes ou mauvaise tolérance e la corticothérapie
- Moins de cyclophosphamide +/- moins de ciclosporine/tacrolimus
- Plus de rituximab .. Effets secondaires à long terme immunologiques ?
- A l'âge adulte (cohorte NEPHROVIR-1)
 - **13 %** patients avec **rechutes > 18 ans**
 - **81 %** n'ont plus **aucun traitement** depuis au moins 3 ans

Les défis !



- L'interruption de la maladie dès la 1^{ère} poussée
 - La prévention des formes corticodépendantes
 - Le traitement des formes corticodépendantes
 - Intégrer les « PROs » dans la construction des études
-
- *Le traitement des formes corticorésistantes*
 - *Le contrôle de la protéinurie chronique*
 - *La prévention de la récurrence post-greffe*



@PedNephParis_RD



claire.dossier@aphp.fr

Merci pour votre attention et
place aux questions !