



**Dr Lucile FIGUERES**

## 1 – NPHP1 (Nephrocystin-1) Gene Deletions Cause Adult-Onset ESRD.

*Snoek R, van Setten J, Keating BJ, Israni AK, Jacobson PA, Oetting WS, Matas AJ, Mannon RB, Zhang Z, Zhang W, Hao K, Murphy B, Reindl-Schwaighofer R, Heinzl A, Oberbauer R, Viklicky O, Conlon PJ, Stapleton CP, Bakker SJL, Snieder H, Peters EDJ, van der Zwaag B, Knoers NVAM, de Borst MH, van Eerde AM.*

*Journal of the American Society of Nephrology 2018 Apr 13.*

La néphronoptose est une néphropathie interstitielle rare de l'enfant, conduisant à l'insuffisance rénale chronique terminale à un âge moyen de 13 ans. La pénétrance est complète et des signes extrarénaux sont possibles (neurologiques dans le cadre du syndrome de Joubert, ophtalmologiques dans le cadre du syndrome de Senior-Loken) dépendant du gène NPH atteint.

Une équipe néerlandaise a étudié la prévalence de mutations des gènes NPH dans une cohorte de 5600 transplantés avec donneurs vivants, utilisés comme patients contrôles. Leur étude objective des mutations homozygotes du gène NPHP1 chez 0,5 % des patients (n = 26). Aucun patient n'avait de délétion dans un autre gène NPH. Chez les patients atteints, l'âge médian de l'insuffisance rénale chronique terminale était de 30 ans. Le diagnostic principal de la néphropathie initiale était l'origine indéterminée (11 patients), mais de nombreux autres diagnostics étaient mentionnés (néphropathies vasculaires, glomérulaires, tubulaires, cristallines...). Deux patients avaient des signes extrarénaux (cécité et atteinte neurologique). 6 cas seulement d'atteintes rénales sur mutation de NPHP1 avaient précédemment été décrits chez l'adulte de plus de 30 ans (jusqu'à 56 ans).

Au total, cette étude sensibilise les néphrologues adultes aux formes de néphronoptose à expression tardive. Le diagnostic est important pour le dépistage des atteintes extrarénales, le dépistage familial et dans le cadre du don vivant par un apparenté.

## 2 - Global glomerulosclerosis with nephrotic syndrome; the clinical importance of age adjustment.

*Hommos MS, Zeng C, Liu Z, Troost JP, Rosenberg AZ, Palmer M, Kremers WK, Cornell LD, Fervenza FC, Barisoni L, Rule AD.*

*Kidney International 2017 Dec 19.*

La sclérose glomérulaire fait partie des critères histologiques de mauvais pronostic dans l'insuffisance rénale chronique. Elle peut être physiologique, liée à l'âge, ou secondaire en particulier aux néphropathies glomérulaires. Son interprétation chez le patient adulte avec néphropathie glomérulaire est donc difficile pour le clinicien et l'anatomopathologiste.

L'objectif de cette étude a été d'évaluer le risque de progression de l'insuffisance rénale chronique en fonction de la présence ou non de glomérulosclérose sur la biopsie initiale, selon l'âge du patient atteint de glomérulopathie. 425 patients de race blanche ont été inclus : 40 % n'avaient pas de glomérulosclérose histologique, 25 % avaient une atteinte considérée comme normale pour l'âge, 35 % une glomérulosclérose supérieure à celle attendue pour l'âge (référence de la glomérulosclérose selon l'âge réalisée sur 1847 patients donneurs vivants : Kremers WK et al, NDT 2015). Les patients atteints de hyalinose segmentaire et focale et de glomérulonéphrite extramembraneuse avaient un pourcentage de glomérulosclérose significativement plus important, à l'inverse des patients avec des lésions glomérulaires minimales.

La glomérulosclérose anormale pour l'âge était significativement associée à un débit de filtration glomérulaire et une protéinurie plus faibles en analyse multivariée ajustée sur l'âge et les facteurs de risque cardiovasculaire. Elle était également associée à d'autres atteintes histologiques fibreuses (fibrose interstitielle, artériolosclérose...).

Cet article montre que la glomérulosclérose chez les adultes atteints de néphropathie glomérulaire n'est prédictive d'une évolution péjorative que si celle-ci est supérieure à la glomérulosclérose considérée normale pour l'âge. Celle-ci est donc à déterminer pour ne pas méconnaître des critères histologiques péjoratifs chez un patient âgé. La population noire n'a pas été étudiée de même que les conséquences de ces données histologiques dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sur néphropathie glomérulaire.



Dr Morgane GOSSELIN

### 3 - Récurrence du syndrome néphrotique cortico-résistant après transplantation, l'Ofatumumab comme alternative thérapeutique ?

#### Ofatumumab in post-transplantation recurrence of a pediatric steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome

*Pediatric Transplantation, 2018; e 13175*

Les investigateurs nantais ont choisi de présenter le cas d'une jeune patiente transplantée rénale présentant un syndrome néphrotique (SNCR) résistant au rituximab et traitée par ofatumumab. La récurrence des SNCR est fréquente après transplantation rénale (14%-50%). Le risque de récurrence est augmenté s'il y a déjà eu récurrence sur le premier greffon (60-100%).

La patiente a présenté un SNCR diagnostiqué à l'âge de 5 ans progressant vers l'IRCT à l'âge de 7 ans conduisant à une première transplantation rénale à l'âge de 9 ans. Le SN a récidivé dès la première année post-transplantation, conduisant à la perte du greffon et au retour en hémodialyse en 2010. Une seconde transplantation a été réalisée en 2013 avec induction par ATG et maintenance par ciclosporine, MMF et corticostéroïdes, compliquée d'une récurrence du SN 8 jours après transplantation. Des séances d'immunoabsorption (IA) furent débutées permettant une décroissance de la protéinurie (P/C) au-dessous de 0,02 g/mmol. L'IA fut poursuivie au rythme d'une par semaine. 3 injections de rituximab ont été réalisées (375mg/m<sup>2</sup>) 2 mois après la transplantation afin d'induire la rémission du SN et de mettre fin aux IA. Malgré une déplétion B conséquente (<0,005x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), la protéinurie est réapparue quand l'IA a été interrompue. 6 injections d'abatacept (CTLA4-Ig) ont été réalisées, sans efficacité.

L'ofatumumab a été introduit 2 ans ½ après la transplantation. Une première injection à 300 mg/1.73m<sup>2</sup> a été réalisée, suivie de 5 injections à 2000mg/1.73m<sup>2</sup>, permettant une régression de la protéinurie (P/C) de 0,02 à 0,10g/mmol, autorisant une interruption des séances d'IA. La déplétion lymphocytaire B persista 8 mois après la dernière injection d'ofatumumab. En raison d'une réascension des LB et de la réapparition d'une protéinurie, une nouvelle injection d'ofatumumab a été réalisée sans réelle efficacité sur la protéinurie.

Plusieurs patients ont déjà été traités par ofatumumab après échec du rituximab. Il semble plus efficace et mieux toléré. Son utilisation chez cette patiente a permis une rémission partielle et l'interruption des séances d'IA. Selon les auteurs, l'efficacité de l'ofatumumab pourrait être dose dépendante permettant une plus importante déplétion lymphocytaire B.

8 mois après la dernière injection, la protéinurie est réapparue en même temps que la ré ascension LB, une nouvelle injection ne permettant pas d'induire de rémission du SN. Cependant, après 14 mois de suivi, la protéinurie reste stable, les séances d'IA n'ont pas été reprises.

L'efficacité partielle des anti-CD20 suggère l'implication de différents facteurs dans le SNCR. Il n'y a pour le moment aucune donnée sur l'action de l'ofatumumab sur les podocytes.

Les injections ont été bien tolérées avec (une légère réaction allergique lors de la première injection), avec peu d'effets secondaires hématologiques. Il y a peu de données pour le moment concernant le risque de tumeurs ou d'infections après ofatumumab. C'est la raison pour laquelle le Rituximab doit être choisi en première intention dans cette indication.

L'ofatumumab a permis une rémission partielle et l'interruption des séances d'IA. Cependant, l'efficacité semble être transitoire car la protéinurie est réapparue progressivement par la suite. L'ofatumumab semble être un bon traitement alternatif dans les cas de SN résistant au rituximab en post-transplantation, demeurant cependant à confirmer par d'autres études.

## 4 - A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome

### Quelle place pour le levamisole dans le syndrome néphrotique idiopathique sensible aux corticostéroïdes ?

*Kidney international-2018-93, 510-518*

Les investigateurs ont conduit une étude multicentrique, internationale, contrôlée, en double-aveugle, et randomisée afin de prouver l'utilité du levamisole dans la prévention de la rechute du syndrome néphrotique idiopathique sensible aux corticostéroïdes de l'enfant (SNCS).

L'efficacité et la sûreté de l'utilisation d'un an de levamisole et la fréquence des rechutes ont été évaluées. La première analyse de cohorte a concerné 99 patients de 6 pays (2007 à 2012). Entre le 100ème jour et le 12ème mois, le délai de rechute (objectif primaire) était significativement augmenté dans le groupe levamisole comparé au groupe placebo (HR 0.22 (95% CI 0.11-0.43)). Après 12 mois de traitement, 6% du groupe placebo versus 26% du groupe levamisole était encore en rémission.

Durant cette période, le plus fréquent des effets secondaires rapportés sous levamisole était une neutropénie modérée (500-1000 leuco/ul) et asymptomatique, réversible spontanément ou après interruption transitoire du traitement.

Ainsi, chez les enfants présentant un SNCS et des rechutes fréquentes, le levamisole prolonge la rémission durant la première année comparée à la prednisone seule. Des contrôles réguliers de la NFS sont nécessaires.