



**HAL**  
open science

# Étude de l'immunité dans les syndromes néphrotiques idiopathiques de l'enfant (30 SNI supposés à lésions glomérulaires minimes, 10 SNI à hyalinose segmentaire et focale)

Hélène Batellier Guilbaud

► **To cite this version:**

Hélène Batellier Guilbaud. Étude de l'immunité dans les syndromes néphrotiques idiopathiques de l'enfant (30 SNI supposés à lésions glomérulaires minimes, 10 SNI à hyalinose segmentaire et focale). Médecine humaine et pathologie. 1980. dumas-01107464

**HAL Id: dumas-01107464**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01107464>**

Submitted on 20 Jan 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2<sup>e</sup> exemplaire

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE  
DE GRENOBLE  
MEDECINE ET PHARMACIE

Domaine de la MERCI  
LA TRONCHE

Année 1980

N° D'ordre: 77

ETUDE DE L'IMMUNITE DANS LES  
SYNDROMES NEPHROTIQUES IDIOPATHIQUES  
DE L'ENFANT  
( 30 S.N.I supposés à lésions glomérulaires minimales,  
10 S.N.I à hyalinose segmentaire et focale )

**THESE**

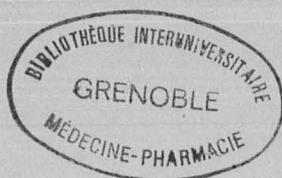
présentée à l'Université Scientifique et Médicale de Grenoble  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

Mme Héliène BATELLIER  
née GUILBAUD  
le 30 janvier 1952  
à PARIS

Interne des hôpitaux

soutenue publiquement le 29 mai 1980  
devant

M. le Professeur A. BEAUDOING Président du jury  
et MM. les Professeurs M. BOST  
D. CORDONNIER  
MM. les Docteurs E. DECHELETTE  
J.C. BENSA



**UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE  
DE GRENOBLE  
MEDECINE ET PHARMACIE**

**Domaine de la MERCI  
LA TRONCHE**

**Année 1980**

**N° D'ordre:**

**ETUDE DE L'IMMUNITE DANS LES  
SYNDROMES NEPHROTIQUES IDIOPATHIQUES  
DE L'ENFANT  
( 30 S.N.I supposés à lésions glomérulaires minimes,  
10 S.N.I à hyalinose segmentaire et focale )**

**THESE**

**présentée à l'Université Scientifique et Médicale de Grenoble  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT**

**Mme Hélène BATELLIER  
née GUILBAUD  
le 30 janvier 1952  
à PARIS**

**Interne des hôpitaux**

**soutenue publiquement le 29 mai 1980  
devant**

**M. le Professeur A. BEAUDOING Président du jury  
et MM. les Professeurs M. BOST  
D. CORDONNIER  
MM. les Docteurs E. DECHELETTE  
J.C. BENSA**

*Je dédie cette thèse :*

*A JEAN-LOUIS et CLAIRE,*

*A MES PARENTS,*

*A MES FRERES et SOEUR ,*

*A MA GRAND-MERE,*

*A MA FAMILLE,*

*A TOUS MES AMIS,*

*En témoignage de ma profonde affection.*

*A nos Maîtres d'Internat,*

- . Monsieur le Professeur MALINAS,  
Professeur de Gynécologie-Obstétrique à la Faculté.*
- . Monsieur le Professeur BOST,  
Maître de Conférence Agrégé.*
- . Monsieur le Professeur BEAUDOING,  
Professeur de Pédiatrie à la Faculté.*
- . Monsieur le Professeur KOLODIE,  
Maître de Conférence Agrégé.*
- . Monsieur le Professeur RACINET,  
Maître de Conférence Agrégé.*

*A notre Maître et Président de Thèse,*

*.Monsieur le Professeur A. BEAUDOING,  
Professeur de Pédiatrie à la Faculté*

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la  
présidence de notre Jury de thèse.*

*Nous avons pu apprécier quotidiennement votre  
expérience clinique, vos conseils précieux et  
votre grande disponibilité.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de  
vous exprimer notre profonde reconnaissance  
et notre respectueux dévouement.*

A notre Jury de thèse :

. Monsieur le Professeur M. BOST,  
Maître de Conférence Agrégé

Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances  
et votre humanité.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde  
gratitude.

. Monsieur le Professeur D. CORDONNIER,  
Maître de Conférence Agrégé

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de faire  
partie de notre Jury de thèse.

Veillez agréer l'expression de nos sentiments  
respectueux.

. Monsieur le Docteur J.C. BENSA,  
Chef de Travaux

Nous vous remercions vivement pour l'aide apportée  
tout au long de ce travail.

Nous vous prions d'accepter le témoignage de notre  
profonde gratitude.

. Madame le Docteur E. DECHELETTE,  
Assistant-Chef de Clinique

Vous êtes à l'origine de ce travail. Vous nous avez  
guidé avec patience dans son élaboration.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde  
reconnaissance.



A Monsieur le Docteur D. SEIGNEURIN,  
pour l'aide apportée à ce travail.

A Madame M.F. ARTILLAN,  
pour son accueil toujours bienveillant.

A Madame M. FAVRE,  
pour son agréable coopération.

Aux infirmières des services d'Hôpital de Jour de Pédiatrie .  
du C.H.R. de Grenoble (Pr. BOST et Pr. BEAUDOING)  
pour l'aide précieuse qu'elles nous ont aimablement  
apportée.

*Nous remercions tous les membres des laboratoires qui ont permis cette étude, au C.H.R. de Grenoble :*

- Laboratoire de Biochimie (Pr. GROULADE),*
- Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Sérologie (Pr. SEIGNEURIN),*
- Laboratoire de l'Hôpital-Sud (Pr. COLOMB),*
- Le Centre de Transfusion Sanguine (Pr. MAGNIN),*
- Laboratoire d'Hématologie (Pr. Ag. KOLODIE),*
- Laboratoire de Radio Pharmacie (Pr. C. AGNIUS-DELORD).*

*Nous remercions vivement :*

- le Laboratoire SANDOZ,*
- le Laboratoire MERIEUX.*

*Nous remercions très vivement*

*Monsieur le Doyen*

*et Messieurs les membres du Conseil Scientifique de  
l'U.E.R. de Médecine,*

*qui ont eu la haute bienveillance de nous permettre  
de réaliser ce travail,*

*et nous les prions d'agréer l'expression de notre  
haute considération.*

P. L. A. N

	Pages
INTRODUCTION	1
 <u>PREMIERE PARTIE</u> : PRESENTATION DU CADRE D'ETUDE	
CHAPITRE I : DEFINITION DU CADRE D'ETUDE	
I - Le syndrome néphrotique	7
II - Les syndromes néphrotiques idiopathiques	10
CHAPITRE II : RAPPEL DES DEFINITIONS UTILISEES	15
CHAPITRE III : PRESENTATION DES SUJETS ETUDIES	
I - Les S.N.I. à L.G.M. : 30 enfants	17
II - Les S.N.I. à H.S.F. : 10 enfants	26
CHAPITRE IV : PROTOCOLE D'ETUDE DE L'IMMUNITE	
I - Etude de l'immunité humorale	33
II - Etude de l'immunité cellulaire	35
III - Etude de l'allergie	36
 <u>DEUXIEME PARTIE</u> : ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE	
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES	
I - In vivo : les anticorps acquis	39
II - In vitro	
A) Les immunoglobulines sériques	40
B) Les lymphocytes B	46
C) L'étude des facteurs du complément sérique et la recherche de complexes immuns circulants	51
CHAPITRE II : RESULTATS	
I - Les anticorps acquis	61
II - Les immunoglobulines sériques	73
III - Les lymphocytes B	105
IV - Les facteurs du complément sérique et les complexes immuns circulants	113

CHAPITRE III	: DISCUSSION	
I	- Les anticorps acquis	125
II	- Les immunoglobulines sériques	129
III	- Les lymphocytes B	142
IV	- Les facteurs du complément sérique et les complexes immuns circulants	145
V	- Conclusions	151

TROISIEME PARTIE : ETUDE DE L'IMMUNITE CELLULAIRE

CHAPITRE I	: MATERIEL ET METHODES	
I	- In vivo : les tests cutanés	153
II	- In vitro	
	A) Les lymphocytes T du sang périphérique	155
	B) Le test de transformation lymphoblastique	157
	C) L'étude fonctionnelle des leucocytes	160
CHAPITRE II	: RESULTATS	
I	- Tests cutanés	169
II	- Les lymphocytes T	177
III	- Le T.T.L.	181
IV	- L'étude fonctionnelle des leucocytes	
	A) Migration spontanée	187
	B) Phagocytose	189
	C) Bactéricidie	190
	D) Test au N.B.T.	191
CHAPITRE III	: DISCUSSION	
I	- Arguments en faveur d'une médiation cellulaire	193
II	- Etude de l'immunité cellulaire : revue de la littérature	203
III	- Hypothèses	214

<u>QUATRIEME PARTIE : ETUDE DE L'ALLERGIE</u>	
CHAPITRE I	: MATERIEL ET METHODES
I	- Etude clinique 223
II	- Les tests allergologiques 224
III	- L'éosinophilie 226
IV	- Les IgE 226
CHAPITRE II	: RESULTATS
I	- Etude clinique 235
II	- Les tests allergologiques 241
III	- L'éosinophilie 246
IV	- Les IgE 247
CHAPITRE III	: DISCUSSION
I	- Les arguments allergologiques 253
II	- S.N. associés à une hypersensibilité allergique 255
III	- Etude du terrain atopique dans les S.N.I. : revue de la littérature 261
IV	- Hypothèses 272
 <u>CINQUIEME PARTIE : SYNTHESE ET INCIDENCES THERAPEUTIQUES</u>	
CHAPITRE I	: SYNTHESE 279
CHAPITRE II	: INCIDENCES THERAPEUTIQUES
I	- Le traitement des infections lors des poussées
	A) L'antibiothérapie 283
	B) Les gammaglobulines 284
II	- Vaccinations 286
III	- Traitement antiallergique 290
IV	- Plasmaphérèses 297
CONCLUSIONS	299
BIBLIOGRAPHIE	301

## I N T R O D U C T I O N

Jusqu'à une date récente, les mécanismes du syndrome néphrotique idiopathique (S.N.I.) à lésions glomérulaires minimes (L.G.M.), définition actuelle de la "néphrose lipoidique" de MUNK (1913) sont restés tout à fait inconnus.

Tandis qu'apparemment n'existe aucun argument formel en faveur d'un mécanisme immunitaire : absence de dépôts d'immunoglobulines ou de complément (246,67,204,66,283,68,177) absence de variation importante du profil complémentaire (277, 79, 36), absence d'auto-anticorps ; au contraire, les résultats thérapeutiques : efficacité remarquable des corticoïdes (191, 269, 137, 56,9) complétés éventuellement par les agents alkylants (15, 236, 16, 8, 192,71,250,51,50,25, 47, 276) suggèrent l'intervention de phénomènes immunitaires.

### A) Actuellement certains faits sont acquis :

1) La diminution élective du taux des immunoglobulines G et à un moindre degré des immunoglobulines A, dans ce type de syndrome néphrotique tandis que les immunoglobulines M sont significativement élevées.

Fait essentiel, il semble que ces anomalies persistent bien qu'atténuées après guérison apparente de la maladie, et à distance de tout traitement par les corticoïdes ou les immunosuppresseurs.

Rapprochant ces résultats du profil biologique observé dans certains déficits thymiques héréditaires de

l'homme ou de la souris, peut-on assimiler les syndromes néphrotiques idiopathiques à un déficit probablement acquis des cellules T ? (GIANGIACOMO ( 89), SOBEL et Coll. (244)).

2) L'exploration du complément :

Dans les néphropathies glomérulaires primitives, les taux sériques du complément et de ses fractions sont le plus souvent normaux. Les glomérulopathies à L.G.M. sont cependant souvent marquées par un abaissement modéré de  $C_{1q}$  et surtout une élévation nette de  $C_3$  et de  $C_4$  (LAGRUE et SOBEL (246)).

Le complément pourrait intervenir au niveau de l'élaboration de la réponse immunitaire à un antigène donné et de l'épuration des complexes immuns par les cellules du système mononucléaires-phagocytes et par les cellules glomérulaires.

Mais ce rôle n'est pas prouvé.

3) La détection des complexes immuns circulants solubles :

De nombreuses méthodes de détection des complexes non cryoprécipitants ont été décrites récemment.

Des résultats obtenus dans l'exploration des néphropathies glomérulaires primitives ont été publiés (243, 62, 255, 149).

Leur interprétation est encore difficile et aucune de ces méthodes n'a permis jusqu'à présent l'isolement d'antigènes spécifiques.

4) L'exploration de l'immunité cellulaire :

Elle semble primordiale dans l'étude immunologique



des syndromes néphrotiques à L.G.M.

En effet certains faits sont actuellement démontrés:

a) L'existence de lymphocytotoxines dirigées spécifiquement contre des cellules tubulaires rénales provenant de reins néonataux (EYRES et Coll. ( 72)).

b) Le pouvoir inhibiteur du plasma, au cours des poussées, sur la réponse blastogénique des lymphocytes aux mitogènes non spécifiques (P.H.A.) ou aux lymphocytes allogènes en culture mixte (MOORTHY, ZIMMERMANN (176)).

c) La sécrétion de lymphokines de façon exagérée (142, 138, 190, 139, 143).

Parmi ces lymphokines on a pu démontrer la présence d'un facteur augmentant la perméabilité capillaire.

La propriété des lymphocytes activés de sécréter en excès cette lymphokine semble suivre l'évolution de la maladie. Mais le rôle de ce facteur dans les modifications de la perméabilité des capillaires glomérulaires n'est pas encore démontré. Son action, quoique rapide, semble indirecte, suggérant l'existence de cofacteurs encore inconnus (LAGRUE et Coll. (142, 138)).

Ces faits concernant l'immunité à médiation cellulaire sont à rapprocher des notions classiques telle la guérison des néphroses lipidiques après certaines maladies virales comme la rougeole qui modifie l'immunité cellulaire (241,292 ) ou la survenue d'un syndrome néphrotique à L.G.M. au cours de la maladie de Hodgkin où les perturbations de l'immunité cellulaire sont évidentes (233, 92, 175, 88, 201, 130).

5) Une augmentation très fréquente des IgE sériques, enfin, a été mise en évidence dans les syndromes néphrotiques à L.G.M. par différents auteurs (GROSHONG (97), LAGRUE (140)).

Dans ce type de néphropathie, l'existence de phénomènes allergiques avait été antérieurement établie sur les données cliniques : éosinophilie, fréquence des antécédents allergiques personnels et familiaux, formes indiscutablement liées à un accident allergique.

Cette élévation des IgE, cependant, peut exister aussi bien dans les formes avec manifestations allergiques que dans les observations où aucune manifestation allergique personnelle ou familiale n'a pu être prouvée.

Cette élévation est indépendante de la protéinurie et n'est pas influencée par le traitement corticoïde. Au contraire une réduction temporaire du taux des IgE est observée après traitement par les agents alkylants, suggérant un processus immunitaire impliquant les IgE malgré le caractère négatif des recherches en immunofluorescence dans les néphroses lipidiques (210,215).

Cette découverte du rôle des IgE devrait avoir des conséquences thérapeutiques importantes.

B) Ainsi l'exploration immunologique des syndromes néphrotiques à L.G.M., a un double intérêt :

- Pathogénique surtout : démontrer qu'il existe une anomalie de l'immunité à médiation cellulaire et essayer d'élaborer une théorie cohérente à partir de faits constatés.

- Thérapeutique : action sur le syndrome néphrotique par le biais d'une pathogénie mieux comprise :

- . prévention des infections au cours des poussées,
- . établissement d'un programme de vaccinations non dangereux pour l'enfant,
- . traitement de l'allergie dans certains cas.

PREMIERE PARTIE

PRESENTATION DU CADRE D'ETUDE

C. H. A P I T R E . . . I

DEFINITION DU CADRE D'ETUDE

I - LE SYNDROME NEPHROTIQUE (S.N.)

1) Définition :

Le syndrome néphrotique (S.N.) est défini par un ensemble de symptômes comportant :

- des oedèmes,
- une protéinurie importante,
- une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie,
- une hyperlipidémie.

Les limites du S.N. sont définies de façon variable selon les auteurs (137, 6, 204, 100, 28, 216).

Les éléments du S.N. peuvent être dissociés et tous les intermédiaires existent entre les syndromes néphrotiques francs, complets et un discret déséquilibre des protides plasmatiques.

HABIB et ROYER (100, 216) ont défini le syndrome néphrotique comme l'association :

- d'une protéinurie supérieure à 50 mg/kg/j,
- d'une protidémie inférieure à 60 g/l,
- et d'une albuminémie inférieure à 30 g/L.

Qu'il y ait ou non des oedèmes et une hyperlipémie et ils ont établi des critères d'intensité des éléments du S.N. (tableau n° I).

Cotation	Oedèmes	Protéinurie	Protidémie	Albuminémie	Lipémie
+++	Ascite ou Anasarque	$\geq 250$ mg/kg/j	$\leq 40$ g/l	$\leq 10$ g/l	$\geq 20$ g/l
++	Généralisés sous-cutanés	100 à 250 mg/kg/j	40 à 50 g/l	10 à 20 g/l	15 à 20 g/l
+	discrets	$\leq 100$ mg/kg/j	50 à 60 g/l	20 à 30 g/l	8 à 15 g/l
0	absents	nulle	$\geq 60$ g/l	$\geq 30$ g/l	$\leq 8$ g/l

TABEAU I : INTENSITE DES ELEMENTS DU S.N.I. (d'après HABIB, 1971)

## 2) Classification :

Il est actuellement possible, grâce à l'étude histologique, d'établir une classification anatomo-clinique des syndromes néphrotiques (216, 29).

Il convient tout d'abord de distinguer les syndromes néphrotiques secondaires (s'intégrant dans une maladie générale identifiée ou dus à une cause évidente) des syndromes néphrotiques primitifs (126).

L'analyse des différents caractères anatomocliniques a permis une classification anatomique des syndromes néphrotiques idiopathiques (S.N.I.) de l'enfant, que nous rappelons ici pour situer notre étude (tableau Ibis).

Il s'agit là de véritables entités dont il est indispensable de connaître les caractéristiques si l'on veut prévoir le pronostic et être guidé dans l'attitude thérapeutique.

- |     |   |
|-----|---|
| I   | - LESIONS GLOMERULAIRES MINIMES (L.G.M.)    |
| II  | - SCLEROSE GLOMERULAIRE FOCALE              |
|     | A) Hyalinose segmentaire et focale (H.S.F.) |
|     | B) Fibrose globale et focale des glomérules |
| III | - LESIONS GLOMERULAIRES DIFFUSES            |
|     | A) Glomérulonéphrites extramembraneuses     |
|     | B) Glomérulonéphrites prolifératives :      |
|     | - endocapillaire pure                       |
|     | - endo et extracapillaire                   |
|     | - membrano-proliférative et lobulaire       |
| IV  | - LESIONS GLOMERULAIRES INCLASSABLES        |
| V   | - FORMES PARTICULIERES AU NOURRISSON        |
|     | A) Syndromes néphrotiques microkystiques    |
|     | B) Sclérose mésangiale diffuse              |

Tableau Ibis : Classification des S.N.I. de l'enfant d'après P. ROYER et R. HABIB (216).

II - LES SYNDROMES NEPHROTIQUES IDIOPATHIQUES (S.N.I.) ou  
NEPHROPATHIES GLOMERULAIRES PRIMITIVES (N.G.P.)

Notre étude portera sur l'exploration immunitaire des néphropathies glomérulaires primitives à lésions glomérulaires minimales (L.G.M.) (ancienne néphrose lipidique : N.L.) dont nous comparerons certains des résultats à ceux des N.G.P. à hyalinose segmentaire et focale (H.S.F.).

Ces deux néphropathies glomérulaires posent en effet un problème pathogénique commun : ont-elles un mécanisme immunologique ?

D'autre part, les N.G.P. à H.S.F. posent des problèmes nosologiques difficiles :

- pour certains, elles constituent d'emblée une forme anatomoclinique particulière distincte des N.G.P. à L.G.M. (98, 99).
- pour d'autres, il s'agit de deux variantes d'une même affection (238, 34, 127).
- SAINT-HILLIER (221), donne une classification des lésions segmentaires et focales en 3 classes et rapproche la classe I des N.G.P. à L.G.M.

1) Définition des N.G.P. à L.G.M. :

Les N.G.P. à L.G.M. se définissent par :

a) Sur le plan séméiologique :

Des critères fréquents :

- un syndrome néphrotique pur, en général très intense ; il peut s'agir parfois d'une protéinurie isolée sans



syndrome néphrotique,

- la protéinurie est glomérulaire sélective (119).

b) Sur le plan morphologique :

Des critères absolus :

- en microscopie optique : rein optiquement normal ou discret épaissement mésangial,
- en immunofluorescence : absence de dépôts (66, 270, 177),
- en microscopie électronique : étalement des pédicelles des cellules épithéliales.

c) Réponse au traitement corticoïde :

Des critères très fréquents :

- corticosensibilité (C.S.), (226, 235)
- parfois corticodépendance (C.D.).

Ces N.G.P. ont fait l'objet de nombreuses études (2, 270, 7, 100, 160, 269, 235, 279, 182) et sont donc bien définies clinicobiologiquement.

Un syndrome néphrotique pur corticosensible peut donc être initialement considéré comme un S.N.I. à L.G.M. et cette définition peut être considérée comme suffisante au diagnostic sans nécessité de preuve histologique.

La ponction biopsie rénale est faite :

- si les caractères du S.N. sont atypiques, ou si le S.N. est impur (H.T.A., hématurie, insuffisance rénale),
- si les rechutes sont très fréquentes et rapprochées,
- si le sujet est corticodépendant à haut niveau : rechute à des doses importantes de corticoïdes.

## 2) Définition des N.G.P. à H.S.F. :

Les N.G.P. à H.S.F. correspondent à une variété plus sévère de N.G.P. dont la définition a été donnée par de nombreux auteurs à partir de l'étude histologique ( 221, 98, 131, 99).

### a) Sur le plan sémiologique :

Elles se présentent de façons diverses :

- protéinurie plus ou moins importante,
- ou syndrome néphrotique typique pur ou impur,
- ou protéinurie + H.T.A.,
- ou protéinurie + hématurie + H.T.A.

La protéinurie est plus fréquemment peu ou non sélective.

### b) Sur le plan morphologique :

- lésions segmentaires et focales en microscopie optique comportant :
  - . un matériel scléreux infiltré de dépôts fibrinoïdes,
  - . une adhérence flocculocapsulaire en regard de la lésion segmentaire,
  - . un épaissement segmentaire de la capsule de Bowman ;
- en immunofluorescence : dépôts granuleux de complément et/ou d'immunoglobulines (IgM) dans les lésions segmentaires (218, 283).

Dans nombre de cas, il s'agit de l'aboutissement au terme d'une longue évolution, d'une néphrose lipidique initialement pure ( 52,238,237). Pour certains (98, 99), elles constituent d'emblée une forme anatomoclinique particulière, souvent impossible à différencier au début de la N.L. car les lésions initiales siègent dans la médullaire

profonde et ne sont pas décelées à la ponction biopsie rénale. Cette forme est alors caractérisée par une résistance au traitement et par un pronostic défavorable plus ou moins rapide vers l'H.T.A. et l'insuffisance rénale.

L'existence quasi-constante de dépôts protéiques (immunoglobulines, fibrinogène, complément) semble bien différencier les H.S.F. des L.G.M.

c) Réponses au traitement :

- corticosensibilité parfois,
- souvent corticodépendance (C.D.),
- ou corticorésistance (C.R.) nécessitant un traitement immunosuppresseur,
- échec thérapeutique fréquent.



## C H A P I T R E II

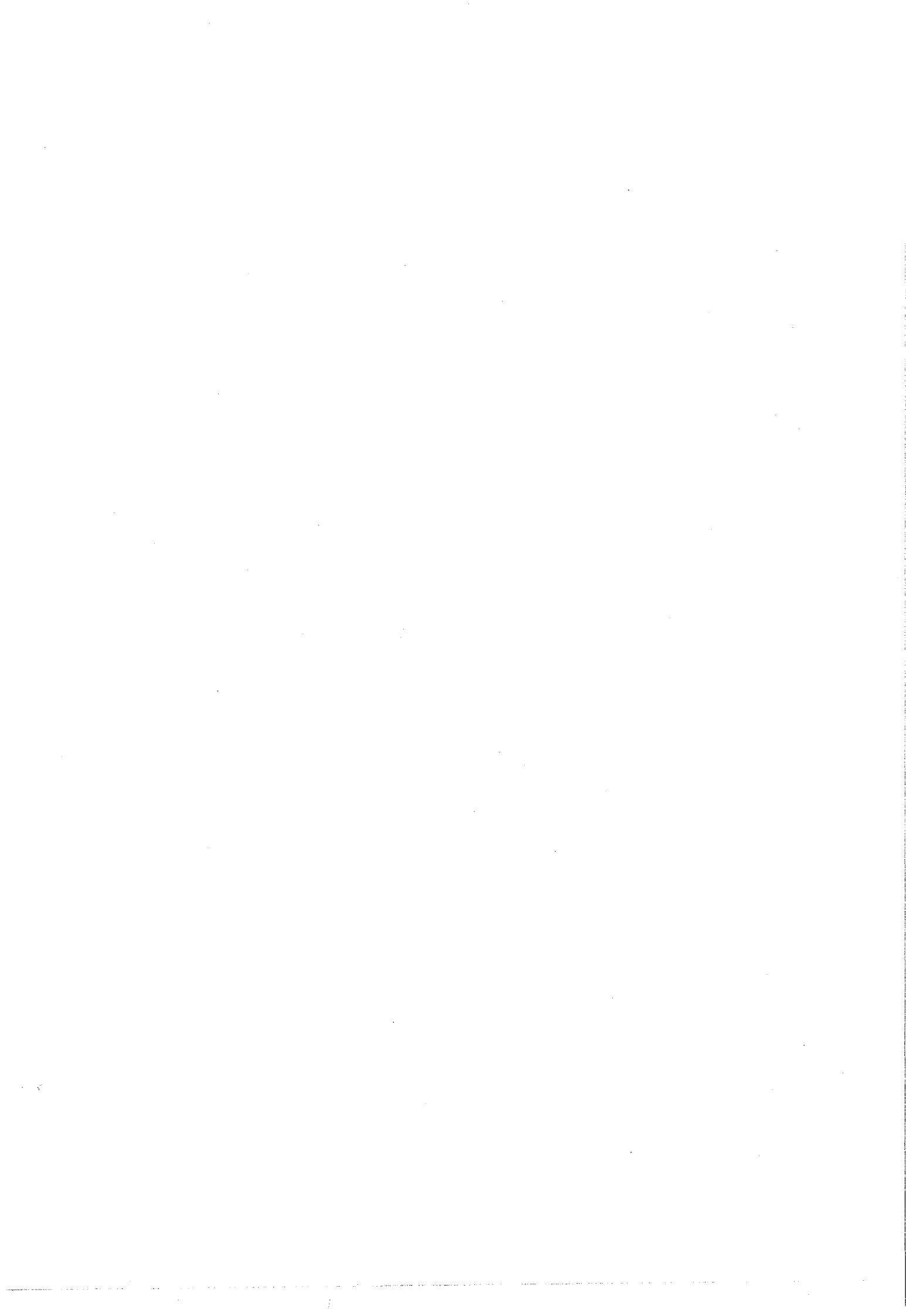
### RAPPEL DES DEFINITIONS UTILISEES

#### REMISSIONS

- 1) Rémission complète (R.C.) : disparition des signes cliniques et protéinurie nulle depuis 1 mois.
- 2) Rémission incomplète (R.I.) : protéinurie persistante inférieure à 1 g/24 h sans signes cliniques ni autre signe biologique.
- 3) Rémission complète et durable : rémission supérieure à 1 an et complète, sans traitement.
- 4) Echec : protéinurie persistante, supérieure à 1 g/24 h, avec anomalies biologiques persistantes.

#### REPONSE AUX CORTICOIDES

- 1) Corticosensibilité (C.S.) : disparition de la protéinurie pendant au moins 1 mois sous traitement corticoïde.
- 2) Corticodépendance (C.D.) : corticosensibilité mais rechute à la diminution ou dès l'arrêt des corticoïdes.
- 3) Corticorésistance (C.R.) : persistance de la protéinurie malgré la corticothérapie.



## C H A P I T R E . . . . . III

### PRESENTATION DES SUJETS ETUDIES

L'exploration de l'immunité a été réalisée chez 23 enfants présentant un S.N.I. à L.G.M. Nous y avons ajouté 7 autres enfants ayant également présenté un S.N.I. à L.G.M. et dont nous avons pu utiliser certains des résultats concernant l'immunité mais qui n'ont pas fait l'objet du protocole d'étude.

Les résultats concernant ces S.N. à L.G.M. seront comparés à ceux de 10 S.N. à H.S.F. afin d'essayer de distinguer ou au contraire de rapprocher ces 2 types de glomérulopathies.

#### I - LES S.N.I. à L.G.M. : 30 enfants

##### A) Caractères clinicobiologiques (tableaux IIa et b).

###### 1) Age de début :

- il va de 17 mois (malade n° 24) à 12 ans et 3 mois (n° 12) ;
- la moyenne de l'âge de début est de 53,2 mois (4,4 ans) ;
- il est 18 fois inférieur à 5 ans (60 %) ;  
il est 1 seule fois supérieure à 10 ans (3,3 %).

###### 2) Répartition selon le sexe :

On note une prédominance masculine (64 %) comme il est généralement rapporté dans la littérature (99,6,100).

Malade	N° de Dossier	Age de début	Sexe	Oedèmes	Protéinurie g/24h	Protidémie g/l	Albuminémie g/l	Cholestérol g/l	Lipides totaux g/l	P.B.R.	Cortico-sensibilité
1 G.P.	P.E. 14555	2ans 6mois	M	+++	3,6 G.S.*	41	22	3,7	13,4	non faite	C.D.
2 S.Y.	E.M. 27190	4ans 7mois	F	++	15,8 G.S.	35	11,2	4,6	14,7	non faite	C.S.**
3 K.S.	E.M. 30389	8ans 10mois	F	+	5,9 G.S.	51	22	4	10,9	non faite	C.S.
4 S.V.	P.E. 17128	2ans 2mois	F	+++	3,5 G.S.	40	9,4	5,6	17,8	L.G.M.	C.D.***
5 L.D.	E.M. 26801	3ans 7mois	M	+++	3 G.S.	?	?	?	?	non faite	C.D.
6 P.M.	P.E. 10402	5ans 10mois	M	+++	19 G.S.	32	11	?	12,4	non faite	C.S.
7 P.V.	P.E. 10202	4ans	F	0	1,5 G.S.	45	17,1	4,15	9,5	non faite	C.S.
8 C.S.	P.E. 12865	5ans 7mois	F	++	0,6 G.S.	43	11,2	5	19,5	non faite	C.S.
9 F.J.	P.E. 13463	21mois	M	+++	0,58G.S.	45	13,6	3,65	11,3	L.G.M.	C.D.
10 S.N.	P.E. 12693	2ans 11mois	M	+	2,5 G.S.	52	9,8	4,8	15	non faite	C.S.
11 M.S.	P.E. 14165	22mois	M	++	3 à 4G.S.	46	15	2,85	9,8	non faite	C.S.
12 B.C.	P.E. 18702	12 ans 3mois	F	++	10,8 G.S.	41	13,5	5,1	14	L.G.M.	C.S.
13 F.J.Y.	E.M. 18122	9ans 3mois	M	++	13,7 G.S.	36	10,5	4,1	11,8	non faite	C.S.
14 R.M.A.	Neph 3254	7ans	F	0	1,25G.S.	45	19,1	?	10,5	L.G.M.	C.S.
15 B.D.	E.M. 20557	5ans 3mois	M	?	?	?	?	?	?	L.G.M.	traité par immuno-suppresseur

TABLEAU II a : CARACTERES CLINICOBIOLOGIQUES INITIAUX  
des 30 S.N.I. à L.G.M. étudiés

(1e poussée) \*G.S.:glomérulaire sélective  
\*\*C.S.:cortisosensible  
\*\*\*C.D.:corticodépendant



avec 19 garçons pour 11 filles.

Le rapport  $\frac{\text{garçons}}{\text{filles}}$  est de 1,73.

3) Il n'est noté qu'un seul cas familial (malades n° 12 et n° 15). Il s'agit d'un frère (n° 15) et d'une soeur (n° 12).

4) Les caractères du S.N.I. lors de la première poussée (P<sub>1</sub>):

a) Les oedèmes :

Ils sont généralement intenses (critères de HABIB : tableau I) :

- 11 fois (36,6 %) à +++, c'est-à-dire avec ascite ou anasarque ;
- 11 fois (36,6 %) à ++, c'est-à-dire généralisés en sous-cutanés ;
- 7 fois (23,3 %) discrets (+) ou absents ;
- non connu : 1 fois.

b) La protéinurie :

- elle est toujours supérieure à 1 g/24 h sauf 4 fois ;
- la moyenne est importante : 6,5 g/24 h ;
- elle est toujours glomérulaire sélective (G.S.).

c) La protidémie :

- elle est toujours inférieure à 60 g/l ;
- la moyenne est de 41,4 g/l ;
- dans 1/3 des cas elle est inférieure ou égale à 40 g/l (+++).

d) L'albuminémie :

- elle est toujours inférieure à 25 g/l ;
- la moyenne est de 14,3 g/l ;
- elle est inférieure à 10 g/l (+++) dans 22,2 % des cas.

Malade	n° du Dossier	Age de début	Sexe	Oedèmes	Protéinurie g/24h	Protidémie g/l	Albuminémie g/l	Cholestérol g/l	Lipides totaux g/l	P.B.R.	Cortico- sensibilité
16 M.S.	E.M. 29211	2ans 10mois	F	++	5,7 G.S.*	52	24,4	5,9	18,5	non faite	C.S.**
17 F.M.	P.E. 19040	3ans 1mois	F	+++	12 G.S.	57	13,8	6,3	17,3	non faite	C.S.
18 S.G.	P.E. 10174	6ans 7mois	M	++	5,3 G.S.	28	9,24	5,1	13,8	L.G.M.	cortico- résistance partielle immunosuppres.
19 B.S.	P.E. 11028	5ans	M	+++	8 G.S.	40	16	4,85	7,8	non faite	C.S.
20 P.F.	E.M. 23455	2ans 4mois	M	+++	48 G.S.	28	5,6	4,7	11,8	L.G.M.	C.S.
21 G.A.	E.M. 23432	2ans	M	+	0,62G.S.	48,8	20,5	4,3	13,1	non faite	C.S.
22 M.F.D.	E.M. 23527	3ans 2mois	M	+++	80mg/kg/j	?	?	4,25	11	non faite	C.S.
23 B.C.	E.M. 5355	23mois	M	+++	?	30	9,6	4,3	14,4	non faite	traité par immunosuppres.
24 P.E.	P.E. 14490	17mois	M	++	1,34G.S.	42	22	3,3	9,5	L.G.M.	C.D.***
25 B.D.	E.M. 28325	6ans	M	++	3,3 G.S.	43	11,7	5,6	16	non faite	C.S.
26 B.K.	E.M. 25538	2ans 8mois	M	++	3,5 G.S.	57	23,1	4,4	15	non faite	C.S.
27 D.S.	P.E. 13349	5ans 8mois	M	+	0,13G.S.	50	16	2,9	9,3	non faite	C.S.
28 C.N.	P.E. 12864	7ans 6mois	F	++	1,2 G.S.	43	13,5	6	20	non faite	C.S.
29 G.Y.	E.M. 25964	5ans 6mois	F	+	1,7 G.S.	46	16,3	3,35	10,9	non faite	C.S.
30 V.R.	P.E. 10200	2ans 3mois	M	+++	10,5 G.S.	28	6,4	7,8	24	non faite	C.S.

TABLEAU IIb : CARACTERES CLINICOBIOLOGIQUES INITIAUX (1e poussée)  
des 30 S.N.I. à L.G.M. étudiés

\*G.S. : glomérulaire sélective  
\*\*C.S. : corticosensible  
\*\*\*C.D. : corticodépendant

e) La lipidémie :

- les lipides totaux :

- . sont toujours supérieurs à 8 g/l sauf 1 fois (7,8 g/l, malade n° 19),
- . la moyenne est de 12,8 g/l,
- . ils ne sont supérieurs ou égaux à 20 g/l que 2 fois.

- la cholestérolémie :

- . la moyenne est à 4,3 g/l,
- . elle est toujours supérieure à 2,5 g/l.

B) La réponse au traitement initial (tableaux IIa et b et IIIa et b).

Tous les malades ont été corticosensibles à la première poussée, sauf un malade (n° 18) qui a présenté une corticorésistance partielle nécessitant un traitement immunosuppresseur.

2 ont été traités d'emblée par immunosuppresseurs selon un ancien protocole thérapeutique appliqué dans ces S.N.

Le traitement a été débuté à une date allant du deuxième jour de la première poussée ( $P_1$ ) au 2e mois (moyenne = 20e jour).

Chez une enfant (n° 14), le traitement a été débuté alors que cette enfant avait présenté une protéinurie orthostatique depuis un an et que sont apparus des stigmates de syndrome néphrotique après ce délai.

La disparition de la protéinurie initiale est survenue en 1 à 53 jours (moyenne = 14 jours) de traitement. Pour le malade n° 18, la protéinurie a disparu sous traitement immunosuppresseur après 8 mois de traitement corticoïde

Malade	Début du traitement de P <sub>1</sub> <sup>*</sup>	J <sub>x</sub> P <sub>1</sub> <sup>*</sup> à partir du début du traitement	R.C. <sup>**</sup> sans traitement après P <sub>1</sub>	Nombre de Rechutes	Durée de R.C. <sup>**</sup> sans traitement après la dernière rechute	Durée totale d'évolution suivie (9/79)	Situation à la fin de la période d'étude (fin septembre 1979)
1 G.P.	17 jours	J10	13 mois	4	0	4 ans	-rémission -corticothérapie continue 10mg/2 jours
2 S.Y.	22 jours	J 5	15mois1/2	1	2 ans 3 mois	4 ans 4mois	-rémission complète -pas de traitement
3 K.S.	17 jours	J13	rechute sous corticoïdes	1	18 mois	2 ans 3mois	-rémission complète -pas de traitement
4 S.V.	2 jours	J40	rechute sous corticoïdes	12	0	4 ans	-rémission -corticothérapie 35mg/2jours
5 L.D.	14 jours	J26	1 mois 8 jours	4	0	1 an 6mois	-rémission incomplète -corticothérapie 15 mg/j
6 P.M.	14 jours	J 7	2 ans	1	3 ans 11 mois	7 ans	-rémission complète -pas de traitement
7 P.V.	18 jours	J 5	16 mois	4	2 ans 1 mois	7 ans 3mois	-rémission complète -pas de traitement
8 C.S.	5 jours	J 3	23 mois	1	2 ans 6 mois	5 ans 2mois	-rémission probable -perdue de vue
9 F.J.	13 jours	J13	13 jours	6	3 mois	4 ans 9mois	-rémission complète après traitement prolongé -pas de traitement
10 S.N.	2 mois	J 6	19 jours	3	15 mois	5 ans 5mois	- rémission complète -pas de traitement
11 M.S.	18 jours	J17	1 mois	1	3 ans 4 mois	4 ans 2mois	-rémission complète -pas de traitement
12 B.C.	1 mois	J 9	5 mois	0	5 mois	11mois	-rémission complète -pas de traitement
13 F.J.Y.	2 jours	J27	15 mois	1	1 an	2 ans 7mois	-rémission complète -pas de traitement
14 R.M.A.	protéinurie orthostatique pendant 1 an	J12	2 ans 4 mois	1	2 ans 11 mois	7 ans	-rémission complète -pas de traitement
15 B.D.	15 jours	J 7	8 ans 8 mois	0	8 ans 8 mois	9 ans	-rémission complète -pas de traitement

TABLEAU IIIa : PROFIL EVOLUTIF DES 30 S.N.I. à L.G.M. étudiés \*P<sub>1</sub> = le poussée  
\*\*R.C. = rémission complète

sans effet. Pour les malades n° 15 et n° 23, traités par immunosuppresseurs d'emblée, la protéinurie a disparu respectivement au 7e et au 43e jour de traitement.

C) Les caractères morphologiques (tableaux IIa et b).

La ponction biopsie rénale n'a généralement pas été pratiquée, les seuls caractères clinico-biologiques du S.N.I. et la réponse au traitement corticoïde suffisant à supposer qu'il s'agissait de lésions glomérulaires minimales (L.G.M.).

Elle a été pratiquée chez 8 malades :

- lorsque le S.N. était particulièrement intense (n° 20) ou atypique (n° 14) ;
- lorsqu'il existait une corticodépendance (n° 4, n° 9, n° 24) ou des rechutes très fréquentes et rapprochées ;
- lorsqu'il existait une corticorésistance initiale (n° 18) ;
- à part :
  - . le malade n° 12 chez qui ont été essayées des plasmaphéreses avant le début du traitement corticoïde. La biopsie a été pratiquée auparavant ;
  - . le malade n° 15, pour qui la biopsie a été pratiquée faisant partie du bilan systématique à cette date (1970).

Dans tous ces cas, l'étude histologique a confirmé l'absence de lésion ou l'existence d'un discret épaissement mésangial en microscopie optique, confirmant donc le diagnostic de S.N. à L.G.M.

L'étude en immunofluorescence est négative dans tous les cas étudiés.

Malade	Début du traitement de P <sub>1</sub> *	J P <sub>1</sub> * à partir du début du traitement	R.C.*** sans traitement après P <sub>1</sub> *	Nombre de rechutes	Durée de R.C.** sans traitement après la dernière rechute	Durée totale d'évolution suivie(9/79)	Situation à la fin de la période d'étude (fin septembre 1979)
16 M.S.	1 mois	J11	3 mois 1/2	4	2 mois	3 ans 2mois	-rémission complète -pas de traitement
17 F.M.	15 jours	J14	2 mois 1/2	0	2mois 1/2	8mois	-rémission complète -pas de traitement
18 S.G.	1 mois1/2	8mois	6 ans 2 mois	0	6 ans 2 mois	7 ans 4mois	-rémission complète -pas de traitement
19 B.S.	15 jours	J17	6 ans 2 mois	0	6 ans 2 mois	6 ans 7mois	-rémission complète -pas de traitement
20 P.F.	15 jours	J53	6 ans 8 mois	0	6 ans 8 mois	6 ans 11mois	-rémission complète -pas de traitement
21 G.A.	18 jours	J 9	4mois 10 jours	1	4 ans 8 mois	5 ans 9mois	-rémission complète -pas de traitement
22 M.F.D.	3 semaines	?	7 mois	2	6 ans 2 mois	7 ans 7mois	-rémission complète -pas de traitement
23 B.C.	15 jours	J43	2mois 10 jours	4	12 ans 5 mois	16 ans 4mois	-rémission complète -pas de traitement
24 P.E.	14 jours	J15	0	9	inconnue	6 ans(6/78)	-rémission complète après traitement prolongé. -pas de traitement
25 B.D.	15 jours	J19	3mois	2	inconnue	16mois(5/77)	Perdue de vue
26 B.K.	1 mois1/2	J 6	inconnue	?	inconnue	4mois(6/74)	Perdue de vue
27 D.S.	15 jours	J19	inconnue	?	inconnue	6mois(5/75)	Perdue de vue
28 C.N.	2 mois	J 7	inconnue	?	inconnue	5mois(1/75)	Perdue de vue
29 G.Y.	15 jours	J 1	7mois suivie	?	inconnue	1 an (5/75)	Perdue de vue
30 V.R.	3 semaines	J14	inconnue	?	inconnue	1mois1/2 (8/72)	Perdue de vue

TABLEAU III b : PROFIL EVOLUTIF DES 30 S.N.I. à L.G.M. étudiés

\*P<sub>1</sub> = le poussée  
\*\*R.C. = rémission complète

D) Les caractères évolutifs (tableaux IIIa et b).

1) La rémission complète sans traitement au décours de la première poussée ( $P_1$ ) va de l'absence de rémission complète à 8 ans et 8 mois de rémission complète.

De plus :

- 3 enfants ont rechuté sous corticoïdes (C.D.),
- 4 enfants ont été perdus de vue avant la fin du traitement de la première poussée.

2) Nombre de rechutes :

- 6 malades n'ont jamais rechuté à la date de la fin de notre étude (30 septembre 1979),
- 8 malades n'ont rechuté qu'une seule fois,
- 2 ont rechuté 2 fois,
- 9 ont rechuté plus de 2 fois,
- 5 malades n'ont été vus que lors de la première poussée puis perdus de vue.

3) La rémission complète (R.C.) :

Sans traitement après la dernière rechute va de l'absence de R.C. à 12 ans et 5 mois de R.C.

4) La durée totale d'évolution suivie :

Depuis le début de la maladie à la fin de la période de notre étude, va de 8 mois à 16 ans 4 mois sans compter les 6 malades perdus de vue.

A la date de la fin de notre période d'étude :

(30 septembre 1979)

- 3 enfants sont corticodépendants et reçoivent un traitement corticoïde continu ;

- 2 ont été corticodépendants et ont reçu un traitement corticoïde prolongé. Ils sont en rémission depuis l'arrêt du traitement. Leur temps de R.C. est de 3 mois pour le n° 9, inconnue pour le n° 24 ;
- tous les autres sont en rémission complète et ne reçoivent aucun traitement. Le temps de R.C. va de 2 mois à 12 ans et 5 mois (moyenne = 36 mois).
- 6 sont perdus de vue.

## II - LES S.N.I. à H.S.F. et H.M.D. : 10 enfants

### A) Caractères clinicobiologiques (tableau IV).

#### 1) L'âge de début :

- il va de 11 mois (malade n° IX) à 13 ans et 6 mois (malade n° V) ;
- il est en moyenne de 57,2 mois (4,7 ans) donc peu différent des L.G.M. ;
- il est 6 fois (60 % des cas) inférieur à 5 ans, même proportion que pour les L.G.M. ;
- il est par contre 4 fois (40 %) supérieur à 10 ans.

#### 2) Répartition selon le sexe :

On note ici une prédominance féminine (70 %), au contraire des L.G.M., avec 7 filles pour 3 garçons.

Le rapport  $\frac{\text{garçons}}{\text{filles}}$  est de 0,43.

#### 3) Nous n'avons pas de cas familial.



Malade	N° de dossier	Age de début	Sexe	Oedèmes	Protéinurie g/24h	Protidémie g/l	Albuminémie g/l	Cholestérol g/l	Lipides totaux g/l	P.B.R. Immuno-fluor.	Raisons ayant fait pratiquer la P.B.R.
I.D.N.	E.M. 31430	2 ans 6mois	F	+++	27,2 G.S.	43	11,3	4	14,8	.H.S.F. .IgM, C <sub>1q</sub> , C <sub>4</sub>	.corticodépendance à haut niveau
II.C.N.G.	P.E. 17176	2 ans 6mois	M	+++	19,2	38	10,6	3,25	9,5	.H.S.F. .IgA IgG, K, λ, C <sub>4</sub> , C <sub>1q</sub>	.corticodépendance
III.R.H.	P.E. 12467	12 ans	M	0	3,5 G.S.	50	21	4,5	13,2	.H.S.F. .IgM, K, C <sub>4</sub> , C <sub>1q</sub>	.HTA .Corticorésistance partielle
IV.M.M.N.	P.E. 13470	10 ans 6mois	F	++	9,9 G.S.	49	18,1	5	18,5	.H.S.F. .IgM, C	.S.N. impur (hématurie) .corticorésistance
V.T.B.	P.E. 18098	13 ans 6mois	F	+++	22	47	18,2	5,4	18	.H.S.F. +hypertr. mésang. .IgM	.corticodépendance à haut niveau
VI.P.F.	P.E. 14342	17mois	M	+	3 G.S.	58	23,4	5	16,6	.H.S.F. .IgM, K	.Corticosensible mais corticodépendant
VII.G.B.	P.E. 11761	3 ans 6mois	F	+++	3 G.S.	49	24,5	5,5	16,5	.H.S.F. .IgM	.H.T.A. .hématurie microsc. .corticorésistance
VIIIM.K.	P.E. 11924	16mois	F	0	0,25G.S.	69	34,9	2,6	12,2	.H.S.F. .IgM	.hématurie .protéinurie persistante
IX.M.C.	E.M. 30927	11mois	F	++	15 G.S.	52,6	35	3,5	15	.H.M.D. .IgM diffuse	.S.N. impur
X.L.V.	P.E. 19147	10 ans 3mois	F	+++	31,8 G peu sélective	37	6,8	6,5	18,7	.L.G.M.? ouHSF ? C <sub>3</sub>	.hématurie microsc. .protéinurie peu sélective

TABLEAU IV : CARACTERES CLINICOBIOLOGIQUES INITIAUX (1<sup>er</sup> PUSSEÉ)  
ET HISTOLOGIQUES DES 10 S.N.I. À H.S.F. ET H.M.D. ÉTUDIÉS

\* G.S. = glomérulaire  
sélective

4) Les caractères du S.N.I. lors de la première poussée (P<sub>1</sub>) :

a) Les oedèmes :

Ils sont également souvent intenses (critères de HABIB, tableau I) :

- 5 fois (50 %) à +++
- 2 fois (20 %) à ++
- 3 fois (30 %) absents ou discrets.

b) La protéinurie :

- elle est toujours supérieure à 3 g/24 h sauf 1 fois ;
- la moyenne 10,4 g/24 h est plus élevée que dans les L.G.M. ;
- elle est peu sélective ou sélective.

c) La protidémie :

- elle est toujours inférieure à 60 g/l sauf 1 fois ;
- la moyenne est de 45,6 g/l donc légèrement plus élevée que dans les L.G.M.

d) L'albuminémie :

- elle est en règle inférieure à 30 g/l sauf 2 fois ;
- la moyenne est de 19,7 g/l donc légèrement plus élevée que dans les L.G.M.

e) La lipidémie :

- Les lipides totaux :

- . sont toujours très élevés,
- . la moyenne est de 13,4 g/l,
- . ils ne sont cependant jamais supérieurs à 20 g/l.

- La cholestérolémie :

- . elle est toujours supérieure à 2,5 g/l,
- . la moyenne est à 3,9 g/l.

f) Il existait une hématurie microscopique dans 4 cas et une hypertension artérielle dans 2 cas.

B) Les caractères morphologiques (tableau IV).

La ponction biopsie rénale (P.B.R.) a été pratiquée dans tous les cas.

C'est elle qui a permis de poser le diagnostic lésionnel.

Les raisons qui ont amené à pratiquer la biopsie rénale devant le tableau clinicobiologique de S.N.I. sont :

- les caractères initiaux du S.N. : présence d'hématurie, et/ou d'hypertension artérielle rendant le S.N. impur : 6 cas ;
- et/ou la survenue d'une corticodépendance ou d'une corticorésistance : 7 cas.

a) L'étude histologique en microscopie optique :

Elle a permis de reconnaître les lésions, de hyalinose segmentaire et focale décrite précédemment dans 9 cas.

- Le cas n° IX, a été rattaché aux H.S.F. : la biopsie a montré des lésions de hyalinose mésangiale diffuse.

- Signalons que les malades I et II avaient été initialement classés parmi les L.G.M. sur les caractères initiaux de leur S.N. La P.B.R. pratiquée du fait d'une corticodépendance a montré ultérieurement qu'il s'agissait de H.S.F.

Malade	Début du traitement de P <sub>1</sub> *	J P <sub>1</sub> * à partir du début du traitement	R.C.** sans traitement après P <sub>1</sub>	Nombre de rechutes	Situation après la dernière rechute	Durée totale d'évolution suivie	Situation à la fin de la période d'étude (fin septembre 1979)
I D.N.	8 jour	J 8	15 jours	7	Rémission sous corticothérapie	21mois	-rémission -corticothérapie 20mg/2j
IICN'Gor	18 jour	J14	0(rechute sous corticoïdes)	12	Pas de rémission sous corticoïdes 2mg/kg/2j. Mis à 2mg/kg/jour	2ans 3mois	-rechute n° 12 -corticothérapie reprise à 2 mg/kg/j
III R.H.	17 jour	Protéinurie persistante	Protéinurie persistante	1	Syndrome néphrotique persistant	5ans 6mois	-syndrome néphrotique persistant - traitement - gammaglobulines
IV M.M.N.	20 jour	6mois chloraminophène	4 ans 4 mois	0	Rémission complète. Pas de traitement.	4ans10mois	-rémission complète -pas de traitement
V T.B.	1 mois	J10	8 jours	3	Rémission après chloraminophène	2ans	-rémission sous cortancyl 10 mg/2 jours
VI P.F.	22 jour	J16	0	2	Rémission complète = 3 ans	4ans	-rémission complète -pas de traitement
VII G.B.	5 jour	Protéinurie persistante	0	3	Protéinurie permanente 10 g/jour	6ans 4mois	-protéinurie permanente -corticothérapie continue 1 mg/kg/2 jours
VIII M.K.	14 jour	Protéinurie persistante	0	0	Protéinurie persistante 1 à 2 g/24 h	5ans 9mois	-protéinurie permanente avec hématurie -reprise des corticoïdes
IX M.C.	14 jour	J18	0(rechute sous corticoïdes)	1	Rémission complète(16mois)	2ans	-rémission complète -pas de traitement
X L.V.	21 jour	J 7	0(sous corticoïdes)	3	R <sub>3</sub> sous traitement	7 mois1/2	-3 <sup>e</sup> rechute -sous corticoïdes

TABLEAU V : PROFIL EVOLUTIF DES 10 S.N.I. À H.S.F. ET H.M.D. ETUDIÉS \* P<sub>1</sub> : le poussée  
\*\* R.C. : rémission complète

b) L'étude en immunofluorescence (tableau IV) :

A montré l'existence de dépôts granuleux d'immunoglobulines (surtout IgM) et/ou de complément dans les lésions segmentaires pour les 9 cas de H.S.F., dans les lésions diffuses pour le cas de H.M.D.

C) Réponse au traitement initial (tableau V).

Le traitement a été débuté à une date allant du 5e au 30e jour (moyenne = 15 jours) de la 1e poussée (P<sub>1</sub>).

6 enfants sur 10 (60 %) ont été corticosensibles lors de la première poussée.

La disparition de la protéinurie initiale est survenue en 7 à 18 jours chez les enfants corticosensibles (moyenne = 11 jours).

L'enfant n° IV s'est mise en rémission sous chloraminophène institué du fait d'une corticorésistance.

Enfin 3 enfants sont corticorésistants et ne se sont pas mis en rémission sous chloraminophène à la première poussée.

La rémission complète sans traitement après la première poussée, n'a été obtenue que chez 3 malades.

Une seule (n° IV) a une rémission durable après la première poussée soit 4 ans et 4 mois.

D) Les caractères évolutifs (tableau V).

A la date de la fin de notre période d'étude :

- une seule enfant n'a jamais rechuté (n° IV) ;

- deux enfants (n° IX et VI) ont rechuté respectivement 1 et 2 fois et sont en rémission complète et durable (supérieure à 1 an) depuis la dernière rechute ;
- 4 enfants sont corticodépendants à haut niveau et ont des rechutes fréquentes. Ils sont sous corticothérapie continue. Deux d'entre eux sont en rémission et deux sont en poussée ;
- 3 enfants sont corticorésistants, résistants au chloramphénicol et présentent une protéinurie permanente.

La durée totale d'évolution suivie va de 7 mois 1/2 à 6 ans et 4 mois.

## C H A P I T R E . . . I V

### PROTOCOLE D'ETUDE DE L'IMMUNITÉ

Artificiellement nous séparerons l'exploration biologique de l'immunité en trois parties, en sachant que les anomalies constatées peuvent être intimement liées ou complémentaires quand à leur signification pathogénique.

#### I - L'ETUDE DE L'IMMUNITE HUMORALE

Elle concerne les mécanismes immunitaires mettant en jeu les substances présentes dans les humeurs : substances spécifiques (anticorps) ou non spécifiques (complément).

##### A) In vivo :

Les anticorps acquis, par synthèse active :  
ils seront étudiés par dosage des anticorps :

- produits contre des germes ayant pu être responsables d'infections spontanées antérieures d'une part :
  - . antistreptolysines O et antistreptokinase,
  - . anticorps contre rougeole, rubéole...
  
- produits après vaccinations d'autre part : poliomyélite, tétanos.

B) In vitro :

1) Le dosage des immunoglobulines sériques :

IgG, IgA, IgM seront dosées quantitativement.

2) Les lymphocytes B du sang périphérique :

Nous utiliserons deux techniques permettant de les reconnaître :

- l'une est une technique d'immunofluorescence avec des anti-sérums très spécifiques préparés contre les chaînes lourdes ( $\mu$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$ ) et les chaînes légères ( $\lambda$  et  $\kappa$ ) qui permettent de reconnaître les lymphocytes B porteurs d'immunoglobulines de surface.
- la deuxième technique utilisée sera celle des rosettes E.A.C., permettant de reconnaître les lymphocytes B porteurs de récepteurs pour le  $C_3$  activé à leur surface.

3) L'étude des facteurs du complément sérique et la recherche de complexes immuns circulants :

Le système du complément est un ensemble de protéines sériques qui souvent "complètent" l'action des anticorps et qui sont activées séquentiellement, ces activations libérant dans le milieu des produits de clivage doués de propriétés phlogogènes (provoquant l'inflammation).



## II - L'ETUDE DE L'IMMUNITE CELLULAIRE

### A) In vivo.

Les tests indradermiques permettent l'étude de l'hypersensibilité retardée.

Leur but est d'étudier l'efficacité des mécanismes permettant à une réaction normale d'hypersensibilité retardée de s'exprimer. Nous utiliserons comme antigènes :

- la tuberculine,
- la candidine,
- la phytohémagglutinine (P.H.A.),
- la varidase (streptokinase, streptodornase),

choix motivé par la fréquence avec laquelle les réactions cutanées positives sont observées dans la population normale.

### B) In vitro.

#### 1) Les lymphocytes T :

Cellules immunologiquement compétentes spécifiques, sont numérées par la technique des rosettes A.E.T., utilisant la capacité des lymphocytes T à former des rosettes avec des globules rouges de mouton dans certaines conditions d'incubation.

#### 2) La prolifération des lymphocytes sanguins en culture :

La transformation lymphoblastique et la prolifération de lymphocytes T normaux peuvent être induites par divers agents : mitogènes, cellules allogéniques, antigènes.

L'étude sera faite en présence de mitogènes non spécifiques :

- après 3 jours de cultures : en présence de phytohémagglutinine (P.H.A.) et en présence ou non de sérum du malade ;
- après 6 jours de culture : en présence de pokeweed mitogène (P.W.M.) d'une part, de P.H.A. d'autre part.

### 3) L'étude fonctionnelle des leucocytes :

cellules phagocytaires, comprend l'étude des étapes successives de la phagocytose :

- a) Migration spontanée des leucocytes,
- b) Phagocytose des germes,
- c) Bactéricidie,
- d) Test au nitro-bleu de tétrazolium (N.B.T.), test de dépistage simple permettant également l'étude de ces processus.

## III - L'ETUDE DE L'ALLERGIE

Elle comprendra :

### A) Une étude clinique.

- 1) Etude des antécédents allergiques personnels et familiaux.
- 2) Etude des manifestations allergiques éventuellement associées au S.N.

### B) Les tests allergologiques.

Ils étudient :

1) L'hypersensibilité immédiate en réponse à 2 pneumallergènes :

- poussière de maison,
- pollen.

2) L'hypersensibilité retardée en réponse à 3 allergènes microbiens :

- colibacille,
- staphylocoque,
- pneumocoque.

C) Le compte des éosinophiles sanguins.

D) Le dosage des immunoglobulines E (IgE) sériques.

1) IgE totales :

Par la technique du radio-immuno-sorbent test (R.I.S.T.).

2) IgE spécifiques :

Par la technique du radioallergo-sorbent test (R.A.S.T.) :

- protéine du lait de vache,
- albumine de l'oeuf.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DE L'IMMUNITÉ HUMORALE

## C H A P I T R E I

### MATERIEL ET METHODES

#### I - IN VIVO : LES ANTICORPS ACQUIS

Ce sont les anticorps synthétisés activement.

##### A) Méthodes.

##### 1) Les anticorps produits contre des germes ou virus :

Responsables d'infections antérieures connues.

##### a) Les anticorps streptococciques :

- antistreptolysines O (A.S.L.O.) : anticorps neutralisant la streptolysine O,
- antistreptokinases (A.S.K.) : anticorps neutralisant la streptokinase.

##### b) Les anticorps contre les virus :

- Rougeole et rubéole : ils seront décelés par réaction d'inhibition de l'hémagglutination ;
- Autres virus : ils seront recherchés en fonction des antécédents du malade : oreillons, varicelle, herpès, Epstein Barr.

##### 2) Les anticorps vaccinaux :

Produits après vaccinations.

- pour la poliomyélite : ils seront recherchés par réaction de neutralisation.
- pour le tétanos : par électroimmunodiffusion (sérum pur, dilué de moitié et au 1/4).

## B) Matériel.

Cette étude a été faite chez 24 S.N. à L.G.M. et les 10 S.N. à H.S.F. dont les résultats seront comparés aux L.G.M.

## II - IN VITRO

### A) Les immunoglobulines sériques : IgG, IgA, IgM

#### 1) Méthode :

- a) Il s'agit d'un dosage pondéral (exprimé en g/l) : de chaque classe d'immunoglobuline.

Deux méthodes ont été utilisées par le Laboratoire de Biochimie Médicale\* du CHRG selon la période correspondant à nos dosages :

- jusqu'au 8 mars 1976 : la méthode utilisée était l'immunodiffusion radiale mise au point par MANCINI (163) et reprise par d'autres auteurs (FAHEY et Coll. (75)).
- à partir du 8 mars 1976 : la méthode utilisée est l'immunoturbidimétrie sur un analyseur centrifuge de type GEMSAEC.

---

\* Laboratoire de Biochimie Médicale A (CHRG), Pr.J. GROULADE.

Age	IgG*		IgA*		IgM*		Totales	
	mg/100 ml	% taux adulte	mg/100 ml	% taux adulte	mg/100 ml	% taux adulte	mg/100 ml	% taux adulte
Naissance	1.031 ± 200	89 ± 17	2 ± 3	1 ± 2	11 ± 5	11 ± 5	1.044 ± 201	67 ± 13
1- 3 mois	430 ± 119	37 ± 10	21 ± 13	11 ± 7	30 ± 11	30 ± 11	481 ± 127	31 ± 9
4- 6 mois	427 ± 186	37 ± 16	28 ± 18	14 ± 9	43 ± 17	43 ± 17	498 ± 204	32 ± 13
7-12 mois	661 ± 219	58 ± 19	37 ± 18	19 ± 9	54 ± 23	55 ± 23	752 ± 242	48 ± 15
13-24 mois	762 ± 209	66 ± 24	50 ± 24	25 ± 12	56 ± 23	59 ± 23	870 ± 258	56 ± 16
25-36 mois	892 ± 183	77 ± 16	71 ± 37	36 ± 19	61 ± 19	62 ± 19	1.024 ± 205	65 ± 14
3- 5 ans	929 ± 228	80 ± 20	93 ± 27	47 ± 14	56 ± 18	57 ± 18	1.078 ± 245	69 ± 17
6- 8 ans	923 ± 256	80 ± 22	124 ± 45	62 ± 23	65 ± 25	66 ± 25	1.112 ± 293	71 ± 20
9-11 ans	1.124 ± 235	97 ± 20	131 ± 60	66 ± 30	79 ± 33	80 ± 33	1.334 ± 254	85 ± 17
12-16 ans	946 ± 124	82 ± 11	148 ± 63	74 ± 32	59 ± 20	60 ± 20	1.153 ± 169	74 ± 12
Adultes	1.158 ± 305	100 ± 26	200 ± 61	100 ± 31	99 ± 27	100 ± 27	1.457 ± 353	100 ± 24

TABLEAU VI : TAUX NORMAUX DES IMMUNOGLOBULINES SERIQUES EN FONCTION DE L'AGE  
(D'APRÈS STIEHM ET FUDENBERG)

\* Moyenne ± IDS

Age	IgG		IgA		IgM		Totales	
	g/l	%taux adulte	g/l	% taux adulte	g/l	% taux adulte	g/l	% taux adulte
Naissance	10,4 ± 1,99	89 ± 17	0,02 ± 0,04	1 ± 2	0,18 ± 0,08	11 ± 5	10,6 ± 2,01	67 ± 13
1- 3 mois	4,33 ± 1,17	37 ± 10	0,24 ± 0,15	11 ± 7	0,48 ± 0,18	30 ± 11	5,05 ± 1,39	31 ± 9
4- 6 mois	4,33 ± 1,87	37 ± 16	0,31 ± 0,20	14 ± 9	0,69 ± 0,27	43 ± 17	5,33 ± 2,01	32 ± 13
7-12 mois	6,78 ± 2,22	58 ± 19	0,42 ± 0,20	19 ± 9	0,88 ± 0,37	55 ± 23	8,08 ± 2,32	48 ± 15
13-24 mois	7,72 ± 2,11	66 ± 18	0,55 ± 0,26	25 ± 12	0,94 ± 0,37	59 ± 23	9,21 ± 2,48	56 ± 16
25-36 mois	9 ± 1,87	77 ± 16	0,79 ± 0,42	36 ± 19	0,99 ± 0,30	62 ± 19	10,78 ± 2,17	65 ± 14
3- 5 ans	9,36 ± 2,34	80 ± 20	1,03 ± 0,31	47 ± 14	0,91 ± 0,29	57 ± 18	11,3 ± 2,63	69 ± 17
6- 8 ans	9,36 ± 2,57	80 ± 22	1,36 ± 0,51	62 ± 23	1,05 ± 0,4	66 ± 25	11,77 ± 3,1	71 ± 20
9-11 ans	11,35 ± 2,34	97 ± 20	1,45 ± 0,6	66 ± 30	1,28 ± 0,53	80 ± 33	14,08 ± 2,17	85 ± 17
12-16 ans	9,6 ± 1,29	82 ± 11	1,63 ± 0,7	74 ± 32	0,96 ± 0,32	60 ± 20	12,19 ± 1,86	74 ± 12
Adulte	11,7 ± 2,7	100 ± 23	2,2 ± 0,8	100 ± 36	1,6 ± 0,6	100 ± 37,5	15,5 ± 3,72	100 ± 24

TABLEAU VII : TAUX SERIQUES MOYENS DES IMMUNOGLOBULINES EN FONCTION DE L'AGE

A PARTIR DES TAUX ADULTES

(LABORATOIRE CHRG, d'après Seligmann) (méthode de Mancini, valable jusqu'au 08/03/76)



b) Les valeurs normales :

- Pour la 1e méthode (MANCINI) :

Les normales utilisées sont celles de SELIGMANN et Coll. (1967) (228).

- Pour la 2e méthode (immunoturbidimétrie) :

Les normales chez l'adulte ont été établies par le Laboratoire de Biochimie Médicale A (CHRG)\* par tranche d'âge (20-30 ans, 30-40 ans...). Nous avons comparé nos valeurs à celles de l'homme adulte normal âgé de 20 à 30 ans. De nombreux auteurs (253, 254, 228) ont établi les normales chez l'adulte. Leurs valeurs sont voisines de celles que nous avons utilisées.

c) L'interprétation de nos résultats :

-Elle doit tenir compte de la variation des taux sériques des 3 classes d'immunoglobulines en fonction de l'âge (253, 254, 172, 3, 193, 194, 44, 53, 123, 41, 275).

Les résultats seront donc exprimés en pourcentage de la moyenne normale pour l'âge afin de pouvoir comparer nos résultats entre eux. Nous avons utilisé les pourcentages de la moyenne normale adulte, en fonction de l'âge établis par STIEHM et FUDENBERG (253) : tableau VI. Les valeurs de STIEHM et Coll. sont proches de celles d'autres auteurs (BUCKLEY (41), STOOP (254)). A partir de ces pourcentages de la normale adulte pour chaque tranche d'âge, nous avons calculé les valeurs normales moyennes des immunoglobulines en g/l, à partir des valeurs normales adultes utilisées ou établies par le Laboratoire de Biochimie\* du C.H.R.G. pour les deux méthodes utilisées (tableaux VII et VIII).

---

\* Laboratoire de Biochimie Médicale A (CHRG), Pr.J. GROULADE.

Age	IgG		IgA		IgM		Totales	
	g/l	% taux adulte	g/l	% taux adulte	g/l	% taux adulte	g/l	% taux adulte
Naissance	8,54 ± 1,63	89 ± 17	0,018 ± 0,036	1 ± 2	0,088 ± 0,04	11 ± 5	8,65 ± 1,58	67 ± 13
1- 3 mois	3,55 ± 0,96	37 ± 10	0,198 ± 0,126	11 ± 7	0,24 ± 0,09	30 ± 11	3,78 ± 1,09	31 ± 9
4- 6 mois	3,55 ± 1,54	37 ± 16	0,25 ± 0,16	14 ± 9	0,34 ± 0,13	43 ± 17	3,9 ± 1,58	32 ± 13
7-12 mois	5,77 ± 1,82	58 ± 19	0,34 ± 0,16	19 ± 9	0,44 ± 0,18	55 ± 23	5,85 ± 1,83	48 ± 15
13-24 mois	6,34 ± 1,73	66 ± 18	0,45 ± 0,22	25 ± 12	0,47 ± 0,18	59 ± 23	6,83 ± 1,95	56 ± 16
25-36 mois	7,39 ± 1,54	77 ± 16	0,65 ± 0,34	36 ± 19	0,49 ± 0,15	62 ± 19	7,93 ± 1,7	65 ± 14
3- 5 ans	7,68 ± 1,92	80 ± 20	0,85 ± 0,25	47 ± 14	0,45 ± 0,14	57 ± 18	8,42 ± 2,07	69 ± 17
6- 8 ans	7,68 ± 2,11	80 ± 22	1,12 ± 0,41	62 ± 23	0,53 ± 0,2	66 ± 25	8,66 ± 2,44	71 ± 20
9-11 ans	9,31 ± 1,92	97 ± 20	1,19 ± 0,54	66 ± 30	0,64 ± 0,26	80 ± 33	10,4 ± 2,07	85 ± 17
12-16 ans	7,87 ± 1,05	82 ± 11	1,33 ± 0,57	74 ± 32	0,48 ± 0,16	60 ± 20	9,03 ± 1,46	74 ± 12
Adulte	9,6 ± 1,5	100 ± 16	1,8 ± 0,8	100 ± 44	0,8 ± 0,2	100 ± 25	12,2 ± 2,93	100 ± 24

**TABLEAU VIII : TAUX NORMAUX DES IMMUNOGLOBULINES SERIQUES EN FONCTION DE L'AGE**  
 (TAUX ADULTES ETABLIS AU CHRQ : méthode immunoturbidimétrique depuis le 08/03/76)

-Certains auteurs signalent des variations des taux sériques des immunoglobulines en fonction du sexe (STOOP (254), BUTTERWORTH (44), ALLANSMITH (3)) :

- les IgA sont identiques dans les 2 sexes,
- les IgG sont plus basses chez le garçon d'après STOOP (254), résultat variable selon les auteurs,
- les IgM sont plus élevées chez la fille (254,44, 3) mais la différence n'est significative qu'à partir de 7 ans (3). STIEHM (253) n'ayant pas signalé de différence significative entre les deux sexes pour le calcul des pourcentages de la normale adulte, par tranche d'âge, nous ne ferons pas de différence en fonction du sexe.

-Les logarithmes des concentrations des immunoglobulines ayant une distribution approximativement normale (254), tous les résultats chez les sujets normaux, ont été soumis à une transformation logarithmique avant toute analyse statistique et les résultats des différents groupes de sujets ont été alors comparés en utilisant le "Student t Test" (STIEHM (253), STOOP (254)).

Ainsi sur nos figures, la partie hâchurée représente la zone normale et inclut la moyenne normale  $\pm$  2 déviations standards, calculée après conversion logarithmique (253,254). En pourcentage de la moyenne normale pour l'âge :

- IgG = 100 % (51 % - 195 %)
- IgA = 100 % (45 % - 224 %)
- IgM = 100 % (50 % - 200 %).

## 2) Matériel :

Le dosage des immunoglobulines sériques a été fait chez les 30 S.N. à L.G.M. étudiés, et chez les 10 S.N. à H.S.F. en comparaison.

Pour chaque classe d'immunoglobulines, les taux sériques ont été dosés aux différentes périodes du S.N. :

- en poussée : en distinguant
  - . première poussée ( $P_1$ ) et rechutes ultérieures,
  - . poussées avant traitement et poussées traitées.
  
- en rémission : en distinguant
  - . rémissions traitées et rémissions non traitées,
  - . rémissions de moins d'un an, de plus d'un an et moins de deux ans et de plus de deux ans.

## B) Les lymphocytes B.

### 1) Méthodes :

Les lymphocytes B du sang périphérique ont été numérés par deux méthodes différentes :

#### a) Technique de détermination des lymphocytes porteurs d'immunoglobulines de surface :

##### - Principe :

Un pourcentage de lymphocytes est recouvert d'immunoglobulines de membrane. Ces immunoglobulines de membrane peuvent être révélées par immunofluorescence en utilisant des sérums antiimmunoglobulines marqués, spécifiques de chaînes lourdes ( $\mu, \gamma, \alpha$ ) ou de chaînes légères ( $K, \lambda$ ). Seuls les lymphocytes B ont des immunoglobulines ainsi détectables.

##### - Technique :

La technique utilisée (C.T.S.\* ) a été décrite par PREUD'HOMME et SELIGMANN (203) :

---

\*C.T.S. régional, PR. MAGNIN.

- . Numération et ajustement des lymphocytes à  $20\ 000/\text{mm}^3$ .
- . Mélanger 0,10 ml de la suspension lymphocytaire à 0,10 ml de sérum anti-immunoglobuline humaine à la dilution choisie, et couplé à un fluorochrome (isothiocyanate de fluoresceine ou tétra méthylrhodamine).
- . Incuber 30 minutes à  $0^\circ\text{C}$  dans la glace fondante en remettant les cellules en suspension toutes les 5 minutes.
- . Laver deux fois en eau physiologique tamponnée.
- . Remettre le culot en suspension dans une goutte de glycérine tamponnée.

La lecture se fait entre lame et lamelle avec photomicroscope LEITZ ORTHOPLAN équipé d'une lampe au Xénon (450W). Filtres d'excitation BG 38. Filtres d'arrêt K 530.

Le passage du contraste de phase à l'épifluorescence permet de déterminer le pourcentage de lymphocytes porteurs d'immunoglobulines de surface.

Ainsi le pourcentage global de lymphocytes B avec immunoglobulines de surface peut être obtenu soit en utilisant un antisérum antiimmunoglobulines humaines polyvalent, soit en ajoutant les pourcentages de cellules marquées par les antisérums anti  $\mu$  (IgM), anti  $\gamma$  (IgG) et anti  $\alpha$  (IgA), soit enfin en ajoutant les pourcentages de cellules marquées par les antisérums anti K et anti  $\lambda$ . La difficulté principale de cette technique est de distinguer les cellules synthétisant véritablement des immunoglobulines des cellules ayant fixé passivement des immunoglobulines.

## -Valeurs normales ( 55 ) :

POURCENTAGES NORMAUX DE LYMPHOCYTES B AVEC IMMUNOGLOBULINES REVELEES PAR LES ANTISERUMS					
Anti Ig polyvalents	Anti $\mu$	Anti $\gamma$	Anti $\alpha$	Anti K	Anti $\lambda$
10-32	5-19	0-10	0-8	8-18	2-9
Moyenne=21 %	$\bar{m} = 12 \%$	$\bar{m} = 5 \%$	$\bar{m} = 4 \%$	$\bar{m} = 13 \%$	$\bar{m} = 5 \%$

b) Technique de détermination des lymphocytes formant des rosettes E.A.C. :- Principe :

Certains lymphocytes ont des récepteurs pour le troisième facteur du complément  $C_3$ . Ces récepteurs peuvent être objectivés par la formation de rosettes avec des hématies recouvertes d'anticorps anti-érythrocytaires et de complément (rosettes E.A.C. = "Erythrocytes - Anticorps-Complément").

Les lymphocytes porteurs de récepteurs pour le  $C_3$  sont des lymphocytes B.

- Technique :

La technique utilisée (C.T.S.\* ) a été décrite par BIANCO et Coll ( 32 ) :

---

\*C.T.S. régional, PR. MAGNIN

- . 0,5 ml de globules rouges de mouton (G.R.M.), lavées 6 à 8 fois dans Hanks, sont mis en présence de 0,5 ml de sérum de lapin anti-mouton (PASTEUR) au 1/10 000 : forment le complexe E.A.
  - . incubation 30 minutes à 37°C en agitant.
  - . centrifugation 1 minute à 2 000 tours.
  - . le complexe EA peut être stocké 2 jours à + 4°C après lavage dans Hanks.
  - . le complexe E.A.C. est obtenu par resuspension du culot de G.R.M. dans 1 ml de complément de souris dilué au 1/15 dans Hanks.
  - . incubation 30 minutes à 37°C en agitant.
  - . 3 lavages en Hanks.
  - . G.R.M.E.A.C. mis à 1 % - stockage possible 2 jours à + 4°C.
- Rosettes E.A.C. :
- . mise en présence de G.R.M.E.A.C. 1 % : 2 gouttes préalablement préchauffées à 37°C et 2 gouttes de lymphocytes  $2\ 000/\text{mm}^3$ .
  - . centrifugation 5 minutes à 90 g.
  - . incubation 15 minutes à 37°C.
  - . Lecture après adjonction de 1 goutte d'acridine (1/100 000) et resuspension douce.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de rosettes E.A.C. formées.

- Valeurs normales :

La moyenne normale a été établie à partir des résultats obtenus chez 168 sujets ayant servi de sujets témoins à la période de notre étude (C.T.S.\*). Ainsi la moyenne normale est établie à :

21,2 %  $\pm$  7,5 % (S.D. = écart-type = 7,5 %).

---

\* C.T.S. régional, PR. MAGNIN.

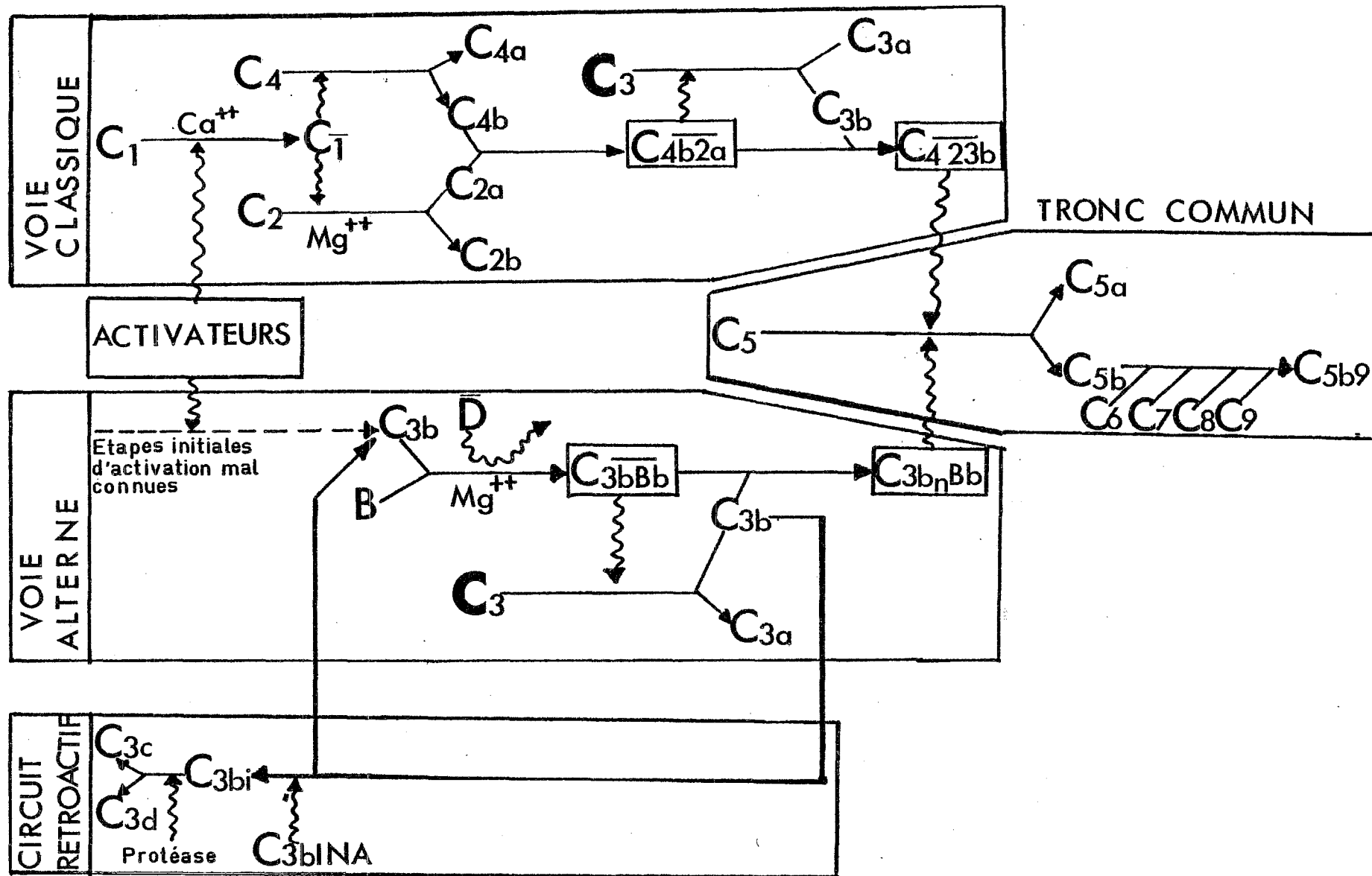


fig 1: Schéma d'ensemble du système complémentaire et de ses voies d'activation (J.F. BACH) 1979



## 2) Matériel :

Les lymphocytes B ont été numérés par ces deux techniques chez les 23 S.N. à L.G.M. faisant partie du protocole d'étude et chez 8 S.N. à H.S.F.

Nous avons distingué les résultats obtenus en poussée et en rémissions.

## C) L'étude des facteurs du complément sérique et la recherche de complexes immuns circulants.

### 1) Rappel sur les systèmes du complément et de la properdine et sur les voies d'activation du C<sub>3</sub> :

#### a) La voie classique (BACH (10), BERTHOUX (30) (fig. 1) :

La plupart des données concernant l'activation du complément par la voie classique ont été acquises ces vingt dernières années (31, 217, 30, 10).

Elles sont basées sur l'étude de la réaction d'immunohémolyse qui sert de modèle de réaction d'activation du complément.

L'activation de la voie classique puis du tronc commun (fig.1) fait intervenir successivement 9 composants (C<sub>1</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub> et C<sub>9</sub>) qui se regroupent en trois unités fonctionnelles :

- C<sub>1</sub> ou unité de reconnaissance : la première étape est la fixation et l'activation du C<sub>1</sub> ;
- C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> ou unité d'activation : la deuxième étape comprend la formation de la C<sub>3</sub> convertase C<sub>4b2a</sub>, l'interaction de la convertase C<sub>42</sub> avec le C<sub>3</sub> et la formation de

la  $C_5$  convertase  $C_{423}$  ;

- $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_7$ ,  $C_8$  et  $C_9$  ou unité d'attaque de la membrane : la troisième étape est la formation du complexe  $C_{5.6.7.8.9}$ .

b) La voie alterne (fig. 1) (217,31,76,10) :

Comme celle de la voie classique, l'activation de la voie alterne met en jeu toute une série de composants dont l'activation aboutit à la formation de plusieurs convertases, l'une en particulier qui agit sur  $C_3$  et l'autre sur  $C_5$ .

- La voie alterne peut être activée par des substances immunologiques (agrégats d'immunoglobulines et donc vraisemblablement, les complexes immuns dans la composition desquels entrent les immunoglobulines) ou non immunologiques (polysaccharides, endotoxines...).

- Les composants de la voie alterne : six composants au moins interviennent dans le fonctionnement de la voie alterne, dont cinq composants propres (facteur B et D, properdine P,  $\beta_1H$  et  $C_3bINA$ ) et un composant qui intervient également dans le fonctionnement de la voie classique, le  $C_3$ . Les ions magnésium mais non les ions calcium, sont indispensables au fonctionnement de la voie alterne.

- L'activation de la voie alterne (fig. 1) comprend la formation de deux convertases :

- la  $C_3$  convertase  $C_{3bBb}$  : qui requiert la présence de  $C_{3b}$ , du facteur B, du facteur D activé ( $\bar{D}$ ) et d'ions  $Mg^{++}$ . La place centrale de cette convertase est attestée par la multiplicité des protéines régulatrices qui en contrôlent le fonctionnement : properdine et facteur néphritique ont une action stabilisatrice à son égard, favorisant son fonctionnement,  $\beta_1 H$  et  $C_{3bINA}$  ont une action inverse.

- le circuit rétroactif du  $C_3b$  : le  $C_{3b}INA$  clive les molécules néoformées de  $C_{3b}$  en  $C_{3bi}$  ( $\beta_1A$ ), interrompant le fonctionnement du circuit de consommation du  $C_3$  ;
- la  $C_5$  convertase  $C_{3bnBb}$  : sa formation est similaire à celle de la  $C_5$  convertase de la voie classique aboutissant au clivage en  $C_{5b}$  et  $C_{5a}$ .

c) Activités biologiques "élémentaires" du complément:

Le déroulement de la réaction complémentaire entraîne l'apparition de toute une série d'activités biologiques qui jouent un rôle fondamental dans nombre de phénomènes inflammatoires à point de départ immunologique (réaction antigène-anticorps par exemple) ou non immunologique (réaction aux endotoxines des bactéries Gram négatif par exemple). Parmi ces activités, les unes relèvent de l'intervention directe d'un composant non modifié (précipitation de complexes immuns par le  $C_{1q}$  par exemple), les autres de l'intervention d'un fragment de clivage d'un composant (activité anaphylatoxique de  $C_{3a}$  et de  $C_{5a}$  par exemple), d'autres encore de l'intervention d'un complexe multimoléculaire fait de l'union de plusieurs composants entre eux (action cytolytique du complexe  $C_{5.6.7.8.9}$ . ou  $C_{5.9}$  par exemple).

2) Méthodes d'exploration du système complémentaire et des complexes immuns circulants :

a) Le complément total :

Le dosage du complément total ou complément hémolytique  $CH_{50}$ , permet d'apprécier l'activité fonctionnelle de toute la séquence de  $C_1$  à  $C_9$ .

Une modification d'un ou plusieurs facteurs entraîne une modification parallèle du  $CH_{50}$ . La technique utilisée par le laboratoire du CHRG\* est celle décrite par KABAT et

\*Laboratoire Hôpital-Sud, CHRG, Pr.M.G. COLOMB.

MAYER (124).

Une unité hémolytique 50 % se définit comme la quantité de sérum humain permettant la lyse de 50 % des hématies sensibilisées mises dans la réaction. Les résultats seront exprimés en nombre "d'unité hémolytique 50" par ml de sérum.

b) Les composants du complément :

Ils sont dosés par méthode immuno-chimique\* (immuno-diffusion radiale).

En opposition aux dosages hémolytiques, on mesure ici une concentration antigénique, mais celle-ci ne préjuge pas de la valeur fonctionnelle des protéines ainsi dosées.

Les résultats sont exprimés soit en poids/volume (mg de protéine/100 ml de sérum), soit en pourcentage du taux moyen normal.

Ainsi nous avons dosé :

- C<sub>3</sub> : en mg/100 ml,
- dans la voie classique :
  - . C<sub>1q</sub> : en mg/100 ml,
  - . C<sub>1s</sub> ; en % de la normale,
  - . l'inhibiteur du C<sub>1s</sub> : en mg/100 ml,
  - . C<sub>4</sub> : en mg/100 ml.
- dans la voie alterne :
  - . la properdine P : en % de la normale,
  - . le facteur B : en mg/100 ml.

c) Les complexes immuns circulants :

De nombreuses méthodes de détection des complexes

---

\*Laboratoire Hôpital-Sud, CHRG, Pr. M.G. COLOMB.

non cryoprécipitants ont été récemment décrites. Elles sont énumérées sur le tableau IX avec leur principe (d'après NYDEGGER, 1979 (186)). Les complexes immuns solubles qui peuvent intervenir en pathologie humaine sont hétérogènes dans leur taille, leur composition et leurs propriétés biologiques. Cette hétérogénéité est reflétée par le grand nombre de tests de détection. La plupart des tests sont semi-quantitatifs. Ils décèlent des complexes contenant pour la plupart de l'IgG. Les tests utilisant le C<sub>1q</sub> ou les récepteurs pour le C<sub>3</sub> ne reconnaissent que des complexes fixant le complément.

L'étude par plusieurs méthodes de détection est souhaitable du fait de la possibilité de responsabilité de différents types de complexes dans une même maladie.

Nous avons utilisé trois méthodes :

- Le pouvoir anticomplémentaire (P.A.C.) :

- principe :

il détecte une diminution de l'activité hémolytique globale du sérum étudié.

- technique :

elle a été décrite par PICKERING et Coll. (200), adaptant la technique du CH<sub>50</sub>.

. Incubation volume à volume pendant 30 minutes à 37°C d'une source de complément (sérum de cobaye) respectivement avec du tampon (comme contrôle) ou avec le sérum à tester décomplémenté (60 minutes à 56°C).

. Le CH<sub>50</sub> de chaque mélange est alors mesuré.

- Résultat :

Le P.A.C. se définit comme la réduction du CH<sub>50</sub> et peut être exprimé comme suit :

$$\% = \frac{\text{CH}_{50} \text{ référence} - \text{CH}_{50} \text{ mélange}}{\text{CH}_{50} \text{ référence}} \times 100$$

	METHODE	PRINCIPE DE DETECTION	COMPLEXES DETECTES	Référence
Physico-chimiques	Cryoprécipitation	Basse température	Cryoprécipitables F.R. anti IgG complexées	65
	Ultracentrifugation	Poids moléculaire	> 9S	80
	Filtration sur gel	Poids moléculaire	> 9S	4
	Polyéthyléneglycol (P.E.G.)	P.M. et charge électrique P.E.G. 3,5 % pH 8,4	-	61
		P.E.G. 7,5 % pH 8,4	-	58
		P.E.G. 3,5 % pH 8,4	Activant la voie classique	63
		P.E.G. 2,0 % pH 7,4	-	179
Biologiques - Récepteurs humoraux	Anticomplémentaire	Inactivation d'un complément hémolytique d'un sérum de référence	Fixant le complément	178 200
	Déviatation du C <sub>1q</sub>	Déplacement du <sup>125</sup> I-C <sub>1q</sub>	Activant la voie classique	242
	Précipitation du C <sub>1q</sub>	Insolubilité du produit de réaction entre C <sub>1q</sub> et complexes immuns	Activant la voie classique	1 185
	C <sub>1q</sub> binding test	Fixation du <sup>125</sup> I-C <sub>1q</sub> au fragment de l'Ig complexée	Activant la voie classique > 11S	94,187
	Fixation au C <sub>1q</sub> insolubilisé	Fixation du F <sub>c</sub> de l'Ig au C <sub>1q</sub> insolubilisé	Activant la voie classique	102
	Inhibition de l'agglutination d'IgG latex par une IgM de lapin anti IgG humaine ou par le C <sub>1q</sub>	Fixation de l'IgM et du C <sub>1q</sub> au fragment F <sub>c</sub> de l'anticorps complexe	Fixant ou non le complément	46 57
	Inhibition de l'agglutination d'IgG latex par le FR ou le C <sub>1q</sub>	Fixation du FR et du C <sub>1q</sub> au fragment F <sub>c</sub> de l'anticorps complexe	Fixant ou non le complément	46 284
	Conglutinin Binding Test	Affinité de la congutinine pour les complexes portant le C <sub>3</sub>	Complexes portant du C <sub>3</sub>	70
	cellulaires	Agglutination des plaquettes	Interaction avec le récepteur F <sub>c</sub> des plaquettes	Complexes IgG
Raji cell Test		Interaction avec le récepteur C <sub>3b</sub> d'une lignée de lymphocytes en cultures	Complexes portant du C <sub>3</sub>	260
Biologiques récepteurs	Inhibition de l'ingestion d'IgG agrégées par des macrophages de cobaye	Interaction avec les récepteurs F <sub>c</sub> des macrophages	Complexes IgG	189
	Inhibition de la cytotoxicité des cellules K (pour : Killer cells)	Interaction avec le récepteur F <sub>c</sub> des cellules K	Complexes IgG	118

TABLEAU IX : PRINCIPALES METHODES DE DETECTION DE COMPLEXES IMMUNS SOLUBLES (d'après Nydegger, 1979).

Le P.A.C. peut signifier la présence de complexes immuns dans le sérum mais aussi toute activation de la consommation du complément du sérum de cobaye par le sérum du malade.

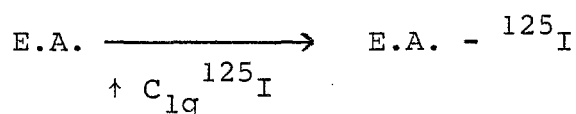
- Le test au P.E.G. - C<sub>1q</sub> :

- . il détecte des complexes immuns circulants pour leur capacité à fixer C<sub>1q</sub> ;
- . la technique utilisée par le Laboratoire du CHR<sup>G</sup>\* est celle décrite par GRANGEOT et PILLOT (94,95) ;
- . le résultat est exprimé en pourcentage.

- Le test de déviation du C<sub>1q</sub> :

- . il est basé sur l'utilisation de C<sub>1q</sub> radioactif marqué à <sup>125</sup>I, méthode décrite par SOBEL (242).

Normalement le réactif (hématies sensibilisées) sans sérum, entraîne une fixation de la radioactivité sur les hématies E.A. :



En présence du sérum à tester, la déviation d'une partie du C<sub>1q</sub> radioactif, révèle la présence de complexes immuns.

- . le résultat est exprimé en pourcentage de fixation et comparé au sérum témoin, servant de normale.

3) Les valeurs normales :

Pour le CH<sub>50</sub>, les facteurs du complément et le P.A.C., elles ont été établies à partir des résultats obtenus chez 30 enfants normaux, ne présentant aucune pathologie au moment du dosage et âgés de 2 à 15 ans.

---

\* Laboratoire de l'Hôpital-Sud, CHR<sup>G</sup>, Pr. COLOMB.

Facteur du complément	Moyenne	S.D.*	Moyenne $\pm$ 2 S.D.	Limite inférieure	Limite supérieure
CH <sub>50</sub> (50 ucl/ml)	129,76 $\pm$ 12,06	32,5	129,76 $\pm$ 65	64,76	194,76
C <sub>3</sub> (mg/100 ml)	83,25 $\pm$ 8,08	21,75	83,25 $\pm$ 43,5	39,75	126,75
C <sub>1q</sub> (mg/100 ml)	29,23 $\pm$ 3,08	8,25	29,23 $\pm$ 16,5	12,73	45,73
C <sub>1</sub> S(% N)	114,97 $\pm$ 8,66	23,25	114,97 $\pm$ 46,5	68,47	161,47
C <sub>4</sub> (mg/100 ml)	45,32 $\pm$ 6,04	8,5	45,32 $\pm$ 17	28,32	62,32
Facteur B (mg/100 ml)	25 $\pm$ 3,16	8,5	25 $\pm$ 17	8	42
Properdine (% N)	100,02 $\pm$ 5,88	15,75	100,02 $\pm$ 31,5	68,52	131,52
Inh C <sub>1</sub> S (mg/100 ml)	50,73 $\pm$ 4,88	13	50,73 $\pm$ 26	24,73	76,73
P.A.C. %	9,6 $\pm$ 3,5	4,75	9,6 $\pm$ 9,5	0	19,1

**TABLEAU X :** VALEURS NORMALES DES TAUX SÉRIQUES DES FACTEURS DU COMPLÉMENT CHEZ 30 ENFANTS NORMAUX  
(Laboratoire de l'Hôpital Sud) CHRG \*S.D. = déviation standart



Ces valeurs sont rapportées avec leurs écarts-types (S.D.) sur le tableau X.

Il existe une variation des taux du complément en fonction de l'âge : chez le nouveau-né, le  $CH_{50}$  et le  $C_3$  sont égaux environ à la moitié des taux du grand enfant.

Ils augmentent ensuite rapidement avec l'âge et se stabilisent vers l'âge de 2 ans (84).

#### 4) Matériel :

##### a) L'étude du $CH_{50}$ , des facteurs du complément et du P.A.C. :

Elle a été faite chez :

- les 24 S.N. à L.G.M., 23 faisant partie du protocole complet et le n° 24, dont les résultats sont utilisés ;
- chez les 10 S.N. à H.S.F., dont les résultats seront comparés aux L.G.M.

##### b) Le test du P.E.G. :

A été pratiqué chez 22 L.G.M. (excluant les malades n° 4 et n° 13) et chez 7 H.S.F. (excluant les malades n° I, V et VI).

Nous avons différencié pour tous ces dosages les poussées et les rémissions.

Certains malades ont eu plusieurs dosages en poussée et en rémission. Tous les dosages ont été considérés pour l'établissement des moyennes à chaque période du syndrome néphrotique.

##### c) Le test de déviation du $C_{1q}$ :

N'a été pratiqué que chez 4 L.G.M. et 1 H.S.F.



## C.H.A.P.I.T.R.E... II

---

### RESULTATS

#### I - LES ANTICORPS ACQUIS

Tous les résultats ont été rapportés sur les tableaux XIa, b, c et XII, p. 64,66,68,70.

#### A) Les anticorps streptococciques : ASL et ASK

##### 1) Signification des résultats :

###### a) Les A.S.L. :

Ils sont exprimés en U.A.S. : un taux  $\leq 200$  U.A.S. est considéré comme négatif, c'est-à-dire ne reflétant pas une infection streptococcique en cours, mais par contre reflétant la production d'anticorps efficaces contre l'infection, le sujet ayant déjà été en présence du streptocoque. Il s'agit donc d'un taux considéré comme normal.

Un taux supérieur à 320 U.A.S. est pathologique : il est le témoin d'une infection récente.

###### b) Les A.S.K. :

Les résultats sont exprimés de 2 façons différentes correspondant à 2 techniques différentes utilisées par le laboratoire\* :

---

\*Laboratoire de Bactériologie-Virologie, Pr. SEIGNEURIN.

. Jusqu'au 20/11/1978, ils sont exprimés en T.N. (taux normal) :

- un taux de T.N. à 8 T.N. est considéré comme normal,
- un taux supérieur à 8 T.N. est considéré comme pathologique.

. A compter du 20/11/1978, les résultats sont exprimés en U. ASK/ml :

- un taux de 10 à 80 U. ASK/ml est considéré comme normal,
- un taux supérieur à 80 U. ASK/ml est considéré comme pathologique.

c) Pour A.S.L. et A.S.K. :

Un taux nul correspond à l'absence de production d'anticorps contre le streptocoque :

- soit du fait que le sujet n'a jamais rencontré le streptocoque,
- soit du fait qu'il est incapable de produire des anticorps actifs contre ce germe.

2) Résultats (tableau A p. 65) :

a) Les L.G.M. :

. En poussée :

- les A.S.L. :

- ?. ils sont toujours normaux ( $\leq 200$  U.A.S.),
- . 1 fois à 320 U.A.S.

- les A.S.K. :

Ils sont toujours normaux (TN ou  $< 80$  U. ASK/ml) sauf 2 fois où ils sont nuls : dans ces 2 cas, les ASL recherchés simultanément sont normaux ( $\leq 200$  U.A.S. et 320 U.A.S. respectivement).

. En rémission :

- les A.S.L. :

- . ils sont normaux dans la plupart des cas (15 fois),

. ils sont 2 fois augmentés (à 640 et 400 U.A.S. respectivement) : les ASK recherchés simultanément sont normaux.

- les A.S.K. :

- . ils sont normaux dans la plupart des cas (T.N. ou  $\leq 80$  U.A.S.K./ml),
- . ils sont augmentés 1 fois à 320 U.A.S.K./ml avec des A.S.L. à 320 U.A.S. simultanément,
- . ils sont nuls 4 fois : les A.S.L. pratiqués simultanément sont normaux.

b) Les H.S.F. :

. En poussée :

- les A.S.L. :

sont toujours normaux (8 cas) ou élevés (1 cas).

- les A.S.K. :

sont également toujours normaux sauf 1 fois où ils sont élevés à 160 U. ASK/ml.

. En rémission :

- les A.S.L. :

ils n'ont été recherchés que 2 fois en rémission où ils sont normaux ( $\leq 200$ ) alors que :

- les A.S.K. :

dans ces 2 cas sont nuls.

Malade Début SN	Vaccinations	Maladies infectieuses	Période du SN (date des dosages)	A.C. Polio			Tétanos	A.S.L. (U.A.S.)	A.S.K.	Rubéole	Rougeole	Autres sérologies	64
				I	II	III							
1 GP 11/75	DT Polio.73 .75	.varicelle 74 .angines fréquentes	.P <sub>1</sub> (nov.75) .R <sub>3</sub> (juin 78)	0	1/20	0	négatif	100 ≤ 200	T.N. T.N.	40	80	-herpès(-) -EpteinBarr : VCA=40 -C.M.V. (-)	
2 SY 4/75	DT Polio.70 .72 .78		.P <sub>1</sub> (avril 75) .Rem 16 m R <sub>1</sub> (6/78) .Rem. 2a3m R <sub>1</sub> (5/79)	<1/10 1/320 à 1/640	1/40 1/320	0 1/640		50 640	T.N. T.N.	320	40	-herpès(-)	
3 KS 6/77	DT coq polio .69 .70	.rougeole 76 .varicelle .coqueluche .oreillons	.P <sub>1</sub> (77) .Rem 10mR <sub>1</sub> (7/78) .Rem 20mR <sub>1</sub> (5/79)	1/40 à 1/80	1/40	1/20 à 1/40		≤ 200	T.N.	40 40	(-) 20		
4 SV 9/75	DT coq polio .74 .5/75	.rougeole (fin R <sub>1</sub> )	.R <sub>9</sub> (6/78)					≤ 200 stable	T.N. stable	80	40	E.B. : VCA(-) Toxo(-)	
5 LD 3/78	Tétracoq.75 .76	.oreillons?	.Rem 1m1/2 P <sub>1</sub> (6/78) .R <sub>4</sub>	1/40	1/80	1/20		< 50 200	10	< 10 640	< 10 (-)	Oreillons < 10 Varicelle < 10 Herpès < 10 CMV < 10	
6 PM 10/72	DT coq polio .67 .68 .73 .79	.rougeole 70	.Rem 41mR <sub>1</sub> (9/78)  .Rem 53 mR <sub>1</sub> (9/79)	1/10  1/160	1/20 à 1/40	1/10 à 1/10		≤ 200 stable	T.N. stable	(-)	160		
7 P.V. 7/72	DTcoq .69 .73 Polio non faite	.rougeole 72 .rubéole 71	.Rem 15mR <sub>4</sub> (9/78)	≤1/10	≤1/10	≤1/10		≤ 200 stable	T.N. stable	80	40		
8 CS	DTpolio .70 .71 .76	.rougeole 74 .oreillons 75	.Rem 22mR <sub>1</sub> (9/78)					≤200	T.N.	160	40	VCA = 80 EBNA =160	

TABLEAU XIA : Résultats des sérologies (anticorps acquis) chez 24 S.N. à L.G.M.

	Période du S.N.	A.S.L. (U.A.S.)		T.N. ou U.A.S.K./ml			
		0	≤ 200	≥ 320	0	≤ 8TN ou ≤ 80	> 8TN ou ≥ 80
L.G.M.	Poussées	0	10	1	2	9	0
	Rémissions	0	14	3	4	11	1
H.S.F.	Poussées	0	8	1	0	8	1
	Rémissions	0	2	0	2	0	0

Tableau A : Anticorps streptococciques  
(nombre de cas pour chaque groupe)

3) Interprétation :

Les sujets ayant un S.N. à L.G.M. ou à H.S.F. sont capables de produire des anticorps (A.S.L. et A.S.K.) de façon active, contre le streptocoque, en poussée, comme en rémission, et en proportion similaire à une population générale.

Le plus souvent ils produisent les 2 classes d'anticorps (25 cas), parfois les A.S.L. seules (8 cas).

B) Les anticorps acquis contre des maladies virales antérieures.

1) Contre la rubéole :

a) 7 malades (5 L.G.M. et 2 H.S.F.) ont présenté une rubéole, diagnostiquée cliniquement :

- 5 malades (4 L.G.M. et 1 H.S.F.) ont des taux d'anticorps

Malade Début SN	Vaccinations	Maladies infectieuses	Période du SN (date des dosages)	A.C. Polio			Tétanos	A.S.L. (U.A.S.)	A.S.K.	Rubéole	Rougeole	Autres sérologies
				I	II	III						
9 FJ 1/75	DT Polio.73 .74	.varicelle 74	.Rem20m1/2R <sub>5</sub> (9/78) (sous corticoïdes)					≤ 200 stable	T.N.	40	40	
10 SN 5/74	DT Polio.71 .72 .77	.rubéole	.Rem2a9mR <sub>3</sub> (10/78)	1/40 à 1/160	1/10 à 1/20	1/20 à 1/40		≤ 200 stable	T.N. stable	320	40	
11 MS 7/75	DT Polio.73		.Rem2a8mR <sub>1</sub> (10/78)	1/80 à 1/160	1/10 à 1/20	1/20 à 1/40		≤ 200	T.N.	(-)	80	tox(-)
12 BC 11/78	DT Coq polio .68 .69 .73	.rougeole .varicelle .coqueluche .oreillons	.le poussée(11/78)	1/40	1/40	1/40		≤ 200	T.N.	10	20	
13 FJY 2/77	DT Coq Polio .70 .71 .76	.rougeole 71 .varicelle 74	.Rem2mR <sub>1</sub> (11/78)	1/40 à 1/80	1/20	1/10		200	0	640	160	
14 RMA 6/73			.R <sub>1</sub> (7/76) .Rem2a5mR <sub>1</sub> (12/78)					< 200 ≤ 200	T.N. 40	80 320	40	CMV = 16 Toxo = 1/20 P.B. (-)
15 BD 10/70	Tétracoq.66 .78 Polio /71	.rougeole 72 .oreillons 70 .coqueluche75	.Rem8ade P <sub>1</sub> (12/78)					400	80	320	40	
16 MS 7/76		.varicelle(R <sub>2</sub> ) 78 .rubéole(R <sub>3</sub> ) 79	.P <sub>1</sub> (7/76) .R <sub>3</sub> (1/79)		1/10	1/10 à 1/120	négatif	≤ 200 320	T.N. 0	10 (douteux)	20	

Tableau XIb : Résultats des sérologies (anticorps acquis) chez 24 S.N. à L.G.M.



suffisants ( $\geq 20$ ) et même importants pour certains (320 et 640).

- 2 malades (1 L.G.M., 1 H.S.F.) ont des taux d'anticorps nuls ou douteux :
  - . le cas n° 16 (L.G.M.) : débutait une rubéole au moment du dosage (contrôle, en cours) ;
  - . le cas n° III (H.S.F.) : présente un S.N. permanent avec insuffisance rénale chronique et hypogammaglobulinémie majeure.

b) 22 malades n'ont jamais été atteints cliniquement de rubéole (17 L.G.M. et 5 H.S.F.) :

- 14 malades (63,6 %) ont des taux d'anticorps suffisants témoins d'un contact antérieur avec le virus.
- 8 malades (36,4 %) ont un taux nul ou douteux ( $< 20$ ) d'anticorps, témoin a priori de l'absence de contact antérieur avec le virus plutôt que de l'incapacité à produire activement ces anticorps.

c) En effet, si l'on regroupe tous les malades (L.G.M. et H.S.F.) qu'ils aient ou non présenté une rubéole symptomatique, 65,5 % (19/29) ont une sérologie positive ( $\geq 20$ ). Or dans la population générale adulte, on estime qu'environ 80 % des sujets, qu'ils aient ou non fait une rubéole reconnue cliniquement, ont une sérologie positive. Le pourcentage de positivité obtenu chez nos sujets paraît donc correct compte tenu du fait qu'il s'agit d'enfants chez qui la probabilité qu'ils aient déjà rencontré le virus rubéoleux est plus faible que chez l'adulte.

On peut donc considérer les résultats obtenus comme normaux.

Il semble exister cependant plus de sérologie négatives chez les 7 H.S.F. étudiées (57 %) que chez les 21 L.G.M. étudiées (25 % de négativité).

Malade Début SN	Vaccinations	Maladies infectieuses	Période du SN (date des dosages)	A.C. I	Polio		Tétanos	A.S.L. (U.S.A.)	A.S.K.	Rubéole	Rougeole	Autres sérologies
					II	III						
17 FM 1/79	DTCoqPolio.76 .77		.P <sub>1</sub> (2/79)	1/10 à 1/20	1/80 à 1/160	1/40		≤ 200	0	(-)	(-)	Adénovirus(-)
18 SG 6/72	DTCoqPolio.68 .70 .75	.rougeole 67 .oreillons 69 .rubéole 71	.Rem 6aP <sub>1</sub>	1/20	1/80 à 1/160	1/20 à 1/40		≤ 200	20	640	80	
19 BS 2/73	T.Polio .78	.rougeole 73 (P <sub>1</sub> ) .oreillons 72 .angines répétées	.Rem6aP <sub>1</sub> (3/79)	1/80 à 1/160	1/40 à 1/80	1/320		200	80	160	40	
20 PF 10/72	DTPolio .71 .72 .77	.varicelle 77	.Rem6aP <sub>1</sub> (3/79)	1/160 à 1/320	1/160 à 1/320	1/160		≤ 200	0	640	320	
21 GA 12/73	Tétracoq .72 .73 DTPolio .78	.varicelle .rougeole 76 .oreillons 75 .rubéole 77	.Rem4a5mR <sub>1</sub> (4/79)					≤ 200	0	640	160	
22 MFD 2/72	DTPolio .74	.varicelle .rougeole 72	.Rem6aR <sub>2</sub> (4/79)					320	320	10 (douteux)	10 (douteux)	
23 BC 5/63	DTCoqPolio.61 .62		.Rem12aR <sub>4</sub>	1/10	1/40	1/10		≤ 200	0			
24 PE 8/72	DTCoqPolio +1 RappelPolio	.varicelle	.Rem4mR <sub>9</sub> (10/78)	1/16	1/64	1/40						

Tableau XIC : Résultats des sérologies (anticorps acquis) chez 24 S.N. à L.G.M.

2) Contre la rougeole :

a) 14 malades (12 L.G.M. et 2 H.S.F.) ont présenté cliniquement une rougeole :

- 13 ont une sérologie positive ( $\geq 20$ ) ;
- 1 seul (cas n° 22, L.G.M. en rémission), a une sérologie douteuse (10). Ce même malade a également une sérologie de la rubéole douteuse (10), n'ayant pas fait une rubéole symptomatique.

b) 16 malades n'ont pas été atteints de rougeole symptomatique (10 L.G.M. et 6 H.S.F.) :

- 11 malades (8 L.G.M. et 3 H.S.F.), ont une sérologie positive ( $\geq 20$ ) ;
- 5 malades (2 L.G.M. et 3 H.S.F.) ont une sérologie négative ou douteuse ( $< 20$ ).

c) Si l'on regroupe tous les malades qu'ils aient ou non fait une rougeole reconnue cliniquement, 80 % (24/30) ont une sérologie positive, ce qui est un pourcentage normal par rapport à une population témoin.

Les résultats obtenus sont donc normaux.

On note, là encore, plus de sérologies négatives chez les 8 H.S.F. étudiées (37,5 %) que chez les 22 L.G.M. étudiées (13,6 %).

La négativité des sérologies à la fois de la rubéole et de la rougeole n'est constatée que chez 3 malades (1 L.G.M. en rémission, 2 H.S.F. : l'une en poussée, l'autre en rémission).

Malade début SN	Vaccinations	Maladies infectieuses	Période du SN (date des dosages)	POLIO			Tétanos	A.S.L. (UAS)	A.S.K.	Rubéole	Rougeole	Autres sérologies	70
				I	II	III							
I DN 1/78	.DT 77		.P <sub>1</sub> (1/78) .R <sub>1</sub> (6/78)	≤1/20 ≤1/20	1/10 à 1/20 ≤1/10	1/40 ≤1/20	négatif	≤ 200 ≤ 200	T.N. T.N.	(-) (-)	(-) (-)	Eptein Barr : .VCA = 20 .EBNA = 40	
II CN'G 6/77	.DTCoqPolio76	.Coqueluche	.R <sub>5</sub> (6/78)	≤1/10	1/20	≤1/10	négatif	≤ 200	T.N.	(-)	80	.herpes (-) .EB : VCA 160 .CMV(-)	
III RH 3/74	.DTCoqPolio62 63 68	.oreillons 66 .rubéole .varicelle 66	.prot persistante avec S.N.	0	1/20	0	négatif	≤ 200		(-)	20		
IV MMN 12/74	.Tétracoq 72 .DTPolio 78	.rougeole .oreillons .varicelle						< 50 stable	T.N. stable				
V TB 11/77	.DTCoqPolio64 65/70		.rémission R <sub>3</sub> (sous corticothérapie)	1/160	1/80	1/40		≤ 200	0	5120	640		
VI PF 10/75	.DTCoqPolio74		.Rem2a3m R <sub>2</sub>	≤1/10	1/160	1/20		≤ 200	0	(-)	(-)		
VII GB 6/73	.DTPolio 70 71	.Rougeole 73 .Varicelle 78	.Protéinurie persistante					≤ 200	10	40	20		
VIII MK 10/74	.Tétracoq 1/74 (2 injections) (P <sub>1</sub> )	.Rougeole 76 (P <sub>1</sub> )	.Protéinurie (76) persistante .idem (78)	1/20 à 1/40 ≤1/10	1/40 à 1/80 1/20	1/10 ≤1/10	négatif	≤ 200 stable	T.N. stable		40	.grippe (-) .adénovirus (-) .mycoplasma (-)	
IX MC 10/77	.Coqueluche .Rouvax		.P <sub>1</sub>					≤ 200	T.N.			.toxos (-) .EB : (+) .CMV (-)	
X LV 2/79	.DTPolio 72 73 77	.Rubéole	.P <sub>1</sub> .R <sub>1</sub>	1/80	1/10	1/10	négatif	≤ 200 320	80 160	80	(-)	.EB : VCA ≤ 10 EBNA = 0 .Toxo (-)	

Tableau XII : Résultats des sérologies (anticorps acquis) chez 10 S.N. à H.S.F.

### 3) Contre d'autres virus :

Nous ne considérerons que les anticorps contre le virus Epstein Barr (E.B.V.), les autres techniques faisant appel à des techniques trop peu sensibles pour conclure à une production suffisante ou non d'anticorps actifs.

Les anticorps anti E.B.V. (V.C.A. et E.B.N.A.) n'ont été recherchés que chez 6 malades (3 L.G.M. et 3 H.S.F.):

- les V.C.A. sont les anticorps apparaissant après les E.A. et restant longtemps présents dans le sérum ; ils peuvent témoigner d'une infection récente si les E.B.N.A. sont négatifs. Les V.C.A. sont positifs 4 fois (66,6 % cas).
- les E.B.N.A., anticorps tardifs apparaissant après les V.C.A., n'ont été recherchés que 3 fois. Ils sont positifs 2 fois, témoignant d'un contact ancien avec le virus.

Les S.N.I. semblent donc capables de produire des anticorps contre le virus E.B. du moins pour les V.C.A.

Notre étude est cependant insuffisante en nombre pour conclure, notamment en ce qui concerne les E.B.N.A.

### C) Anticorps acquis après vaccinations.

#### 1) Les anticorps anti-poliomyélitiques :

a) 17 malades (11 L.G.M. et 6 H.S.F.) ont été vaccinés avant le début de leur S.N. et ont été étudiés :

- 13 malades (9 L.G.M. et 4 H.S.F.) ont des taux d'anticorps I, II et III, à des taux satisfaisants (> 1/10 à 1/20) pour considérer leur vaccination comme efficace.
- 4 malades (2 L.G.M. et 2 H.S.F.) ont des anticorps I, II

et III à des taux faibles ( $\leq 1/10$ ) ou nuls, donc insuffisants : il s'agit surtout de sujets ayant un S.N. à H.S.F. en poussée ou avec une protéinurie permanente. Chez le malade n° VIII les anticorps se sont négativés en deux ans d'évolution de la protéinurie.

b) Les malades ayant eu un rappel au décours de leur S.N. :

6 malades, qui sont tous des L.G.M. ont eu un rappel contre la polio (vaccin tué) depuis la fin de leur S.N., en rémission complète ou "en guérison". Tous ont des taux d'anticorps I, II et III suffisants pour considérer leur vaccination comme efficace.

c) Au total :

Sur 23 malades vaccinés, 19 (82 %) ont une réponse au vaccin antipoliomyélitique.

2) Anticorps antitétaniques :

Ils n'ont été recherchés que chez 8 malades (3 L.G.M. et 5 H.S.F.) : ils sont toujours négatifs.

Tous ces sujets sauf 1 (n° 16, L.G.M.) avaient été vaccinés avant le début de leur S.N.

La méthode utilisée (électroimmunodiffusion) est spécifique mais peu sensible : en effet elle ne décèle que des taux d'anticorps supérieurs à 4 U.I. Mais des taux inférieurs sont constatés après des vaccinations efficaces. Ainsi dans la population générale, plus de 50 % des sujets vaccinés ont des taux négatifs par cette méthode.

Nous ne pouvons donc pas conclure que les S.N.I. ne sont pas capables de produire des anticorps antitétaniques.

Mais en tout cas, s'ils en produisent, c'est à des taux faibles ( $< 4$  U.I.) pour tous nos malades chez qui ils ont été recherchés.

## II - LES IMMUNOGLOBULINES SERIQUES

Toutes les valeurs obtenues ont été rapportées sur les figures pour chaque classe d'immunoglobulines, chaque point exprimant le résultat d'un dosage en pourcentage de la moyenne pour l'âge.

Les lignes pointillées représentent la moyenne des dosages pour chaque groupe de malades considéré. Notons que les moyennes obtenues en prenant 1 dosage par malade, ou tous les dosages dans chaque groupe, ne sont pas significativement différentes (utilisation du "student t test").

Nous avons donc considéré tous les dosages. La zone hachurée représente la zone normale et inclut la moyenne normale (100 %)  $\pm$  2 déviations standards (S.D.), calculées après conversion logarithmique (voir détail dans le premier chapitre).

Les moyennes pour chaque groupe étudié et la significativité de leur différence avec la moyenne normale sont rapportées sur les tableaux XIII, XIV et XV (L.G.M.) et XVI (H.S.F.).

### A) Les 30 S.N.I. à L.G.M.

1) Les IgG (tableau XIII ; fig. 2 et 3, 4 et 5) :

a) Lors des poussées :

. Lors de la première poussée ( $P_1$ ) (fig. 2, p. 76) :

Les IgG sont abaissées de façon nettement significative ( $p \ll 0,001$ ), la moyenne des dosages étant à 40,4 % de la normale :

PERIODE DU SYNDROME NEPHROTIQUE	NOMBRE de MALADES	NOMBRE de DOSAGES	MOYENNE $\pm \sigma_{\bar{x}} \times 1,96$ IgG % N	S.D. ●	SIGNIFICATIVITE DE LA DIFFERENC AVEC LA MOYENNE NORMALE
Lors de la première poussée	24	31	40,4 ± 7,7	21,6	p << 0,001
Lors des rechutes ultérieures	14	52	58,5 ± 8,4	30,8	p < 0,001
Poussées avant traitement	25	47	53,8 ± 8,6	29,7	p << 0,001
Poussées traitées	17	36	50,9 ± 9,1	27,4	p << 0,001
Total des poussées	26	83	52,6 ± 6,2	28,5	p << 0,001
Rémissions traitées	14	29	72,4 ± 8,5	23,1	p < 0,001
Rémissions sans traitement	22	33	88,8 ± 7,7	22,3	p = 0,02
Rémissions de moins d'1 an	19	42	78,3 ± 7,2	23,6	p < 0,001
Rémissions de plus d'1 an, moins de 2ans	6	7	78,6 ± 30,6	38,6	NS*
Rémissions de moins de 2 ans	19	49	80,6 ± 6,6	23,4	p < 0,001
Rémissions de plus d'1 an	14	20	86,3 ± 10,9	24,3	p < 0,05
Rémissions de plus de 2 ans	11	13	82,1 ± 15,2	26,8	p < 0,05
Total des rémissions	25	62	82,3 ± 5,4	26,1	p < 0,001

Tableau XIII : - taux moyens d'IgG obtenus chez 30 S.N.I. à L.G.M.  
aux différentes périodes du S.N.

- significativité des résultats par rapport à la  
moyenne normale.

\* N.S. = non significatif.

● S.D. = déviation standart



- lors de la première poussée avant tout traitement, seulement 3 dosages concernant 3 malades, sont dans les limites de la normale (95,2 %, 61 % et 64 % respectivement), ces dosages ayant été faits à 1 mois, 1 mois 1/2 et 15 jours respectivement du début de la poussée. Pour l'un de ces malades, il s'agit d'un 2ème dosage, le 1er dosage fait au début de la poussée étant très bas (25,4 % de la normale).
- lors de la première poussée, sous traitement corticoïde, 5 dosages concernant 5 malades sont dans les limites de la normale. 4 de ces dosages ont été pratiqués au 15e jour de disparition de la protéinurie. Nous avons en effet considéré comme rémission, la disparition de la protéinurie depuis 1 mois au moins (voir définitions). Les dosages normaux ou proches de la normale, sont donc des dosages faits tardivement par rapport au début de la première poussée, alors que le sujet n'est plus protéinurique.

. Lors des rechutes ultérieures (fig. 2, p.75) :  $R_x$

Les IgG sont abaissées de façon également significative ( $p \ll 0,001$ ), la moyenne des dosages étant cependant plus élevée (58,5 % de la normale) que lors de la première poussée.

La différence des moyennes trouvées entre poussées ultérieures et première poussée est significative statistiquement ( $p < 0,01$ ).

. En fonction du traitement (fig. 3, p.77) :

On ne note pas de différence significative entre poussées ( $P_1$  et  $R_x$ ) avant traitement (moyenne = 53,8 % de la normale) et poussées ( $P_1$  et  $R_x$ ) traitées ( $\bar{m} = 50,9$  % de la normale). Les IgG restent abaissées de façon significative ( $p \ll 0,001$ ) dans les 2 groupes.

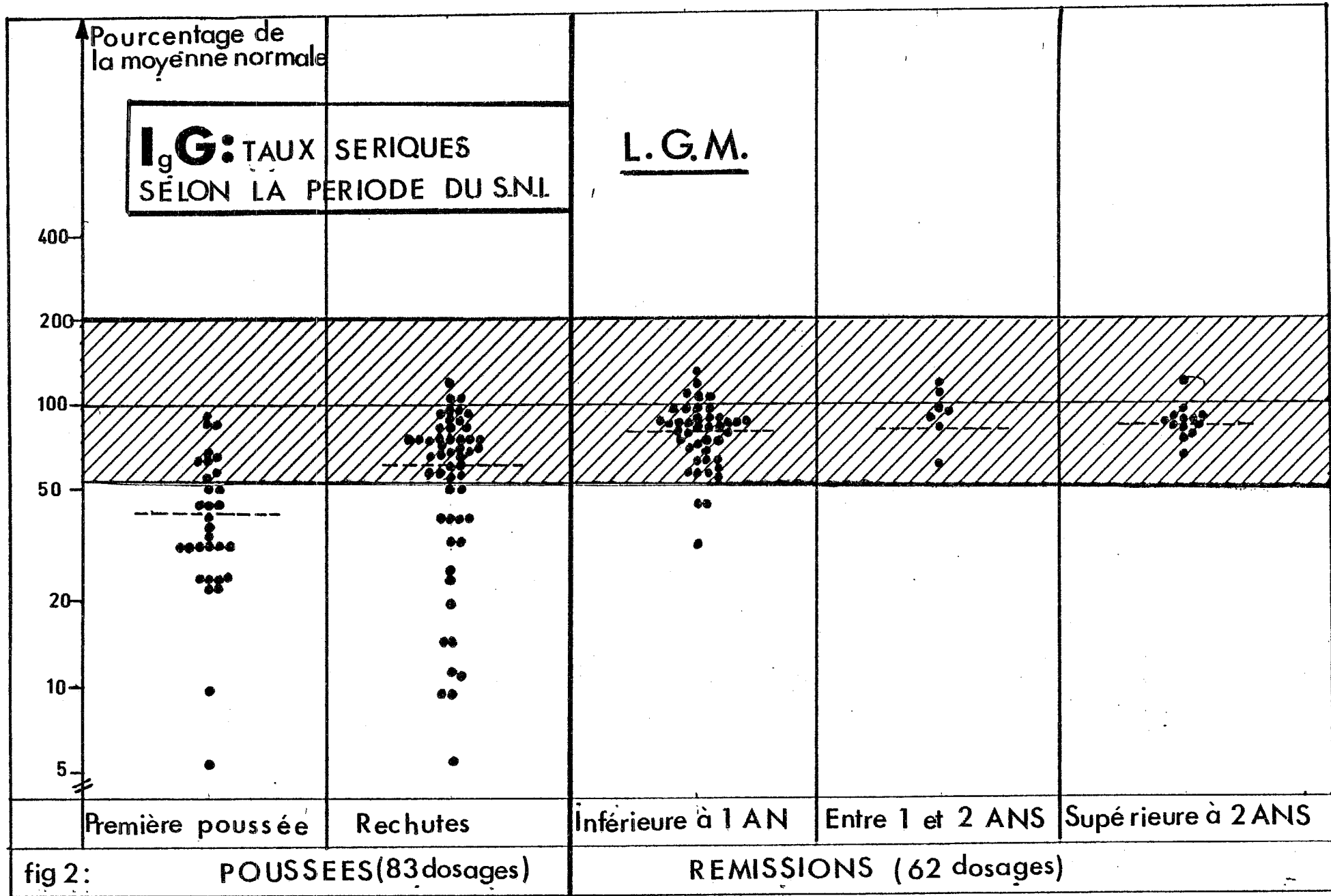
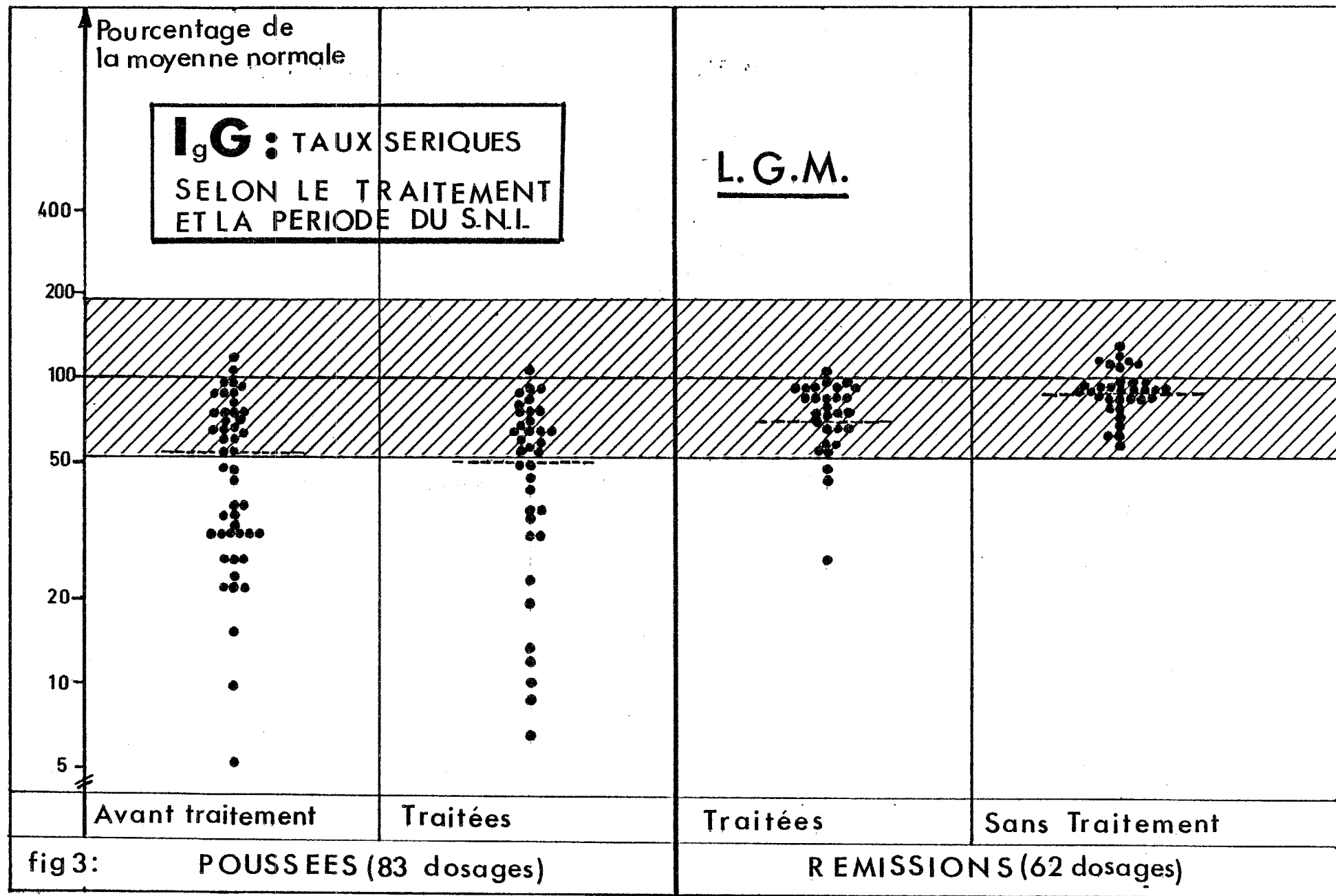


fig 2:

**POUSSEES (83 dosages)**

**REMISSIONS (62 dosages)**



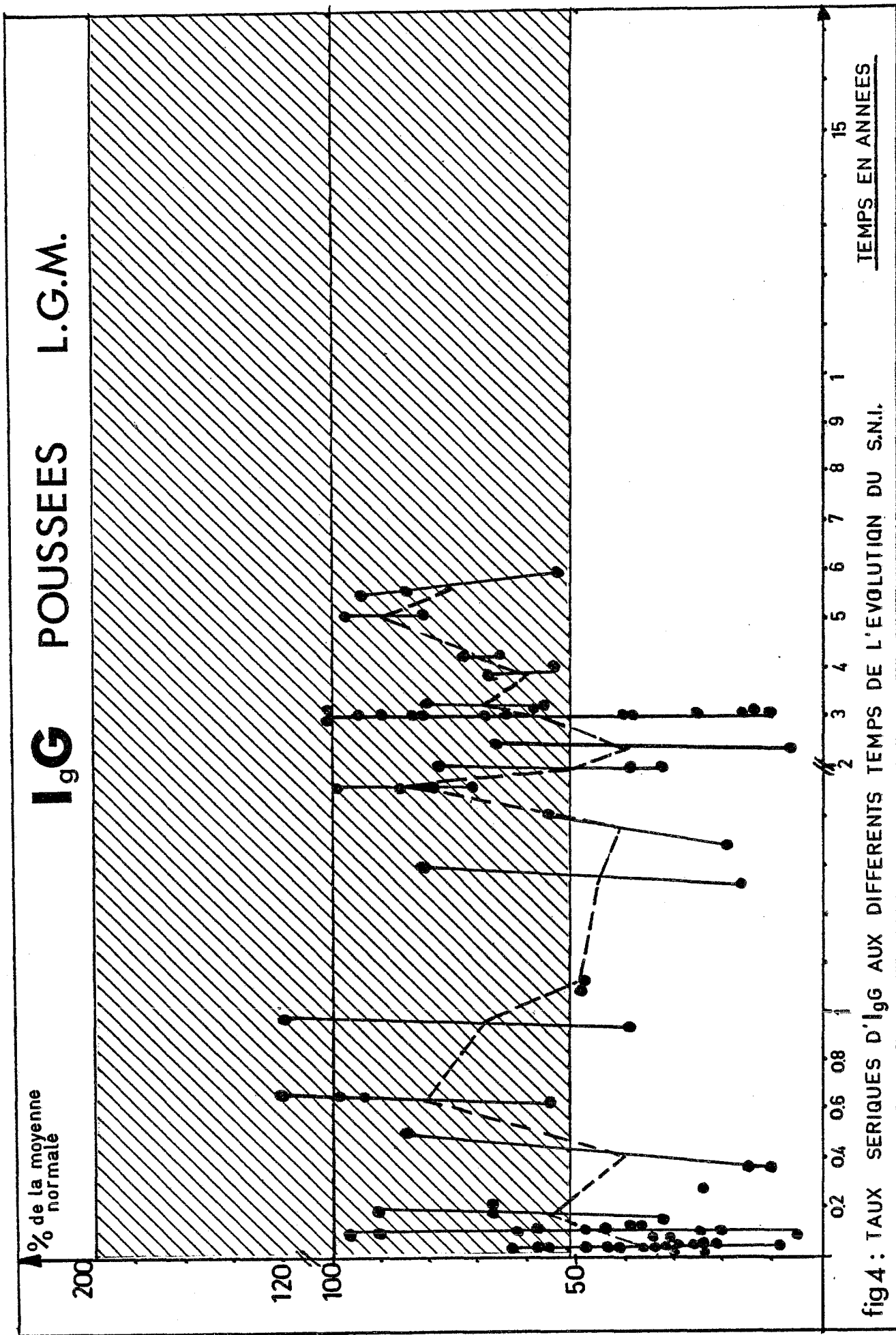


fig4: TAUX SERIQUES D'I<sub>g</sub> AUX DIFFERENTS TEMPS DE L'EVOLUTION DU S.N.I.

- . Au total, lors des poussées (83 dosages, 26 malades) :

Les IgG sont abaissées de façon très significative ( $p \ll 0,001$ ), lors des poussées avant traitement ou sous traitement avec une moyenne à 52,6 % de la normale.

- . L'évolution dans le temps des dosages en poussée (fig. 4, p.78) :

Si l'on considère la date des dosages pratiqués en poussée, par rapport à la date du début du S.N. (temps 0), on constate que le taux moyen des IgG présente des fluctuations très importantes.

Il semble y avoir une tendance à la remontée de ce taux moyen avec le temps. Les dosages faits lors des rechutes survenant à plus de 5 ans d'évolution totale du S.N., sont plus proches de la valeur normale (100 %). Nous ne pouvons cependant, conclure de façon définitive du fait du peu de dosages obtenus en poussée, à plus de 5 ans d'évolution de la maladie.

- b) Lors des rémissions :

- . En fonction du traitement (fig. 3, p.77) :

- les taux d'IgG chez les sujets en rémission, mais recevant encore des corticoïdes sont en moyenne (72,4 % de la normale) plus élevée qu'en poussée (52,6 %). Cette augmentation est nettement significative ( $p = 0,001$ ).
- cependant la valeur moyenne des IgG en rémission traitée reste abaissée de façon significative ( $p < 0,001$ ) par rapport à la moyenne normale.
- l'importance de l'augmentation des IgG en rémission traitée a été reliée à la durée du traitement corticoïde : ainsi la

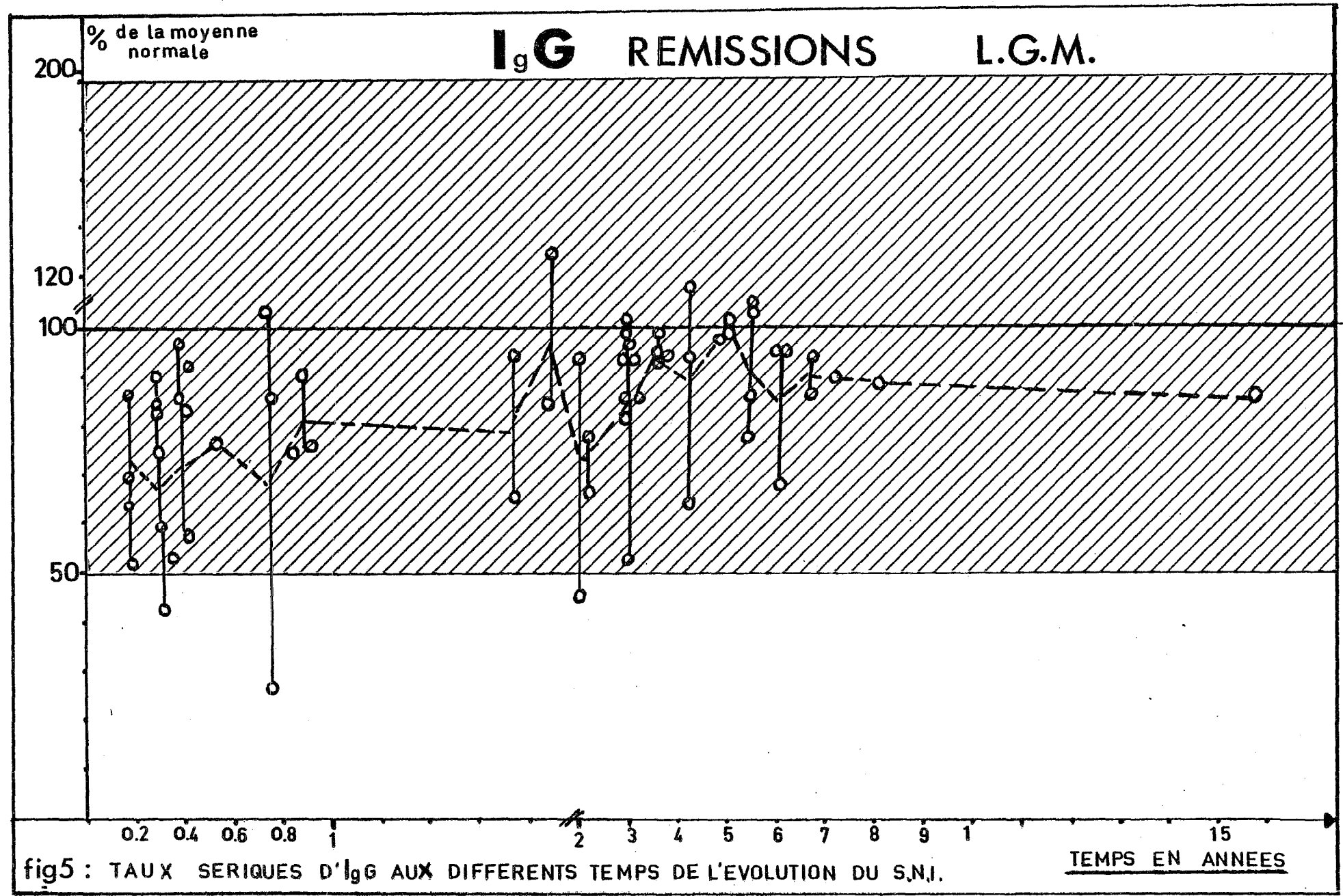


fig5 : TAUX SERIQUES D'IgG AUX DIFFERENTS TEMPS DE L'EVOLUTION DU S.N.I.

valeur moyenne chez les sujets recevant des corticoïdes depuis moins de 1 mois, à partir de la disparition de la protéinurie est plus basse (61,3 % de la normale) que celle des sujets recevant des corticoïdes depuis plus de 1 mois à partir de la disparition de la protéinurie (74,2 % de la normale), donc en période acceptée comme rémission (voir définitions).

- les rémissions traitées sont toutes inférieures à 1 an, sauf une fois où la rémission est de 21 mois sous traitement.
- en rémission sans traitement, la moyenne des valeurs des IgG, est plus élevée (88,8 % de la normale) qu'en rémission traitée.

Cette augmentation est significative ( $p < 0,01$ ) mais notons d'emblée que les rémissions sans traitement correspondent à des temps de rémission plus longs que ceux des rémissions traitées.

Les IgG restent encore abaissées significativement en rémission sans traitement ( $p = 0,02$ ).

. En fonction du temps de rémission (fig. 2, p.76) :

- les IgG restent abaissées de façon significative en rémission de moins de 2 ans ( $p < 0,001$ ) la moyenne des valeurs étant de 80,6 % de la normale.

Il n'y a pas de différence significative entre rémission de moins de 1 an et celle de plus de 1 an mais moins de 2 ans.

- en rémission de plus de 2 ans :

la moyenne des valeurs des IgG (82,1 % de la normale) est encore significativement abaissée ( $p < 0,05$ ) par rapport à la moyenne normale et la différence entre rémission de plus de 2 ans et rémissions de moins de 2 ans n'est pas significative.

PERIODE DU SYNDROME NEPHROTIQUE	NOMBRE DE MALADES	NOMBRE DE DOSAGES	MOYENNE $\pm \sigma \frac{1}{x} \times 1,96$ IgA % N	S.D. ●	SIGNIFICATIVITE DE LA DIFFERENCI AVEC LA MOYENNE NORMALE
Lors de la première poussée	24	31	105,8 ± 20,5	57,4	N.S.*
Poussées ultérieures	14	52	112,6 ± 19,2	70	N.S.*
Poussées avant traitement	25	47	113,4 ± 24,4	61	N.S.*
Poussées traitées	17	36	106,5 ± 23,5	70,9	N.S.*
Total des poussées	26	83	111 ± 13,9	64,3	N.S.*
Rémissions traitées	14	29	71,9 ± 12,2	33	p = 0,001
Rémissions sans traitement	22	33	70 ± 16,2	46,8	p < 0,01
Rémissions de moins d'1 an	19	42	75,7 ± 12,7	41,7	p < 0,01
Rémissions de plus d'1 an et moins de 2 ans	6	7	53,3 ± 26,9	33,7	p < 0,05
Rémissions de moins de 2 ans	19	49	73 ± 11,4	40,3	p < 0,001
Rémissions de plus d'1 an	14	20	62 ± 16,5	36,7	p < 0,001
Rémissions de plus de 2 ans	11	13	64,8 ± 23,5	41,5	p < 0,05
Total des rémissions	25	62	73,5 ± 10,3	41,2	p < 0,001

TABLEAU XIV : - Taux moyens d'IgA obtenus chez 30 S.N.I. à L.G.M. aux différentes périodes du S.N.  
- Significativité des résultats par rapport à la moyenne normale

\* N.S. = non significatif      ● S.D. = déviation standart



Pour les rémissions de plus de 5 ans à partir de la dernière poussée (5 dosages chez 5 malades), les dosages obtenus sont dans les limites de la normale (moyenne = 91,4 % de la normale). Aucun n'est supérieur ou égal à 100 % de la normale cependant.

. L'évolution dans le temps des dosages en rémission  
(fig. 5, p. 80) :

Si l'on considère la date des dosages pratiqués en rémission par rapport à la date du début du S.N. (temps 0), on constate une remontée progressive du taux moyen des IgG avec le temps. Ce taux moyen, cependant, reste abaissé ( $\leq 100$  % de la normale) pour les dosages pratiqués à plus de 5 ans d'évolution.

2) Les IgA (tableau XIV, fig. 6 et 7, 8 et 9) :

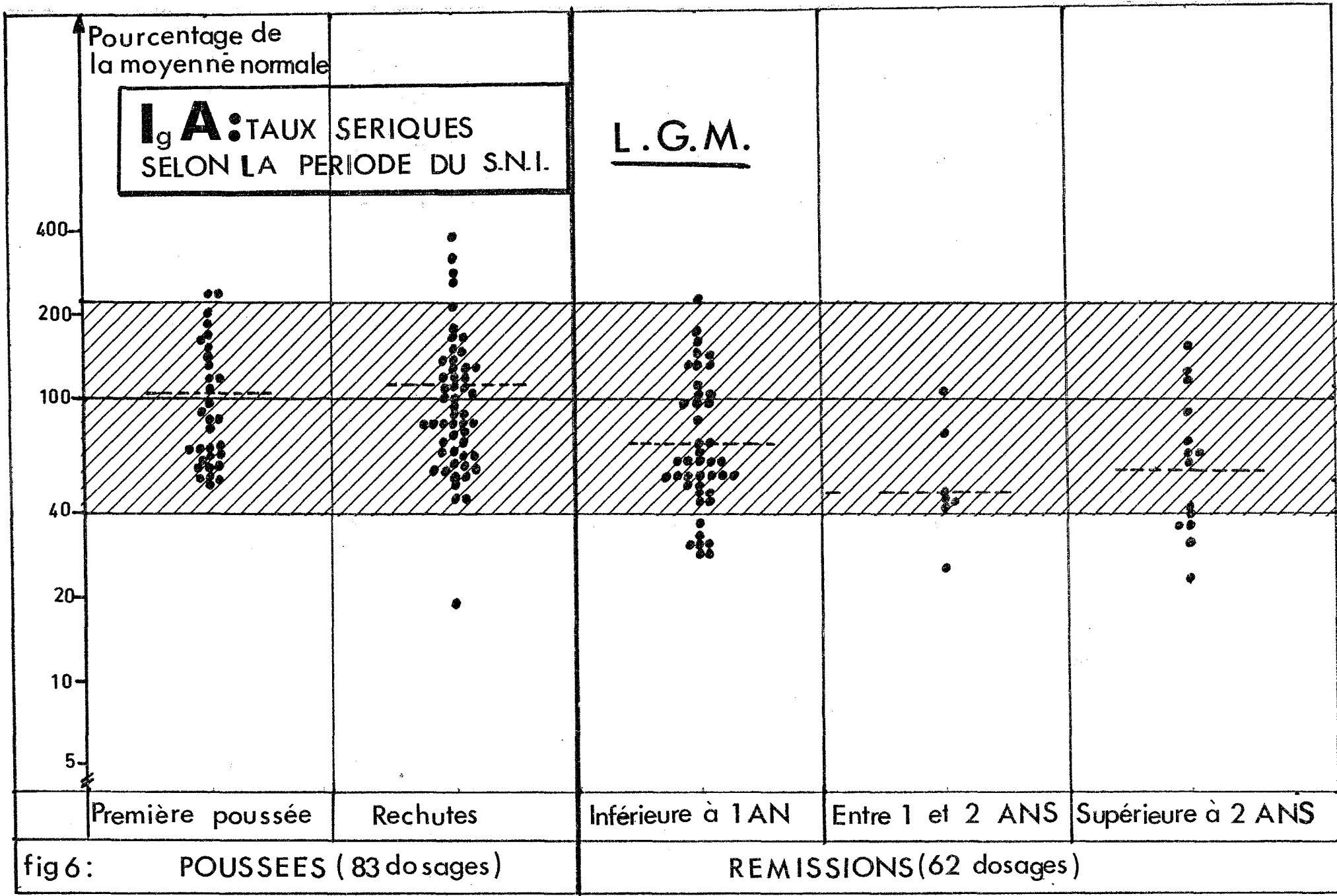
a) Lors des poussées (fig. 6 et 7, p. 84 et 85) :

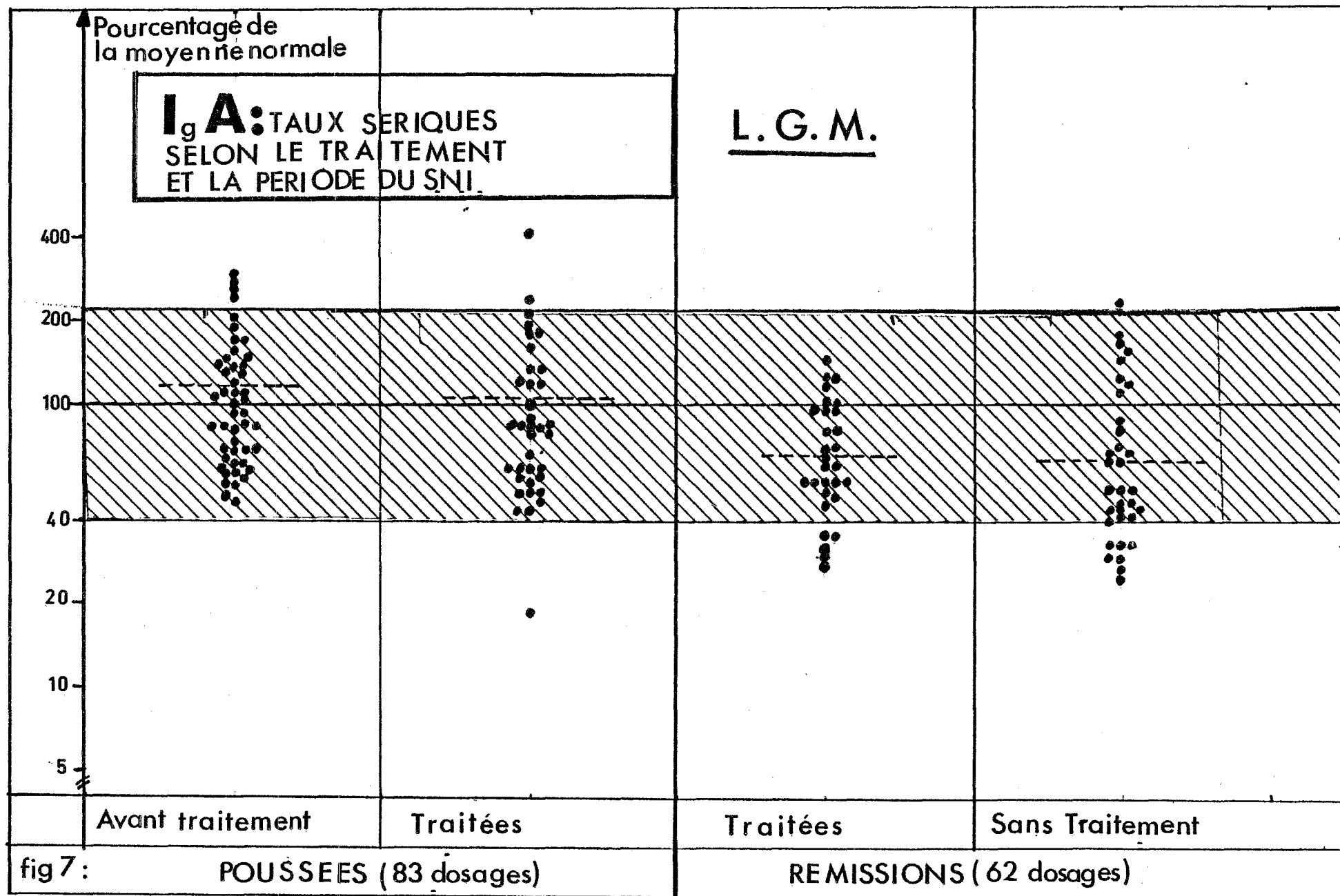
-Que ce soit lors de la première poussée ou lors des rechutes ultérieures, en poussées avant traitement ou en poussées traitées, les IgA sont en moyenne normales en poussée.

Il n'y a pas de différence significative entre les moyennes obtenues dans ces différents groupes et la moyenne normale (tableau XIV).

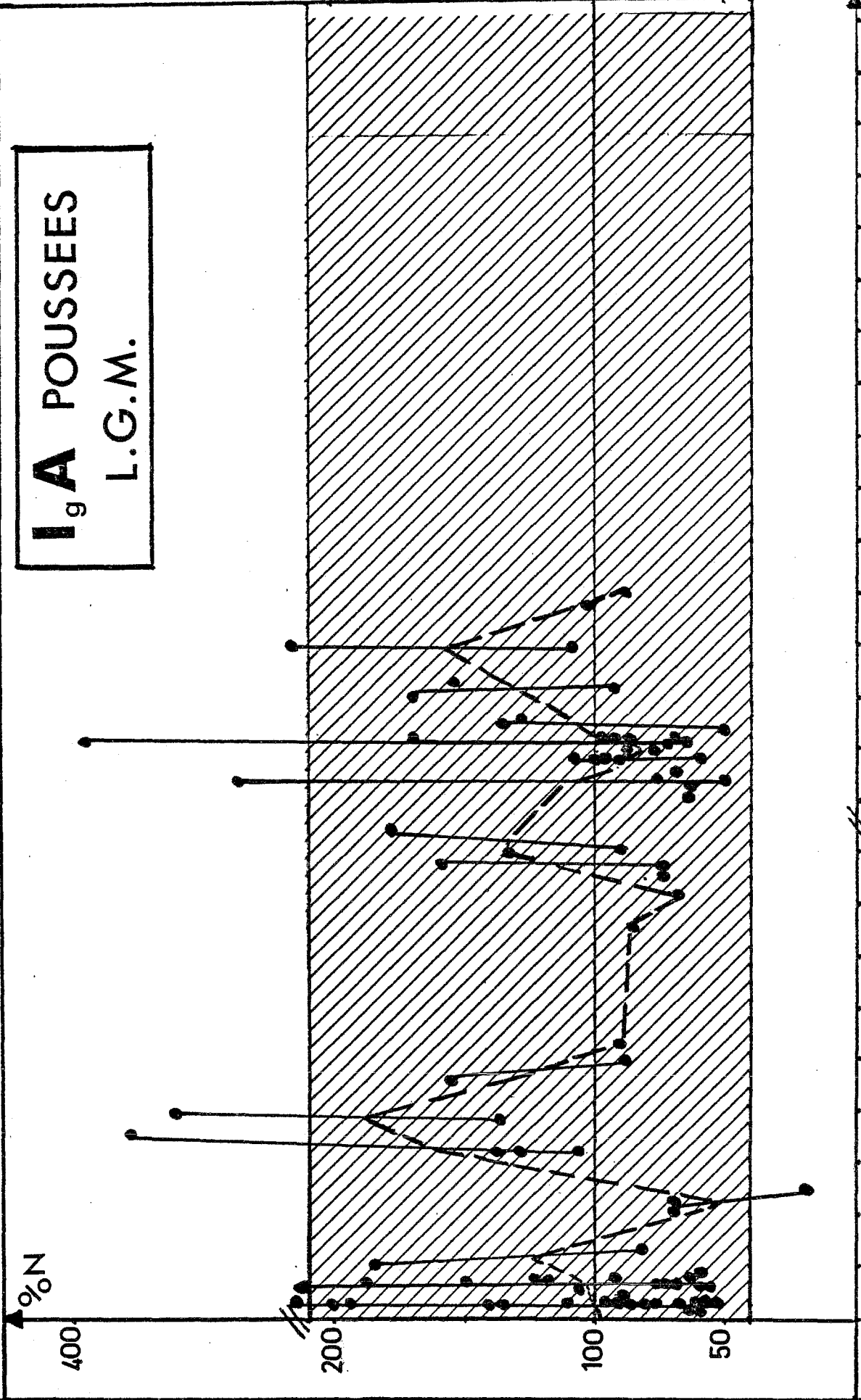
-Tous les dosages obtenus sont dans les limites de la normale sauf :

- 6 fois où ils sont supérieurs à la limite supérieure de la normale (224 %), dosages concernant 4 malades. Tous ont eu plusieurs dosages en poussées ; les autres dosages sont dans les limites de la normale sauf pour 1 malade chez qui les IgA restent élevées à plusieurs poussées différentes.





**I<sub>g</sub>A PUSSEES**  
**L.G.M.**



TEMPS EN ANNEES

fig 8 : TAUX SERIQUES D'I<sub>g</sub>A AUX DIFFERENTS TEMPS DE L'EVOLUTION DU S.N.I.

- 1 fois, les IgA sont très abaissées en poussée (18,9 %). La malade concernée a eu de nombreux dosages lors des poussées et l'on observe chez elle de grandes fluctuations du taux des IgA tantôt dans le sens d'une augmentation, tantôt dans le sens d'une diminution.

. L'évolution dans le temps des dosages en poussée  
(fig. 8, p. 86) :

Si l'on considère la date des dosages pratiqués en poussée, par rapport à la date du début du S.N. (temps 0), on constate de grandes fluctuations du taux moyen des IgA autour de la moyenne normale (100 %).

b) Lors des rémissions :

. En fonction du traitement (fig. 7, p. 85) :

-Les taux des IgA, chez les sujets en rémission mais recevant encore des corticoïdes, sont abaissés en moyenne (71,9 % de la normale) de façon significative par rapport à la moyenne normale ( $p = 0,001$ ).

Cet abaissement par rapport aux poussées traitées est significatif statistiquement ( $p < 0,02$ ). Il ne correspond donc pas à un effet du traitement corticoïde sur le taux des IgA.

-En rémission sans traitement, la moyenne des taux des IgA reste abaissée (70 % de la normale) de façon significative par rapport à la normale ( $p < 0,01$ ).

Il n'y a pas de différence significative entre rémission traitée et rémission non traitée. L'abaissement des IgA en rémission n'est là encore pas lié à un effet du traitement corticoïde.

**I<sub>g</sub>A** REMISSIONS  
L.G.M.

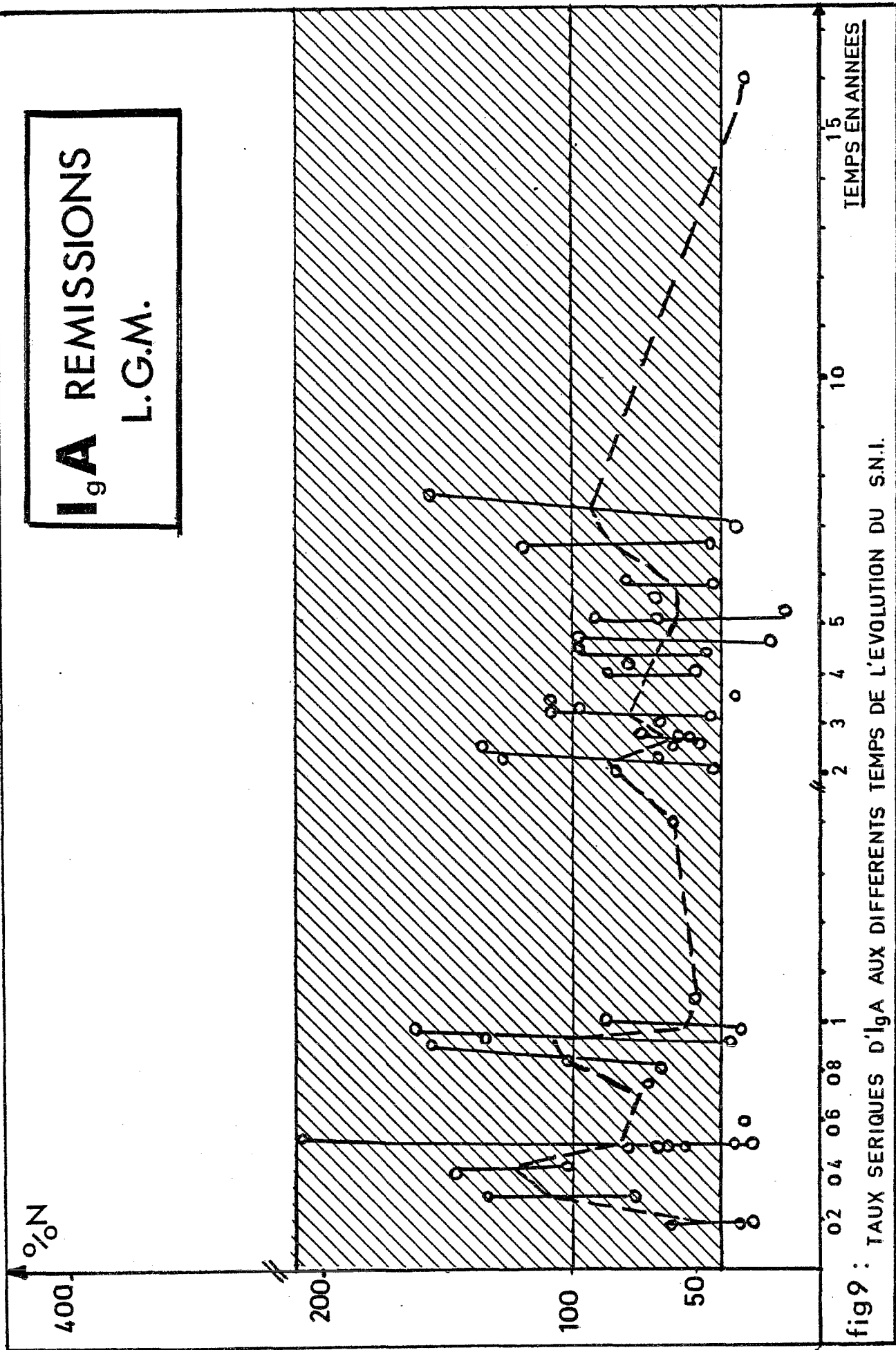


fig9 : TAUX SERIQUES D'I<sub>g</sub>A AUX DIFFERENTS TEMPS DE L'EVOLUTION DU S.N.I.

. En fonction du temps de rémission (fig. 6, p. 84) :

- en rémission de moins de 2 ans, le taux moyen des IgA est abaissé (73 % de la normale) de façon significative ( $p < 0,001$ ).
- en rémission de plus de 2 ans, les IgA restent basses en moyenne (64,8 % de la normale) significativement par rapport à la normale ( $p < 0,05$ ). La différence entre rémission de plus de 2 ans et rémission de moins de 2 ans n'est pas significative statistiquement.

Chez les 5 malades en rémission depuis plus de 5 ans par rapport à la dernière poussée, les taux d'IgA sont très variables (moyenne = 82,7 % de la normale).

Chez un malade en rémission depuis 12 ans et 8 mois depuis sa 4e rechute, les IgA sont abaissées à 30,5 % de la normale ; au contraire chez un autre malade, en rémission de 8 ans depuis sa seule poussée, les IgA sont augmentées à 150 % de la normale.

. L'évolution dans le temps des dosages en rémission (fig. 9, p. 88) :

Si l'on considère la date des dosages pratiqués en rémission, par rapport à la date du début du S.N. (temps 0), le taux moyen des IgA subit peu de fluctuations, restant pratiquement toujours entre 50 et 100 % de la normale.

Ce taux moyen a tendance à diminuer avec le temps.

3) Les IgM (tableau XV, fig. 10 et 11, 12 et 13) :

a) Lors des poussées (fig. 10 et 11, p. 92 et 93) :

Que ce soit lors de la première poussée ou lors des poussées ultérieures, en poussées avant traitement ou en

PERIODE DU SYNDROME NEPHROTIQUE	NOMBRE DE MALADES	NOMBRE DE DOSAGES	MOYENNE $\pm \sigma_{\bar{x}} \times 1,96$ IgM % N	S.D.*	SIGNIFICATIVITE DE LA DIFFERENC. AVEC LA MOYENNE NORMALE
Lors de la première poussée	24	31	205,5 $\pm$ 35,1	98,2	p < 0,001
Rechutes ultérieures	14	52	220,7 $\pm$ 28,3	103	p $\ll$ 0,001
Poussées avant traitement	25	47	212,6 $\pm$ 29,5	102,2	p $\ll$ 0,001
Poussées traitées	17	36	220,15 $\pm$ 33	99,6	p $\ll$ 0,001
Total des poussées	26	83	217,4 $\pm$ 21,2	98,1	p $\ll$ 0,001
Rémissions traitées	14	29	163,2 $\pm$ 21,1	56,9	p < 0,001
Rémissions sans traitement	22	33	158,9 $\pm$ 30,2	87,3	p < 0,001
Rémissions de moins d'1 an	19	42	161,3 $\pm$ 20,2	66	p < 0,001
Rémissions de plus d'1 an et moins de 2 ans	6	7	177,6 $\pm$ 84,8	106	N.S.*
Rémissions de moins de 2 ans	19	49	171,3 $\pm$ 20	71	p < 0,001
Rémissions de plus d'1 an	14	20	160,2 $\pm$ 40,6	90,3	p < 0,01
Rémissions de plus de 2 ans	11	13	126,8 $\pm$ 44,3	78,3	N.S.*
Total des rémissions	25	62	162,3 $\pm$ 18	71,8	p < 0,001

TABLEAU XV : - taux moyens d'IgM obtenus chez 30 S.N.I. à L.G.M. aux différentes périodes du S.N.  
- significativité des résultats par rapport à la moyenne normale.

\*N.S. = non significatif    \*S.D. = déviation standart



poussées traitées, le taux moyen des IgM est augmenté (supérieur à 200 % de la normale).

Cette augmentation est statistiquement très significative ( $p < 0,001$ ).

Il n'y a pas de différence significative entre première poussée et rechutes ultérieures.

Il n'y a pas non plus de différence significative entre poussées traitées et poussées avant traitement corticoïde.

Le traitement n'influence donc apparemment pas le taux sérique des IgM.

L'évolution dans le temps, des dosages en poussée (fig. 12 et 13) :

si l'on considère la date des dosages par rapport à la date du début du SN (temps = 0) on note des fluctuations du taux moyen des IgM, autour de 200 %.

Les dosages faits à des temps supérieurs à 2 ans d'évolution restent élevés.

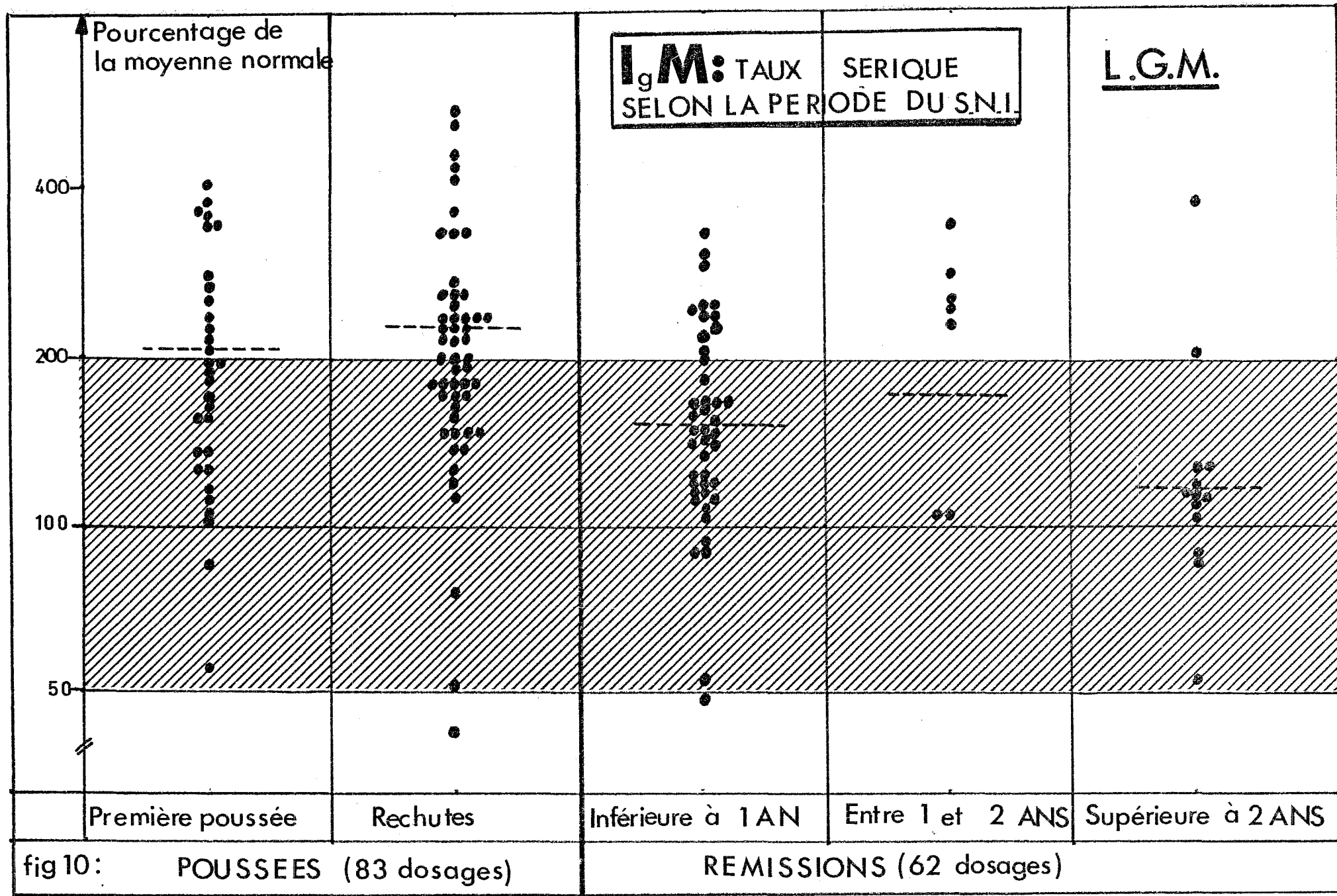
b) En rémission (fig. 10 et 11, p. 92 et 93) :

. En fonction du traitement (fig. 11, p. 93) :

- le taux moyen des IgM reste élevé de façon significative ( $p < 0,001$ ) en rémission traitée (163,2 %) comme en rémission sans traitement (158,9 %) sans différence significative entre les deux groupes. Le traitement n'influence donc apparemment pas le taux sérique des IgM.
- cependant les IgM s'abaissent significativement en rémissions traitées par rapport aux poussées traitées ( $p < 0,01$ ).

. En fonction du temps de rémission (fig. 10, p. 92) :

- en rémission de moins de 2 ans :  
le taux moyen d'IgM est élevé significativement par rapport



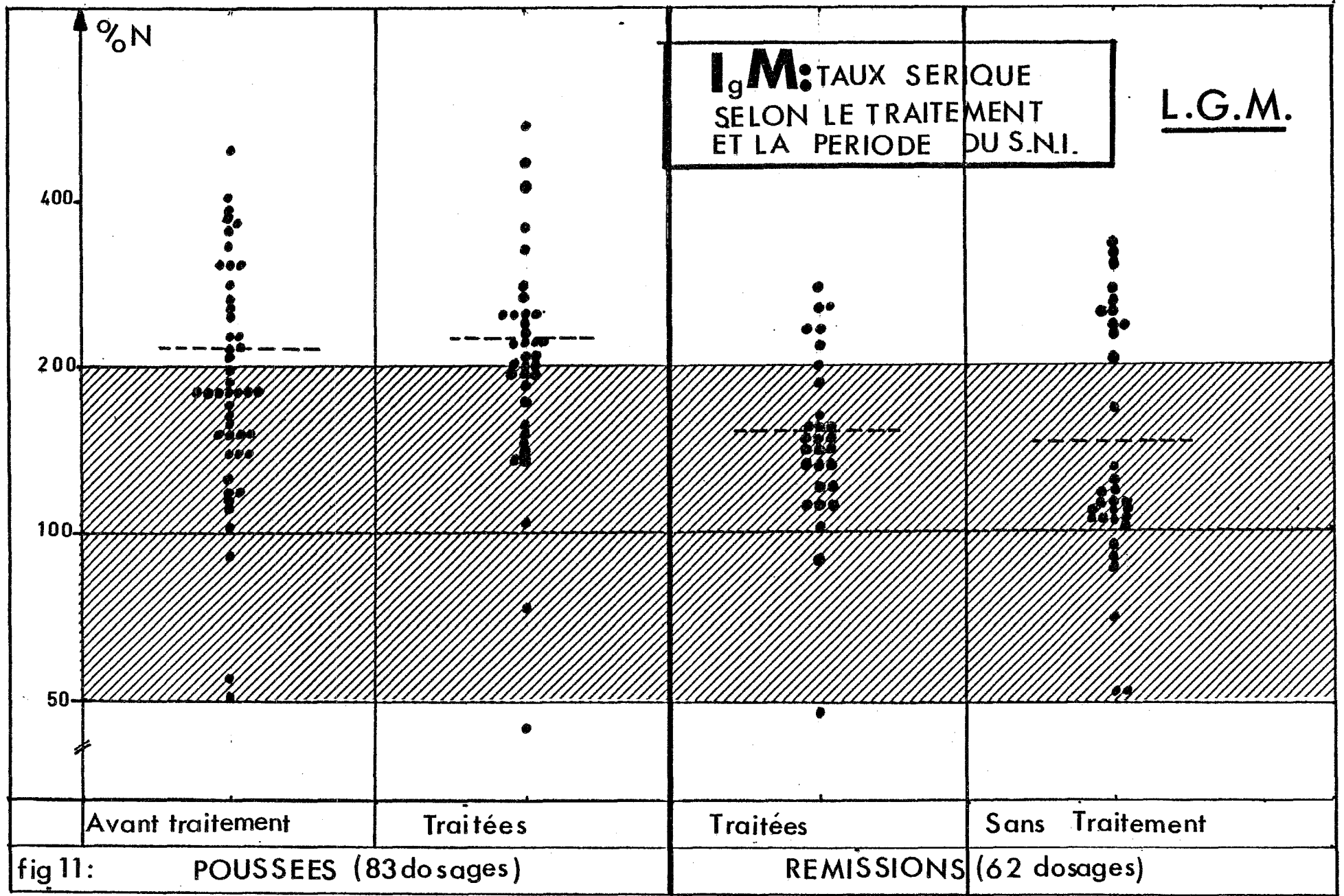
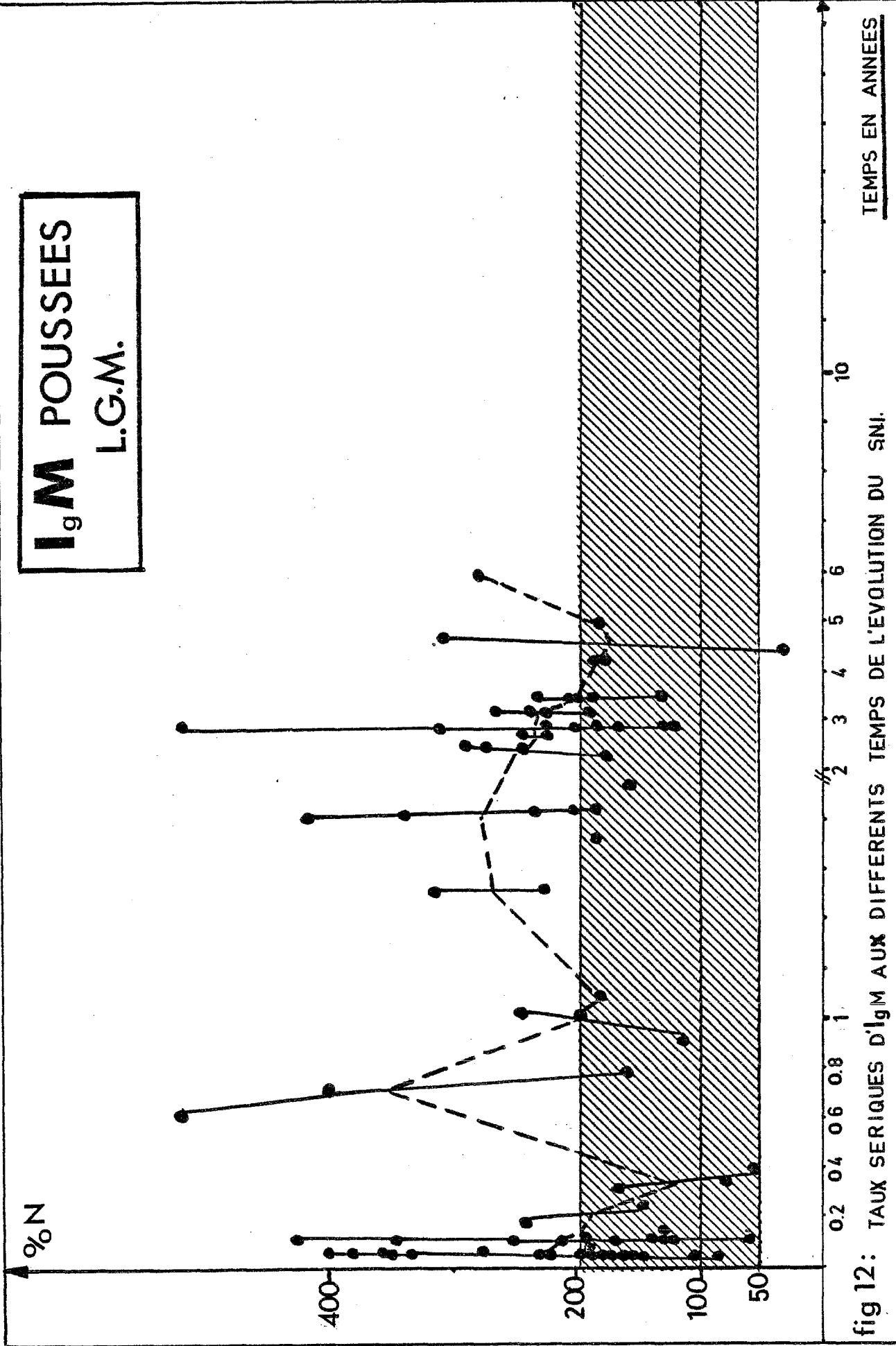


fig 11:

POUSSEES (83 dosages)

REMISSIONS (62 dosages)

**I<sub>g</sub>M** POUSSEES  
L.G.M.



TEMPS EN ANNEES

fig 12: TAUX SERIQUES D'I<sub>g</sub>M AUX DIFFERENTS TEMPS DE L'EVOLUTION DU SNI.

**I<sub>g</sub>M REMISSIONS  
L.G.M.**

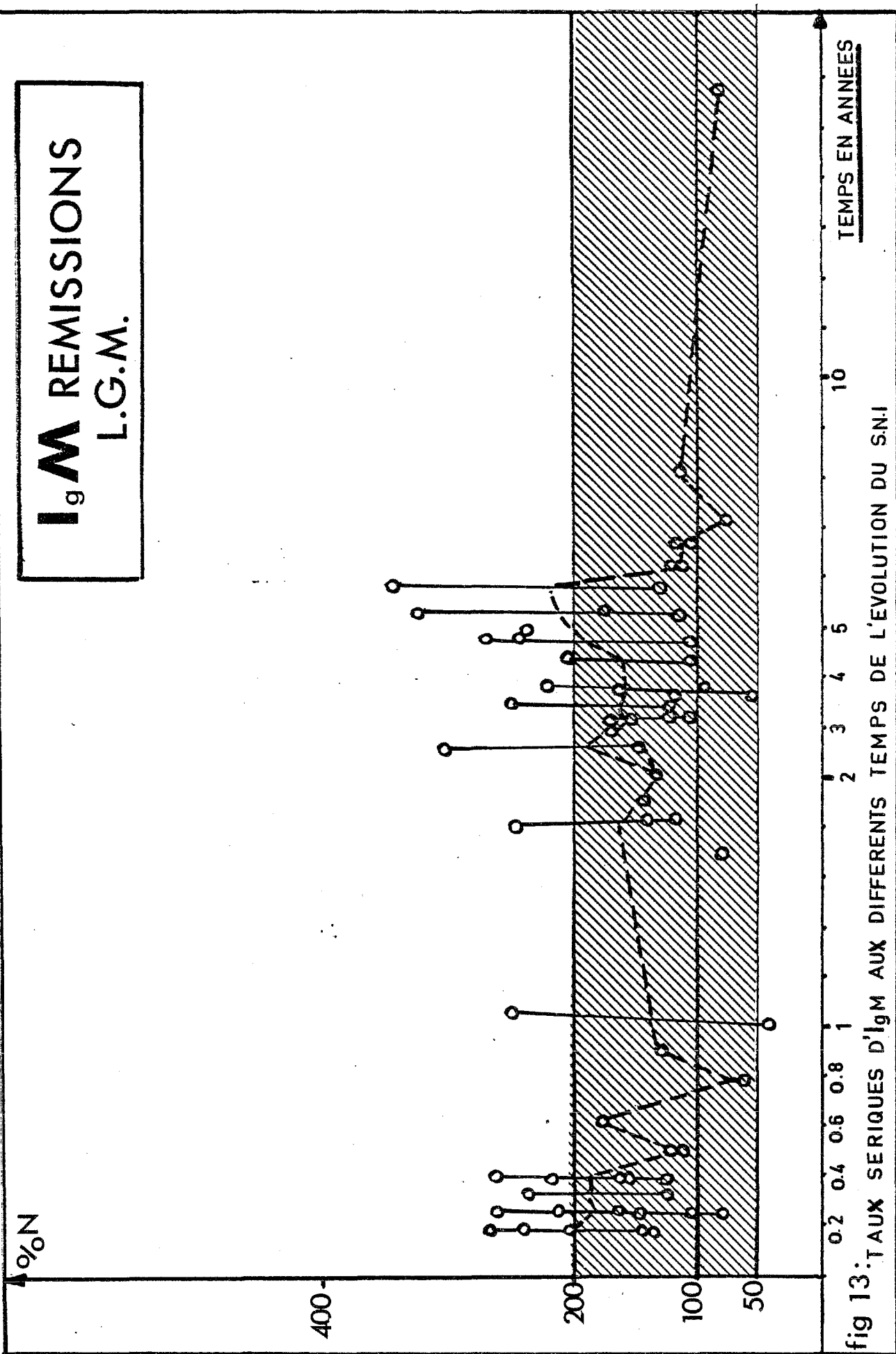


fig 13: TAUX SERIQUES D'I<sub>g</sub>M AUX DIFFERENTS TEMPS DE L'EVOLUTION DU S.N.I

à la moyenne normale ( $p < 0,001$ ).

- en rémission de plus de 2 ans :

le taux moyen des IgM s'abaisse (126,8 % de la normale).

La différence avec la moyenne normale n'est pas significative.

L'abaissement par rapport aux rémissions inférieures à 2 ans

n'est cependant pas significatif : ceci est lié au petit

nombre de dosages obtenus en rémissions de plus de deux ans.

Les 5 malades en rémission de plus de 5 ans depuis leur dernière rechute, ont des taux sériques d'IgM proches de la normale (moyenne = 102 % de la normale).

. L'évolution dans le temps des dosages en rémission  
(fig. 13, p. 95) :

Si l'on considère la date des dosages par rapport à la date du début du S.N. (temps 0), le taux moyen des IgM tend à se normaliser avec le temps, à partir surtout de 5 ans d'évolution totale du S.N.

Avant ces 5 ans d'évolution, on note des fluctuations de ce taux moyen qui reste aux alentours de 150 % de la normale.

B) Les 10 S.N.I. à H.S.F. (tableau XVI).

Notons d'emblée que nous avons de nombreux dosages en poussée du fait que 3 des malades (n° III, VII, VIII) ont une protéinurie permanente accompagnée ou non d'un S.N. clinique.

Nous ne considérerons pour le calcul des moyennes de chaque classe d'immunoglobuline, qu'un seul dosage par poussée (Rx) (tableau XVI). Par contre tous les dosages seront considérés pour l'étude de l'évolution des taux dans le temps.

PERIODE DU S.N.	Nombre de malades	Nombre de dosages	Moyenne $\pm \sigma \cdot x1,96$ IgG % N	S.D. ●	Significativité de la différence avec la normale	Moyenne $\pm \sigma \cdot x1,96$ Ig A % N	S.D. ●	Significativité de la différence avec la normale	Moyenne $\pm \sigma \cdot x1,96$ Ig M % N	S.D. ●	Significativité de la différence avec la normale
Première poussée	10	17	44,2 $\pm$ 10,2	20,8	p << 0,001	123 $\pm$ 36,9	75,4	N.S. *	258 $\pm$ 65,6	134	p < 0,001
Rechutes ultérieures	6	16	55,5 $\pm$ 16	31,8	p << 0,001	71,1 $\pm$ 14	27,7	p < 0,01	277,5 $\pm$ 73,8	146	p < 0,001
Total des poussées	10	33	51,4 $\pm$ 8,9	25,9	p << 0,001	100 $\pm$ 20,8	60	N.S. *	276 $\pm$ 45	130	p << 0,001
Rémissions	4	10	110,4 $\pm$ 28	42,9	N.S. *	64,5 $\pm$ 24,4	37,3	p < 0,05	127 $\pm$ 36,4	55,8	N.S. *

Tableau XVI : - Taux moyens des immunoglobulines sériques (IgG, IgA, IgM) obtenus chez 10 S.N.I. à H.S.F. (en % de la normale)

- Significativité des résultats par rapport à la moyenne normale

● S.D. : déviation standart      \*N.S. : non significatif

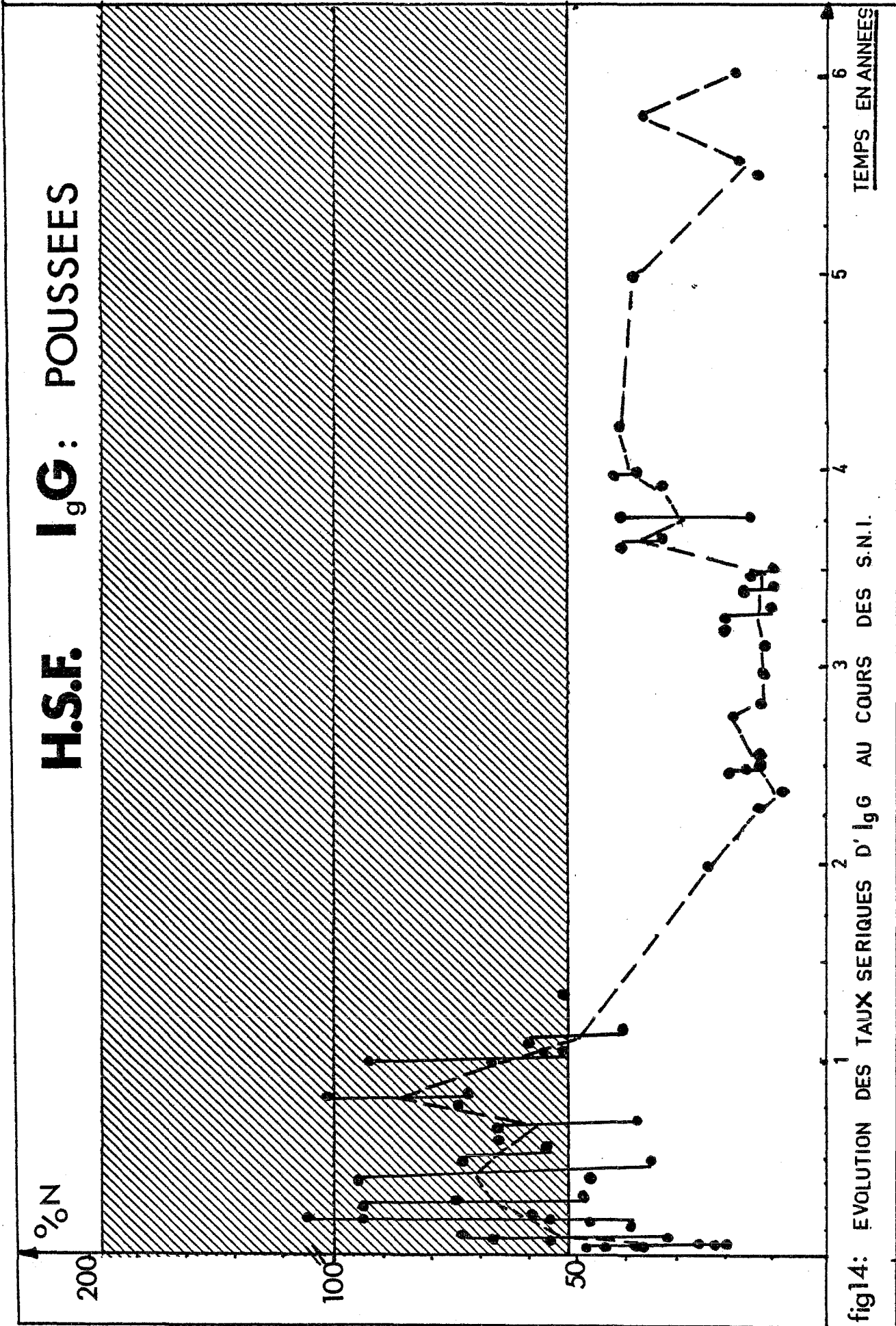


fig14: EVOLUTION DES TAUX SERIQUES D'I<sub>g</sub>G AU COURS DES S.N.I.



1) Les\_IgG (fig. 14, p. 98) :

a) En\_poussée :

Les IgG sont abaissées en moyenne (51,4 % de la normale), de façon significative par rapport à la normale ( $p \ll 0,001$ ).

On note une moyenne plus basse (44,2 % de la normale) lors de la première poussée que lors des rechutes ultérieures.

Il n'existe pas de différence significative entre les moyennes obtenues en première poussée ou lors des rechutes ultérieures chez les H.S.F. et celles obtenues pour ces 2 groupes chez les L.G.M.

. L'évolution dans le temps des taux d'IgG en poussée (fig. 14, p. 98) :

On note dans la première année d'évolution une légère remontée du taux moyen des IgG puis la diminution est très nette avec le temps, persistant à 6 ans d'évolution, le taux moyen se maintenant toujours en dessous de 50 % de la normale (-2 DS). Les dosages faits à plus de 2 ans d'évolution en poussée, concerne les 3 malades qui présentent une protéinurie permanente résistante à tout traitement (corticoïde et immunosuppresseur).

Ainsi les sujets corticorésistants, et résistants aux immunosuppresseurs, gardent une hypogammaglobulinémie G majeure : ceci distingue les H.S.F. a priori de mauvais pronostic, des H.S.F. corticosensibles ou corticodépendants et des L.G.M. chez qui le taux moyen des IgG semble remonter avec le temps en poussée.

b) En\_rémission :

Nous n'avons ici que peu de dosages faits en



# HSF I<sub>g</sub>A : PUSSEES

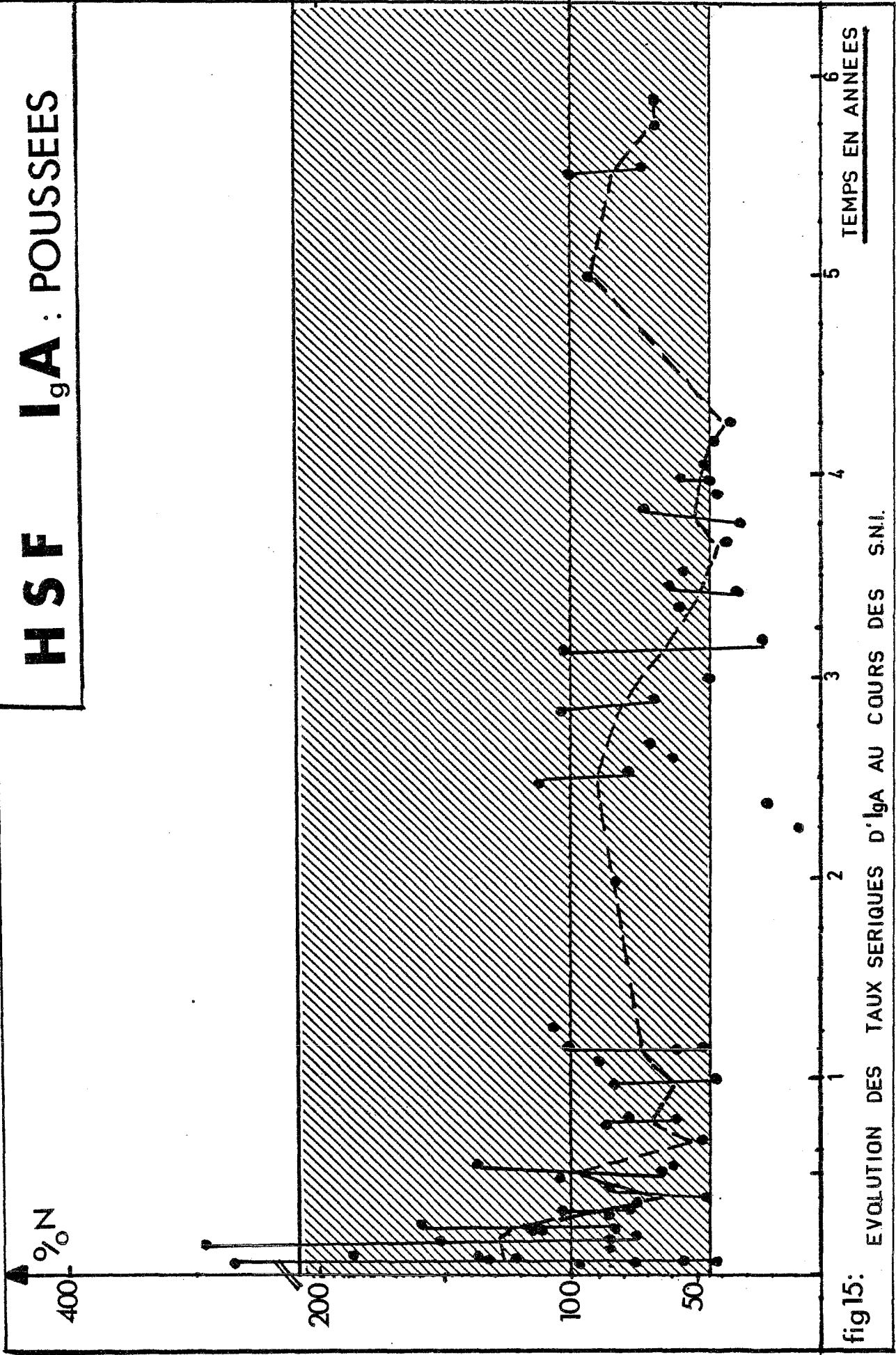


fig15: EVOLUTION DES Taux SERIQUES D'I<sub>g</sub>A AU COURS DES S.N.I.

rémissions ; car seulement 4 malades ont été en rémission ou le sont actuellement. Les rémissions sont de 1 mois à 3 ans et 6 mois.

Le taux moyen d'IgG est normal (110,4 % de la normale). Il n'est pas différent significativement de celui obtenu en rémission dans les L.G.M. (82,3 % de la normale). Tous les dosages sont dans les limites de la normale.

2) Les\_IgA (fig. 15, p. 100) :

a) En\_poussée :

Le taux moyen des IgA est normal (100 % de la normale).

. Cependant lors de la première poussée il est plus élevé (123 %) que lors des rechutes ultérieures (71,1 %), la différence étant significative ( $p = 0,02$ ). Ceci n'a pas été noté dans les L.G.M.

. L'évolution dans le temps du taux des IgA en poussée (fig. 15, p. 100).

On note une tendance à la diminution des IgA avec le temps : au-delà de 1 an d'évolution elles restent pratiquement toujours inférieures à 100 % de la normale.

Cette baisse des IgA avec le temps, concerne essentiellement encore les 3 sujets protéinuriques en permanence.

b) En\_rémission :

Comme dans les L.G.M. les IgA sont en moyenne abaissées en rémission. Cet abaissement est significatif par rapport à la normale ( $p < 0,05$ ). Nous avons cependant trop peu de dosages.

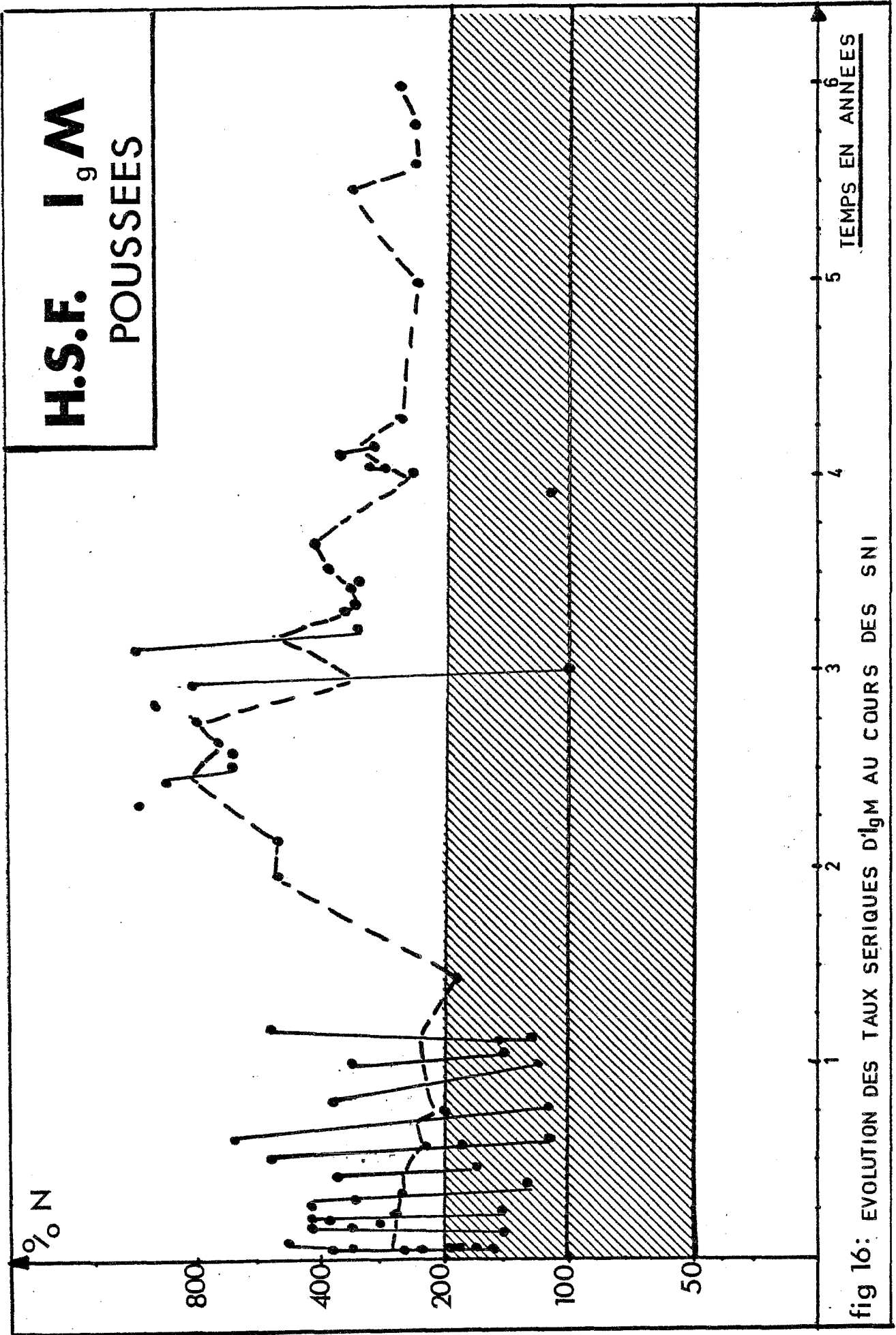


fig 16: EVOLUTION DES TAUX SERIQUES D'I<sub>9</sub>M AU COURS DES SNI

3) Les\_IgM (fig. 16, p. 102) :

a) En\_poussée :

Les IgM sont augmentées de façon très significative ( $p < 0,001$ ) avec une moyenne à 276,5 % de la normale.

. Il n'y a pas de différence significative des moyennes obtenues lors de la 1<sup>re</sup> poussée et lors des rechutes ultérieures.

. La différence avec la moyenne obtenue en poussée chez les L.G.M. n'est pas significative.

. L'évolution dans le temps des taux d'IgM en poussée (fig. 16) :

les taux moyens d'IgM restent très élevés en poussée ( $> 200$  % de la normale) à des temps d'évolution allant jusqu'à 6 ans.

b) En\_rémission :

Les IgM sont en moyenne normales (127 % de la normale) mais peuvent rester élevées chez certains sujets à des temps de rémission de 2 ans (222 % de la normale), 2 ans 9 mois (155 %) et 3 ans 6 mois (156 %) respectivement. Là encore nous disposons de trop peu de dosages.

### C) Conclusions.

#### 1) Les IgG :

Elles sont significativement abaissées en poussée que ce soit dans les L.G.M. ou les H.S.F.

Elles le sont plus lors de la première poussée que lors des rechutes ultérieures.

Elles restent très basses chez les sujets qui restent protéinuriques à des temps longs d'évolution (6 ans).

En rémission, les IgG tendent à remonter en moyenne par rapport aux poussées.

Elles restent cependant abaissées en moyenne, même pour des rémissions supérieures à 2 ans dans les L.G.M.

#### 1) Les IgA :

Les IgA sont en moyenne normales en poussées, dans les L.G.M. comme dans les H.S.F. On note cependant de très grandes variations du taux sérique des IgA d'un malade à l'autre et chez un même malade d'une poussée à l'autre. Les variations peuvent se faire tantôt dans le sens d'une augmentation, tantôt dans celui d'une baisse des IgA.

Les IgA ont tendance à s'abaisser avec le temps chez les sujets protéinuriques.

En rémission : elles s'abaissent de façon significative dans les deux types de glomérulopathies mais avec de grandes variations également d'un malade à l'autre et chez un même malade. Elles peuvent rester basses à des temps de rémission supérieurs à 5 ans dans les L.G.M.

### 3) Les IgM :

Les IgM sont élevées en poussées dans les L.G.M. comme dans les H.S.F.

Elles restent très élevées chez les sujets protéinuriques jusqu'à des temps de 6 ans d'évolution.

En rémission : elles restent élevées de façon significative dans les 2 types de glomérulopathie avec cependant une normalisation progressive après 5 ans de rémission dans les L.G.M.

## III - LES LYMPHOCYTES B

### A) Les lymphocytes porteurs d'immunoglobulines de surface (IgS).

Les résultats en pourcentage de lymphocytes porteurs de chaque classe d'IgS sont rapportés sur la figure 17. Nous avons regroupé les 2 types de S.N. (L.G.M. et H.S.F.). Nous avons distingué poussées (P) et rémissions (R). Les lignes pointillées représentent les moyennes calculées pour chaque groupe. Les zones hachurées représentent les zones normales.

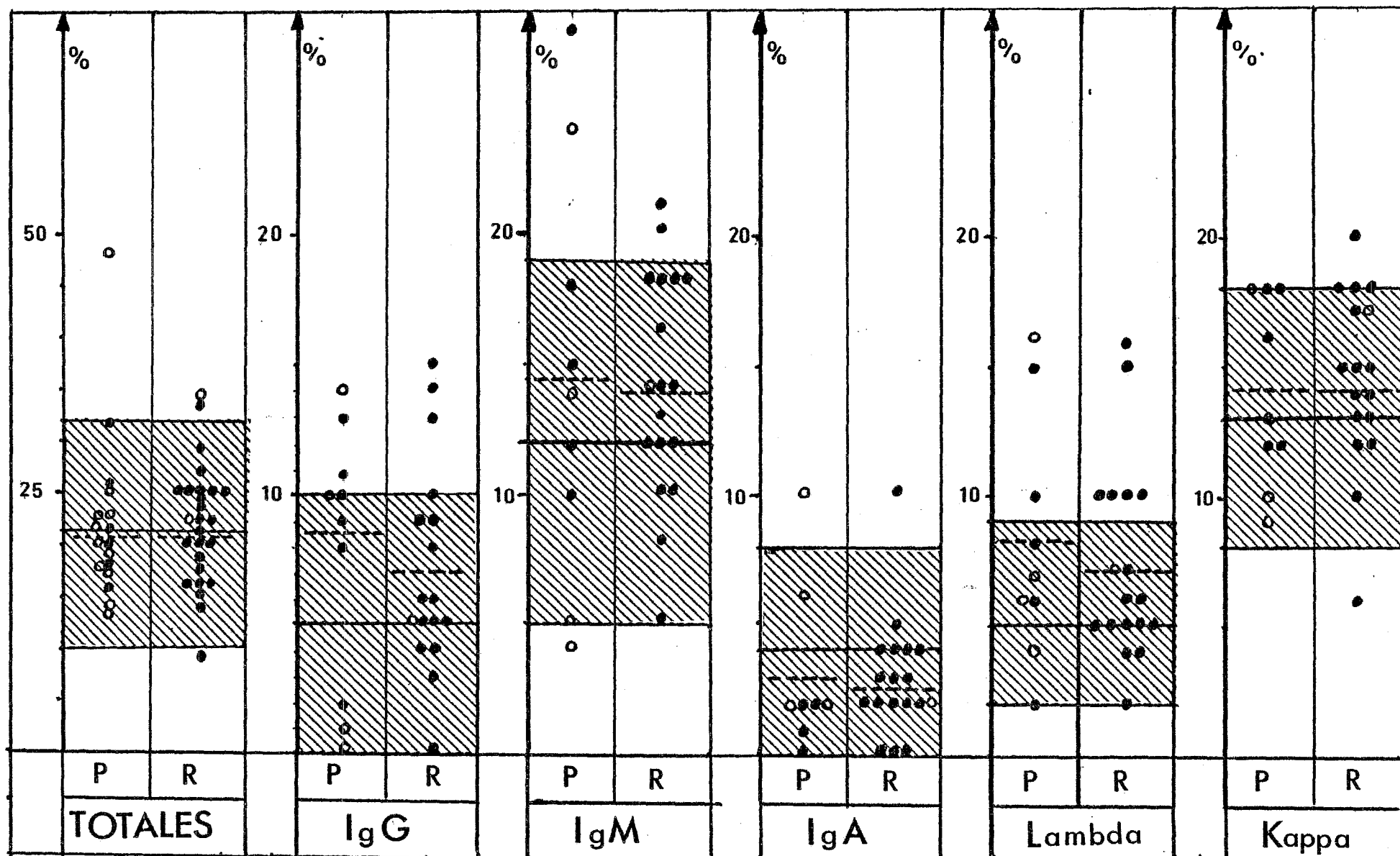


fig17: LYMPHOCYTES PORTEURS D'IMMUNOGLOBULINES DE SURFACE DANS LES S.N.I

- LGM
- HSF
- P, Poussées
- R, Rémissions



1) En poussée :a) Les IgS totales :

17 dosages concernant 5 L.G.M. et 7 H.S.F. ont été pratiqués :

- la moyenne des dosages est normale (20,8 %) et tous les dosages obtenus en poussée sont dans les limites de la normale sauf chez un malade chez qui les IgS sont augmentées à 48 %. Un premier dosage pratiqué chez ce malade lors de la même poussée est normal.
- il n'y a pas de différence significative entre les taux moyens obtenus pour les L.G.M. (17,3 %) et les H.S.F. (22 %).

b) Les IgS spécifiques :

Elles ont été numérees chez 5 L.G.M. et 4 H.S.F. avec 1 seul dosage par malade en poussée :

TABLEAU B :

IgS	IgG( $\gamma$ )	IgM( $\mu$ )	IgA( $\alpha$ )	lambda	kappa
Moyenne	8,6 %	14,6 %	2,7 %	8,2 %	14 %

Les taux moyens obtenus pour chaque classe d'immunoglobuline sont dans les limites de la normale (tableau B ci-dessus).

Certains des résultats obtenus, notamment pour les IgG et  $\lambda$ , peuvent être augmentés : cette augmentation s'explique par le fait que par cette méthode peuvent être numérees des immunoglobulines fixées passivement sur les lymphocytes.

La répartition des différentes classes d'IgS pour chaque malade, peut être considérée comme normale avec :

- IgS totales = IgG + IgM + IgA

et

- IgS totales =  $\lambda + K$  (avec 1/3 de  $\lambda$  pour 2/3 de K).

2) En rémission :

a) Les IgS totales :

26 dosages concernant 19 L.G.M. et 2 H.S.F., ont été pratiqués :

- la moyenne des dosages est normale (20,8 %) et égale à celle trouvée en poussée.

- tous les dosages sont dans les limites de la normale sauf 1 dosage concernant un malade (L.G.M.) chez qui il est abaissé à 9 % mais un 2ème dosage pratiqué lors d'une autre période de rémission, est normal.

b) Les IgS spécifiques :

Elles ont été numérees chez 16 L.G.M. et 1 seul H.S.F. en rémission, avec un seul dosage par malade :

TABEAU C :

IgS	IgG( $\gamma$ )	IgM( $\mu$ )	IgA( $\alpha$ )	lambda ( $\lambda$ )	kappa ( $\kappa$ )
Moyenne	7,1 %	14 %	2,5 %	7,1 %	13,9 %

Les taux moyens obtenus pour chaque classe d'immunoglobulines sont dans les limites de la normale, également en rémission (tableau C ci-dessus) et ils sont peu différents de ceux obtenus en poussée.

Ici aussi certains résultats sont augmentés pour la même raison que celle signalée précédemment.

La répartition des différentes classes d'IgS pour chaque malade est là encore dans les limites de la normale.

#### B) Les lymphocytes formant des rosettes E.A.C.

Les résultats en pourcentage de lymphocytes formant des rosettes E.A.C. sont rapportés sur la figure 18, p. 110. Nous avons distingué L.G.M. et H.S.F. d'une part et rémissions et poussées dans chaque type de S.N. d'autre part.

##### 1) En poussée :

###### a) Pour les L.G.M. :

7 numérations des rosettes E.A.C. ont été pratiquées en poussée concernant 6 malades ayant un S.N. à L.G.M. :

- la moyenne des dosages est normale : 18 % ;
- tous les dosages sont dans les limites de la normale. Un seul est inférieur à  $-1DS$  (10 %) concernant une malade chez qui la numération des IgS totales au même moment était dans les limites de la normale (16 %).

###### b) Pour les H.S.F. :

12 numérations des rosettes E.A.C. ont été pratiquées en poussées concernant 7 malades ayant un S.N. à H.S.F. :

- la moyenne des dosages est à 16,3 %, légèrement plus basse que pour les L.G.M. La différence n'est cependant pas significative;
- 3 dosages sont ici abaissés entre  $-1$  et  $-2DS$  mais aucun n'est en dessous de  $-2DS$ .

Ces 3 dosages concernent 2 malades chez qui

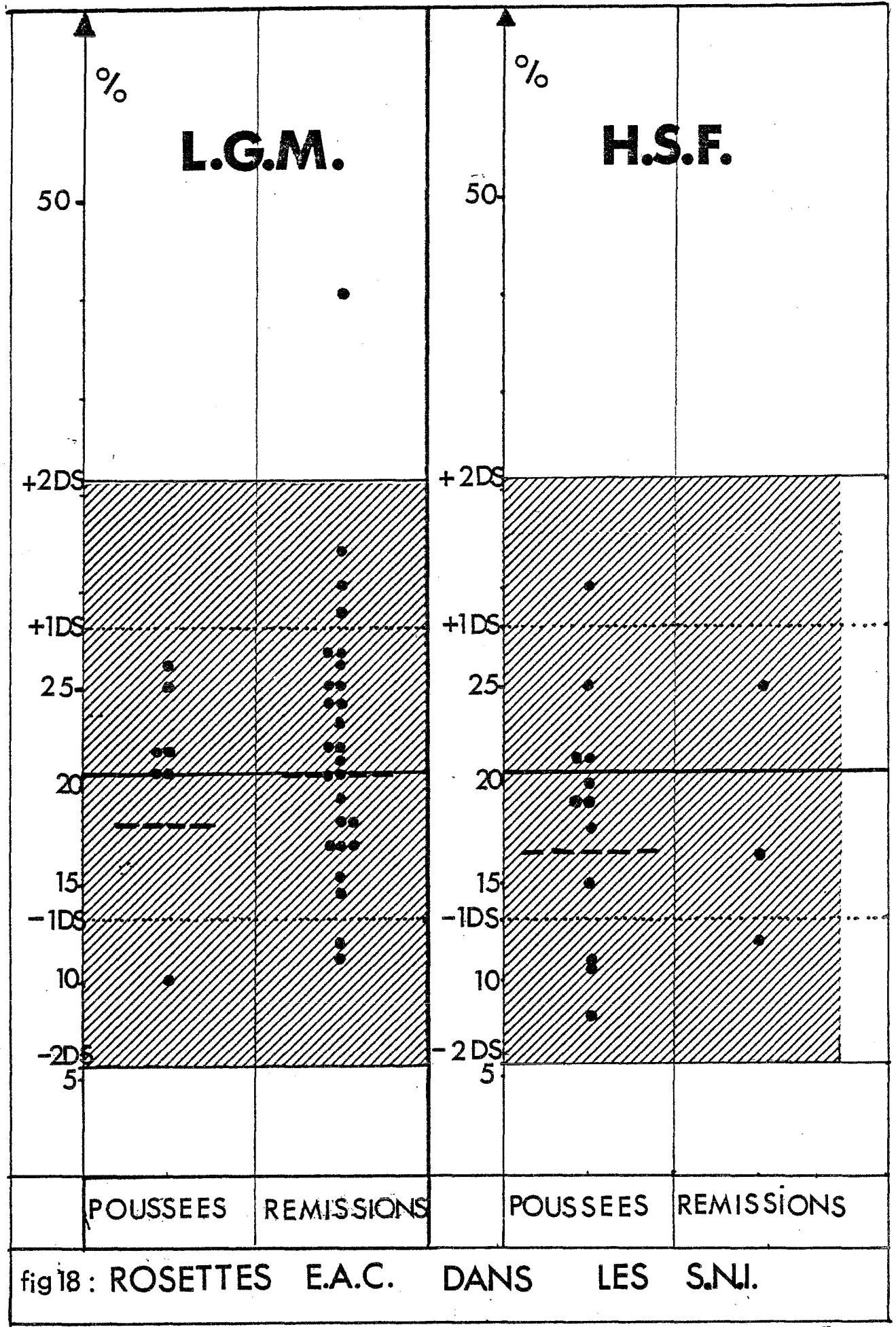


fig 18 : ROSETTES E.A.C. DANS LES S.N.I.

plusieurs numérations des rosettes E.A.C. ont été pratiquées en poussées. Les autres dosages pratiqués lors de la même poussée sont normaux.

c) Si l'on regroupe L.G.M. et H.S.F. en poussée  
(19 dosages) :

Le taux moyen de rosettes E.A.C. est de 18 % donc dans les limites de la normale. La différence avec la moyenne normale (21,2 %) n'est pas significative .

2) En rémission :

a) Pour les L.G.M. :

27 numérations des rosettes E.A.C. ont été pratiquées en rémission, concernant 20 S.N. à L.G.M. :

- la moyenne des dosages est normale (21,2 %),
- tous les dosages sont dans les limites de la normale,
- 2 dosages sont abaissés entre -1 et -2DS (11 % et 13 %) : les malades concernés ont un pourcentage de lymphocytes porteurs d'IgS normal au même moment,
- 1 dosage est supérieur à +2DS : le malade concerné a un pourcentage normal d'IgS au même moment.

b) Pour les H.S.F. :

Nous n'avons pu obtenir que 3 numérations des rosettes E.A.C. en rémission concernant 3 S.N. à H.S.F. Ces 3 dosages sont dans les limites de la normale. Un seul est inférieur à -1DS : chez le malade concerné nous ne possédons pas de numération des IgS à ce moment.

c) Si l'on regroupe L.G.M. et H.S.F. en rémission  
(30 dosages) :

Le taux moyen des rosettes E.A.C. est normal (21,2 %).

C) Conclusion.

1) Les lymphocytes B sont en nombre normal dans les 2 types de S.N. étudiés, qu'ils soient numérés par la technique des immunoglobulines de surface ou celle des rosettes E.A.C.

- il n'y a pas de différence entre les taux moyens obtenus à chaque période du S.N., par ces 2 techniques de numération des lymphocytes B.
- si l'on considère chaque malade en particulier :
  - . il n'y a en règle pas de discordance notable entre les pourcentages de lymphocytes obtenus par les 2 méthodes différentes ;
  - . dans les cas où un abaissement du pourcentage des lymphocytes est noté par l'une des 2 méthodes, la numération est normale par l'autre méthode. Lorsqu'un contrôle a pu être pratiqué, on note une normalisation des pourcentages obtenus par les 2 méthodes ;
  - . pour aucun malade, il n'a été noté un abaissement de la numération des lymphocytes B par les 2 méthodes à la fois.
- il n'a pas été noté de différences significatives entre les taux moyens obtenus pour les 2 types de S.N. (L.G.M. et H.S.F.).

2) La répartition des différentes classes d'immunoglobulines de surface est normale.

IV - FACTEURS DU COMPLEMENT SERIQUE ET COMPLEXES IMMUNS  
CIRCULANTS

Tous les résultats sont rapportés sur les figures 19 à 22.

Les zones hachurées représentent les limites de la normale pour chaque facteur ( $\pm 2$  déviations standarts).

Les moyennes ont été calculées pour chaque facteur du complément dans chaque groupe de malades avec la significativité de leur différence avec la moyenne normale (tableaux XVII et XVIII). Elles sont indiquées en pointillés sur les figures.

A) Les syndromes néphrotiques à L.G.M. (tableau XVII, p. 114).

1) En poussée (fig. 19, p. 115) :

a) En moyenne :

Aucun facteur ne s'écarte significativement de la moyenne normale sauf :

- le  $C_{1q}$  : avec une moyenne à 23,9 mg/100 ml, abaissement significatif par rapport à la normale ( $p < 0,05$ ) ;
- le facteur B : avec une moyenne à 16 mg/100 ml, abaissement très significatif par rapport à la moyenne normale ( $p \approx 0,001$ ).

b) De grandes dispersions individuelles peuvent être observées :

Dans le sens d'une baisse inférieure à -2DS pour le  $CH_{50}$  et pour le facteur B, alors que le  $C_{1q}$  n'est jamais inférieur à -2DS.

Dans le sens d'une grande variabilité, au-delà des +2DS ou des -2DS pour le  $C_4$ .

Facteurs du Complément	POUSSEES					REMISSIONS				
	nombre de malades	nombre de dosages	moyenne	S.D.*	significativité par rapport à la normale	nombre de malades	nombre de dosages	moyenne	S.D.*	significativité par rapport à la normale
CH 50	12	20	110,8 ± 18,4	40,9	N.S.**	21	32	105,1 ± 10,6	30,3	p < 0,01
C <sub>3</sub>	12	22	88,8 ± 11,8	27,6	N.S.	21	41	72,7 ± 6,6	21,3	N.S.
C <sub>1q</sub>	11	19	23,9 ± 3,9	8,6	P < 0,05	21	31	23,1 ± 2,25	6,3	p < 0,01
C <sub>1s</sub>	11	19	107,4 ± 17,7	38,4	N.S.	21	31	92,2 ± 7,5	21	p < 0,001
C <sub>4</sub>	11	19	48,8 ± 10,8	23,3	N.S.	21	31	35,8 ± 4,9	13,8	p < 0,01
Facteur B	11	19	16 ± 3,5	7,5	p = 0,001	21	31	18,6 ± 2	5,6	p < 0,01
Properdine	10	17	99,9 ± 13,8	28,2	N.S.	21	31	83,7 ± 8,3	23,2	p < 0,01
Inh C <sub>1s</sub>	11	18	51,7 ± 8,46	17,8	N.S.	21	31	37,6 ± 5,2	14,6	p ≤ 0,001
P.A.C.	11	18	7,2 ± 3,9	8,3	N.S.	21	31	18,5 ± 4,8	13,6	p < 0,01

Tableau XVII: . Taux sériques moyens des facteurs du complément chez 24 S.N.I. à L.G.M.  
. Significativité des résultats.

\* S.D. : déviation standart  
\*\* N.S. : non significatif



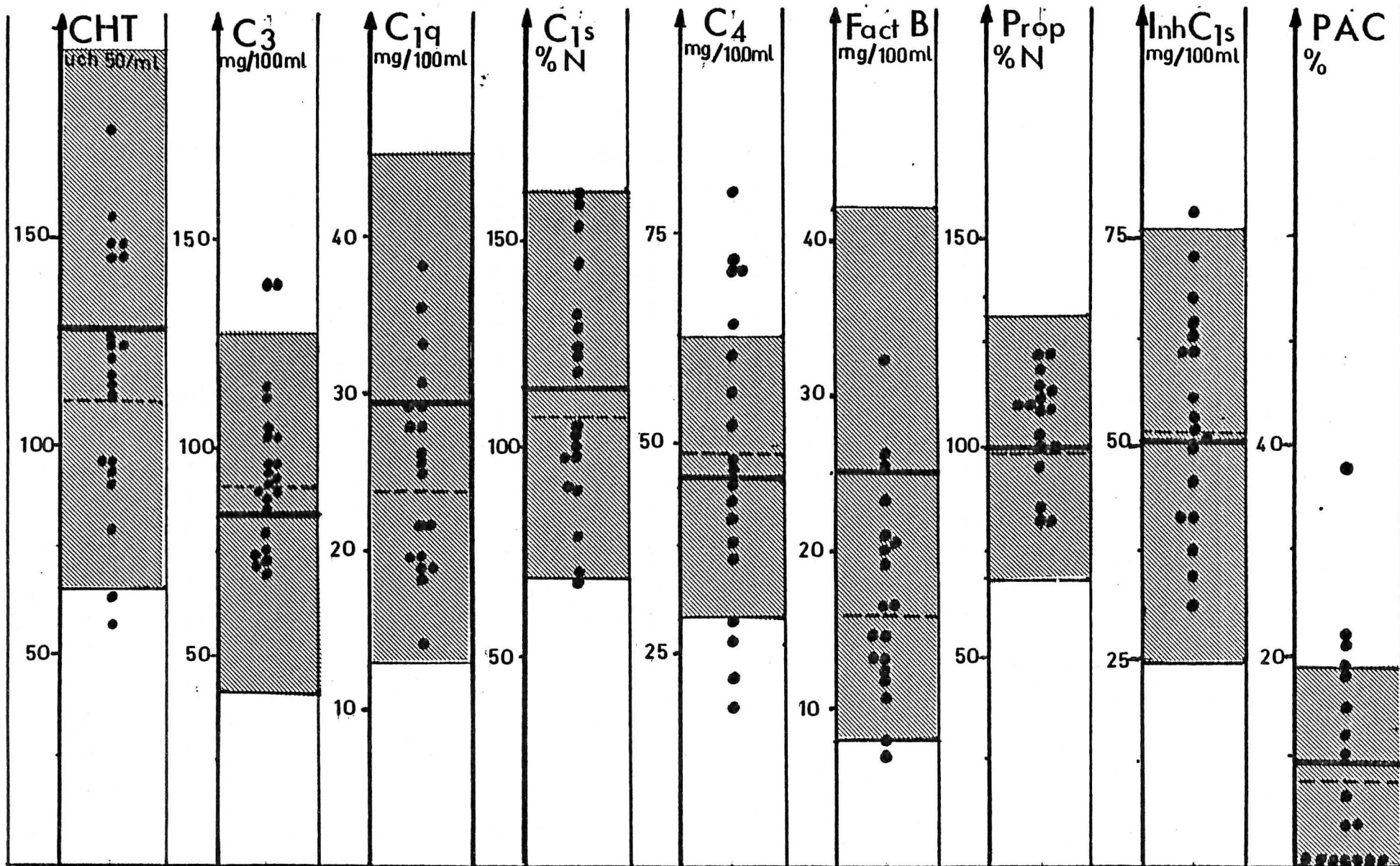


fig 19: FACTEURS DU COMPLEMENT DANS LES SNI A LG.M. EN POUSSEE

—●— moyenne normale  
 - - - - - moyenne des dosages

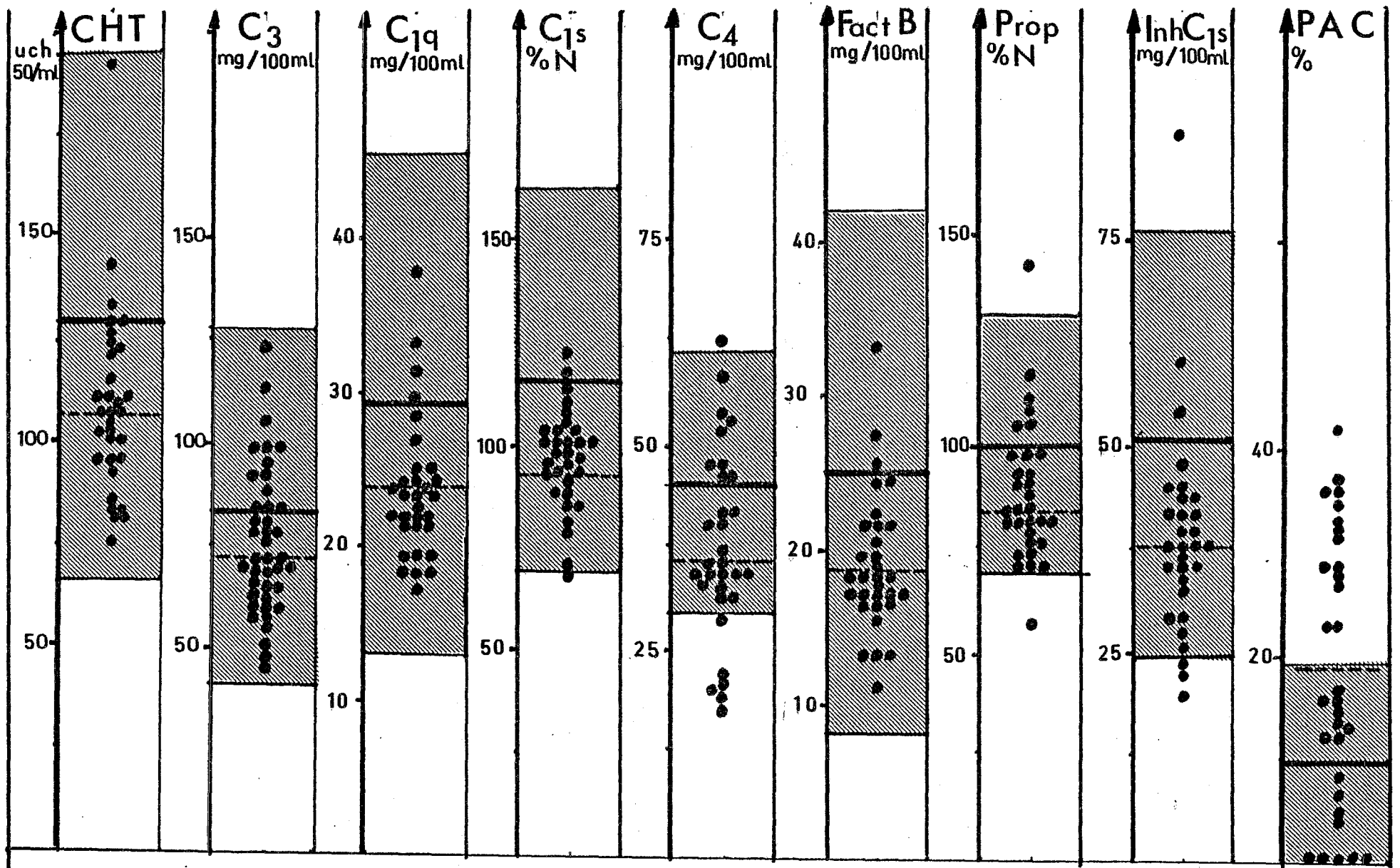


fig20: FACTEURS DU COMPLEMENT DANS LES S.N.I A LGM. EN REMISSION

— moyen né normale  
 - - - moyenne des dosages

c) Le C<sub>3</sub> ne varie jamais en dessous de -2DS mais peut s'élever au-dessus de +2DS (2 fois).

d) L'étude du profil complémentaire de chaque malade, ne montre que 2 fois (malade n° 1 et malade n° 7), l'abaissement concomittant du C<sub>1q</sub>, du C<sub>1s</sub> et du C<sub>4</sub> évoquant la mise en jeu de la voie classique.

La répétition des dosages chez ces 2 malades ne permet pas de retrouver ce profil complémentaire à plusieurs reprises en poussée.

e) Les complexes immuns circulants :

Le pouvoir anticomplémentaire (P.A.C.) est normal en moyenne (8,3 %). Il n'a été trouvé positif que 3 fois en poussée.

Le test au P.E.G. est toujours négatif (6 cas).

Le test de déviation du C<sub>1q</sub>, pratiqué 1 seule fois en poussée, est normal.

2) En rémission (fig. 20, p. 116) :

a) Tous les facteurs ont tendance à s'abaisser en moyenne par rapport aux poussées (tableau XVII, p. 114) :

En particulier : les moyennes du CH<sub>50</sub> et du C<sub>3</sub> d'une part, du C<sub>4</sub>, du C<sub>1s</sub> et de l'inhibiteur du C<sub>1s</sub> d'autre part sont moins élevées qu'en poussée.

Le C<sub>1q</sub> par contre reste en moyenne abaissé de la même façon qu'en poussée.

Le facteur B remonte en moyenne par rapport à la poussée : cette augmentation n'est cependant pas statistiquement significative.

Facteur du complément	POUSSEES					REMISSIONS				
	nombre de malades	nombre de dosages	moyenne	S.D.*	significativité par rapport à la normale	nombre de malades	nombre de dosages	moyenne	S.D.*	significativité par rapport à la normale
CH 50	9	32	96,9 ± 11,4	32,4	p < 0,001	5	10	108 ± 34,2	52,4	N.S.
C <sub>3</sub>	9	33	84,9 ± 9,4	27,2	N.S.**	5	10	77,4 ± 34,2	32,2	N.S.
C <sub>1q</sub>	9	32	20,5 ± 2,7	7,8	p < 0,001	5	10	22 ± 6,1	9,4	N.S.
C <sub>1s</sub>	9	32	103,3 ± 9,5	27,1	N.S.	5	10	93,7 ± 24	36,8	N.S.
C <sub>4</sub>	9	32	40,9 ± 8,2	23,3	N.S.	5	10	30,8 ± 9,8	15	p < 0,05
Facteur B	9	32	14,1 ± 1,8	5	p < 0,001	5	10	16,9 ± 4,3	6,6	p < 0,02
Properdine	9	30	104,6 ± 9,8	26	N.S.	5	10	93,6 ± 23,3	35,7	N.S.
Inh C <sub>1s</sub>	9	31	53,8 ± 6,3	17,6	N.S.	5	10	37,7 ± 11	16,9	N.S.
P.A.C.	8	29	15,6 ± 6,1	16,5	N.S.	5	10	8,6 ± 9	13,9	N.S.

Tableau XVIII: . Taux sériques moyens des facteurs du complément chez 10 S.N.I. à H.S.F. et H.M.D.  
 . Significativité des résultats

\*S.D. : déviation standart

\*\*N.S. : non significatif

Enfin, la properdine s'abaisse en moyenne par rapport à la poussée : cet abaissement n'est cependant pas statistiquement significatif.

b) Chez les enfants ayant un  $CH_{50}$  et un  $C_{1q}$  bas lors de la poussée, la  $CH_{50}$  et le  $C_{1q}$  remontent dans les limites de la normale lors de la rémission.

c) Le  $C_3$  reste dans les limites de la normale.

d) Le facteur B n'est plus inférieur à -2DS. Il remonte en période de rémission chez les 4 malades chez qui il était bas en poussée.

e) Les complexes immuns circulants :

Il apparait un P.A.C. dans un grand nombre de cas chez les enfants non traités notamment (moyenne 18,5 %). C'est la seule différence notable que nous pouvons noter entre rémission traitée et rémission sans traitement. La différence avec la moyenne obtenue en poussée est significative ( $p < 0,01$ ). Dans une première étude nous avons séparé rémission traitée et rémission non traitée (19). Nous les avons regroupées ici du fait du peu de différences entre les résultats des 2 groupes.

Le test au P.E.G. reste négatif (17 cas) de même que le test de déviation du  $C_{1q}$  (3 cas).

B) Les syndromes néphrotiques à H.S.F. et H.M.D. (tableau XVIII, p.118).

1) En poussée (fig. 21, p. 120) :

a) En moyenne, ne s'écartent significativement de la normale que :

- le  $CH_{50}$  : il est abaissé (96,9 unités 50) de façon

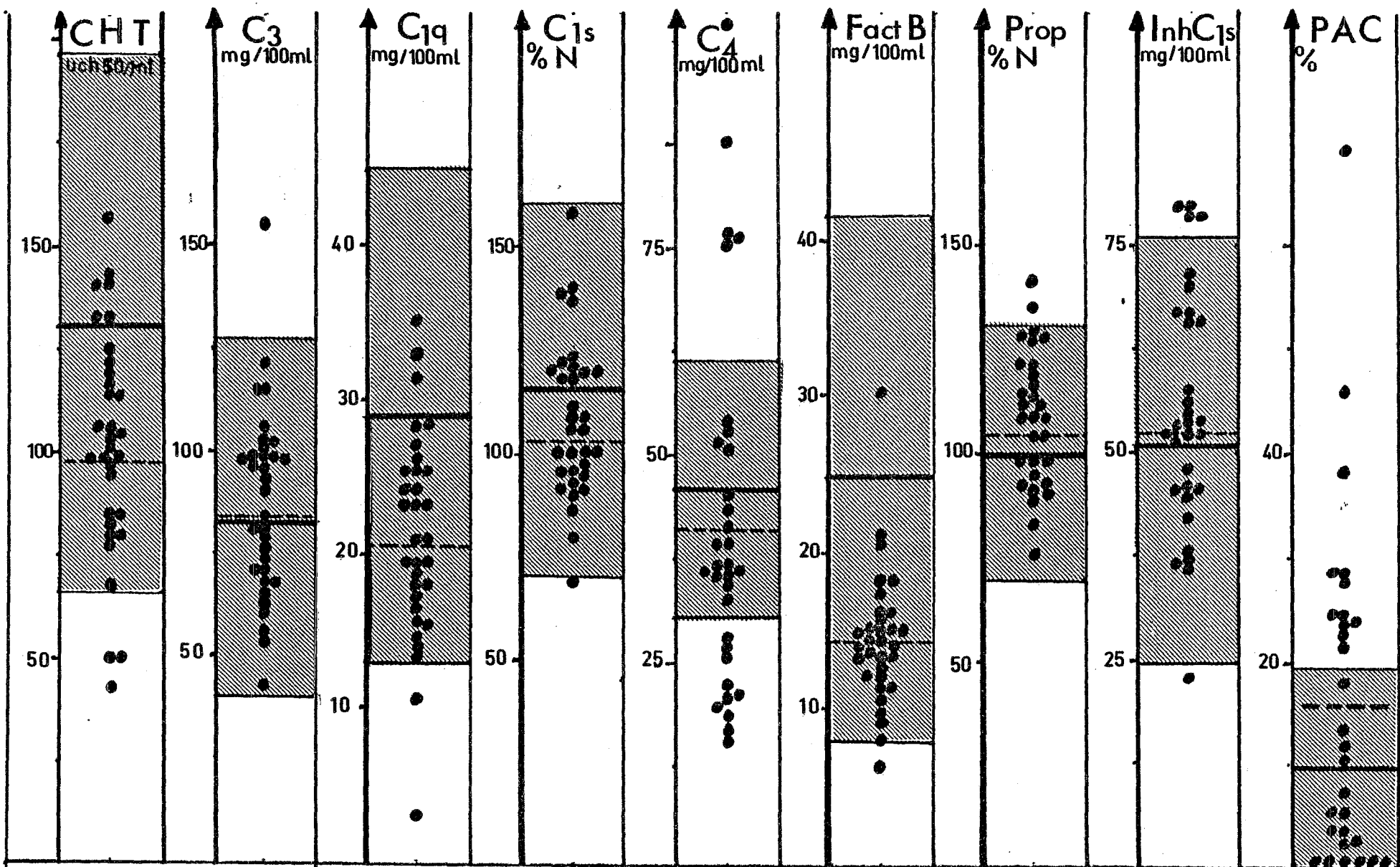


fig21: FACTEURS DU COMPLEMENT DANS LES SNI. A H.S.F. EN POUSSEE ——— moyenne normale - - - - - moyenne des dosages

significative par rapport à la moyenne normale ( $p < 0,001$ ).

- le  $C_{1q}$  : est également abaissé (20,5 mg/100 ml) significativement par rapport à la normale ( $p < 0,001$ ). La différence avec la moyenne obtenue en poussée dans les L.G.M. n'est pas significative.

Le facteur B : abaissé également en moyenne (14,1 mg/100 ml) de façon significative par rapport à la moyenne normale ( $p < 0,001$ ). Il est plus bas que dans les L.G.M. en poussée, mais la différence n'est pas significative.

Le même abaissement du  $CH_{50}$ , du  $C_{1q}$  et du facteur B que dans les S.N. à L.G.M. peut donc être observé avec des valeurs inférieures à -2DS.

b) La même variabilité du  $C_4$  s'écartant au-delà de + 2DS et - 2DS peut être notée.

c) Le  $C_3$  n'est jamais bas mais peut être augmenté au-delà de +2DS (1 fois).

d) On peut dégager un profil complémentaire chez 4 malades sur 9 étudiés en poussée avec des dosages répétés.

On note un abaissement concomittant du  $C_{1q}$ , du  $C_{1s}$  et du  $C_4$  avec présence d'un pouvoir anticomplémentaire en faveur d'une activation de la voie classique.

e) Les complexes immuns circulants :

On note, à cette période, la présence d'un pouvoir anticomplémentaire plus fréquemment (12 fois), la moyenne restant cependant dans les limites de la normale (15,6 %).

Là encore le test au P.E.G., pratiqué dans 5 cas, est négatif.

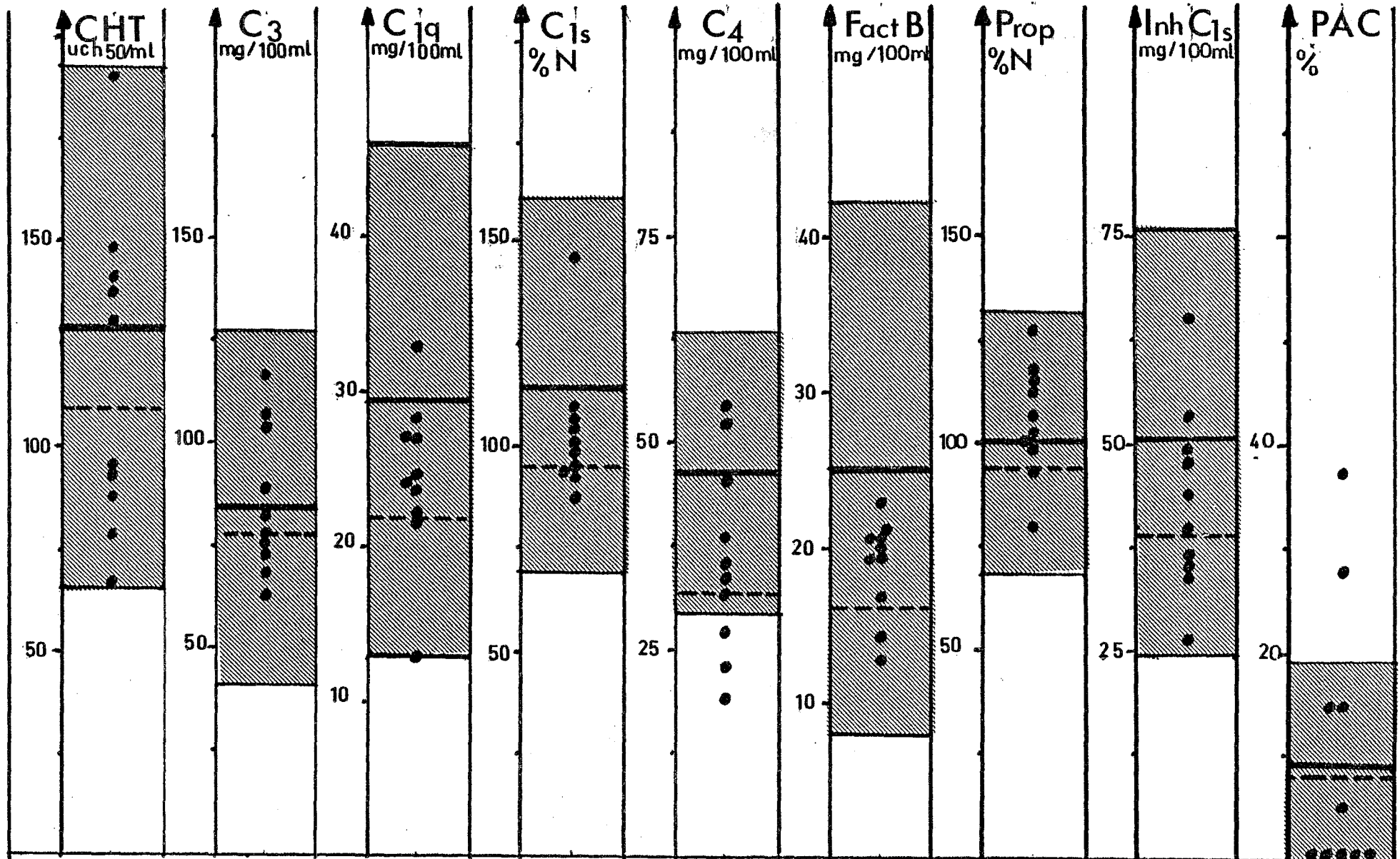


fig22: FACTEURS DU COMPLEMENT DANS LES S.N.I. A H.S.F. EN REMISSION

— moyenne normale  
- - - moyenne des dosages



Le test de déviation du  $C_{1q}$  pratiqué 1 fois, est normal.

2) En rémission (fig. 22, p. 122) :

Signalons d'emblée que nous avons peu de dosages (10 dosages pour chaque facteur, concernant 5 malades).

a) La  $CH_{50}$  et le  $C_{1q}$  tendent à se normaliser en moyenne. Chez un malade pour qui nous possédons des dosages en poussée et en rémission, et chez qui le  $CH_{50}$  et le  $C_{1q}$  étaient bas en poussée, ils remontent en rémission.

b) Par contre :

Le  $C_4$ , encore très variable, s'abaisse en moyenne (30,8 mg/100 ml) : cet abaissement est significatif par rapport à la normale ( $p < 0,05$ ).

Il n'est par contre jamais au-delà de +2DS contrairement aux poussées.

Le facteur B reste bas en moyenne (16,9 mg/100 ml), abaissement significatif par rapport à la normale ( $p < 0,02$ ). Cependant, chez les 4 malades, suivis en poussée et en rémission, et chez qui le facteur B était bas, pour les 4, en poussée, il remonte en rémission.

c) Les complexes immuns circulants :

Il n'existe ici que 2 fois un P.A.C. (28 % et 38 % respectivement), et la moyenne est normale (8,6 %).

Le test au P.E.G. est négatif (2 cas).

Le test de déviation du  $C_{1q}$  n'a pas été pratiqué en rémission.



## C H A P I T R E . . . I I I

### DISCUSSION

#### I - LES ANTICORPS ACQUIS

Aucun antigène bactérien ou viral n'est habituellement incriminé dans les S.N.I. alors que la responsabilité de nombreux antigènes a d'ores et déjà pu être établie dans les glomérulopathies à dépôts glomérulaires d'immunoglobulines ou de complément : antigènes viraux tel l'antigène australia dans les N.G. à dépôts extra-membraneux ou dans les G.N. membrano-prolifératives ; antigènes bactériens tels les antigènes streptococciques dans les G.N. aiguës (246).

Cependant l'évolution des S.N.I. chez l'enfant est fréquemment compliquée par des infections notamment de la sphère O.R.L. avec une prévalence toute particulière du pneumocoque mais également des bactéries gram négatives (281). Des accidents infectieux graves ont été décrits (péritonite...).

Cette sensibilité particulière aux infections est habituellement considérée comme une conséquence de l'hypogammaglobulinémie (en particulier hypo IgG) observée chez ces malades.

Les sujets présentant une hypogammaglobulinémie congénitale ou acquise, sont-ils capables de synthétiser des anticorps actifs contre les microbes ou les virus qu'ils rencontrent ?

- Dans la dysgammaglobulinémie de type I, le profil biologique des immunoglobulines est le même que celui que nous avons observé dans les S.N.I. avec une diminution

des IgG, et des IgA et une augmentation des IgM.

L'étude des sérologies chez un enfant\* de 8 ans, présentant un tel déficit immunitaire héréditaire, montre à 2 ans de la découverte de sa maladie :

- la négativité de toutes les sérologies virales étudiées :
  - . par fixation du complément : adénovirus, cytomégalo-virus, herpès virus, virus respiratoire syncytial, varicelle-zona, mycoplasme ;
  - . par inhibition de l'hémagglutination : rubéole et rougeole.
- des taux faibles ou nuls pour les anticorps vaccinaux, le malade ayant été vacciné contre diphtérie, tétanos, coqueluche et polio dans la première année de vie, avec rappel à 1 an et à 5 ans, donc vacciné correctement.

Cet enfant n'est donc pas capable de produire des anticorps actifs contre les germes et virus qu'il a pu rencontrer, ni après vaccinations contrairement à ce que nous avons trouvé pour la plupart de nos S.N.I.

- Dans l'ataxie télangiectasie (168), il existe également un profil biologique des immunoglobulines, similaire à celui des S.N.I. avec diminution des IgG souvent, surtout diminution des IgA et augmentation des IgM.

L'étude de la synthèse des anticorps montre une production très variable chez ces sujets (168). Le sujet est capable de produire des anticorps mais à un titre inférieur à celui des sujets normaux.

Pour un même antigène les réponses diffèrent d'un patient à l'autre et chez un même individu on obtient des résultats très divers suivant les antigènes utilisés.

Ainsi, l'étude des sérologies chez un enfant\*\*

---

\* Dossier Hôpital de jour F.T. (enfants malades, Service du Pr. BOST)

\*\* Dossier n° 18299 Y.M. (Pavillon E, Service du Pr. BEAUDOING).

présentant une ataxie télangiectasie avec diminution des IgG très nette, diminution des IgA et augmentation des IgM, montre :

- des anticorps contre la rougeole, négatifs, alors que cet enfant avait fait la rougeole auparavant ;

- des anticorps vaccinaux :

- . antipoliomyélitiques faibles ( $< 1/10$ ),

- . antitétaniques négatifs,

alors que cet enfant avait été correctement vacciné auparavant.

- Dans les S.N.I., les infections observées sont moins graves que dans ces 2 maladies.

GAUTIER (82) a étudié les anticorps vaccinaux chez 11 S.N. : il trouve une diminution des anticorps antitétaniques, antidiphthériques et anticoquelucheux. Les iso-agglutinines et les anticorps antipoliomyélitiques ne sont par contre pas abaissés dans le sérum.

Cet auteur a pu vacciné 8 enfants néphrotiques en pleine poussée : il a noté que la montée des anticorps antidiphthériques, antitétaniques et anticoquelucheux étaient tout à fait comparables, au point de vue intensité et délai de survenue, à celle observée après vaccination chez les sujets normaux. Les vaccinations ainsi pratiquées n'ont pas entraîné d'aggravation de la maladie. Chez nos sujets néphrotiques : sur 17 sujets vaccinés avant leur S.N., 13 (76%) ont des taux d'anticorps antipoliomyélitiques satisfaisants.

Ceux qui ont des taux faibles ou nuls sont surtout des S.N. à H.S.F., en poussée ou en protéinurie permanente.

Tous les malades, ayant eu un rappel du vaccin polio (vaccin tué), après rémission complète ou "guérison" de leur S.N., ont des taux d'anticorps antipoliomyélitiques satisfaisants. Pour les anticorps antitétaniques, nous avons

vu que la méthode n'est pas assez sensible pour des taux inférieurs à 4 UI. Tout au plus pouvons-nous dire que nos 8 sujets testés ont des taux inférieurs à 4 UI donc faibles. Les perturbations de l'immunité humorale, essentiellement des immunoglobulines, observées dans la dysgammaglobulinémie de type I, l'ataxie téléangiectasie, et dans les S.N.I., pourraient trouver leur origine dans un défaut de maturation de l'équivalent de la bourse de Fabricius. Ceci impliquerait un déficit global ou partiel des lymphocytes B. Or dans les 3 affections (S.N.I., dysgammaglobulinémie type I et ataxie téléangiectasie), le pourcentage des lymphocytes B est normal avec une répartition normale des lymphocytes porteurs d'immunoglobulines de surface.

On observe par exemple un pourcentage normal de lymphocytes à IgG dans les S.N.I., où les IgG sériques sont basses, et un pourcentage normal de lymphocytes B à IgA dans l'ataxie téléangiectasie où les IgA sériques sont basses (168). Ceci témoignerait alors d'un trouble de la transformation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs. Donc les perturbations de l'immunité humorale observée pourrait être en relation avec une anomalie thymique. Il y a en effet coopération des lymphocytes T pour différenciation des B et synthèse des anticorps de cette lignée pour un grand nombre d'antigènes. Cependant, dans nos S.N., la synthèse d'anticorps acquis, "in vivo", notamment après vaccination en pleine évolution du S.N., se fait correctement. En ce qui concerne le tétanos, il convient d'utiliser une méthode fiable, pour juger des anticorps vaccinaux produits.

## II - LES IMMUNOGLOBULINES SÉRIQUES

Le profil électrophorétique des protéines sériques, au cours des S.N. est bien particulier avec la double bosse centrale des  $\alpha_2$  et des  $\beta$  globulines et l'effondrement des pics périphériques de l'albumine et des gammaglobulines. Ce sont des caractères faisant partie de la définition des syndromes néphrotiques idiopathiques.

Cette hypogammaglobulinémie, démontrée en 1940 par LONGWORTH et MAC INNES ( 154 ) est d'une grande importance pratique car elle rend compte de la fréquence des surinfections chez les patients atteints de S.N. ( 6 ).

### A) Résultats de la littérature (tableau D,p.134).

La diminution des immunoglobulines G, en particulier, a été décrite par MOMMA (172) et retrouvée par de nombreux auteurs.

#### 1) GIANGIACOMO et Coll. en 1975 (89) :

Il a dosé les immunoglobulines sériques chez 73 S.N., dont 37 S.N.I. à L.G.M., à différentes périodes de leur S.N.: avant le début du traitement, lors du traitement d'attaque puis d'entretien et en rémission avec et sans traitement.

-Dans les S.N.I. il note, en poussée avant traitement :

- une diminution très significative des IgG (moyenne = 18,5 % de la normale),
  
- une diminution moins nette des IgA avec des valeurs basses chez 9/37 sujets, la moyenne étant de 59,8 % de la normale donc diminuée de façon significative ( $p < 0,01$ ),

- une augmentation très nette des IgM (moyenne = 243 % de la normale).

-Les valeurs qu'il obtient en rémission dans les S.N.I., chez les sujets encore traités, montre une élévation des IgG (61,7 % de la normale) mais cette valeur reste significativement basse par rapport à la normale ( $p < 0,02$ ).

De même les IgA remontent en rémission à 88,9 % de la normale, ce qui n'est pas significativement différent de la normale.

Enfin les IgM restent élevés, à une valeur pratiquement identique en moyenne, à celle trouvée avant traitement. Cette élévation des IgM est indépendante de la durée du traitement.

Pour déterminer combien de temps les IgM restent élevées, l'auteur a fait des dosages jusqu'à 6 ans 1/2 de rémission : les IgM restent élevées à une valeur de 208 % de la normale avec des valeurs à 209 % de la normale chez les sujets en rémission de 6 ans 1/2.

Les valeurs des IgA et IgG en rémission longue (> 3 ans) restent également basses (74,6 % et 69,5 % respectivement).

L'auteur ne note pas de différence entre les résultats obtenus chez les sujets rechutant souvent et ceux rechutant peu.

Il n'y a pas non plus de différence selon le traitement utilisé.

L'auteur signale qu'il tend à y avoir une relation inverse entre les concentrations d'IgM et d'IgA chez les sujets ayant un S.N.I. non traité mais sans significativité statistique de cette corrélation.



2) SOBEL et Coll. en 1976 (244) :

Il a étudié les taux sériques des immunoglobulines chez 24 S.N.I. Il note chez eux :

. En poussée :

- une diminution des IgG (38,4 % de la normale),
- une diminution des IgA (63,5 % de la normale),
- par contre : les IgM sont en moyenne normales (114,2 %).

. En rémission :

Il confirme la diminution des IgG (72,8 %) et des IgA (66,7 %) persistant sous traitement, que ce soit par corticostéroïdes ou chlorambucile (ou les deux) et en rémission de longue durée sans traitement.

Les IgM, elles, ne varient pas (94,2 % de la normale).

3) INGELFINGER et Coll. en 1976 (109) :

Il a étudié le taux sérique des IgM chez 30 S.N. dont 20 S.N.I.

Il ne note aucune différence entre les moyennes obtenues en poussée et en rémission chez les 20 S.N.I.

Bien que la plupart des dosages soient élevés au-dessus de la moyenne normale pour l'âge, ces élévations sont moins marquées que celles trouvées par GIANGIACOMO (89).

4) ROBSON et Coll. en 1976 (211) :

Il est en accord avec INGELFINGER (109), trouvant des taux sériques d'IgM, cependant plus élevés. Les sujets ayant un taux élevé d'IgM semblent être ceux qui ont les lésions glomérulaires les moins sévères, parmi les

glomérulonéphrites avec S.N. Fréquemment leur réponse clinique au traitement est similaire à celle des S.N.I.

5) ZUNIGA-ARMENDARIZ et Coll. en 1977 (291) :

-Il a étudié 45 S.N. à L.G.M. dont 32 en poussée et 13 en rémission (la rémission va de 1,6 à 15 ans) et 7 cas de H.S.F.

- Il note chez les sujets ayant un S.N. à L.G.M. :
- lors de la le poussée :
    - . une diminution des IgG avec moyenne à 38 % de la normale,
    - . une augmentation des IgM dont la moyenne est de 186 % de la normale.
    - . les IgA sont par contre normales (moyenne = 90 % de la normale).
  - il n'y a pas de différence significative entre première poussée et poussées ultérieures.

L'auteur note une tendance à la normalisation des IgG avec le temps : elles restent cependant basses en moyenne en rémission et peuvent le rester à plus de 5 ans d'évolution.

De même, les IgM, ont tendance à se normaliser avec le temps, mais les valeurs restent souvent élevées à 5 ans d'évolution.

Les IgA sont en moyenne plus basses en rémission (70 %) qu'en poussée (significativité non précisée).

-Chez les H.S.F. : l'auteur trouve également une diminution des IgG (moyenne 54 %), une augmentation des IgM (moyenne 157 %) et des IgA normales (moyenne 81 %).

6) MALLICK en 1977 (161) :

Dans une étude de l'immunité des S.N. à L.G.M., il signale les résultats trouvés par son équipe : les taux d'IgM sont élevés en rémission et en dehors de tout traitement tandis que les taux des IgG restent dans les limites de la normale.

En conclusion :

Les résultats des différents auteurs sont rapportés sur le tableau D, p.134.

- En poussée :

Tous les auteurs trouvent une diminution nette des IgG en poussée.

Tous sauf SOBEL (244) trouvent une augmentation des IgM en poussée.

Les résultats pour les IgA sont variables selon les auteurs : tantôt normales (291), tantôt abaissées (39,244) en moyenne.

- En rémission :

La plupart des auteurs, sauf MALLICK (161), notent la persistance de la diminution des IgG malgré une tendance à la normalisation avec le temps.

Tous sauf SOBEL (244) notent la persistance de l'augmentation des IgM en rémission, malgré une tendance à la normalisation avec le temps.

Les IgA ont tendance à rester basses (39,244) ou à s'abaisser (291).

Nos résultats concordent avec ceux de Z-ARMENDARIZ (291) pour les 3 classes d'immunoglobulines.

AUTEURS	POUSSEES			REMISSIONS		
	IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
GIANGIACOMO ( 89)	*18,5	*59,8	*243	*69,5	*74,6	*208
SOBEL (244)	*38,4	*63,5	*114,2	*72,8	*66,7	94,2
INGELFINGER (109)			↑			↑
ROBSON (211)			↑			↑
Z.ARMENDARIZ (291)	*38	90	*186	*34	70	144
MALLICK (161)	*↓		*↑	N		*↑
CAS PERSONNELS	*52,6	111	*217,4	*82,3	*73,5	*162,3

Tableau D : Résultats des taux sériques des immunoglobulines dans les S.N.I. : revue de la littérature (exprimés en pourcentage de la normale)

\* = significatif

## B) Hypothèses.

La diminution des immunoglobulines G, en particulier, a été décrite par MOMMA (172) et retrouvée donc par de nombreux auteurs par la suite ('89, 244, 109, 211, 229, 291) dans les S.N.I.

Plusieurs hypothèses peuvent être émises quant au mécanisme de cette hypogamma globulinémie :

### 1) Hypercatabolisme :

Il n'a jamais été prouvé par des expériences solides de mesure du turn-over d'IgG marquées. Il pourrait en effet y avoir séquestration des IgG dans un secteur extravasculaire.

Normalement les IgG sont pour plus de la moitié (60 %) dans le secteur extravasculaire (10).

Le catabolisme des IgG dépend de leur concentration sérique :

- quand la concentration sérique s'abaisse, le catabolisme diminue,
- inversement, quand la concentration sérique est élevée la dégradation augmente.

Il y a ainsi une autorégulation du catabolisme des IgG.

Dans les S.N. où les IgG sont basses, il pourrait exister une disrégulation de ce catabolisme. Il faudrait la prouver par l'étude du turn-over des IgG marquées.

### 2) Fuite urinaire :

L'hypothèse d'une fuite urinaire habituellement

formulée auparavant (PETERSON et BERGGARD (196)), laisse perplexe lorsque l'on sait que le profil électrophorétique urinaire est tout à fait différent dans une forme à L.G.M. et dans une glomérulonéphrite membrano-proliférative (G.N.M.P.) (246, 212).

En effet, dans les N.G. à L.G.M., la protéinurie est très sélective, des traces d'IgG n'apparaissant que pour des concentrations d'urines de l'ordre de 50 à 100 fois. Dans le cas des G.N.M.P. où la protéinurie n'est pas sélective, les IgG sont mises en évidence aisément et peuvent représenter 10 à 15 % de la quantité de protéines urinaires. Compte tenu d'un taux de synthèse supposé identique (tableau E) le taux des protéines sériques devrait être différent dans les deux affections. Or ce n'est pas le cas.

Il est, bien entendu, très important de connaître le temps de demi-vie des immunoglobulines sériques et de l'albumine pour une analyse rationnelle des faits (tableau E).

Le temps de demi-vie des IgM et des IgA est très court, de l'ordre de 5 à 6 jours, celui de l'albumine et des IgG est bien plus long, de l'ordre de 18 à 20 jours.

Tableau E : Propriétés métaboliques des immunoglobulines humaines (d'après WALDMANN)

PROPRIETES	IgG	IgA	IgM
Concentration sérique (mg/ml)	12,1	2,5	0,93
Demi-vie (jours)	22,5	5,8	5,1
Pourcentage intravasculaire	45	42	80
Taux de synthèse (mg/kg/jour)	33	24	6,7
Taux de catabolisme (% du pool intravasculaire détruit/jour)	6,7	25	18

Pour la plupart des auteurs (89, 244, 229, 291) la diminution des immunoglobulines G persiste, bien qu'atténuée, après guérison apparente de la maladie et à distance de tout traitement par les corticoïdes ou les immunosuppresseurs, donc lorsque le sujet n'a plus de protéinurie. Ce fait est confirmé par nos résultats, et va contre l'hypothèse d'une fuite urinaire de cette classe d'immunoglobuline.

D'autre part, si le taux sérique bas d'IgG était entièrement dû à une fuite urinaire de cette protéine, les 4 sous-classes d'IgG (STANWORTH et TURNER, 1973 (251)) devraient être diminuées de façon symétrique puisqu'elles sont de tailles moléculaires égales alors que s'il est dû à un déficit immunitaire primaire impliquant la coopération des cellules T et B (SHALHOUB (230), GIANGIACOMO (89)), la diminution devrait concerner une sous-classe plus qu'une autre.

### 3) Défaut de synthèse :

C'est la deuxième hypothèse, actuellement émise par plusieurs auteurs (230, 89, 291, 229) pour expliquer l'hypogammaglobulinémie G.

Pour trancher entre les deux alternatives, fuite urinaire ou défaut de synthèse, SHAKIB et Coll. (229) ont mesuré les sous-classes d'IgG dans le sang et les urines d'enfants et d'adultes ayant une protéinurie massive et différentes lésions glomérulaires :

- les taux moyens des sous-classes d'IgG dans les S.N. ne sont pas significativement différents de ceux des sujets témoins ;
- cependant, une diminution disproportionnée des sous-classes d'IgG trouvée chez certains S.N. à L.G.M. (6 cas) et à H.S.F. (1 cas) semble indiquer que la fuite urinaire seule ne peut expliquer le taux bas d'IgG trouvé chez ces sujets : les sous-classes d'IgG apparaissent dans les urines en proportions similaires à leurs concentrations sanguines relatives

suggérant que l'atteinte glomérulaire ne joue pas un rôle actif dans la détermination de la proportion des sous-classes d'IgG excrétées.

Dans certains cas cependant, il est démontré un passage sélectif d'une sous-classe mineure dans les urines en l'absence de sous-classes qui étaient plus abondantes dans le sérum. La sélectivité dans l'apparition des sous-classes d'IgG dans les urines de certains sujets pourrait être un caractère de l'atteinte initiale dans un syndrome qui peut bien être d'étiologie multiple.

Ainsi, la diminution disproportionnée des sous-classes d'IgG, trouvée dans le sérum des S.N. à L.G.M. et à H.S.F. et le fait que certaines sous-classes mineures (IgG<sub>4</sub>), restent dans la circulation de certains de ces sujets, après disparition de sous-classes plus abondantes (IgG<sub>2</sub> et IgG<sub>3</sub>) sont deux arguments suggérant l'intervention du système immunitaire dans la diminution du taux sérique d'IgG des S.N.I.

SHAKIB (229) essaie d'avancer un mécanisme possible, faisant intervenir le système immunitaire : il est concevable que la synthèse d'IgG par les cellules plasmiques est contrôlé par son taux circulant, c'est-à-dire que des taux bas d'IgG, stimulent sa propre synthèse (par mécanisme de feed-back).

Dans le S.N., du fait d'une perte excessive d'IgG à travers la membrane glomérulaire hyperméable, les taux sériques d'IgG, chutent de façon importante, mettant les cellules plasmiques en état de demande de synthèse plus importante d'IgG pour remplacer ce qui a été perdu. La stimulation continuelle des cellules plasmiques offerte par la fuite urinaire d'IgG sur des périodes prolongées peut résulter finalement en l'épuisement de la capacité du système immunitaire à répondre normalement et ainsi à synthétiser des quantités adéquates d'IgG.



Ce déficit peut affecter une sous-classe d'IgG avant une autre, comme l'indique l'observation que des sous-classes abondantes (IgG<sub>2</sub> et IgG<sub>3</sub>) disparaissent de la circulation avant l'IgG<sub>4</sub>, sous-classe mineure d'IgG.

Le processus normal de destruction, alternativement dans la circulation, comme résultat d'une dénaturation, ou à l'intérieur des cellules phagocytaires (quand l'IgG est liée à un antigène étranger) peut résulter en la relache d'un peptide capable de stimuler la synthèse suivante d'IgG par les cellules plasmatiques. Et ces dernières peuvent répondre selon la concentration de ce peptide dans la circulation.

Parce que dans le S.N., l'IgG est perdue comme molécule intacte à travers le glomérule plutôt que détruite, peut-être un tel peptide stimulant n'est pas formé et ainsi le système immunitaire reste ignorant des taux bas d'IgG sérique.

#### 4) Anomalie du switch IgM-IgG :

Dans les S.N. à L.G.M., plusieurs auteurs (89,161,291) ont trouvé des taux d'IgG sériques effondrés, associées à des IgA abaissées dans certains cas (89) et des IgM significativement élevées. Fait essentiel, ces anomalies persistent, bien qu'atténuées, après guérison apparente de la maladie et à distance de tout traitement par les corticoïdes ou les immunodépresseurs. LEVY (150) a montré que les corticoïdes à fortes doses augmentent le catabolisme endogène des immunoglobulines.

Plusieurs auteurs (43, 156, 96) ont montré que les corticoïdes à hautes doses diminuent la production des immunoglobulines G par la moëlle, ceci survenant à 3 semaines du début du traitement environ (156). Les corticoïdes par contre n'augmentent pas le taux sérique des IgM.

La diminution des IgG existant avant tout traitement

corticoïde, et persistant longtemps après l'arrêt des corticoïdes ne peut donc être expliquée par un effet thérapeutique.

Dans les S.N. des glomérulopathies à dépôts, seul l'abaissement des IgG et des IgA est significatif. Rapprochant ces résultats du profil biologique observé dans certains déficits thymiques héréditaires de l'homme ou de la souris, peut-on assimiler les S.N. à un déficit, probablement acquis des cellules T ?

La survenue du S.N. au cours de la maladie de Hodgkin, la guérison de certains syndromes néphrotiques après maladies virales telle la rougeole, sont des arguments, certes discordants, que nous verrons dans le chapitre suivant en discutant des relations possibles entre déficits immunitaires et S.N.

GIANGIACOMO (89) suggère que les anomalies des immunoglobulines ( $\downarrow$  IgG,  $\downarrow$  IgA, et  $\uparrow$  IgM) observées dans les S.N.I., surviennent parce que ces sujets sont incapables de convertir les IgM en synthétisant des IgG et/ou des IgA ("switch IgM-IgG") quand leur système immunitaire est stimulé.

Des études sur des animaux de laboratoire indiquent qu'une telle anomalie serait due à un déficit sélectif de la fonction des cellules T, et résulterait en un profil anormal des taux d'immunoglobulines sériques similaire à celui observé dans les S.N.I.

Une telle anomalie pourrait être héritée, acquise ou résultant du S.N.; elle pourrait donc être héréditaire.

Les sujets ayant un déficit immunitaire héréditaire connu sous le nom actuellement de "déficit immunitaire héréditaire lié à l'X avec augmentation des IgM", ont une aplasie thymique et ont un profil des immunoglobulines similaires à celui des S.N.I. Les parallèles entre ce déficit immunitaire

héréditaire et les S.N.I., sont intrigants : prédominance mâle, âge similaire de début, incidence familiale.

La nature récidivante du S.N.I. est compatible avec la persistance d'une lésion telle qu'elle serait vue dans un déficit immunologique héréditaire. Certains auteurs trouvent d'autre part, une diminution asymétrique des sous-classes d'IgG, telle que l'a décrite SHAKIB (229) dans les S.N.I., chez les sujets ayant une hypogammaglobulinémie congénitale (WANG, 1970 (274), LEDDY, 1970 (148), YOUNT, 1970 (228), VIRELLA, 1970 (271)).

L'augmentation des concentrations sériques des IgM a été décrite dans plusieurs maladies telles que le lupus érythémateux disséminé, la mononucléose infectieuse ou les maladies virales chroniques.

Or, il n'est pas connu de relation entre l'une de ces maladies et le S.N.I. et aucun de nos S.N.I., en rémission prolongée, n'a d'infection virale persistante reconnue.

En conclusion :

Il paraît légitime de penser qu'il existe au cours des S.N.I. à LG.M. un dysfonctionnement immunitaire acquis dont témoignent les anomalies persistantes du taux des IgG, des IgA et des IgM en rémission parfois prolongée, et sans traitement.

L'hypothèse d'une anomalie du "switch IgM-IgG" est vraisemblable. Mais ce déficit mérite, sans aucun doute, d'être exploré au niveau cellulaire par l'étude de la synthèse intracytoplasmique des immunoglobulines, qui malheureusement n'a pu être réalisée au moment de notre étude.

### III - LES LYMPHOCYTES B

Nos résultats dans les S.N.I. montrent que les lymphocytes B sont en nombre normal en moyenne que ce soit par la méthode des immunoglobulines de surface ou par celle des rosettes E.A.C. Une seule fois, les lymphocytes porteurs d'IgS totales sont abaissés. Mais au même moment, les lymphocytes formant des rosettes E.A.C. sont normaux. Les lymphocytes formant des rosettes E.A.C. sont toujours, en pourcentage, dans les limites de la normale.

KERPEN (128) a étudié les sous-populations lymphocytaires dans les S.N. à L.G.M. : il trouve une augmentation significative ( $p < 0,05$ ), des lymphocytes porteurs de récepteurs pour le  $C_3$  (E.A.C.) avec une moyenne de 33,4 %, il montre une divergence marquée entre les populations relatives des lymphocytes B, déterminées par les deux techniques : 21,5 % pour les immunoglobulines de surface comparées, à 33,4 % pour les rosettes E.A.C., la différence étant significative ( $p < 0,001$ ). Cette divergence n'est pas observée chez les sujets témoins.

Cet auteur trouve alors une somme des lymphocytes T et des lymphocytes portant le récepteur  $C_3$  excédant le nombre absolu des lymphocytes chez les S.N. à L.G.M. Cette somme excède 100 %. Il suggère que des cellules portent les caractéristiques à la fois des T et des B et qu'il y a réduction de la population nulle.

Chez les sujets témoins, la somme des pourcentages des T et des B est de 84 % seulement, laissant une population nulle de 16 %.

KERPEN note que cette population de cellules à double marqueurs T et B est plus importante chez les sujets en rémission qu'en poussée.

Chez nos sujets, nous n'avons constaté une augmentation des lymphocytes B porteurs d'IgS totales que 3 fois (1 fois en poussée et 2 fois en rémission) et 1 seule fois pour les rosettes E.A.C. en rémission.

Nous n'avons pas trouvé de discordance entre les pourcentages obtenus par les 2 méthodes. SMITH et Coll. (239) au contraire, a montré que des sujets ayant un S.N. à L.G.M., avaient une diminution des lymphocytes formant des rosettes E.A.C., utilisant des lymphocytes de tissu adénoïde. Les contradictions entre les résultats de KERPEN et de SMITH peuvent être expliquées par le fait que les lymphocytes étudiées par SMITH, provenaient de ganglions et que les cellules étaient cultivées en présence de sérum autologue, alors que KERPEN a utilisé les lymphocytes du sang périphérique, en milieu privé du sérum. Des complexes immuns circulants présents dans le sérum autologue utilisé par SMITH peuvent être responsables d'une inhibition des rosettes E.A.C. chez ces malades (239,240).

KERPEN spécule que les lymphocytes ayant des récepteurs pour les T et B, trouvés dans ses S.N. à L.G.M., peuvent avoir une activité suppressive qui expliquerait la diminution des taux d'IgG et d'IgA sériques et la susceptibilité accrue de ces sujets aux infections notamment pneumococciques.

Etant donné la diversité mais aussi l'insuffisance de résultats obtenus, selon les auteurs, en ce qui concerne le nombre des lymphocytes B chez les sujets présentant un S.N.I., nous ne pouvons conclure avec certitude.

Cependant les perturbations de l'immunité humorale observées (baisses des IgG et IgA et des anticorps spécifiques liés aux fractions immunoglobuliniques), associées à un nombre normal de lymphocytes B, laissent émettre l'hypothèse d'un trouble de transformation des lymphocytes B en plasmocytes

secrétateurs d'immunoglobulines, qui nécessite la coopération des T lymphocytes.

Les anomalies humorales observées seraient donc une conséquence d'une anomalie de l'immunité à médiation cellulaire.

Le profil biologique des immunoglobulines dans l'hypogammaglobulinémie liée à l'X notamment qui est similaire à celui des S.N.I., a été attribuée à une augmentation de l'activité des T supresseurs (273,234).

IV - LES FACTEURS DU COMPLEMENT SERIQUES ET LES COMPLEXES  
IMMUNS CIRCULANTS

Nous allons considérer la valeur et l'évolution de chaque facteur du complément d'une part, puis essayer de dégager un profil complémentaire chez nos malades dans les 2 types de glomérulopathies étudiées, et en parallèle à l'existence éventuelle de complexes immuns circulants.

A) Valeur et évolution de chaque facteur.

1) Le CH<sub>50</sub> :

Lors des poussées, sa diminution a pu être retrouvée, dans les L.G.M. parfois, mais surtout dans les H.S.F.

Si l'on confond ces malades, la moyenne du CH<sub>50</sub> en poussée est de 104 UCH<sub>50</sub> ( $p < 0,01$ ) pour une normale à  $129,76 \pm 65$  ( $\pm 2$  DS) et en rémission le CH<sub>50</sub>, ne remonte pas significativement en moyenne (108,5 UCH<sub>50</sub>) restant abaissé par rapport à la normale ( $p \approx 0,01$ ).

La diminution lors des poussées est constatée par plusieurs auteurs (136,146,151,170,144,183) avec normalisation en dehors de celles-ci pour certains (136,146,144,151,170,183) alors que d'autres ne constatent pas d'abaissement du CH<sub>50</sub> (30, 67, 85).

L'explication de l'abaissement du CH<sub>50</sub> est variable:

- pour NGU et LAGRUE (183,136), il s'agirait d'une consommation immune par fixation spécifique sur un complexe antigène-anticorps circulant ou tissulaire.
- pour LEWIS (151), ce fait serait la conséquence de la diminution de synthèse du C<sub>1q</sub>.

Notre étude ne permet pas de trancher. Cependant dans les 5 observations où le  $CH_{50}$  s'abaisse au cours d'une poussée, au-dessous de -2DS, le P.A.C. n'est présent qu'une seule fois et un profil complémentaire ne peut être alors dégagé pour aucun, lors de l'étude de tous les facteurs de la chaîne complémentaire au même moment.

Inversement, nous pouvons retrouver un P.A.C. sans abaissement de  $CH_{50}$ , au cours des poussées et encore plus fréquemment au cours des rémissions pour les L.G.M. En ce qui concerne les relations entre l'abaissement du  $C_{1q}$  et du  $CH_{50}$ , nous remarquons que le seul malade, ayant un  $C_{1q}$  inférieur à -2DS à 2 dosages en poussée, n'a pas de baisse simultanée du  $CH_{50}$ . Chez les 10 malades (22 dosages) qui ont un  $C_{1q}$  inférieur à -1DS (moyenne = 16,9 mg/100 ml) lors des poussées, le  $CH_{50}$  est abaissé chez 5 d'entre eux (8 dosages) entre -1 et -2DS et 1 seule fois en dessous de -2DS.

Lorsque le  $C_{1q}$  est normal ou augmenté (17 malades, 26 dosages), avec une moyenne à 26,7 mg/100 ml lors des poussées, le  $CH_{50}$  n'est abaissé que 9 fois dont 3 fois au-dessous de -2DS, ceci concernant 9 malades (1 dosage par malade).

2) Une diminution du  $C_{1q}$ , du  $C_4$  et du facteur B a été observée:

a) La baisse du  $C_{1q}$  et du  $C_4$  :

N'est probablement pas liée à une fuite urinaire en raison de la taille importante des deux molécules (respectivement PM = 400 000 et 240 000). Ces deux molécules n'ont pas été dosées dans les urines. Mais le  $C_3$  (PM = 185 000) n'est jamais abaissé et n'est jamais retrouvé dans les urines.

La complémentation  $C_3$  a été étudiée par GEISERT (83) Elle est nulle ou indosable dans les S.N.I.



b) La baisse du C<sub>1q</sub> :

Est signalée par certains auteurs : LEWIS (151), LAGRUE et SOBEL (246).

LEWIS (151) émet l'hypothèse d'une diminution de synthèse de ce facteur. Cette hypothèse repose sur l'analogie entre l'hypogammaglobulinémie acquise des S.N.I. (LEWIS (151), GIANGIACOMO (89), SOBEL (244)) et l'hypogammaglobulinémie congénitale où il est constaté une diminution du C<sub>1q</sub> (KOHLER et Coll. (132), GEWURZ (87)). De même que le CH<sub>50</sub>, le C<sub>1q</sub> semble remonter lors des rémissions chez les sujets chez qui il était bas en poussée.

c) Le C<sub>4</sub> :

Il est très variable quelle que soit la glomérulopathie. La plupart des auteurs signalent qu'il est normal (85, 169, 2), d'autres le trouvent augmenté ou diminué de façon transitoire et variable (37, 153).

Chez nos malades, il n'a été retrouvé élevé qu'en poussée (10 dosages faits chez 9 malades) sauf 1 fois en rémission, alors qu'il peut être bas en poussée et en rémission dans les deux types de glomérulopathies.

Ceci évoque une augmentation de la synthèse de ce facteur au cours des poussées (synthèse par le foie et les macrophages). La diminution de C<sub>4</sub> ne correspond pas toujours à la présence d'un P.A.C. Cependant dans 2 cas de L.G.M. et 4 cas de H.S.F., on peut dégager un profil complémentaire en faveur d'une activation de la voie classique, avec normalisation du C<sub>1q</sub>, du C<sub>1s</sub> et du C<sub>4</sub> lors de la rémission dans 1 seul des cas étudiés alors.

d) La diminution du facteur B :

Elle peut être la conséquence d'une fuite urinaire

de ce facteur puisqu'il s'agit d'une petite molécule (PM = 66 000). Dans notre étude, ce facteur s'abaisse en dessous de -2DS, chez 4 malades pour qui le syndrome néphrotique est intense. 3 de ces malades se sont mis en rémission. Le facteur B revient alors toujours à la normale. Ces faits tendent à confirmer l'hypothèse de fuite urinaire, émise par MICHAEL (170) après étude de l'immunofluorescence rénale avec un antisérum anti-facteur B. Celle-ci est positive dans les tubes proximaux et non dans les glomérules.

### 3) Le C<sub>3</sub> :

Dans tous les cas, le C<sub>3</sub> n'est jamais bas. Ceci est en accord avec la littérature (79,85,93,151,153,37,2,170,245,277). Une telle constatation oppose S.N.I. et glomérulonéphrite aiguë ou glomérulonéphrite membranoproliférative (277,64,180,167).

Certains auteurs signalent une augmentation du C<sub>3</sub> notamment en poussée (153,37,2).

Le C<sub>3</sub> n'est augmenté que 3 fois en poussée chez nos malades et jamais en rémission.

## B) Profil complémentaire et complexes immuns circulants.

### 1) Profil complémentaire :

Cette étude ne nous a pas permis de définir un profil complémentaire dans les L.G.M., sauf chez 2 malades, chez qui ce profil n'est retrouvé qu'à un seul dosage de la chaîne complémentaire par malade.

Par contre, l'hypothèse d'une activation de la voie classique a pu être émise pour les H.S.F., un profil complémentaire ayant pu être dégagé chez 4 malades sur 9 étudiés en poussée, avec chez ces 4 malades, le même profil lors de

dosages répétées ultérieurement, lors de la même poussée ou d'une poussée ultérieure. Chez ces malades on constate en effet simultanément une baisse de  $C_{1q}$ ,  $C_{1s}$  et  $C_4$  avec présence d'un P.A.C. chaque fois, sauf à 2 dosages chez un même malade. Le test au P.E.G. est toujours normal chez ces malades.

## 2) Les complexes immuns circulants :

En poussée, le P.A.C. est présent plus fréquemment dans les H.S.F. que dans les L.G.M. Par contre en rémission, on voit apparaître un grand nombre de P.A.C. dans le L.G.M. surtout.

Le test au P.E.G. a toujours été négatif dans notre étude, que ce soit en poussée ou en rémission, de même que le test de déviation du  $C_{1q}$ , mais ce dernier n'a été pratiqué que 5 fois.

Nos résultats sont comparés avec ceux de la littérature (tableau XIX, p. 150).

On ne peut manquer d'être frappé par l'importance des résultats positifs, toutes méthodes confondues (NGU (183), SOBEL (243), SMITH (239), GLUCKMAN (91), LEVINSKY (149), STULHINGER (255)) en contraste avec l'immunofluorescence négative des reins et l'absence d'activation du système complémentaire mis à part quelques cas (6 sur 34 observations personnelles).

La signification immunologique de ces tests reste dont à préciser.

C) On ne retient pas de différence évidente entre L.G.M. et H.S.F., hormis l'hypothèse d'une activation de la voie classique dans les H.S.F. puisqu'un profil complémentaire a pu être dégagé.

AUTEUR	TECHNIQUE	NOMBRE DE CAS		RESULTATS : POURCENTAGE DE TESTS POSITIFS					
		L.G.M.	H.S.F.	POUSSEES		REMISSIONS		NON PRECISE	
				L.G.M.	H.S.F.	L.G.M.	H.S.F.	L.G.M.	H.S.F.
GEISERT (83)	Méthode anti-complémentaire	6						0 %	
NGU (183) 1970	Immunoconglutinine	8		Elevé		Normal			
SOBEL (243) 1976	Déviaton du C <sub>1q</sub>	19						42 %	
ROSSEN (213) 1976	C <sub>1q</sub> Binding Test	15	32					20 %	21 %
DIGEON (62) 1977	C <sub>1q</sub> Binding Test		9						11 %
DIGEON (62) 1977	P.E.G. 3,5 % + densité optique 280 mm	11	20					9 %	10 %
SMITH (239) 1975	Inhibition rosettes E.A.C.	48	12	Inhibition 14 échant.		Pas inhib. 34 échant.			Pas inhib.
GLUCKMANN (91) 1976	Inhibition rosettes E.A.C.	5	12					16,5 %	66 %
LEVINSKY (149) 1978	Inhibition agglutination IgG - Latex	39		94 % (18 cas)		26 % (23 cas)			
STUHLINGER (255) 1976	Inhibition ingestion IgG marquées	12	13					66 %	38 %
CAS PERSONNELS	P.A.C.	24	10	16 %	41 %	42 %	20 %		
	Test au P.E.G.	22	7	0 %	0 %	0 %	0 %		
	Déviaton du C <sub>1q</sub>	4	1	0 %	0 %	0 %			

Tableau XIX : Complexes immuns circulants au cours des S.N.I. : données de la littérature

D) Enfin, aucune prévision de la survenue d'une éventuelle rechute ne peut être donnée. Les anomalies du complément notées peuvent se retrouver aussi bien chez les malades qui rechutent que chez ceux qui ne rechutent pas.

## V - CONCLUSIONS

De l'étude de l'immunité humorale chez les S.N.I. étudiés nous retiendrons :

- 1) que ces sujets sont capables de produire des anticorps actifs "in vivo" en réponse à des infections virales ou bactériennes et après vaccination ;
- 2) surtout, ils présentent :
  - un abaissement des IgG et une élévation des IgM, anomalies persistant en rémission, alors que
  - le nombre des lymphocytes B et leur répartition en fonction des Ig de surface sont normaux.

On peut supposer qu'il existe une anomalie du "switch IgM-IgG", anomalie liée à un déficit de la fonction des cellules T dans leur coopération avec les B;

- 3) les facteurs du complément sérique sont dans l'ensemble normaux.

En tout cas le  $C_3$  n'est jamais abaissé en dessous de 12 D.S. Il reste à préciser si l'on peut réellement dégager un profil complémentaire en faveur d'une activation de la voie classique comme nous l'avons constaté dans certains cas (4 H.S.F. et 2 L.G.M.).

La signification du P.A.C. trouvé surtout en poussée dans les H.S.F. et en rémission dans les 2 types de glomérulopathie, reste à préciser.

TROISIEME PARTIE

ETUDE DE L'IMMUNITE CELLULAIRE

## C H A P I T R E I

### MATERIEL ET METHODES

#### I - IN VIVO : LES TESTS CUTANES

Ils permettent l'étude de l'hypersensibilité retardée (H.S.R.).

L'H.S.R. est facilement distinguée de l'hypersensibilité immédiate (anaphylaxie de PORTIER et RICHER, phénomène d'ARTHUS) par le caractère retardée de la réaction qui atteint son maximum entre 24 et 48 heures.

Le phénomène d'H.S.R. n'est pas spontané. Il ne se manifeste qu'après une sensibilisation acquise après un premier contact avec l'antigène ou l'allergène.

La réaction est spécifique vis-à-vis de l'antigène sensibilisant.

#### A) Méthodes.

Nous avons utilisé 4 substances, injectées par voie intradermique (I.D.) :

- 1) Tuberculine : 10 unités (Institut PASTEUR),
- 2) Candidine : injection I.D. de 2/100 ml d'une dilution au 1/10 000 (Institut PASTEUR),
- 3) Varidase : 80 unités (1250 u/ml) : injection I.D. de 6/100 ml (Lab. LEDERLE),
- 4) Phytohémagglutine (P.H.A.) : injection I.D. de 2/100 de ml d'une solution de 0,1 mg/ml (Lab. WELLCOME).

Les tests ont été lus après 48 heures. La réaction a été considérée comme positive en cas de formation d'une papule érythémateuse supérieure ou égale à 5 mm.

Nous avons utilisé l'échelle de valeur suivante :

- papule de 5 à 10 mm de diamètre : résultat +
- papule de 10 à 15 mm de diamètre : résultat ++
- papule de 15 à 20 mm de diamètre : résultat +++
- papule de 20 mm ou plus : résultat ++++

#### B) Matériel.

Ces 4 tests ont été réalisés chez 21 S.N. à L.G.M. et 5 S.N. à H.S.F.

Ils n'ont pu être réalisés qu'une seule fois chez chaque malade pour des raisons pratiques.

Nous n'avons donc pas pu suivre l'évolution de ces tests chez un même malade.

Ils ont été pratiqués dans 11 cas en poussée (6 L.G.M., 5 H.S.F.) et dans 15 cas en rémission (15 L.G.M.).



## II - IN VITRO

### A) Les lymphocytes T du sang périphérique.

#### 1) Méthode :

Les lymphocytes T du sang périphérique ont été numérés par la technique des rosettes A.E.T.

#### - Principe :

Les lymphocytes T du sang circulant humains forment des rosettes lorsqu'on les met en présence d'hématies de mouton.

L'intérêt de ce phénomène tient à son expression exclusive sur les cellules T.

#### - Technique :

La technique initiale est celle des rosettes E décrite par J. YATA et Coll. (287) :

- . mise en présence . de 2 gouttes de globules rouges de mouton (G.R.M.) lavés 6-8 fois dans Hanks  $Ca^{++}Mg^{++}$  à 1 % (200 000/mm<sup>3</sup>)
- et . de 2 gouttes de lymphocytes à 2 000/mm<sup>3</sup> dans Hanks.
- . incubation 1/4 d'heure à 37°C.
- . centrifugation 5 minutes à 90 g.
- . mis à 4°C une nuit.
- . lecture après adjonction d'1 goutte d'acridine (1/100 000) et resuspension douce.

La technique utilisé (C.T.S.\* ) est celle des rosettes A.E.T. décrite par A. SAXON et Coll. (224) et PELLEGRINO et

---

\* Centre de Transfusion régional : Pr MAGNIN (La Tronche, 38700).

Coll. (195). Elle repose sur le même principe. Seules les conditions de culture diffèrent, utilisant une solution A.E.T. (2 Aminoéthylisothiuronium bromide) :

- . mise en présence de :
  - . 1 goutte de culot de G.R.M. lavés 6-8 fois dans Hanks,  $Ca^{++}$  et  $Mg^{++}$ ,
  - . 4 gouttes de solution A.E.T. (400 mg poudre A.E.T. dans 5 ml de sérum physiologique - pH à 8-8,2 avec NaOH).
- . incubation 20 minutes à 37°C en agitant.
- . lavage 4 fois dans Hanks,  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ .
- . mis à 1 %, stockage à + 4°C, validité 2-3 jours.

Le résultat est exprimé en pourcentage de rosettes formées.

- La moyenne normale :

Elle a été établie à partir des résultats obtenus chez 163 sujets témoins (C.T.S.\* ) à la période de notre étude:

Rosettes A.E.T. = 75,8 % ± 9,5 S.D. = écart-type = 9,5
---

2) Matériel :

Les rosettes A.E.T. ont été numérotées chez les 23 S.N. à L.G.M. entrant dans le protocole d'étude et 8 S.N. à H.S.F. dont les résultats seront comparés aux L.G.M.

Nous avons distingué les résultats obtenus en poussées et en rémission.

---

\* Centre de Transfusion Sanguine, Pr. MAGNIN (La Tronche, 38700)

## B) Le test de transformation lymphoblastique (T.T.L.).

### 1) Méthode :

#### a) Principe :

Le T.T.L. étudie la transformation lymphoblastique et la prolifération des lymphocytes T normaux et du malade, qui peuvent être induites par divers agents : mitogènes, cellules allogéniques, antigènes.

Ces divers stimulants agissent essentiellement sur des sous-populations lymphocytaires T.

#### b) Méthode :

La méthode utilisée\* a été décrite par plusieurs auteurs (176, 225, 108).

Elle comprend :

- . *la séparation des lymphocytes :*
  - *par gradient de FICOLL à 1077 de densité,*
  - *centrifugation 400 g,*
  - *lavage 3 fois (eau physiologique) : 1er lavage à 400 g, 2e et 3e lavages à 200 g,*
  - *récupération dans milieu de culture à 15 % : sérum A.B. + glutamine + hépès.*
- . *la culture des lymphocytes :*
  - *lymphocytes ramenés à 1 million de cellules/ml,*
  - *placés dans des microplaques : 0,1 ml de cellules (100 000) dans chaque trou. Sont mises en présence de 0,1 ml du mitogène non spécifique utilisé (P.H.A., P.W.H.,...).*

---

\* Centre de Transfusion Sanguine Régional , Pr. MAGNIN.

L'étude de la prolifération des lymphocytes du malade (L.M.) comprendra plusieurs épreuves :

- Après 3 jours de culture :

- sans stimulant,
- en présence de phytohémagglutinine (P.H.A.) à une concentration de 2 µg/ml,
- en présence de P.H.A. (2 µg/ml) et du sérum du malade (20 µl).

- Après 6 jours de culture :

- sans stimulant,
- en présence de Pokeweed mitogène (P.W.M.) à une concentration de 10 µg/ml,
- en présence de P.H.A. (2 µg/ml).

De plus, on étudiera la prolifération des lymphocytes du témoin (L.T.) en présence de P.H.A. (2 µg/ml) et du sérum du malade (20 µl) après 3 jours de culture.

c) Résultats :

La lecture des résultats se fait en ajoutant 20 µl de thymidine tritiée et, arrêt de la culture au MACH (lyse cellulaire avec eau distillée). On récupère le D.N.A. marqué. On mesure ainsi une quantité de thymidine marquée en nombre de "coup par minute" (c.p.m.).

Les valeurs moyennes normales ont été établies à partir des résultats obtenus chez les sujets servant de témoins (C.T.S.\*) à la période de notre étude (tableau ci-dessous).

---

\* Centre de Transfusion Sanguine Régional , Pr. MAGNIN.

3 jours de culture			
	sans stimulant	P.H.A. 2 µg/ml	L.T.+PHA+sérum autologue
Nombre de dosages	101	101	96
Moyenne ± S.D.	3380 ± 1790	102300 ± 32000	79000 ± 35500
6 jours de culture			
	sans stimulant	P.W.M. 10µg/l	P.H.A. 2µg/ml
Nombre de dosages	101	101	32
Moyenne ± S.D.	3800 ± 1900	50600 ± 21100	26000 ± 11000

T.T.L. : valeurs moyennes normales établies chez les témoins (c.p.m.) (S.D. = standart déviation).

## 2) Matériel :

-Le T.T.L. a été pratiqué chez les 23 S.N. à L.G.M. faisant partie du protocole.

Chez 8 de ces malades, la culture des lymphocytes témoins (L.T.) en présence de leur sérum n'a pas été réalisée.

L'étude de la prolifération en présence de P.H.A. après 6 jours de culture a été pratiquée chez 16 malades.

7 de ces S.N. à L.G.M. ont été testés plusieurs fois à différentes périodes de leur S.N.

- Le T.T.L. a été pratiqué chez 7 S.N. à H.S.F. :
- 4 ayant eu l'étude complète,
  - chez les 3 autres, l'étude du T.T.L. en présence de leur sérum n'a pas été faite, de même que la culture en présence de P.H.A. après 6 jours de culture.

### C) L'étude fonctionnelle des leucocytes.

Le processus de phagocytose suivi de bactéricidie est une caractéristique essentiellement des polynucléaires et des macrophages et il se déroule en plusieurs étapes successives qui peuvent être étudiées séparément : migration et chimiotactisme ; adhésivité sur lame ; englobement ; dégranulation et relargage ; surtout destruction des germes demeurant vivants dans les polynucléaires après englobement.

Un test de dépistage assez simple permet également l'étude de ces processus : le test de réduction du nitrobleu de tétrazolium (N.B.T.).

Ainsi nous étudierons :

- 1) La migration spontanée des leucocytes,
- 2) La phagocytose,
- 3) La bactéricidie,
- 4) Le test de réduction du N.B.T.

#### 1) Migration spontanée des leucocytes :

##### a) Principe :

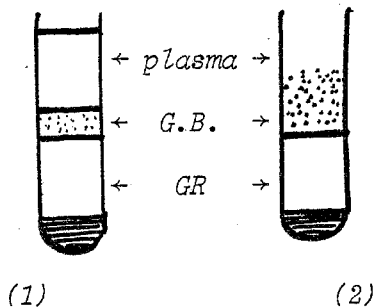
Il s'agit d'un test en un temps, utilisant les leucocytes sanguins comme analogues des macrophages.

Ce test recherche donc une anomalie de la migration cellulaire chez l'homme, à la recherche d'un état d'hypersensibilité.

b) Technique :

La migration des leucocytes humains en tube capillaire est la méthode utilisée par le laboratoire\*, décrite initialement par SOBORG et BENDIXEN (247) puis reprise par plusieurs auteurs (BRYANT et Coll. (40)) :

- . Prélèvement de sang total.
- . Mis dans 8 tubes à microhématocrite remplis.
- . Centrifugation 3 minutes à grande vitesse.
- . Immédiatement après centrifugation, les tubes sont placés en position verticale.
- . Mesurer à l'aide d'un micromètre oculaire et de l'objectif x 10 la hauteur de la couche de blancs (1).



- . Laisser en étuve 4 heures à 37°C.
- . Après migration de 4 heures, nouvelle mesure de la couche de blancs (G.B.) (2).

c) Résultats :

Ils sont exprimés en  $\mu\text{m}/4$  heures.

1 division du micromètre oculaire (x 10) = 0,01 mm  
= 10  $\mu$ .

La hauteur de migration est donnée par la différence entre  $X_2$  et  $X_1 = X_2 - X_1$ .

---

\* Laboratoire d'Hématologie, Pr L. KOLODIE.

d) Valeurs normales :

Etablies par le laboratoire\* :

Migration spontanée =  $1050 \pm 250 \mu$  (en 4 heures)  
(1.E.T.)

e) Matériel :

L'étude de la migration leucocytaire a été faite chez 11 S.N. à L.G.M. et 4 S.N. à H.S.F.

2) Phagocytose :a) Principe :

La phagocytose étudie l'englobement des germes par les leucocytes.

b) Technique :

La technique utilisée\* est celle décrite par SOUILLET (248). Elle comprend 2 étapes :

. Préparation des leucocytes :

- hémolyse des G.R. (par  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) après décantation du plasma,
- centrifugation (5 minutes à 1500 T/mm), décantation et élimination du surnageant,
- 2 lavages du culot leucocytaire (10 ml RINGER lactate + glucose),
- obtention d'une concentration à 25 000 cellules/mm<sup>3</sup> (pour les témoins) en ajoutant 1 volume de Ringer lactate au culot leucocytaire,
- dilution pour obtenir  $\approx 2000$  phagocytes/mm<sup>3</sup>.

\* Laboratoire d'Hématologie, Pr L. KOLODIE.



. Phagocytose : dans les tubes on met en présence :

- |                                    |  |  |
|------------------------------------|--|--|
| - témoins germes                   |  | - leucocytes témoins ou malades                |
| - 0,5 ml de Hanks,                 |  | - 0,5 ml S. leucocytes (2000/mm <sup>3</sup> ) |
| - 0,5 ml S. Germes 0,130 dil 1/10e |  | - 0,5 ml S. Germes 0,130 dil 1/10e             |
| - 1 ml sérum AB 1/5°               |  | - 1 ml sérum AB 1/5e                           |

mis 30 minutes à 37°C.

Les tubes sont centrifugés 8 minutes à 1000 T/min.

Le surnageant est prélevé et les germes sont numérés.

On prélève 1 ml dans chaque tube que l'on dilue dans 9 ml de bouillon de 10 en 10, pour obtenir des dilutions :  $1 \times 10^{-1}$  ;  $1 \times 10^{-2}$  ;  $1 \times 10^{-3}$  ;  $1 \times 10^{-4}$ .

On prélève 0,05 ml de chaque dilution que l'on étale sur boîte de gélose.

c) Résultats :

Le pourcentage des germes phagocytés peut être évalué par la différence observée dans la numération des germes avant et après phagocytose.

La normale établie par le laboratoire\* est de :

70 % ± 15 % ( 1 écart-type)
-----------------------------

d) Matériel :

L'étude de la phagocytose a été faite chez 13 S.N. à L.G.M. et 4 S.N. à H.S.F.

\* Laboratoire d'Hématologie, Pr. KOLODIE.

3) Bactéricidie :a) Principe :

La bactéricidie étudie le phénomène intracellulaire de la phagocytose, mettant en jeu plusieurs systèmes enzymatiques (enzymes lisosomique et myélopéroxydases).

b) Technique :

La technique utilisée\* a été décrite par MARTIN (169). Elle comprend plusieurs étapes :

- . la préparation de la suspension de germes :  
1 colonie de staphylocoques aureus dans 10 ml de bouillon trypticase soja - culture 18 h - centrifugation - 2 lavages dans Hanks - culot + 2 ml Hanks - 0,4 ml de la suspension + 4 ml de Hanks - lecture  $D^{\circ}$  à 620  $\rightarrow$  0,130-0,140.
- . préparation du milieu ABMC<sup>+</sup> :  
- 2,7 ml milieu ABM (7 ml Hanks + 3 ml sérum AB) + 0,3 ml de suspension de staphylocoque.  
= ABMC<sup>+</sup> : mis 1 heure à 37°C.
- . sédimentation et préparation des phagocytes :  
- 30 minutes à température ambiante,  
- enlever le surnageant après centrifugation,  
- lavage 2 fois dans Hanks,  
- adjonction du culot de centrifugation + 3 ml ABMC<sup>+</sup>.
- . phagocytose :  
- suspension de phagocytes + 3 ml ABMC<sup>+</sup> : 1 heure en étuve,  
- contact 15 minutes à 37°C.
- . marquage :  
à la thymidine (0,1 ml) : contact 15 minutes à 37°C.
- . étalement : centrifugation ( 8 min à 1000 T)  
- étalement avec le culot,  
- séchage 1 heure (température ambiante).

---

\* Laboratoire d'Hématologie, PR. KOLODIE.

. Fixation :

- 30 minutes dans méthanol,
- lavage H<sub>2</sub>O et séchage.

. Lecture :

Elle détermine le nombre de germes marqués intracellulaires.

c) Résultats :

Ils expriment le pourcentage de germes intracellulaires marqués (polynucléaires) restants donc non détruits.

Ce pourcentage est exprimé en score : l'échelle de valeur établie par le laboratoire\* donne un score en fonction de la quantité de germes marqués intracellulaires :

normale < 130
---------------

d) Matériel :

L'étude de la bactéricidie a été faite chez 12 S.N. à L.G.M.

Dans les autres cas elle a été ininterprétable du fait de l'absence de germes extracellulaires.

4) Test au nitro-bleu de Tétrazolium (N.B.T.) :

a) Principe :

Il s'agit d'un test de dépistage simple basé sur la réduction du nitro-bleu de tétrazolium dans les polynucléaires des sujets normaux, qui prennent alors une coloration bleue foncée.

---

\* Laboratoire d'Hématologie, Pr. KOLODIE.

Il étudie donc les phénomènes biochimiques intracellulaires et peut dépister des déficits enzymatiques : le N.B.T. n'est alors pas réduit et demeure incolore.

b) Technique :

La méthode utilisée\* est la méthode quantitative de BACHNER ( 11). Elle comprend :

. Préparation des leucocytes :

- prélèvement de 10 ml sang sur EDTA (5 %) auxquels sont ajoutés 3 ml de plasmagel,
- décantation 1 heure du plasma,
- on récupère 15 ml de surnageant auxquels sont ajoutés 2 volumes (30 ml) de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  0,87 % (hémolyse de G.R.),
- on agite 5 fois par retournement puis centrifugation immédiate à température ordinaire (à 1500 t/mm pendant 5 minutes), décantation du surnageant que l'on jette,
- lavage 2 fois du culot leucocytaire avec 10 ml de RINGER lactate + glucose,
- adjonction au culot de 1 volume de Ringer lactate afin d'obtenir une concentration leucocytaire à 25 000 cellules par  $\text{mm}^3$  (pour les témoins  $\approx 2,5$  ml).

On détermine exactement le nombre de cellules.

. Dosage :

- l'incubation se fait au bain-marie à 37°C dans des tubes de verre silicanés de 12 ml (Becton-Dickinson).

---

\* Laboratoire d'Hématologie, Pr. KOLODIE.

Pour chaque malade on fait les 2 réactions suivantes :

	Témoin T <sub>1</sub>	Repos T <sub>2</sub>	Latex T <sub>3</sub>
Tampon.....	0,400 cc	0,400	0,400
KCN.....	0,100	0,100	0,100
NaCl+NBT.....	0,400	0,400	0,400
Latex.....	-	-	0,010
Incubation 15 minutes	—————→		
Cellules	0,100	0,100	0,100
Incubation	10"	15'	15'
HClO <sub>2</sub> , 5N	10cc	10cc	10cc

Centrifugation à 2400 tours/mn, 5 minutes.

Décarter par retournement puis ajouter 2 ml de Pyridine dans chaque tube mis 10 min au bain-marie bouillant.

Décarter et renouveler l'opération.

Mélanger les 2 extraits et boucher les tubes.

Centrifuger à 2400 t/minute 5 minutes.

### c) Résultats :

La lecture se fait au Beckmans ou au Jobin sous hotte : 25 à 515 min contre la pyridine.

Calcul : D.O. = T<sub>3</sub> - (T<sub>2</sub> + T<sub>1</sub>) : pour le nombre de phagocytes introduits dans la réaction (D.O. = densité optique).

On calcule la D.O. pour 2,5 x 10<sup>6</sup> phagocytes.

La normale donnée par le laboratoire\* est :

0,200 ± 0,042
---------------

\* Laboratoire d'Hématologie, Pr. KOLODIE.

d) Matériel :

Le test au N.B.T. a été pratiqué chez 18 S.N. à L.G.M. et 4 S.N. à H.S.F.

L'étude fonctionnelle des leucocytes n'a pu être réalisée chez tous les S.N. entrant dans le protocole d'étude pour des raisons pratiques, ou des difficultés d'interprétation dans certains cas.

## C H A P I T R E . I I

### RESULTATS

#### I - TESTS CUTANES

Les résultats des tests cutanés d'H.S.R. sont rapportés sur le tableau XX, p. 170.

Ils ont été pratiqués chez 21 S.N. à L.G.M. et 5 S.N. à H.S.F.

#### A) Etude en fonction de chaque test.

##### 1) Réactions cutanées à la tuberculine :

###### a) Chez les sujets vaccinés par le B.C.G. avant leur S.N.:

Nous allons considérer les résultats des tests cutanés à la tuberculine (cuti-réaction ou intradermo-réaction) en fonction de la date des tests par rapport à celle du B.C.G. et du début du S.N. (tableau F).

15 malades (12 L.G.M. et 3 H.S.F.) étudiés ont eu le B.C.G. avant le début de leur S.N.

Malade	Date B.C.G.	IDR ou monotest		Période du S.N. (date des tests)	Tests cutanés			
		avant SN	Lors P <sub>1</sub>		I.D.R.	P.H.A.	Varidase	Candidine
1 GP	1.03.77	-	- (1975)	R <sub>2</sub> (6/78)	-	-	+	-
2 SY	1 mois de vie	+	- (1975)	Rem16moisR <sub>1</sub> (6/78)	-	-	++++	-
4 SV	28.02.75	++	9/19 <sup>+</sup> (1975)	R <sub>9</sub> (6/78)	+	-	-	+
5 LD	10.10.74	++	? (1978)	R <sub>2</sub> (12/78)	-	-	+++	-
6 PM	11.09.70	?	(1972)	Rem41mR <sub>1</sub> (9/78)	-	-	-	-
7 PV	non fait	-	(1972)	Rem15mR <sub>4</sub> (9/78)	-	-	-	-
8 CS	14/05/75	- (1973)	- (1974)	Rem23mR <sub>1</sub> (9/78)	-	-	++	+
9 FJ	1973	++	? (1975)	Rem20mR <sub>5</sub> (9/78)	-	-	-	+
10 SN	18/09/72	+	(1974)	Rem2a9mR <sub>3</sub> (10/78)	-	-	++	-
11 MS	non fait	-	(1975)	Rem2a8mR <sub>1</sub> (10/78)	-	-	-	-
12 BC	1971	-	(1978)	P <sub>1</sub> (11/78)	-	-	++++	-
13 FJY	1972	+	? (1977)	Rem2mR <sub>1</sub> (11/78)	±	-	+++	-
14 RMA	?	?	? (1973)	Rem2a5mR <sub>1</sub> (12/78)	-	-	++++	-
15 BD	1975	-	- (1970)	Rem8ansP <sub>1</sub> (12/78)	-	-	+	+
16 MS	non fait	?	(1976)	R <sub>3</sub> (1/79)	-	-	-	-
17 FM	18.12.75	+ (1976)	- (1979)	P <sub>1</sub> (2/79)	-	-	-	-
18 SG	24.05.71	?	(1972)	Rem6ansP <sub>1</sub> (3/79)	+	-	+++	-
19 BS	non fait	-	-	Rem6ansP <sub>1</sub> (3/79)	-	-	++++	-
20 PF	1971/1976	-	- (1972)	Rem6ans3mP <sub>1</sub> (3/79)	-	-	+++	-
21 GA	1971	+	+ (1973)	Rem4ans5mR <sub>1</sub> (4/79)	+	-	++++	-
22 MFD	?	?	(1972)	Rem6ansR <sub>2</sub> (4/79)	+	-	+++	-
I DN	non fait	-	- (1978)	R <sub>1</sub> (6/78)	-	-	-	-
II CNG	18/06/76	?	- (1977)	R <sub>5</sub> 56/78)	-	-	+++	-
VII GB	1973	-	6/1973	R <sub>3</sub> (4/79)	-	-	±	-
VIII MK	non fait	-	-	Protéinurie permanente(11/78)	-	-	++	-
X LV	1972/1977	+	+ (1979)	P <sub>1</sub> (2/79)	+	-	++++	-

Tableau XX : Tests d'hypersensibilité retardés chez 26 S.N.I.



t=0	Résultats	Avant SN	Lors de P <sub>1</sub>	1 <sup>re</sup> année du SN	2 <sup>e</sup> année	3 <sup>e</sup> année	4 <sup>e</sup> année	≥ 5ans
B. C. G.	Positifs	9	4	1	1	1		2
	Négatifs	3	8	4		2	1	3
	Inconnus	3	3					

TABEAU F : Tests cutanés à la tuberculine : résultats en fonction de la date par rapport au début du S.N. chez les sujets vaccinés avant le S.N.

On note que 9 (50%) des malades ont une réaction cutanée positive à la tuberculine avant leur S.N.

Lors de la première poussée de leur S.N. :

- 2 malades ont négativé leur réaction cutanée à la tuberculine alors qu'elle était positive auparavant ;
- 6 malades ont une réaction négative alors qu'elle était également négative avant leur S.N. ou non connue.

Ainsi 8/15 (53%) ont une anergie tuberculinique au moment de la première poussée de leur S.N.

Par la suite, 10 malades (67 %) ont une anergie tuberculinique lors de l'évolution de leur S.N. même lors des rémissions (5 fois) à des temps allant jusqu'à 6 ans de rémission.

b) Chez les sujets vaccinés par le B.C.G. au cours de leur S.N. ou après guérison :

3 malades ont été vaccinés pendant ou après l'évolution de leur S.N.

Ces 3 malades ont une I.D.R. à la tuberculine négative (1 en poussée, 2 en rémission).

c) Les sujets non vaccinés par le B.C.G. :

6 malades n'ont pas été vaccinés par le B.C.G. Ils ont, bien entendu, des réactions cutanées à la tuberculine négatives, puisqu'ils sont indemnes de tuberculose.

2) Tests cutanés à la candidine :

Ils ont été pratiqués 11 fois en poussée du S.N. (6 L.G.M. et 5 H.S.F.) et 15 fois en rémission (15 L.G.M.).

Les résultats sont donnés sur le tableau G ci-dessous:

Résultats	Négatifs (total)	Positifs (total)	+	++	+++	++++
Poussées	10	1	1	0	0	0
Rémissions	12	3	3	0	0	0

TABLEAU G : Tests à la candidine

La réaction cutanée à la candidine est négative dans 34 % des cas, sans différence notable entre poussées et rémissions.

Elle n'est positive que 4 fois, à +, dont 3 fois en rémissions (20 mois, 23 mois et 8 ans de rémission respectivement).

3) Tests cutanés à la Varidase (streptokinase - streptodornase):

Ils ont été pratiqués également 11 fois en poussée et 15 fois en rémission, chez ces mêmes malades.

Les résultats sont donnés sur le tableau H ci-dessous:

RESULTATS	NEGATIFS (total)	POSITIFS (total)	+	++	+++	++++
Poussées	5	6	1	1	2	2
Rémissions	4	11	1	2	4	4

TABLEAU H : Tests à la Varidase.

La réaction cutanée à la Varidase est plus souvent positive (65,4 % des cas) ; surtout en rémission. Elle est 4 fois négative en rémission (à 15 mois, 20 mois, 32 mois et 41 mois de rémission).

4) Tests cutanés à la phytohémagglutinine (P.H.A.) :

Pratiqués de même 11 fois en poussée et 15 fois en rémission, les résultats sont donnés sur le tableau I ci-dessous :

Résultats	Négatifs (total)	Positifs (total)	+	++	+++	++++
Poussées	11	0	0	0	0	0
Rémissions	15	0	0	0	0	0

TABLEAU I : Tests cutanés à la P.H.A.

La réaction cutanée à la P.H.A. est toujours négative, que ce soit en poussées ou en rémissions dans les L.G.M. ou les H.S.F.

B) Etude globale des tests.

Nous allons comparer nos résultats à ceux trouvés chez 30 sujets témoins, étudiés par E. VOLATIER (272) qui a pratiqué les mêmes tests.

Il s'agit de sujets non allergiques, d'âge adulte.

1) Comparaison en fonction de chaque test :

Le tableau J résume les résultats concernant chaque test dans les 2 groupes.

	Tuberculine		Candidine		Varidase		P.H.A.	
	(+)	≥ +++	(+)	≥ +++	(+)	≥ +++	(+)	≥ +++
TEMOINS	19 (63%)	10 (33%)	27 (90%)	18 (60%)	26 (86%)	16 (53%)	26 (86%)	9 (30%)
S.N.I.	6 (23%)	0 (0%)	4 (15,4%)	0 (0%)	5 (19%)	12 (46%)	0 (0%)	0 (0%)

TABLEAU J : Résultats des tests cutanés chez 26 S.N.I. comparés à 30 témoins

Pour les 4 tests la différence des réponses entre S.N.I. et témoins est significative : le pourcentage de tests positifs et de tests  $\geq$  +++ est diminué dans le groupe des S.N.I.

2) Résultats globaux :

a) Chez les témoins :

- sur les 120 tests effectués (272), 98 réponses ont été positives, soit 82 % de positivité ;
- tous les sujets avaient au moins un test positif (100 %) ;
- 43 réponses  $\geq$  +++ sont notées, soit 36 % de réactions intenses sur les 120 tests.

b) Chez les S.N.I. :

- sur les 104 tests pratiqués, 27 réponses ont été positives, soit 26 % de positivité ;

- 19 sujets sur 26 ont au moins un test positif (73 %) ;
- nous avons relevé 12 réponses  $\geq$  +++, soit 11,5 % de réactions importantes, qui ne concerne que la réaction à la varidase.

La comparaison des deux groupes montre que le nombre de tests positifs est significativement plus élevé dans le groupe témoin ( $p < 0,001$ ). De même le nombre de réactions intenses est significativement plus élevé pour les témoins ( $p < 0,001$ ).

En conclusion :

Il existe une nette hyporéactivité aux tests d'hypersensibilité retardée dans le groupe des S.N.I., se traduisant par un nombre de réponses positives nettement plus faible et par une diminution de l'intensité de la réaction.

Cette hyporéactivité est marquée pour la tuberculine, la candidine et la P.H.A., et existe aussi bien en poussée qu'en rémission du S.N. Elle témoigne de l'existence, chez les sujets ayant un S.N.I., d'un trouble de l'immunité cellulaire.

Nous devons cependant être prudents quant à nos conclusions sur cette hyporéactivité car la population témoin utilisée est une population adulte et nos S.N.I., sont des enfants qui peuvent ne pas avoir été sensibilisés auparavant par l'antigène utilisé (sauf en ce qui concerne la tuberculine pour les sujets vaccinés).

## II - LES LYMPHOCYTES T : ROSETTES A.E.T.

Les résultats en pourcentage de rosettes A.E.T. formées sont rapportés sur la figure 23, p. 178.

Nous avons séparé les dosages obtenus en poussées et en rémission, en comparant L.G.M. et H.S.F.

### A) En poussée.

#### 1) Dans les L.G.M. :

6 numérations des rosettes AET, seulement, ont pu être pratiquées en poussée :

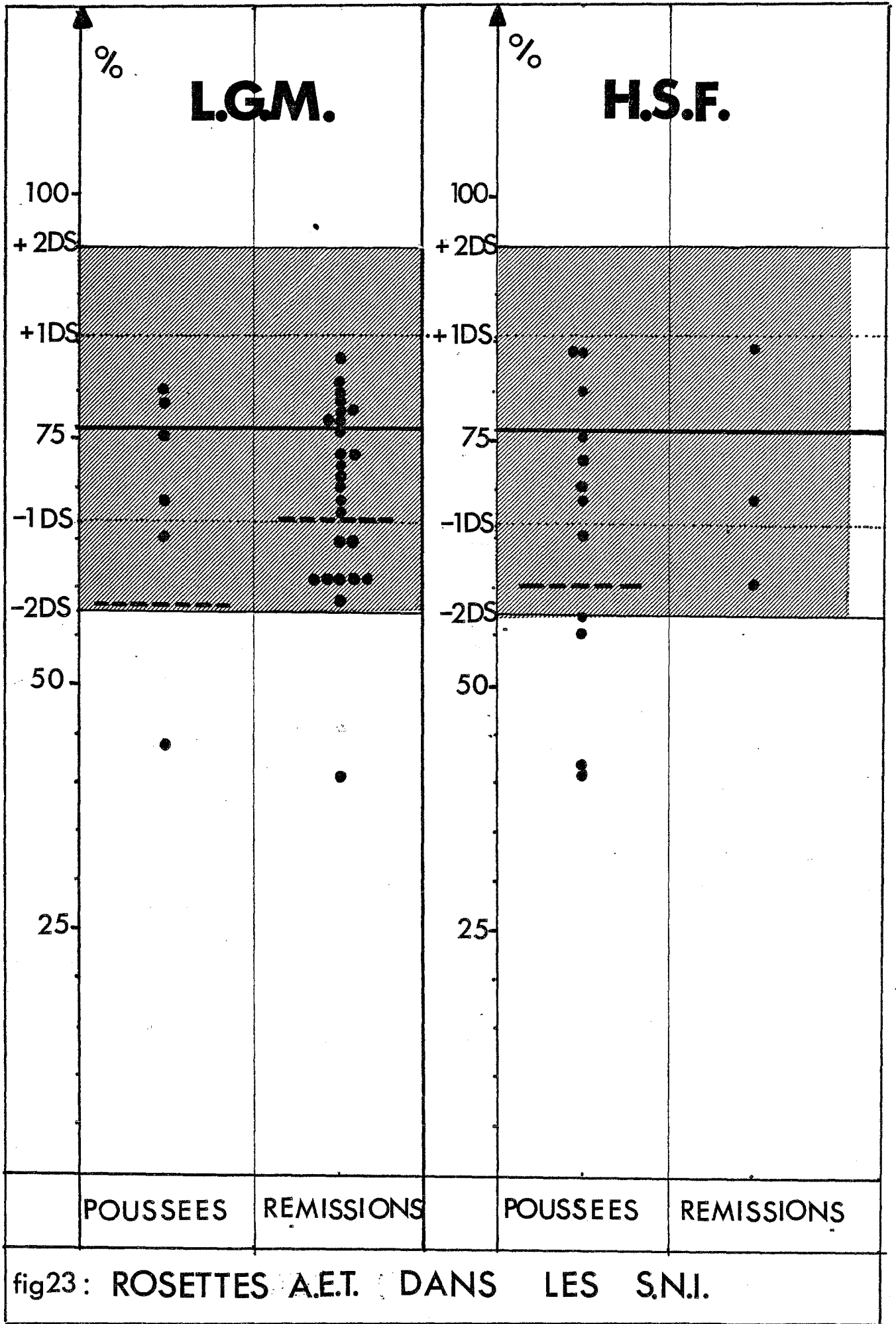
- 4 sont normales,
- 1 est inférieure à -1DS, mais reste nettement supérieure à -2DS,
- 1 numération est très abaissée (44 %) : elle concerne un malade pour qui 2 numérations ont pu être faites en poussée (lors de R<sub>2</sub> et R<sub>4</sub>). La première numération est normale chez lui.

Les résultats en poussée dans les L.G.M. sont dans l'ensemble normaux, mais nous avons trop peu de dosages pour conclure. La moyenne obtenue (57 %) est basse du fait du seul résultat très abaissé. La différence avec la normale (75,8 %) n'est d'ailleurs pas significative du fait du petit nombre de dosages.

#### 2) Dans les H.S.F. :

12 numérations des rosettes A.E.T. ont été pratiquées en poussée :

- 7 sont normales,
- 1 est inférieure à -1DS, mais reste nettement supérieure à -2DS,





- 4 sont inférieures à -2DS : 2 fois elles concernent un même malade chez qui donc les rosettes A.E.T. restent abaissées, en poussée. Pour les 2 autres, concernant 2 malades différents, les autres numérations faites en poussée sont normales. La moyenne obtenue est de 60 % : elle n'est pas significativement différente de la moyenne normale.

3) Si l'on regroupe L.G.M. et H.S.F. en poussée (18 dosages) :

La moyenne des dosages est abaissée à 62,8 %  $\pm$  10 %.

Cet abaissement devient significatif par rapport à la normale du fait du plus grand nombre de dosages ( $p \approx 0,02$ ).

En poussée donc, les lymphocytes T sont dans l'ensemble normaux en nombre, mais peuvent être abaissés nettement dans certains cas.

B) En rémission.

1) Dans les L.G.M. :

25 numérations des rosettes A.E.T. ont pu être pratiquées :

- la plupart sont dans les limites de la normale (16 dosages),
- certaines sont abaissées entre -1 et -2DS (8 dosages),
- 1 seule numération est très abaissée (40 %).

La moyenne des dosages est à 66,2 %  $\pm$  6,6 %, donc abaissée significativement par rapport à la normale ( $p \approx 0,01$ ).

2) Dans les H.S.F. :

3 numérations des rosettes A.E.T. seulement ont pu être obtenues :

- 2 sont dans les limites de la normale,
- 1 est diminuée entre -1 et -2DS.

3) Si l'on regroupe L.G.M. et H.S.F. en rémission (28 dosages):

La moyenne des dosages est à 66 %  $\pm$  6,1 %, donc abaissée significativement par rapport à la normale ( $p < 0,01$ ).

Donc, en rémission, les lymphocytes T sont dans l'ensemble normaux en nombre, mais peuvent être très abaissés dans certains cas, à des temps de rémission très variables (allant de 2 mois 1/2 à 12 ans et 8 mois pour le malade n° 23).

C) Il n'y a pas de différence significative.

- Entre Poussées et rémissions, pour chaque type de glomérulopathies,
- Entre L.G.M. et H.S.F.

Notons que les lymphocytes T ne sont jamais augmentés en nombre, au-delà de +1DS.

### III - LE TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE (T.T.L.)

Les résultats sont rapportés sur la figure 24 p.182. Nous avons distingué poussées (P) et rémissions(R), en regroupant L.G.M. et H.S.F. pour le calcul des moyennes (lignes pointillées).

Le tableau XXI p.184 donne les valeurs des moyennes obtenues pour chaque test, en poussée et en rémission (en c.p.m.) et la significativité de leur différence avec la moyenne normale.

#### A) En poussée.

- 1) La transformation lymphoblastique et la prolifération des lymphocytes du malade (L.M.) se font normalement, en l'absence du sérum du malade dans le milieu de culture que ce soit :
  - au bout de 3 jours de culture, sans stimulant, ou en présence de P.H.A.,
  - ou au bout de 6 jours de culture, sans stimulant, en présence de P.W.M., ou en présence de P.H.A.

Les moyennes obtenues (tableau XXI), ne sont pas significativement différentes de la normale.

Quelques valeurs s'écartent des limites de la normale, en plus ou en moins, mais sans discordance importante avec les valeurs obtenues simultanément chez les témoins.

Ainsi la capacité proliférative des lymphocytes est diminuée :

- 2 fois en présence de P.H.A., après 3 jours de culture : ces 2 cas sont des H.S.F. ;
- jamais en présence de P.W.M. ou de P.H.A. après 6 jours de culture, chez les malades en poussée.

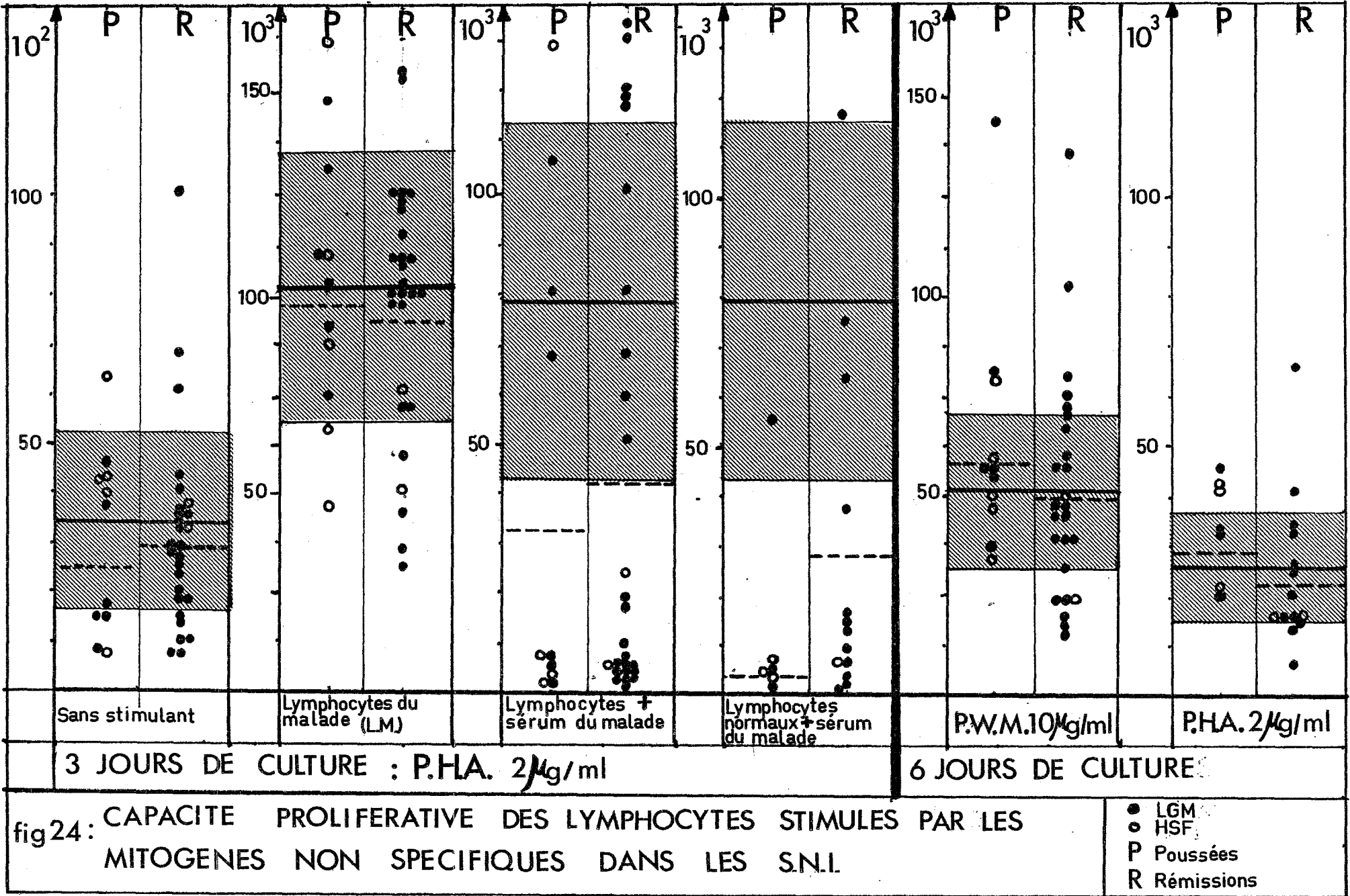


fig24: CAPACITE PROLIFERATIVE DES LYMPHOCYTES STIMULES PAR LES MITOGENES NON SPECIFIQUES DANS LES S.N.I.

2) Si l'on étudie la prolifération des lymphocytes, stimulés par la P.H.A., mais en présence du sérum du malade ; on note une inhibition de la capacité proliférative à la fois des lymphocytes du malade, et de lymphocytes normaux :

a) Sur 9 études faites (chez 4 L.G.M. et 4 H.S.F.), des lymphocytes du malade en présence de son sérum, on note une inhibition de la prolifération lymphocytaire 6 fois (66,6 %). La moyenne des valeurs obtenues est abaissée significativement par rapport à la normale ( $p < 0,05$ ).

b) Sur 5 études faites (2 L.G.M. et 3 H.S.F.), des lymphocytes normaux en présence du sérum du malade, on note les 5 fois une inhibition de la prolifération lymphocytaire (100 %). La moyenne des valeurs est significativement abaissée ( $p \ll 0,001$ ).

#### B) En rémission.

1) La transformation lymphoblastique et la prolifération des lymphocytes du malade (L.M.) se font normalement également, en l'absence du sérum du malade, dans le milieu de culture, que ce soit :

- au bout de 3 jours de culture sans stimulant ou en présence de PHA,
- au bout de 6 jours, sans stimulant, en présence de P.W.M., ou en présence de P.H.A.

Là encore les moyennes obtenues (tableau XXI), ne sont pas significativement différentes de la normale. On trouve cependant ici plus de valeurs anormalement basses, témoignant d'une diminution de la capacité proliférative des lymphocytes:

- 5 fois (4 L.G.M. et 1 H.S.F.), en présence de P.H.A. après 3 jours de culture,
- 6 fois (5 L.G.M. et 1 H.S.F.), en présence de P.W.M. après 6 jours de culture,

	TESTS	POUSSEES				REMISSIONS				
		Nombre de malades	Nombre de dosages	Moyenne ± S.D.●	Significativité par rapport à la normale	Nombre de malades	Nombre de dosages	Moyenne ± S.D.●	Significativité par rapport à la normale	
3 jours de culture	P.H.A. 2 µg/ml	Sans stimulant	9	10	2400 ± 1700	N.S.*	22	28	2900 ± 2000	N.S.*
		Lymphocytes du malade (L.M.)	9	10	97000 ± 51000	N.S.*	22	28	95000 ± 36000	N.S.*
		Lymphocytes et sérum du malade	8	9	32000 ± 50000	p < 0,05	22	27	43000 ± 51000	p << 0,001
		Lymphocytes normaux + sérum du malade	5	5	2900 ± 2000	p < 0,001	14	14	29000 ± 35000	p < 0,001
6 jours de culture	Sans stimulant	7	8	4200 ± 2500	N.S.*	19	21	4000 ± 1900	N.S.*	
	P.W.M. 10 µg/ml	9	10	58000 ± 36000	N.S.*	21	26	49300 ± 30000	N.S.*	
	P.H.A. 2 µg/ml	6	6	28000 ± 15600	N.S.*	15	15	22500 ± 16000	N.S.*	

TABLEAU XXI : - taux moyens (en c.p.m.) exprimant la capacité proliférative des lymphocytes stimulés par des mitogènes non spécifiques chez 30 S.N.I. (23 L.G.M. et 7 H.S.F.).

- significativité des résultats :

● S.D. : déviation standart      \*N.S. : non significatif

- 3 fois (3 L.G.M.) en présence de P.H.A. après 6 jours de culture.

Cependant les valeurs obtenues sont rarement discordantes de celles des témoins trouvées simultanément.

2) En présence du sérum du malade, on note ici encore, une inhibition nette de la prolifération, lymphocytaire, que ce soit les lymphocytes du malade ou ceux du témoin :

a) Sur 27 études faites (chez 20 L.G.M. et 2 H.S.F.), des lymphocytes du malade en présence de son sérum, on note une inhibition de leur prolifération 16 fois (59,2 %) avec une moyenne des valeurs abaissée de façon significative ( $p < 0,001$ ).

Les malades ayant un sérum inhibiteur sont à des temps de rémission de leur S.N. allant de 2 mois 1/2 à 12 ans et 8 mois (malade n° 23 L.G.M.).

b) Sur 14 études faites (chez 13 L.G.M. et 1 H.S.F.), des lymphocytes du témoin en présence du sérum du malade, on note une inhibition 9 fois (64 %) avec une moyenne abaissée de façon significative par rapport à la normale ( $p < 0,001$ ).

Les sujets ayant un sérum inhibiteur sont également à des temps de rémission variable allant de 4 mois à 12 ans et 8 mois.

c) L'inhibition est toujours retrouvée simultanément pour les lymphocytes témoins et pour ceux du malade, en présence du sérum du malade.

C) Conclusion.

Le sérum des S.N.I., qu'il s'agisse des L.G.M. ou des H.S.F., inhibe la prolifération à la fois des lymphocytes du malade et des lymphocytes normaux, stimulés par la P.H.A.

Cette inhibition est retrouvée tant en poussée, qu'en rémission.

En l'absence du sérum du malade, la prolifération lymphocytaire se fait normalement dans l'ensemble malgré quelques cas où elle est inhibée (surtout en rémission).



#### IV - ETUDE FONCTIONNELLE DES LEUCOCYTES

Les résultats sont rapportés sur la figure 25, p.188.

Les lignes pointillées représentent les moyennes des valeurs obtenues : nous avons regroupé L.G.M. et H.S.F. mais distingué poussées et rémissions :

##### A) Migration spontanée.

###### 1) En poussée :

L'étude de la migration spontanée des leucocytes a été faite chez 6 malades (3 L.G.M. et 3 H.S.F.) en poussée :

- elle est toujours diminuée en dessous de -2DS (550  $\mu$ m) sauf 1 fois où elle est entre -1DS et -2DS ;
- la moyenne est abaissée (370  $\mu$ m) très significativement par rapport à la normale ( $p < 0,01$ ) ;
- on ne note pas de différence entre L.G.M. et H.S.F., ni entre sujets traités et sujets non traités.

###### 2) En rémission :

La migration spontanée des leucocytes, étudiée chez 8 malades (7 L.G.M. et 1 H.S.F.) est ici aussi anormalement diminuée :

- toutes les valeurs obtenues sont inférieures à -2DS ;
- la moyenne (325  $\mu$ m) est significativement abaissée par rapport à la normale ( $p < 0,001$ ) ;
- on ne note pas de différence en fonction du temps de rémission qui va de 3 mois à 6 ans et 3 mois. Un seul malade recevait un traitement corticoïde au moment du test.

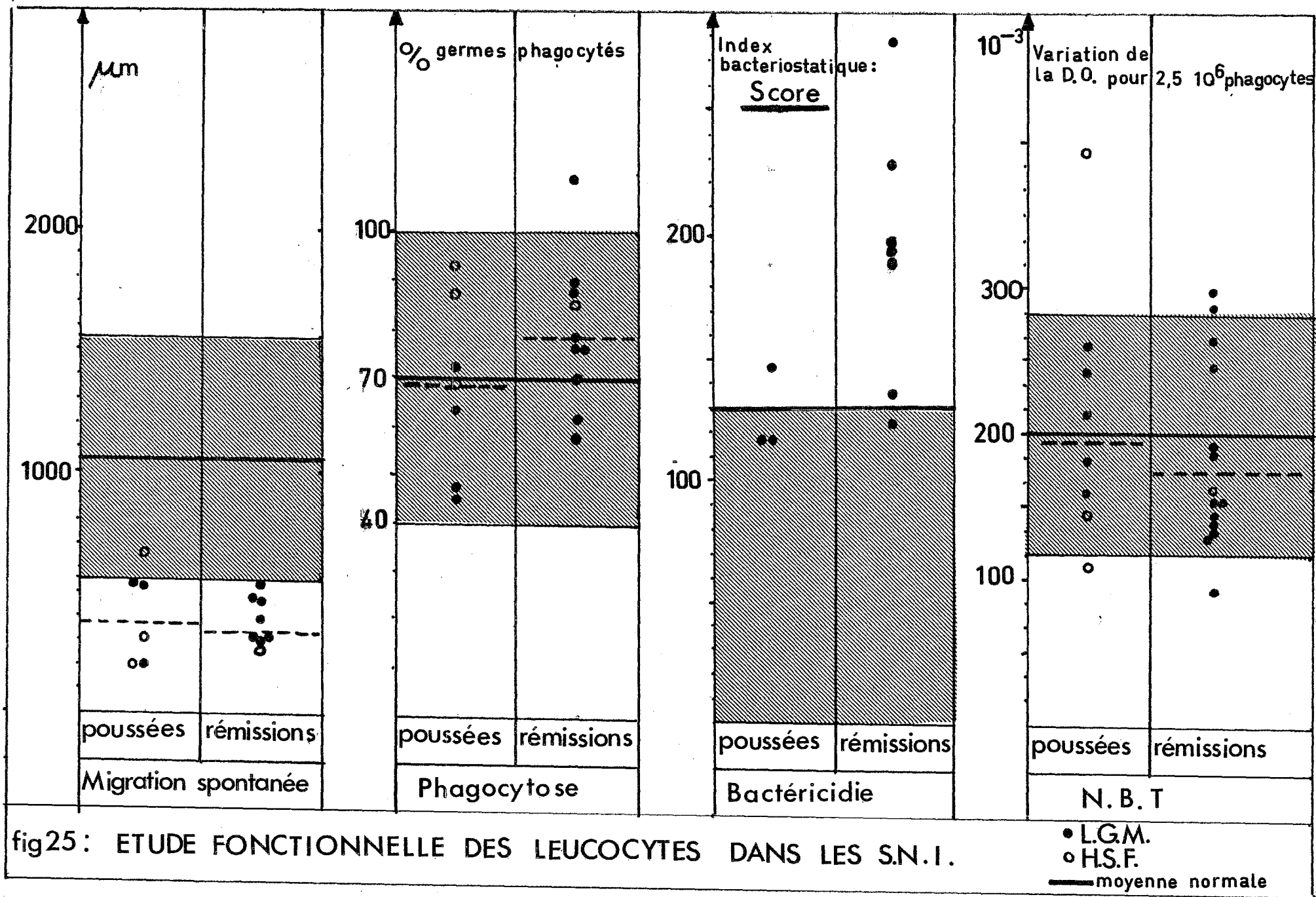


fig25: ETUDE FONCTIONNELLE DES LEUCOCYTES DANS LES S.N.I.

### 3) Conclusion :

Dans les 2 types de glomérulopathies, en poussée comme en rémission, la migration spontanée des leucocytes est anormalement diminuée chez tous les malades étudiés (10 L.G.M. et 4 H.S.F.).

Le traitement corticoïde ne modifie pas la migration des leucocytes puisque l'on ne note pas de différence entre sujets traités ou non.

### B) La phagocytose.

#### 1) En poussée :

L'étude de la phagocytose a été faite chez 7 malades (4 L.G.M. et 3 H.S.F.) en poussée :

- toutes les valeurs obtenues sont dans les limites de la normale ;
- la moyenne est normale (67,7 %) et la différence avec la moyenne normale (70 %) n'est pas significative ;
- les valeurs obtenues chez les L.G.M. sont plus basses que celles des H.S.F.

#### 2) En rémission :

L'étude de la phagocytose a été faite chez 10 malades (9 L.G.M. et 1 H.S.F.) à des temps allant de 20 mois à 6 ans et 3 mois de rémission:

- toutes les valeurs sont dans les limites de la normale sauf 1 fois où la phagocytose est augmentée à 112 % ;
- la moyenne est normale (78,6 %) ;
- on note moins de valeurs inférieures à 70 % qu'en poussée ;

- il ne semble pas y avoir de différence en fonction de la durée de la rémission, mais nous n'avons pas pu étudier la phagocytose chez des sujets à moins de 20 mois de rémission.

### 3) Conclusion :

Les S.N.I. sont capables de phagocyter les germes de façon satisfaisante qu'il s'agisse des L.G.M. ou des H.S.F.

Cependant, la phagocytose semble moins bonne lors des poussées qu'en rémission.

### C) La bactéricidie.

#### 1) En poussée :

Elle n'a pu être étudiée que chez 3 malades (3 L.G.M.) en poussée, soit pour des raisons pratiques, soit du fait de l'absence de germes extracellulaires ou de marquage.

Elle est normale ( $< 130$ ) dans 2 cas et un peu augmentée dans le 3e cas (146).

#### 2) En rémission :

La bactéricidie a été étudiée chez 7 malades (7 L.G.M.) en rémission.

Elle n'est normale qu'une seule fois.

Dans tous les autres cas, le score obtenu est supérieur à 130 (moyenne = 220), les scores obtenus étant supérieurs à 180, donc franchement anormaux, chez 5 malades qui sont en rémission sans traitement depuis 21 mois minimum à 6 ans maximum.

### 3) Conclusion :

Les S.N.I. semblent donc avoir des leucocytes incapables de digérer les bactéries du moins en ce qui concerne les malades en rémission.

Notre étude est cependant insuffisante en nombre notamment en poussée.

### D) Le test au N.B.T.

#### 1) En poussée :

Le test au N.B.T. a été pratiqué chez 8 malades (5 L.G.M. et 3 H.S.F.) en poussée.

Il est normal dans tous les cas sauf :

- 1 fois où il est abaissé en dessous de -2DS, chez une malade en protéinurie permanente ;
- 1 fois où il est très augmenté : la malade concernée présentait une infection patente au moment du test.

La moyenne (0,193) n'est pas significativement différente de la normale.

#### 2) En rémission :

Le test au N.B.T. a été pratiqué chez 14 malades (13 L.G.M. et 1 H.S.F.), en rémission.

Il est ici encore normal chez tous les malades sauf :

- 1 fois où il est abaissé en dessous de -2DS : il s'agit d'un malade chez qui la phagocytose était élevée (> +2DS) simultanément ;
- 2 fois il est au-delà de +2DS, sans que les 2 malades

concernés ne présentent d'infection patente au moment du test.

La moyenne (0,168) est plus basse qu'en poussée mais la différence avec la normale n'est pas significative.

3) Conclusion :

Le test au N.B.T. est normal dans les S.N.I. en poussée comme en rémission.

## C H A P I T R E III

---

### DISCUSSION

#### I - ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE MEDIATION CELLULAIRE

Le rôle joué par le système immunitaire dans la pathogénie du S.N. à L.G.M. n'est pas encore clair mais il existe des arguments indirects évidents en faveur d'une anomalie de l'immunité à médiation cellulaire.

La cause de l'augmentation de la perméabilité glomérulaire est inconnue mais HOYER et Coll. (107) sur la base de la récurrence du S.N.I., résistant au traitement, après transplantation rénale, spéculent que des facteurs circulants puissent attaquer les membranes glomérulaires. C'est sur cette base que SHALHOUB (230) émet l'hypothèse suivante : le syndrome néphrotique idiopathique à L.G.M. est un désordre systémique de l'immunité à médiation cellulaire, dans lequel la domination épisodique ou soutenue du système immunitaire par un clone de cellules T résulte en la production d'une lymphokine circulante toxique pour la membrane basale glomérulaire (M.B.G.). Cette lymphokine, nommée toxine pour la membrane basale (T.M.B.) augmenterait la perméabilité de la membrane basale glomérulaire, à la protéine culminante dans le S.N.

Cette séquence pathogénique est supportée par quatre observations cliniques bien établies (230) :

1) La rémission de la néphrose lipoïdique induite par la rougeole :

Du fait que des rémissions associées à la rougeole soient si spectaculaires, l'infection a été induite délibérément dans les cas difficiles (117).

Une explication de ce phénomène est que la rougeole peut entraîner une production accrue d'un stéroïde anti-inflammatoire, médiateur de cette réponse (252).

Cependant une autre explication est suggérée par les effets de ce virus sur le système immunitaire (42). Bien qu'une infection résulte habituellement en la formation d'immunoglobulines, ceci n'est pas nécessaire pour une immunité suffisante puisque des malades ayant une agammaglobulinémie congénitale, peuvent faire une rougeole normale. Une évolution mortelle n'est observée que chez des sujets ayant des anomalies thymiques ou une dépression de l'immunité à médiation cellulaire.

Le virus morbilleux a des effets profonds sur l'immunité à médiation cellulaire. Il est reconnu depuis longtemps que la rougeole peut éteindre transitoirement l'hypersensibilité cutanée à la tuberculine.

Dans une étude de malades ayant la rougeole et qui sont morts d'autres causes, des modifications thymiques sévères ont été notées, c'est-à-dire, aggrégation des thymocytes, destruction des thymocytes et perte totale du cortex thymique (278). De plus, la transformation lymphocytaire induite par la tuberculine peut être supprimée par le virus morbilleux (241) même après qu'il ait été autoclavé (292) suggérant qu'à la très grande rigueur il réagit avec des récepteurs de la surface des cellules T qui peuvent entraîner une immunodépression.



Cependant, cette dépression de l'immunité cellulaire est incomplète puisque les cellules T produisent en même temps, une immunité à vie contre le virus.

Plutôt que de stimuler la réplication cellulaire, la rougeole peut induire de quoi synthétiser une protéine, nécessaire pour augmenter la réponse interféron. Si elle le fait au niveau d'une étape précoce de la synthèse protéique, commune aux autres lymphokines, les cellules T peuvent temporairement suspendre d'autres activités immunologiques et il peut en résulter un état d'apparente immunodépression. Ainsi le clone postulé de cellule T serait impliqué dans la réaction contre le virus morbilleux en faisant partie d'une interaction élargie virus-cellule T.

La synthèse préexistante de protéine serait dirigée alors vers la production d'interféron, induite par la rougeole, résultant en une synthèse moindre de T.M.B. et donc en la rémission du S.N.

Il n'y a pas de raison de croire que les membranes basales capillaires de tout le corps ne soient pas atteintes par la T.M.B. de la même façon. Cependant la M.B.G. serait atteinte plus sévèrement car le flux rénal beaucoup plus important, devrait en augmenter le taux dans les reins.

De plus, la pression de filtration élevée du glomérule, unique anatomiquement, devrait exposer à des augmentations plus importantes de la perméabilité de la M.B.G. que dans les autres capillaires.

La quantité de protéine des ascites et des oedèmes, devrait dépendre aussi de la quantité de T.M.B. et des forces de Starling à travers les capillaires. Ainsi, la quantité de protéine de ces liquides serait variable et n'aurait plus besoin d'être plus importante que celle des transudats. Une autre séquence est possible, concernant les cellules

mésangiales du glomérule, qui peuvent faire partie du système mononucléaires-phagocytes. Ces cellules peuvent répondre à la lymphokine supposée par la sécrétion de facteurs qui augmente la perméabilité locale de la M.B.G. Certaines des lésions minimales rencontrées dans la "néphrose lipoïdique", comprennent une prolifération des cellules mésangiales, une augmentation de la matrice mésangiale et des modifications ultra-structurales compatibles avec une activité cellulaire mésangiale accrue (52).

Bien que les résultats puissent refléter des réactions non spécifiques à une lésion locale, cette alternative devrait être considérée, aux vues des nombreuses lymphokines dont les cibles sont des cellules mononucléaires.

## 2) La susceptibilité au pneumocoque et aux autres infections bactériennes :

Au contraire de la rougeole, les infections bactériennes, dans la néphrose lipoïdique, étaient léthales avant les antibiotiques. Les sujets néphrotiques sont extraordinairement susceptibles à la péritonite pneumococcique qui était alors souvent mortelle.

Une explication en était l'hypogammaglobulinémie associée qui était attribuée à un hypercatabolisme et à une fuite urinaire.

Ces conclusions, cependant, étaient basées sur un fait qui pourrait être interprété différemment. De plus le type hautement sélectif de la protéinurie entraîne rarement une fuite excessive d'IgG, nous l'avons vu, et cette explication ne peut suffir.

Une autre explication peut être offerte actuellement pour l'hypogammaglobulinémie et la susceptibilité aux infections à pneumocoque : les cellules B ont besoin de la coopération des cellules T pour la synthèse de nombreux

anticorps.

De plus, l'existence de cellules T suppressives ayant l'effet inverse, a été montrée par des expériences sur des immunisations au polysaccharide pneumococcique type III (III S.S.S.) (12, 18).

La réponse anticorps au III S.S.S. peut être augmentée par un traitement avec une globuline antithymocyte, suggérant la présence de cellules T qui suppriment la synthèse d'immunoglobuline par les cellules B.

Ainsi, des déséquilibres entre cellules T facilitatrices et suppressives, s'ils persistent sur de longues périodes, pourraient contribuer à l'hypogammaglobulinémie. Si l'homme possède aussi des cellules T suppressives contre la synthèse d'anticorps, III S.S.S., la domination par un tel clone pourrait résulter en la formation d'anticorps inadéquats contre la capsule pneumococcique, produisant une opsonisation défectueuse, une phagocytose anormale, et une susceptibilité exagérée à l'infection pneumococcique.

Il y a une prépondérance des sujets mâles dans la néphrose lipoidique (nous l'avons retrouvée dans les S.N.I. à L.G.M.), ce qui est progressivement perdu aux alentours de la puberté (105). Cela suggère un certain degré de liaison au sexe et est une réminiscence de certaines des maladies primaires immunodéficientes. Des études génétiques sur la souris ont montré que la synthèse d'anticorps par les cellules B, modulées par les cellules T, contre le III S.S.S., peut être affectée par des gènes liés à l'X aussi bien que des gènes autosomiques.

En conséquence, des degrés variables de l'expression des gènes qui gouvernent la fonction des cellules T pourrait résulter en un déséquilibre immunologique qui penche périodiquement en faveur des supresseurs. L'importance des facteurs génétiques est soutenue également par la survenue

possible d'une néphrose lipoidique familiale et sa survenue chez des jumeaux identiques.

De toutes façons, un disfonctionnement d'un clone de cellules T, n'atteindrait pas seulement la M.B.G. mais pourrait induire un déficit immunitaire.

### 3) Rémission induite par les corticoïdes et le cyclophosphamide:

Les effets des corticoïdes sur le système immunitaire sont complexes (10) :

L'action préférentielle des corticoïdes sur les cellules B ou T n'est pas encore certaine : cependant chez l'homme, qui est relativement résistant aux stéroïdes, leur effet semble prédominer sur les mécanismes à médiation T, plus que B cellulaire. Ainsi, comme la rougeole, les corticoïdes peuvent abolir les réactions cutanées à la tuberculine et chez l'enfant ils peuvent réduire le thymus de façon réversible (45 ).

Chez l'adulte, ils déplètent les cellules T périphériques plus que les cellules B (289). De plus ils induisent une monocytopénie très importante et l'inhibition de nombreuses fonctions des macrophages et des polynucléaires (10 ).

Enfin, ils provoquent une redistribution des lymphocytes hors de la circulation, d'où une accumulation dans certains sites, comme la moëlle. Ainsi, les lymphocytes humains étant relativement résistants à la cytolysse par les stéroïdes, la lymphopénie pourrait être le résultat d'une séquestration dans la moëlle osseuse.

Cependant, les lymphocytes du nourrisson et du jeune enfant peuvent être sensibles aux stéroïdes et jusqu'à des études valables à ces âges, la lympholyse ne peut être exclue. Enfin, les stéroïdes bloquent aussi les effets de certaines

lymphokines sur les macrophages, exerçant ainsi un effet majeur sur la voie efférente de l'immunité à médiation cellulaire. Que les stéroïdes induisent une cytolysse des cellules T, réduisent la synthèse de lymphokine ou isolent les cellules cibles des lymphokines, l'effet final sera une diminution de la réponse immune. Ainsi les rémissions dans les S.N.I., par les stéroïdes, pourraient s'expliquer par une diminution de T.M.B. et/ou un antagonisme des effets sur la M.B.G. ou la cellule mésangiale.

En contraste, le cyclophosphamide, agent alkylant a une action réelle sur l'immunité à médiation cellulaire. A fortes doses il altère plus les cellules B que les cellules T mais à plus faibles doses, dans les traitements chroniques, les cellules T sont aussi ou même plus sensibles que les cellules B (10).

Ainsi le cyclophosphamide produit une dépression de l'hypersensibilité cutanée, une lymphopénie périphérique, une déplétion lymphocytaire des zones thymodépendantes des ganglions et une réduction des macrophages péritonéaux en réponse à un stimulus standard (285).

A la différence des thiopurines, les agents alkylant semblent exercer leur action immunosuppressive par la destruction des cellules prolifératives.

L'azathioprine (6 mercaptopurine (R)) a été également essayée dans le S.N.I. mais elle est inefficace à réduire les rechutes.

Bien que l'action préférentielle de l'azathioprine se fasse sur les cellules T, aux doses thérapeutiques habituelles, cette action est rapidement réversible, les cellules T étant plus inactivées qu'éliminées. Ceci explique que le profil des marqueurs des cellules B et T ne soit en général pas modifié chez les sujets traités par l'azathioprine.

Le fait donc que des rémissions prolongées du S.N. peuvent être induites par le cyclophosphamide et non par l'azathioprine, alors que les deux drogues agissent à doses thérapeutiques sur les cellules T préférentiellement, pourrait s'expliquer par l'action spécifique du cyclophosphamide sur la destruction ou la décimation prolongée d'un clone de cellules T pathogénique et non seulement sur leur prolifération.

Reste la question de savoir si les H.S.F., réfractaires au traitement, diffèrent fondamentalement des S.N. à L.G.M. sensibles au traitement, ou s'il s'agit simplement d'une forme avancée de la même maladie (131,99).

RICH a attiré en premier l'attention sur la vulnérabilité unique des glomérules juxta-médullaires aux lésions de H.S.F.

Cette susceptibilité préférentielle des glomérules juxta-médullaires, est en accord avec l'existence d'une toxine circulante contre la M.B.G. et peut être expliquée par le type de la circulation intrarénale.

L'hypovolémie entraîne une vasoconstriction sympathique qui a une prédilection pour la vascularisation rénale. Les vaisseaux corticaux sont très sensibles et l'ischémie corticale, avec un flux juxta-médullaire maintenu ou même accru, est la réponse habituelle. Ainsi, chez un sujet ayant un S.N. sévère, l'hypovolémie hypoalbuminique, pourrait entraîner une ischémie corticale préférentielle qui pourrait offrir une protection initiale du cortex contre la toxine sans épargner les glomérules juxta-médullaires. Avec le temps cette séquence pourrait léser irréversiblement les glomérules juxta-médullaires, résultant éventuellement en une glomérulosclérose oblitérante. En conséquence, le flux sanguin rénal serait détourné de façon centrifuge au détriment des couches successives des glomérules et le cortex

superficiel serait touché le dernier.

4) Le syndrome néphrotique de la maladie de Hodgkin :

Les rapports sur les S.N. dans la maladie de Hodgkin, ont montré une prédominance morphologique des L.G.M. (201,92,233,175,214,129,38) suggérant là encore une relation entre S.N.I. à L.G.M. et immunité à médiation cellulaire (170).

L'anergie dans le Hodgkin ne nécessite pas l'immunoincompétence des lymphocytes intrinsèques, puisque des facteurs sont découverts dans le plasma de sujets non traités qui peuvent modifier les réactions à médiation cellulaire. Ils incluent des inhibiteurs de la transformation des lymphocytes (233,290), des inactivateurs du chimiotactisme, un facteur d'inhibition de migration et un facteur d'activation des ostéoclastes.

En conséquence, une anergie pourrait refléter une activation T cellulaire avec synthèse excessive ou anormale de lymphokine.

Le syndrome néphrotique de la maladie de Hodgkin peut être dû à une lymphokine circulante toxique pour la M.B.G.

Les similarités suivantes entre Hodgkin et S.N.I. à L.G.M. sont d'un intérêt important : prépondérance mâle; réponse aux mêmes types de drogues ; rémissions thérapeutiques prolongées ; lésions minimales ; rémissions par la rougeole. Ils peuvent représenter des expressions différentes de désordres liés à un hyperfonctionnement des cellules T, Le fait que le S.N.I. à rechutes n'est pas compliqué de lymphome, n'est pas en conflit avec cette idée, puisque les lymphokines peuvent être produites indépendamment de la multiplication substantielle des lymphocytes.

Peut-être que le clone du S.N.I., appartient à un sous-type de cellules T qui répondent par la production d'une lymphokine sans prolifération cellulaire, alors que le Hodgkin répond par les deux.

De la même façon que pour les L.G.M., une relation peut être faite entre S.N. à H.S.F. et atteinte cancéreuse: BRODOVSKY (38) a trouvé chez un sujet ayant une leucémie lymphoïde chronique avec syndrome néphrotique, des lésions de H.S.F. à l'étude histologique des reins. Il observe simultanément une régression du processus néoplasique et du syndrome néphrotique après traitement par chlorambucile Ceci suggère qu'une même anomalie immunologique puisse être responsable de la leucémie et du S.N.



II - ETUDES DE L'IMMUNITE CELLULAIRE DANS LES S.N.I. :  
REVUE DE LA LITTERATURE

A) Réactions cutanées d'hypersensibilité retardée.

- JACOB (116) a étudié les réactions cutanées d'H.S.R., induites par le Dinitrofluorobenzène (D.N.F.B.) et la candidine chez 36 S.N. âgés de 10 mois à 14 ans et 6 mois, au moment des premiers tests :

- Les sujets ayant un S.N., ont un test au D.N.F.B. plus souvent négatif que les sujets témoins, la différence étant significative ( $p < 0,001$ ) : ceci a été observé en poussée aussi bien qu'en rémission.

Un test au D.N.F.B. négatif accompagne plus volontiers une évolution défavorable.

Le pourcentage de réponses négatives est plus grand sous traitement surtout par l'action du traitement sur la phase d'induction de l'H.S.R. : les corticoïdes et les moutardes azotées ont en effet une action inhibitrice sur l'induction de l'H.S.R. et agissent avant l'introduction de l'antigène en diminuant le pool des lymphocytes susceptibles d'être activés.

Ils agissent de façon différente sur les réactions cutanées révélatrices de l'allergie retardée : les corticoïdes entraînent, par leur action anti-inflammatoire, une diminution de l'infiltration lymphomonocytaire. Les moutardes azotées interviennent sur la phase de multiplication cellulaire et ne font que diminuer son intensité (184,207).

- Pour les autres tests pratiqués par cet auteur (116), dans les S.N., le taux de positivité est difficilement comparable aux taux observés chez les sujets témoins.

En effet de nombreux facteurs peuvent influencer sur le pourcentage retenu de réponses positives : l'âge des sujets témoins, la dose de l'antigène injectée par voie intradermique, la nature et la provenance de l'antigène,

le mode de lecture et sa chronologie interviennent.

Or les protocoles d'expérimentation des différents auteurs sont hétérogènes. Pour la candidine, différents auteurs (231,48 ,116) ont établi les pourcentages de positivité chez des enfants témoins.

Pour SHANNON et JOHNSON (231) le pourcentage de positivité est de 89 % chez les témoins âgés de 1 à 5 ans et de 83 % chez les témoins âgés de 5 à 15 ans. Ces pourcentages sont proches de ceux des sujets que nous avons utilisés comme témoins (272). Or notre étude montre une nette hyporéactivité à la candidine puisque nous ne trouvons que 15,4 % de positivité et les tests négatifs sont notés autant en poussée (10 cas) qu'en rémission (12 cas) traitée ou non.

- BONFORTE (35 ) qui a utilisé la P.H.A. en la comparant à la candidine (1/100) et à la varidase, montre que le test à la P.H.A. est le meilleur test pour juger de la capacité individuelle à élaborer une réponse immune à médiation cellulaire in vivo, notamment chez les nourrissons et enfants ayant une exposition limitée à d'autres agents des tests cutanés. Il trouve en effet une réponse positive chez les 10 prématurés étudiés, alors qu'aucun ne répond à la candidine et à la varidase.

Dans la maladie de Hodgkin, tous les tests à la P.H.A. sont positifs en rémission et négatifs en phase terminale.

Notre étude a montré une négativité des tests à la P.H.A. dans 100 % des cas (en poussée comme en rémission).

B) Les lymphocytes T du sang périphérique.

1) KERPEN, 1979 (128) :

A étudié la population des lymphocytes T chez 16 S.N. à L.G.M. (6 en poussée et 10 en rémission) par la technique des rosettes E. Il trouve des rosettes E normales, en pourcentage et en nombre absolu.

Nous avons vu que cet auteur trouvait, par contre, une augmentation des rosettes E.A.C., suggérant une augmentation des cellules portant à la fois les marqueurs T et B et une réduction de la population nulle. Nous n'avons pas confirmé ces faits.

2) KUCHARSKA, 1979 (133) :

A étudié la population des lymphocytes T chez 15 S.N.I. à L.G.M. (8 corticosensibles et 7 rechuteurs fréquents) par la technique des rosettes E. Il trouve un pourcentage de rosettes E abaissé significativement par rapport à la normale, cette diminution étant plus marquée chez les sujets répondant mal au traitement.

C) Le test de transformation lymphoblastique (T.T.L.).

1) MOORTHY, 1976 (176) :

A montré que le plasma des sujets ayant un S.N. à L.G.M. inhibe la réponse blastogénique de leurs lymphocytes stimulés par la P.H.A., et celle des lymphocytes allogéniques en culture mixte de lymphocytes. Cet effet n'est pas obtenu chez les sujets ayant un S.N. d'autre origine.

En rémission, le plasma n'inhibe plus la réponse des lymphocytes à la P.H.A.

Le traitement n'influence pas cet effet inhibiteur mais la perte de l'inhibition peut être observée à des temps de rémission très courts (10 jours).

2) SHULTE-WISSERMANN, 1977 (225) :

A étudié le T.T.L., en présence de P.H.A. (4  $\mu$ l) après 3 jours de cultures, chez 32 S.N. en poussée, en rémission et pendant 8 semaines après la phase aiguë (rémission incomplète). Les lymphocytes étaient incubés dans du sérum de lapin :

- en poussée, la transformation lymphoblastique est diminuée, que ce soit sans stimulant ou en présence de P.H.A. ;
- en rémission incomplète : la réponse augmente dans les deux cas, malgré le traitement, mais la réponse reste significativement diminuée par rapport aux témoins ;
- en rémission complète : la réponse se normalise que ce soit sans stimulant ou avec P.H.A.

Une stimulation plus importante est obtenue par cet auteur, lorsque les cellules d'un sujet normal sont cultivées dans le sérum autologue alors que la réponse obtenue lorsque les lymphocytes du malade sont cultivés en présence du sérum autologue est inhibée de façon plus importante encore, en poussée. La réponse n'est pas modifiée par la chaleur.

3) KUCHARSKA, 1979 (133) :

Montre une diminution de la prolifération lymphocytaire en présence de P.H.A., lors des poussées, surtout dans le groupe de S.N. rechutant fréquemment et réagissant mal au traitement.

4) IITAKA (108) :

A étudié la réponse blastogénique des lymphocytes chez 25 S.N.I. (14 corticosensibles, 6 avec prolifération mésangiale et 5 H.S.F.) : il note une inhibition souvent très nette de la réponse des lymphocytes à la Concanavoline A (Con A) et à la P.H.A. ; lorsque les lymphocytes, soit des témoins, soit des S.N.I., sont cultivés en présence du sérum des S.N.I., la réponse à ces mitogènes est significativement réduite. Contrairement à MOORTHY (176), il montre que le sérum des sujets ayant une hypoalbuminémie d'autre origine, inhibe également la réponse à la Con A et à la P.H.A.

L'auteur démontre que l'inhibition n'est pas due à une lymphocytotoxine, ni à l'absence d'un facteur essentiel pour la réponse. L'hypoalbuminémie ou un taux bas de tout autre constituant sérique ne sont apparemment pas responsables de l'inhibition.

De plus, il n'y a pas, pour IITAKA, de corrélation entre le taux d'albumine sérique et la réponse blastogénique.

Par différentes expériences, il montre que le ou les inhibiteur(s) présent(s) dans le sérum des S.N.I., est ou sont apparemment lié(s) aux lymphocytes ou peut-être aussi à la P.H.A. La multiplication par 3 de la concentration des lymphocytes normalise l'incorporation de thymidine pour  $10^6$  cellules, en présence du sérum inhibiteur des S.N.I. Ceci suggère que la quantité de la substance inhibitrice par cellules plus que sa concentration dans le milieu doit être évaluée, montrant à l'évidence la liaison aux cellules.

L'auteur montre également que la réponse blastogénique dépend également de la concentration de P.H.A. qui doit être suffisante pour stimuler les lymphocytes en présence de la substance inhibitrice.

D'autre part, il montre qu'il existe un facteur dans le sérum normal qui semble prévenir l'effet inhibiteur du sérum des S.N.I. : la substance inhibitrice apparait avoir une plus grande affinité pour le lymphocyte que la substance du sérum normal. Ceci peut expliquer la réponse normale des lymphocytes des S.N.I. à la Con A et à la P.H.A. alors qu'un inhibiteur est démontré dans leur sérum simultanément. Il est possible que le facteur sérique normal soit attaché à des récepteurs "in vivo" mais est détaché par le lavage qui isole les cellules. Ainsi "in vitro", celles-ci deviennent vulnérables à l'action de l'inhibiteur et la fonction "in vivo" des lymphocytes de ces sujets, ne serait pas nécessairement anormale malgré l'inhibiteur circulant.

Nous avons essayé de montrer l'action spécifique du facteur inhibiteur, existant chez nombreux de nos S.N.I., et surtout son effet au niveau de la surface des lymphocytes, par différentes expériences\* utilisant l'un des sérums inhibiteurs :

- si la P.H.A. est préincubée avec les lymphocytes, l'inhibition a lieu : l'inhibition semble donc se passer au niveau de la surface des lymphocytes et non en compétition avec la P.H.A.
- si l'on stimule les lymphocytes témoins avec de la P.P.D. (stimulation spécifique par la tuberculine), la réponse blastogénique est importante ; si l'on ajoute le sérum inhibiteur, la réponse est inhibée : ainsi le facteur sérique inhibiteur supposé agirait de façon spécifique.
- d'autre part, si le facteur inhibiteur entre en compétition avec les lectines de la membrane lymphocytaire, son action serait non spécifique. Or une simple incubation de deux heures avec le sérum inhibiteur puis introduction de P.H.A. suffit à entraîner une inhibition.

---

\* Dr J.C. BENZA, C.T.S. Sce Prof. MAGNIN, La Tronche, 38700.

Cette étude est cependant encore insuffisante pour conclure définitivement sur le mode d'action exact de ce facteur inhibiteur.

5) TOMIZAWA et Coll., 1979 (262) :

Ont montré dans une étude récente que le plasma de sujets ayant un S.N. à L.G.M. (16 cas), en poussée, supprime l'incorporation de la Thymidine tritiée ( $^3\text{H-TdR}$ ) par les lymphocytes autologues et homologues stimulés par la P.H.A., et inhibe la formation des rosettes E, tandis que le plasma de sujets en rémission n'entraîne pas d'inhibition.

La diminution de la réponse mitogénique des lymphocytes des sujets en poussée est réduite de façon significative quand le plasma des malades est remplacé par celui des S.N. à L.G.M. en rémission ou par celui des sujets normaux et du sérum de boeuf foetal.

Dans une étude préliminaire, les auteurs ont montré que les facteurs inhibiteurs étaient stables à 56°C, inabsorbables sur poudre de charbon et retenus en fractions perméable et imperméable de sac de collodion.

D) Etude fonctionnelle des leucocytes.

Seule l'étude de la migration leucocytaire a été étudiée par différents auteurs dans les S.N.I. :

1) MAHIEU, 1972 (158) :

A fait une étude des anticorps circulants anti-membrane basale glomérulaire (M.B.G.) et antimembrane basale tubulaire (M.B.T.) en corrélation avec la migration leucocytaire chez 21 L.G.M. et 36 H.S.F. :

- les 21 L.G.M. n'ont pas d'anticorps circulants anti M.B.G., ni anti M.B.T., et la migration leucocytaire en présence des antigènes extraits de la M.B.G. et de la M.B.T. chez 8 d'entre eux est normale.
- sur les 36 H.S.F., 4 ont des anticorps anti M.B.G. et 4 des anticorps anti M.B.T.

Il y a inhibition de la migration leucocytaire chez 2 H.S.F. avec les 2 types d'antigènes (M.B.G. et M.B.T.) et chez 2 H.S.F. avec l'antigène M.B.G. seul.

2) MALLICK, 1972 (162) :

A étudié la migration leucocytaire (test d'inhibition de migration) en présence d'un antigène anti M.B.G. et de sérum de boeuf d'une part, et en présence de sérum de boeuf seul, chez 27 S.N. dont 8 L.G.M. et 4 H.S.F. Il trouve une inhibition des leucocytes chez les 8 cas de L.G.M. et 2 des H.S.F. Le traitement corticoïde ou immunosuppresseur (cyclophosphamide) antérieur ne prévient pas l'inhibition de migration chez les L.G.M. Chez 1 cas de H.S.F. ayant reçu du cyclophosphamide il n'est pas noté d'inhibition de migration.

3) EYRES, 1976 (73) :

A montré une inhibition de la migration des leucocytes en présence d'antigènes rénaux, chez 21 S.N. à L.G.M. sur 29 étudiés (pendant 2 ans d'évolution). Chez ces malades il existe un facteur apparemment spécifique dans le plasma, trouvé dans la fraction 7S en séparation sur Séphadex G200, et qui prévient l'inhibition de la migration leucocytaire. Ce facteur bloquant est présent aussi bien en rechute qu'en rémission. Pendant la corticothérapie, chez 7 enfants rechutant, l'inhibition de migration est abolie temporairement. Chez un sujet traité par cyclophosphamide, elle est abolie en permanence.



E) Lymphocytotoxicité et lymphokines.

1) OOI, 1974 (190) :

A étudié la lymphocytotoxicité des lymphocytes de 8 S.N. à L.G.M. et de 10 glomérulonéphrites prolifératives diffuses (G.N.P.P.).

5 sur 8 des L.G.M. et 6 sur 10 des G.N.P.D. ont une lymphocytotoxicité positive (à 15°C) alors qu'elle n'est pas détectée dans les atteintes rénales non immunologiques étudiées parallèlement.

2) EYRES, 1976 ( 72) :

A étudié chez 27 S.N. (12 L.G.M. et 12 G.N. focales ou diffuses), la lymphocytotoxicité de leurs lymphocytes contre les cellules épithéliales de reins néonataux : il note une plus grande lymphocytotoxicité chez les S.N. à L.G.M.

3) TROMPETER, 1978 (265) :

N'a pu mettre en évidence le facteur de perméabilité vasculaire (F.P.V.) dans les surnageants de cultures lymphocytaires de 6 enfants ayant un S.N.C.S. contrairement à :

4) LAGRUE et Coll. (141,142,138,139) :

Qui ont mis en évidence dès 1973 (141), un facteur agissant sur la perméabilité capillaire dans le surnageant de cultures de lymphocytes prélevés chez les sujets atteints de S.N.I.

Il ne s'agit ni d'une action non spécifique liée au sérum humain normal, ni d'une histamine ou d'une sérotonine, ni d'une action due aux macrophages.

Ce facteur pourrait être identique au "facteur de réaction cutanée" (Skin reactive factor SRF)(249,198). Ils confirment cette hypothèse en 1975 (142,138) et en 1978 (139) par l'étude des modifications immédiates de la perméabilité vasculaire et la réaction inflammatoire retardée, provoquées par injection du surnageant de cultures de lymphocytes des S.N., injecté par voie intradermique au cobaye.

Ainsi :

- en l'absence de cellules la réaction est négative ;
- avec les surnageants de culture lymphocytaire des S.N., les réactions obtenues sont très positives avec des dilutions allant jusqu'au 1/16.

D'autre part :

- dans les L.G.M. (14 cas), en période de forte protéinurie, la réaction obtenue est toujours fortement positive ;
- dans les H.S.F. (17 cas) et les néphropathies glomérulaires à dépôts extramembraneux, également ;
- dans les L.G.M. en rémission, à distance de tout traitement, le test est négatif 8 fois sur 10.

Il est cependant légèrement positif 2 fois : dans les 2 cas, la découverte de la positivité a précédé de quelques semaines la survenue d'une rechute protéinurique.

Les surnageants induisant une réaction immédiate positive produisent une réaction retardée dans tous les cas. L'activité n'est pas due aux macrophages qui sont éliminés en presque totalité par filtration sur laine de verre ni aux

polynucléaires car ils sont présents en quantité variable dans la culture et les résultats sont les mêmes quel que soit leur nombre.

Ces auteurs ont étudié les propriétés physico-chimiques et pharmacologiques de ce facteur (138), qui sont comparables à celles du S.R.F., appartenant au système des kinines (159,266).

Ainsi:

- les antihistaminiques, les antisérotonines, l'indométacine et les salicylates, n'inhibent pas ce facteur de perméabilité vasculaire (F.P.V.) ;
- le méclofénamate et l'hydrocortisone exercent une action inhibitrice nette ;
- l'adjonction de sérum humain normal ou de diéthyl thiocarbamate augmentent l'intensité des réactions provoquées par l'injection sous-cutanée du surnageant lymphocytaire.

Ainsi l'activité biologique du F.P.V. n'est liée ni à la sérotonine ni à l'histamine.

Ces propriétés indiquent ses rapports possibles avec le système des kinines.

Il s'agit d'une protéine détruite par la pepsine, résistant à la DNase et RNase et migrant dans la zone Alb- $\alpha_1$  globuline.

### III - HYPOTHESES

Les 4 arguments cliniques énoncés (rémission induite par la rougeole, susceptibilité au pneumocoque et aux infections bactériennes, rémission induite par corticoïdes et agents alkylants, similarité avec le S.N. de la maladie de Hodgkin) et les résultats obtenus dans la littérature et dans notre étude (hyporéactivité cutanée aux tests d'H.S.R., abaissement parfois du nombre de lymphocytes T, inhibition du T.T.L. par le sérum des S.N.I. ; anomalie de la migration leucocytaire ; lymphocytotoxicité ; et présence d'un F.P.V. dans le surnageant des cultures lymphocytaires des S.N.I.) convergent vers l'hypothèse d'une anomalie de l'immunité à médiation cellulaire dans les S.N.I. Dans notre étude, contrairement à d'autres (176, 225, 139) ces anomalies persistent en rémission.

#### 1) Existence d'un facteur inhibiteur sérique :

Que ce soit par l'étude de la prolifération des lymphocytes stimulés par des mitogènes non spécifiques, ou par l'étude de la migration des leucocytes spontanément ou en présence d'un antigène, la plupart des auteurs sont en accord avec nos résultats quant à l'hypothèse d'un facteur inhibiteur présent dans le sérum des sujets ayant un S.N.I.

IITAKA démontre que l'inhibition du T.T.L. n'est pas due à une lymphocytotoxine ni à l'absence d'un facteur essentiel pour la réponse.

La nature de ce facteur reste à démontrer. COOPERBAND (54) a montré que des préparations d' $\alpha$  globulines homologues étaient capables d'inhiber la réponse de lymphocytes normaux à la P.H.A. Cet auteur attribuait à cette fraction sérique un rôle immunosuppresseur et un rôle régulateur sur la prolifération lymphoïde. De même que pour JACOB (116), il n'a pas été possible chez nos malades, d'affirmer un

parallélisme entre le pouvoir inhibiteur du sérum et le taux d' $\alpha_2$  globuline. En effet un taux normal ou peu élevé d' $\alpha_2$ -globuline (S.N. en rémission) peut s'accompagner d'un pouvoir inhibiteur marqué.

## 2) Anomalie des lymphocytes T :

L'hyporéactivité aux tests cutanés d'H.S.R. "in vivo" et la diminution en nombre des lymphocytes T dans certains cas suggèrent une anomalie de la réponse des lymphocytes eux-mêmes.

Il est vrai que cette anergie peut être rencontrée exceptionnellement chez des sujets normaux ou lors de certaines maladies virales (hépatite virale, rubéole) : l'anergie peut alors être rattachée à un facteur plasmatique.

Chez nos malades, l'anergie a pu être constatée en rémission alors que le malade ne présente aucune maladie virale patente en cours.

Il est dommage que nous n'ayions pu suivre les tests d'H.S.R. chez un même malade à différentes périodes du S.N.

Cependant, le test à la P.H.A., qui est semble-t-il, un bon test pour juger de la réponse immune à médiation cellulaire (35), est négatif chez tous nos malades. L'anergie observée dans la maladie de Hodgkin a été habituellement attribuée à une activité accrue des lymphocytes T suppresseurs (268).

IITAKA (108) a pu démontrer que le facteur inhibiteur présent dans le sérum des S.N.I. est porté par les lymphocytes.

Dans aucune autre étude, un tel facteur inhibiteur, c'est-à-dire, porté par les lymphocytes résistant aux lavages et ayant un récepteur sur les lymphocytes qui peut être bloqué par un facteur du sérum normal, n'a pu être décrit.

Ainsi, les lymphocytes des S.N.I. produiraient ce facteur inhibiteur qui relâché dans le sérum ou dans le milieu de culture, inhibe les fonctions lymphocytaires.

Le traitement corticoïde augmente la prolifération lymphocytaire de façon surprenante, chez les sujets ayant un S.N. (225) alors que les corticoïdes sont connus pour avoir un effet sur les cellules T (289). Cet effet est plus évident après incubation en sérum autologue où des taux de stimulation plus élevés que chez le sujet normal ont été parfois obtenus.

Une explication possible de ces résultats est que les sujets ayant un S.N. ont trop de cellules T suppressives (au moins en poussée) et que les corticoïdes avec leurs effets connus sur le thymus et les cellules T éliminent les cellules suppressives circulantes T dépendantes (227). Les cellules suppressives ont une durée de vie plus courte chez la souris (125) et chez le lapin (256) et apparemment déclinant plus vite après thymectomie que les cellules facilitatrices. D'autres études ont montré que les cellules suppressives sont impliquées dans le contrôle de l'immunité à médiation cellulaire chez l'animal (77, 208).

De plus, la capacité stimulante des mitogènes telle la P.H.A. ou la Con A, en culture avec des lymphocytes de sujets normaux, est déprimée par addition de cellules suppressives produites après traitement par la Con A.

Cependant la raison de l'existence d'une population de cellules suppressives actives dans le S.N., n'est pas claire.

D'une part, il pourrait exister un déséquilibre des sous-populations de lymphocytes thymodépendants. D'autre part, des investigations récentes ont soulevé la possibilité que des virus latents induits par des stimuli immunologiques (telle la Con A), puissent contribuer à l'immunosuppression (KUMAR et Coll., 135).

La persistance des anomalies en rémission complète est en faveur d'une anomalie persistante du système immunitaire thymodépendant. La fonction T cellulaire est aussi déprimée chez l'animal et l'homme dans certains types de néphrites à complexes immuns (257, 258, 197).

Cependant l'atteinte de la membrane basale dans les syndromes néphrotiques est difficile à expliquer. A côté de l'effet inhibiteur sur la transformation T cellulaire, le clone de cellules T activé, supposé chez les sujets ayant un S.N., peut avoir un effet toxique sur la membrane basale glomérulaire.

Par une suppression de ce clone T cellulaire, les corticoïdes ou le cyclophosphamide entraînent un effet prolongé sur les cellules T (16, 285) et une rémission clinique est ainsi induite.

Le virus morbilleux peut agir de la même façon pour entraîner une rémission complète de la maladie car il a été montré qu'il a un effet inhibiteur sur la transformation lymphocytaire (241, 292).

### 3) Lymphocytotoxicité et lymphokines :

L'hypothèse de l'existence d'un facteur de perméabilité vasculaire existant chez les S.N.I. repose sur :

- l'existence d'un désordre de perméabilité capillaire dans le S.N. Un tel désordre peut être d'origine humorale, ce qui est suggéré par la rechute précoce d'une protéinurie massive après transplantation rénale sans aucun signe de rejet, chez des sujets atteints de S.N., qui au début, avaient des L.G.M. puis évolueront vers la glomérulosclérose et l'insuffisance rénale chronique (107). Ce facteur soluble serait toxique pour la M.B.G.

- le fait que les lymphocytes, quand ils sont stimulés spécifiquement ou non, sont capables de relacher des lymphokines (259,199). Les activités biologiques décrites comme facteur d'inhibition de migration (M.I.F.), facteur mitogénique, facteur de réaction cutanée (S.R.F.) appartiennent à cette classe des lymphokines. Le S.R.F. injecté en intradermique à l'animal induit une réaction inflammatoire et l'apparition précoce d'un désordre de la perméabilité capillaire (159).

EYRES (72 ) et OOI (190) ont montré que les lymphocytes des sujets ayant un S.N. à L.G.M. ont une toxicité accrue pour les cellules épithéliales de reins néonataux. Ceci suggère l'activité de lymphocytes T tueurs. On ne peut exclure la possibilité d'anticorps dirigés contre les cellules cibles qui seraient formés pendant l'incubation et qu'alors l'anticorps lié à la cellule cible puisse être tué par les cellules tueuses. Ceci est peu probable puisqu'en règle, il n'a pas été trouvé d'anticorps circulants, ni d'anticorps contre les antigènes rénaux dans les S.N. à L.G.M. (158).

Dans l'étude de la lymphocytotoxicité (72 ,190) comme dans celle de la migration leucocytaire (162), les auteurs ont utilisé, comme source de cellules ou d'antigènes, des reins néonataux. Ces cellules peuvent posséder des déterminants antigéniques d'origine métanéphritique qui sont soit absents, soit en faible concentration chez l'adulte.

Si ces antigènes foetaux persistent dans le glomérule mature (soit chez tous, soit seulement chez les sujets développant une néphropathie à L.G.M.), le paradoxe peut être résolu : les cellules cultivées sont de morphologie épithéliale et la grande majorité est présumée être d'origine tubulaire.

Donc les reins périnataux sont un bon matériel pour les tests de migration.



La persistance d'un antigène foetal dans l'enfance avec décroissance dans la vie adulte pourrait expliquer l'incidence de l'âge dans ce type d'atteinte rénale, puisque les S.N. à L.G.M. sont plus fréquents dans les 5 premières années de vie que chez l'adulte.

Enfin, le facteur de perméabilité vasculaire, F.P.V., mis en évidence par LAGRUE et Coll. (141,142,138,139) est obtenu après stimulation non spécifique par P.H.A. ou ConA, mais aussi après stimulation par un antigène spécifique auquel le donneur de lymphocytes était sensibilisé (candidine, P.P.D.). Il est trouvé également dans les surnageants de cultures sans mitogène, en moindre quantité. Il s'agit probablement d'un facteur spécifique puisque la réaction obtenue par injection de bleu Evans est identique si elle est lue à la 4e heure (159). La présence dans le surnageant de culture de lymphocytes d'un facteur induisant les réactions cutanées immédiate et retardée, a été déjà démontrée chez l'animal.

Le S.R.F. est libéré par les lymphocytes (des ganglions ou des exsudats péritonéaux ou du sang périphérique) après stimulation par P.P.D. (tuberculine) ou par P.H.A. et Con A.

L'activité inflammatoire de ce facteur est portée par une protéine migrant dans la région de l'albumine, de P.M. voisin de 40 000 et qui selon les études pharmacologiques est probablement reliée au système "kallibréine-kinines" (159,199).

Chez l'homme, l'existence d'un S.R.F. a été décrite plus récemment. Ce facteur obtenu par stimulation par des mitogènes non spécifiques telle la P.H.A. (249,259) ou la Con A, semble exister physiologiquement mais nécessite, pour être élicite, une concentration de surnageant (au moins multiplié par 10) ou de culture de  $10^7$  lymphocytes/ml (249).

La réaction étudiée sur la peau de l'homme ou du cobaye ressemble au test cutané à la tuberculine mais avec une infiltration mixte de cellules mononucléaires et polynucléaires.

La libération de ce facteur peut être diminuée dans certains déficits immuns (249).

En accord avec ces résultats, un S.R.F. est présent chez l'homme et il y a probablement des variations pathologiques de la libération des lymphokines. En effet, le S.R.F. a pu être détecté sans aucune concentration, en culture de  $10^6$  lymphocytes dans un surnageant de lymphocytes de sujets ayant un S.N. alors que ceux des sujets normaux induisaient des réactions faiblement positives ou négatives (142).

Les propriétés pharmacologiques et physicochimiques de cette protéine sont probablement identiques à celles du S.R.F. (138).

La signification pathogénique de ce phénomène reste inconnue. Il serait intéressant de savoir si ce facteur intervient dans le mécanisme de la protéinurie et s'il varie en fonction de l'évolution de la maladie.

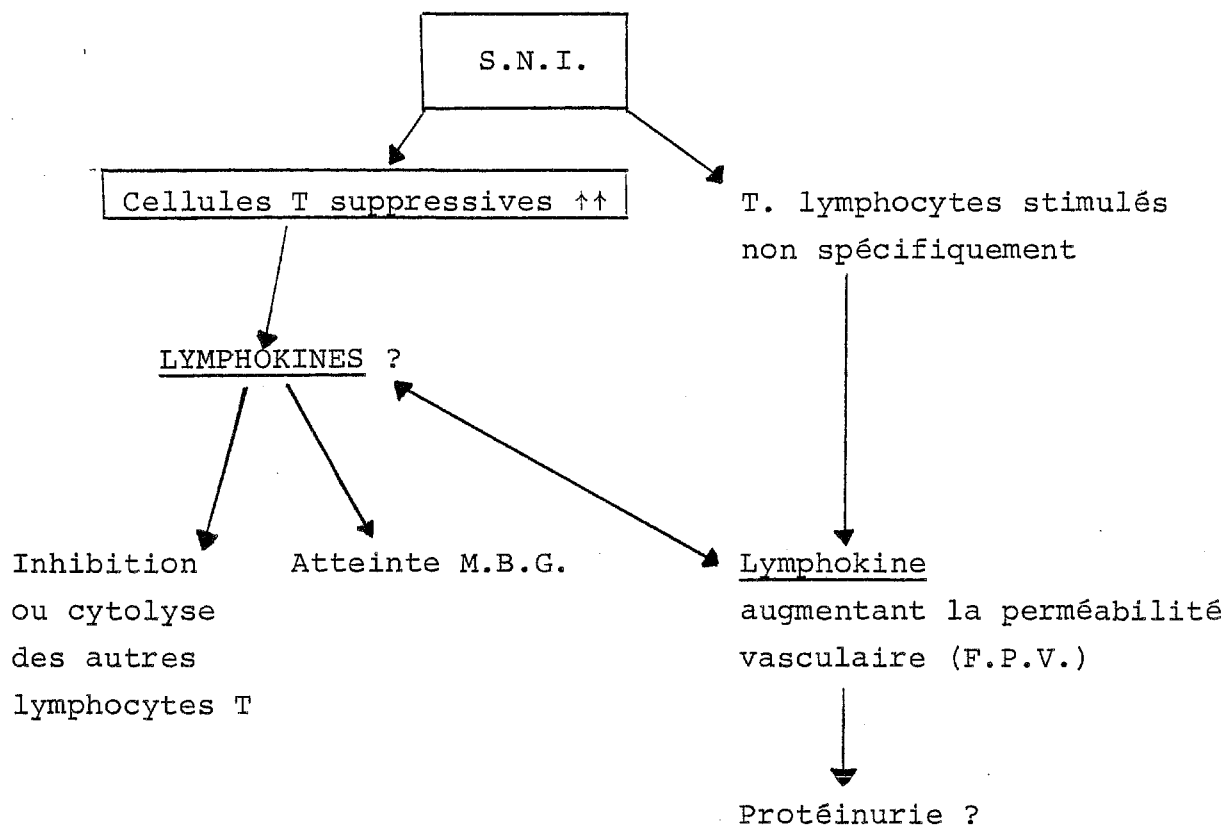
Dans 3 cas, LAGRUE (142) a constaté qu'il disparaissait après un traitement corticoïde efficace.

D'autres questions restent posées :

- est-ce que la libération de ce facteur dépend de la stimulation spécifique des lymphocytes par un antigène donné ou, au contraire, est-il le résultat d'une modification intrinsèque des lymphocytes après stimuli miscellaires (infections, virus, toxiques) ?
- est-ce que les lymphocytes impliqués dans la libération de ce facteur sont des T lymphocytes, comme il le semble, ou des B lymphocytes ?

- est-ce que d'autres lymphokines tel le M.I.F., ou le facteur mitogénique sont relachés simultanément à ce facteur ou est-ce que le facteur inhibiteur supposé et le F.P.V. correspondent à la même lymphokine ?

SCHEMA PROPOSE



QUATRIEME PARTIE

ETUDE DE L'ALLERGIE

## C H A P I T R E . . . II

### MATERIEL ET METHODES

#### I - ETUDE CLINIQUE

##### A) Antécédents allergiques personnels et familiaux.

On recherchera dans les antécédents personnels et familiaux, par l'interrogatoire :

- asthme,
- eczéma,
- coryza allergique saisonnier ou non, rhume des foins, rhinite et toux spasmodique,
- urticaire, rashes allergiques.

##### B) Manifestations allergiques associées au S.N.I.

L'imputation à une hypersensibilité du S.N., repose sur :

- des critères chronologiques :  
rechutes itératives du S.N. à une même saison (pollens) ;
- des critères cliniques :  
la coexistence des manifestations allergiques et des poussées du S.N. ;
- des critères évolutifs :  
la rémission spontanée du S.N. lorsque l'on supprime l'allergène;
- un critère thérapeutique enfin :  
l'efficacité de la désensibilisation spécifique.

## II - LES TESTS ALLERGOLOGIQUES

### A) Méthodes.

Nous avons utilisé 2 types de tests :

#### 1) Tests d'hypersensibilité immédiate :

en réponse à 2 pneumallergènes :

##### a) Poussière de maison :

Pratiqué par injection intradermique, de 2/100 ml, dilution au 1/5000 (Inst. PASTEUR).

##### b) Pollens :

Pratiqué par cuti-réaction à travers 1 goutte de la préparation contenant un mélange de 12 graminés (Lab. STALLERGENES).

La lecture a été faite 10 minutes après le test. Nous avons considéré le résultat comme positif en cas d'apparition d'une papule oedémateuse de diamètre égal ou supérieur à 5 mm.

Nous avons utilisé l'échelle de valeur suivante :

- papule de 5 à 8 mm de diamètre : résultat +
- papule de 8 à 10 mm de diamètre : résultat ++
- papule de 10 à 15 mm de diamètre : résultat +++
- papule de 15 mm ou plus : résultat ++++

#### 2) Tests d'hypersensibilité retardée :

en réponse à 3 allergènes microbiens :

a) Colibacille :

Par injection intra-dermique (I.D.) de 2/100 ml d'une dilution au 1/10.

b) Staphylocoque :

Par injection I.D. de 2/100 ml d'une dilution au 1/10 (Lab. DIVASTA).

c) Pneumocoque :

Par injection I.D. de 2/100 ml d'une dilution au 1/10 (Inst. PASTEUR).

La lecture a été faite après 48 heures.

Nous avons considéré le résultat comme positif en cas d'apparition d'une papule érythémateuse de diamètre égal ou supérieur à 5 mm.

Nous avons utilisé l'échelle de valeur suivante :

- papule de 5 à 10 mm de diamètre : résultat +
- papule de 10 à 15 mm de diamètre : résultat ++
- papule de 15 à 20 mm de diamètre : résultat +++
- papule égale ou supérieure à 20mm: résultat ++++

B) Matériel.

Ces tests allergiques ont été pratiqués chez 21 S.N. à L.G.M., les malades n° 3 et 23 ayant été exclus pour des raisons pratiques. Ils ont été pratiqués également chez 5 S.N. à H.S.F. en comparaison.

Nous n'avons pu répéter ces tests chez chaque malade pour des raisons pratiques.

### III - L'EOSINOPHILIE

Le compte des éosinophiles sanguins sera exprimé en pourcentage du total des globules blancs et en nombre absolu.

Nous ne rapporterons que les numérations pratiquées au même moment que le dosage des IgE sériques totales, en différenciant poussées et rémissions, comme nous le ferons pour les IgF.

Un taux de plus de  $300/\text{mm}^3$  (ou 3 %) sera considéré comme pathologique (normale = 1 à 3 % ou 50 à 300).

### IV - LES IMMUNOGLOBULINES E (IgE)

#### A) Dosage des IgE sériques totales.

##### 1) Méthode :

Il existe plusieurs méthodes de dosage, adaptées à la mise en évidence des concentrations sériques très faibles des IgE par rapport aux autres immunoglobulines.

Les plus employées sont les méthodes radioimmunologiques du fait de leur sensibilité.

La méthode employée, par le laboratoire de radiopharmacie\* du CHRG (39) est le Radio-immunosorbent Test (R.I.S.T.), mis au point par WIDE et PORATH (280) et appliquée au dosage des IgE par JOHANSSON (122).

---

\* Laboratoire de Radiopharmacie, CHRG, Pr. C. AGNIUS - DELORD.



a) Principe de la technique du R.I.S.T. :

Elle utilise des anticorps anti-IgE en phase solide, couplés à des particules de Séphadex par des liaisons covalentes. Le complexe Séphadex-anti IgE constitue l'immunoabsorbant.

Le taux en IgE d'un sérum est déterminé par la capacité de cette IgE à inhiber la fixation à l'immunoabsorbant d'une quantité connue d'IgE marquée à l'iode radioactif. Au terme de la réaction on mesure la radioactivité liée aux particules de Séphadex, d'autant plus élevée que le taux d'IgE sérique est plus faible.

La comparaison avec une courbe d'étalonnage, réalisée avec des quantités connues et croissantes d'IgE standard non marquées (\*), permet de déterminer la quantité exacte d'IgE sérique.

b) Taux sériques normaux :

Le taux sérique des IgE chez le sujet normal est très faible, de l'ordre de quelques centaines de nanogrammes par ml.

Il présente d'autre part une grande variabilité d'un sujet à l'autre, et même d'un dosage à un autre chez le même sujet.

Les résultats seront donnés en nanogrammes par millilitre (ng/ml).

On admet actuellement la correspondance suivante :

$1 \text{ U.I./ml} = 2,42 \text{ ng/ml}$
--

(\*) IgE PHADEBAS Test fourni par Lab. PHARMACIA.

La première évaluation du taux sérique normal de l'IgE a été donné en 1968 par JOHANSONN (120) ; en faisant la moyenne géométrique des taux relevés dans une population de 89 sujets sains, il trouvait une valeur de 248 ng/ml.

Depuis plusieurs auteurs se sont attachés à déterminer ce taux normal chez l'adulte avec des résultats variables d'une étude à l'autre (23,20,21,60).

La plupart des auteurs soulignent la grande dispersion des valeurs normales dans la population et la possibilité de trouver des taux élevés d'IgE chez une faible proportion de sujets témoins.

Compte tenu de cette dispersion des valeurs, il semble utile d'établir, en plus de la valeur moyenne une limite supérieure des valeurs normales.

Ainsi les résultats obtenus par G. BRUTTMANN et C. AGNIUS-DELORD (39) au laboratoire du CHR<sup>G</sup>\* chez 200 sujets (100 témoins et 100 allergiques) ont permis d'établir, chez l'adulte :

- un taux moyen normal à 230 ng/ml,
- avec un écart-type : S.D. = 190 ng/ml,

caractérisant la dispersion des mesures autour de la valeur moyenne.

Ainsi d'après l'échantillonnage utilisé, le taux d'IgE d'un individu adulte normal est compris dans 95 % des cas entre 40 et 600 ng/ml (valeurs limites inférieure et supérieure adoptées par le laboratoire\*).

En ce qui concerne les allergiques, la moyenne des taux obtenus par le laboratoire\* est de 820 ng/ml donc

---

\* Laboratoire de Radiopharmacie, CHR<sup>G</sup>, Pr C. AGNIUS-DELORD.

significativement plus élevée que celle obtenue pour les témoins.

Cependant il est difficile de déterminer le seuil à partir duquel le taux d'IgE sérique peut être considérée comme pathologique car l'intervalle de confiance du taux des IgE d'un sujet témoin est inclus dans l'intervalle de confiance du taux d'IgE d'un sujet allergique. Ainsi pour un individu dont on ignore les antécédents, c'est uniquement pour des taux sériques supérieurs à 600 ng/ml que l'on peut conclure (avec cependant un risque d'erreur égal à 5 %) à un état d'hypersensibilité humorale.

c) Variations en fonction de l'âge :

L'âge est le facteur de variation physiologique des IgE le plus important.

Le taux des IgE sériques augmente en effet progressivement avec l'âge (120,23,60,174,26).

Nous avons relevé dans la littérature les résultats de plusieurs auteurs, obtenus par la méthode du R.I.S.T. :

(tableau XXII, p. 230);

- le tableau XXII<sup>(1)</sup> donne les résultats obtenus par JOHANSSON (120), BERG et JOHANSSON (23) ;
- le tableau XXII<sup>(2)</sup> donne les résultats obtenus par DESSAINT et Coll. (60), par la méthode du R.I.S.T. Pour ces auteurs, les valeurs adultes sont atteintes entre 10 et 15 ans, le taux moyen chez l'adulte étant de 128 U.I./ml. D'autre part, ils trouvent une relation linéaire entre les IgE sériques et l'âge, relation également signalée par BERG (23), MONTIS et RENOUX (174) ;
- le tableau XXII<sup>(3)</sup> indique la relation du taux sérique des IgE en fonction de l'âge, établie par ces auteurs (23,60,174).

Variations des IgE sériques selon l'âge  
TABLEAU XXII

AGE	MOYENNE (ng/ml)	LIMITES DE CONFIANCE(96 %)	ECART-TYPE ± 2 D.S.
Sang ombilical	36,3	12,9 - 102	16,0 - 97,5
1mois <sub>1</sub> /2-4mois <sub>1</sub> /2	60,6	43,5 - 84,5	50,0 - 86
4mois <sub>1</sub> /2-9mois	75,7	24,7 - 233	24,0 - 223
9mois - 3 ans	114	29,0 - 450	49,5 - 540
3ans - 5 ans	155	50,8 - 472	60,5 - 380
6ans - 10 ans	190	55,6 - 648	63,0 - 535
11ans - 15 ans	246	71,9 - 838	54,0 - 840
Adulte	248	61,4 - 1000	66,0 - 1830

(1) d'après JOHANSSON (120) 1968 / BERG et JOHANSSON(23 ) 1969

AGE	TAUX MOYEN (UI/ml)	VARIATIONS
0-6 semaines	50,8	5 - 76
6 semaines - 6 mois	56,4	20 - 60
6 mois - 2 ans	63,2	71 - 140
2 ans - 5 ans	90,1	27 - 350
5 ans - 10 ans	144	10 - 250
10 ans - 16 ans	224,8	53 - 560

(2) D'après DESSAINT, WATTRE et LELONG ( 60) 1974

AUTEUR	RELATION PROPOSEE	VALIDITE
BERG ( 23)	IgE(ng/ml) = 120,8 + 14,1 A	2 - 15 ans
DESSAINT (60 )	IgE (UI/ml) = 49,712 + 13,469 A	jusqu'à 10 à 16 ans
MONTIS (174)	Log IgE (UI/ml) = 3,10 + 0,0322 N	3 à 65 mois

(3) relation IgE en fonction de l'âge

.A = âge en année ou fraction d'année

.N = âge en mois

En conclusion, le taux des IgE varie avec l'âge, augmentant progressivement de la naissance à l'âge adulte.

Cependant l'intervalle de confiance pour chaque tranche d'âge étant très large, nous devons considérer comme limite inférieure et limite supérieure de la normale, les limites de l'intervalle le plus grand, afin de pouvoir comparer nos sujets.

En effet, les sujets étudiés ont de 3 ans à 18 ans au moment de leurs dosages : la limite supérieure que nous accepterons sera donc 600 ng/ml, chiffre au-delà duquel le dosage sera considéré comme franchement pathologique.

## 2) Matériel :

Le dosage des IgE sériques a été pratiqué chez les 23 S.N. à L.G.M. faisant partie du protocole d'étude avec 14 dosages en poussées et 28 dosages en rémission.

Il a été pratiqué en comparaison des 8 S.N. à H.S.F. avec 11 dosages en poussée et 4 dosages en rémission.

## B) Dosage des IgE spécifiques.

### 1) Méthode :

La méthode employée est celle du Radioallergosorbent Test (R.A.S.T.) (\*).

#### a) Principe du R.A.S.T. :

A la différence du R.I.S.T. cette technique n'est pas basée sur une immunocompétition. Le R.A.S.T. utilise

\* Phadebas R.A.S.T. (Lab. PHARMACIA).

comme immunoabsorbant un disque de papier sur lequel est fixé l'allergène spécifique.

b) Technique :

L'immunoabsorbant est placé dans un tube à hémolyse en présence du sérum contenant les IgE. Pendant l'incubation qui dure 3 heures, les IgE spécifiques de l'allergène se fixent sur le disque.

Après un lavage, on ajoute une quantité déterminée d'anti IgE marquée à l'iode 125, et on laisse incuber de nouveau pendant 18 à 24 h. On détermine ensuite la radioactivité liée aux disques.

Celle-ci est proportionnelle au taux d'IgE spécifique dans le sérum étudié.

On effectue simultanément une gamme étalon, utilisant un allergène standard (fleur de bouleau) et 4 sérums contenant des concentrations différentes d'IgE ; cette gamme permet de définir 5 classes de résultats possibles, d'un résultat négatif à un résultat fortement positif :

- classe 0 = absence d'IgE spécifique
- classe 1 = résultat douteux
- classe 2 = résultat faiblement positif
- classe 3 = résultat positif
- classe 4 = résultat fortement positif.

Le R.A.S.T. est donc une méthode semi-quantitative, qui ne permet pas la détermination exacte du taux des IgE spécifiques dans le sérum.

2) Matériel :

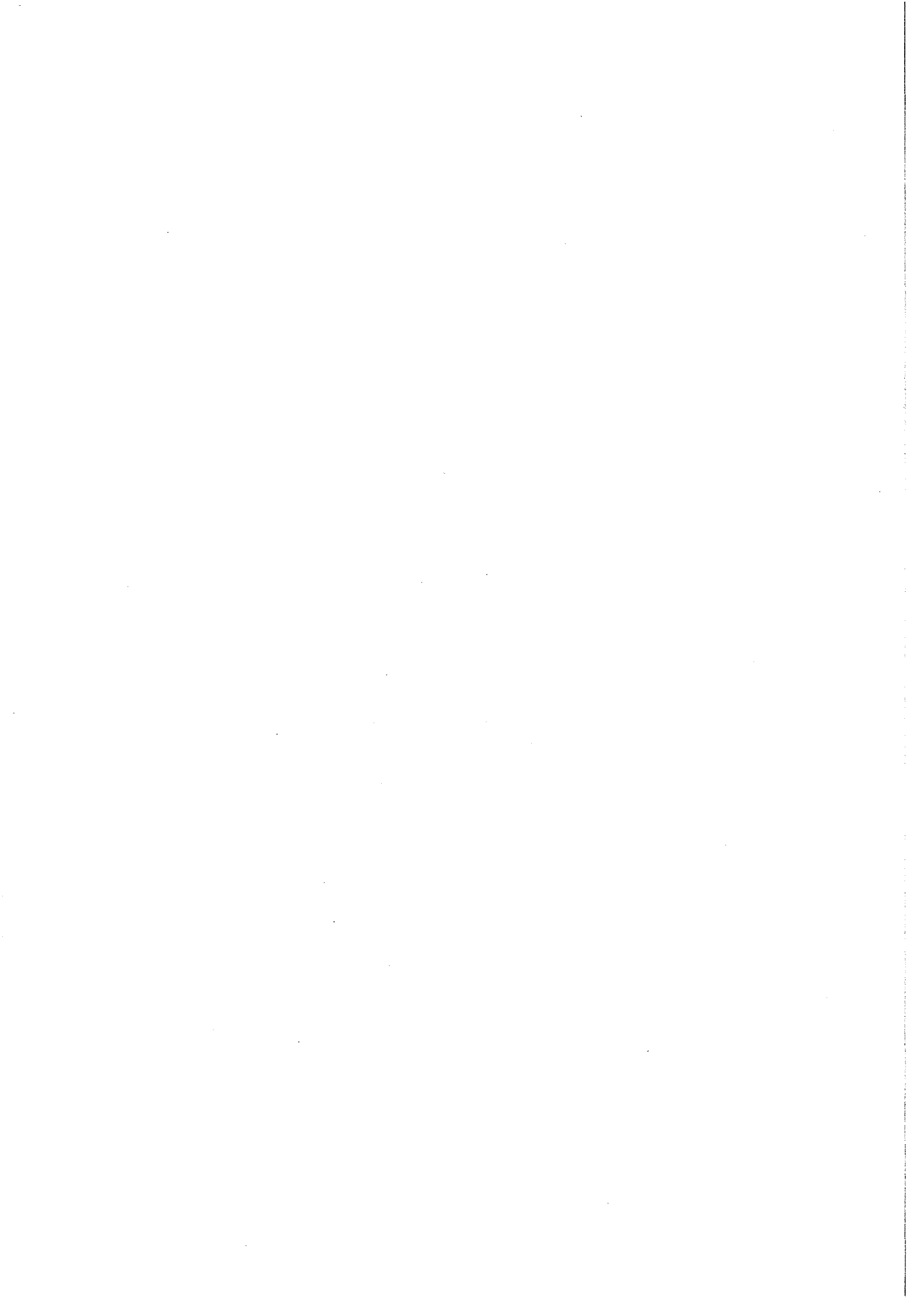
Nous avons pratiqué 2 types de R.A.S.T. :

a) R.A.S.T. au protéines du lait de vache :

Il a été pratiqué chez 19 S.N. à L.G.M. et 6 S.N. à H.S.F.

b) R.A.S.T. au blanc d'oeuf :

Il n'a été pratiqué que chez 4 S.N. à L.G.M.





## C H A P I T R E II

### RESULTATS

Ils sont rapportés sur les tableaux XXIIIa, b, c et XIV, p. 236, 238, 240, 242.

#### I - ETUDE CLINIQUE

##### A) Antécédents familiaux.

###### 1) L.G.M. :

7 enfants (30 %) étudiés ayant un S.N. à L.G.M. ont des antécédents allergiques familiaux :

- asthme : 3 fois,
- eczéma : 3 fois,
- rhume des foins : 2 fois.

Plusieurs membres de la famille sont atteints de manifestations allergiques pour la plupart de ces malades.

###### 2) H.S.F. :

1 seul enfant (11 %) étudié a des antécédents familiaux de rhume des foins chez plusieurs membres de sa famille.

###### 3) Si l'on regroupe L.G.M. et H.S.F. :

25 % des S.N.I. étudiés ont des antécédents allergiques familiaux.

Malade	Antécédents allergiques familiaux	Antécédents allergiques personnels	Période du SN	IgE ng/ml	eosinophilie		Tests allergiques					RASTS	
					%	nbre/mm <sup>3</sup>	Pm.	Poll.	Pn.	Staph	Coli	Prot L.M	Blanc d'oeuf
1 GP	aucun	.épisodes ORL répétés	.R <sub>2</sub>	1700	13 %	1050	+	-	-	++	+	+	+
			.R <sub>4</sub>	520	2 %	170							
			.Rem3s R <sub>4</sub>	1090									
2 SY	aucun	.trachéites .rhinites, coryza spasmodique	.R <sub>1</sub>	880	0 %	0	++	+	-	+++	+	-	-
			.Rem9m1/2 R <sub>1</sub>	680	3 %	265							
			.Rem16m R <sub>1</sub>	540									
			.Rem2a3m R <sub>1</sub>	350	1 %	71							
3 KS	aucun	aucun	.R <sub>1</sub>	840	0 %	0						douteux	-
			.Rem6m1/2 R <sub>1</sub>	720	1 %	52							
			.Rem10m R <sub>1</sub>	400									
			.Rem20m R <sub>1</sub>	660	4 %	245							
4 SV	aucun	aucun	.R <sub>6</sub>	340	9,5 %	530	-	-	-	+	+	-	
			.Rem1m R <sub>7</sub>	94	0 %								
			.R <sub>9</sub>	260	4 %	280							
5 LD	aucun	aucun	.Rem15j R <sub>1</sub>	92	1 %	104	+	-	-	-	+		
			.R <sub>2</sub>	220	2 %	152							
			.R <sub>4</sub>	460									
6 PM	aucun	.sinusites .rhinopharyngites (1 cure histaglobine)	.Rem30m1/2 R <sub>1</sub>	230			-	-	-	-	+	-	-
7 PV	aucun	.bronchites asthmatiformes	.Rem15m R <sub>4</sub>	730			+	-	-	-	++	-	
8 CS	aucun	aucun	.Rem16m1/2 R <sub>1</sub>	68	0 %	0	-	-	-	-	++	-	
			.Rem22m R <sub>1</sub>	60	5 %	310							

Tableau XXIIIa : Etude du terrain atopique chez 23 S.N. à L.G.M.

B) Antécédents et manifestations allergiques personnels.

1) L.G.M. :

- 5 des enfants étudiés (22 %) ont eu des manifestations allergiques antérieurement ou au moment de notre étude :

- bronchites asthmatiformes : 1 fois,
- coryza spasmodique ou rhinites allergiques : 3 fois,
- pollinose nasale : 1 fois.
- eczéma : 1 fois.

Certains malades ont eu plusieurs de ces manifestations.

2) H.S.F. :

- 1 des enfants étudiés (11 %) a présenté des rhinites allergiques.

3) Si l'on regroupe L.G.M. et H.S.F. :

19 % des S.N.I. ont eu des manifestations allergiques personnelles.

Cependant dans aucun des cas, le S.N.I. n'a pu être imputé à une hypersensibilité : les manifestations allergiques n'ont pour aucun coïncidé avec les poussées du S.N.

Seules ont été notés, au moment des poussées néphrotiques, pour la plupart des malades, des épisodes O.R.L. récidivants (rhinopharyngite, otite, sinusite).

C) Si l'on regroupe antécédents personnels et familiaux.

- 13 malades (40 %) dont 11 L.G.M. (34 %) et 2 H.S.F. (22 %) ont des antécédents allergiques personnels et/ou familiaux.

1 seul des malades a les deux à la fois.

Malade	Antécédents allergiques familiaux	Antécédents allergiques personnels	Période du SN	IgE ng/ml	Eosinophilie		Tests cutanés					RASTS	
					%	nbre/mm <sup>3</sup>	Pm.	Poll.	Pn.	Staph.	Coli	Prot L.V.	Blanc d'oeuf
9 FJ	.gd oncle:asthme .mère:allergie poussière .frère:allergie guêpe	.rhinite allergiques	.Rem21m R <sub>5</sub>	1515	4 %	244	-	+	-	+++	-		
10 SN	aucun	.pollinose nasale	.Rem2a9m R <sub>3</sub>	>8000	9 %	500	-	++	+	-	++	-	±
11 MS	aucun	.rhinopharyngites répétées	.Rem3alm R <sub>1</sub>	125	1 %	49	-	-	-	+++	+++	-	-
12 BC	.tante:eczéma	aucun	.P <sub>1</sub> .Rem15j P <sub>1</sub> .Rem4m P <sub>1</sub>	310 105 27	6,5 % 0 %	480 0	++	-	-	-	+		
13 FJY	aucun	aucun	.Rem2m1/2 R <sub>1</sub>	525			-	±	-	-	++	-	
14 RMA	aucun	aucun	.Rem15 R <sub>1</sub> .Rem2a5m R <sub>1</sub>	710 480	1 % 3 %	94 141	-	-	-	-	-	-	
15 BD	.tante:eczéma	aucun	.Rem8a P <sub>1</sub>	2200	3 %	213	-	-	-	+	++++	-	
16 MS	.père } rhume .gdpère } des .oncle } foins	aucun	.Rem4m1/2 R <sub>1</sub> .R <sub>3</sub>	40 120	2 % 7 %	104 385	+	-	-	++	++++		
17 FM	.gd mère:asthme .frère:allergie pollen	aucun	.P <sub>1</sub> .Rem1m1/2 P <sub>1</sub>	150 90	1 %	160	-	-	-	++	++	-	

Tableau XXIIIb: Etude du terrain atopique chez 23 S.N. à L.G.M.

- Dans une population témoin de 30 enfants âgés de 2 à 15 ans, indemnes de S.N.I., hospitalisés pour diverses affections dans le Service de Pédiatrie\* :

- 8 (26 %) ont des antécédents allergiques personnels (2 enfants = 7 %) et/ou familiaux (7 enfants = 23 %) ;
- 1 seul enfant a les deux à la fois.

---

\* Service du Pr. BEAUDOING, Pavillon E, CHR.G.

Malade	Antécédents allergiques familiaux	Antécédents allergiques personnels	Période du SN	IgE ng/ml	eosinophilie		Tests cutanés					RASTS	
					%	Nbre/mm <sup>3</sup>	Pm.	Poll.	Pn.	Staph.	Coli	Prot L.V.	Blanc d'oeuf
18 SG	aucun	.eczéma .rhinites .toux spasmodique	.Rem6a10m P <sub>1</sub>	1410	8 %	336	-	-	-	++	-	-	
19 BC	.Père:eczéma	aucun	.Rem6a de P <sub>1</sub>	100	3 %	210	-	-	-	-	++	-	
20 PF	aucun	aucun	.Rem6a3m P <sub>1</sub>	410	0 %	0	-	-	-	-	-	-	
21 GA	aucun	.épisodes ORL récidivants	.Rem4a5m R <sub>1</sub>	320	7 %	518	-	±	-	-	-	-	
22 MFD	aucun	aucun	.Rem6a R <sub>2</sub>	440	4 %	228	+	-	-	-	-	-	
23 BC	.tante:asthme .soeur: psoriasis		.Rem12a8m R <sub>4</sub>	360									

Nomenclature : R<sub>x</sub> = rechute n°  
P<sub>1</sub> = 1ère poussée  
Rém = rémission - a = année - m = mois  
Pm = poussière - Poll = pollen  
Pn = pneumocoque - Staph = Staphylocoque - Coli = Colibacille  
Prot L.V. = protéines du lait de vache

TABEAU XXIIIc : Etude du terrain atopique chez 23 S.N. à L.G.M.

## II - LES TESTS ALLERGOLLOGIQUES

Ils ont été pratiqués chez 21 S.N. à L.G.M. et 5 à H.S.F.

### A) Tests d'hypersensibilité immédiate.

#### 1) Poussière de maison :

Les résultats en sont rapportés sur le tableau ci-dessous.

		Négatifs (total)	Positifs (total)	+	++	+++	++++
L.	Poussées	2	4	3	1	0	0
G.							
M.	Rémissions	12	3	2	1	0	0
	H.S.F. (poussées)	5	0	0	0	0	0

### TESTS A LA POUSSIERE (nombre de cas)

La plupart des tests sont négatifs en poussée comme en rémission, dans les 2 types de néphropathies.

Une positivité est cependant notée chez 7 L.G.M. (33 %) avec une prédominance en poussée (66 % des cas étudiés en poussée). 5 de ces malades n'ont pas d'antécédents allergiques connus.

Malade	Antécédents allergiques familiaux	Antécédents allergiques personnels	Période du SN	IgE ng/ml	éosinophilie		Tests cutanés					RASTS	
					%	Nbre/m <sup>3</sup>	Pm	Poll.	Pn	Staph.	Coli	Prot L.V.	Blanc d'oeuf
I DN	aucun	aucun	.Rem3m1/2 P <sub>1</sub> .R <sub>1</sub>	440 940	0 % 1 %	0 98	-	-	-	+	-		
II CNG	aucun	.parasitose (lamblia)	.Fin R <sub>1</sub> .R <sub>6</sub> .R <sub>12</sub>	4800 2350 3200	0 %		-	-	-	-	-	+	
III RH	aucun	aucun	.R <sub>1</sub> .Protéinurie permanente	180 455	4 % 4 %	184 328						-	
V TB	aucun	aucun	.R <sub>3</sub> .Rem5mR <sub>3</sub>	330 610	0 %	0						-	
VI PF	aucun	.rhinites allergiques	.Rem2a5m R <sub>2</sub>	26	1 %	60						-	
VII GB	.gd mère } rhume .oncle } des .oncle } foirs	aucun	.Protéinurie persistante	4690	3 %	168	-	-	-	-	+	±	
VIII MK	aucun	aucun	.Protéinurie persistante		0 %	0	-	-	-	+	-		
IX MC	aucun	aucun	.R <sub>1</sub> .Rem1m R <sub>1</sub>	84 ≤ 20	0 % 0 %	0 0							
X LV	aucun	aucun	.P <sub>1</sub> .Rem15j P <sub>1</sub>	390 235	0 % 1 %	0 62	-	+	-	+	-	+	

TABLEAU XXIV : Etude du terrain atopique chez 9 S.N. à H.S.F.



Il n'a pas été trouvé de positivité à ce test chez aucun des S.N. à H.S.F.

2) Pollens :

Les résultats sont rapportés sur le tableau ci-dessous :

		Négatifs (total)	Positifs (total)	+	++	+++	++++
L.	Poussées	6	0	0	0	0	0
G.							
M.	Rémissions	12	3	2	1	0	0
H.S.F. (poussées)		4	1	1	0	0	0

TESTS AUX POLLENS (nombre de cas)

Là encore, la majorité des tests sont négatifs en poussée et en rémission, dans les 2 types de glomérulopathies.

Une positivité n'est trouvée que chez 4 malades (3 L.G.M. en rémission et 1 H.S.F.), soit chez 15 % des cas.

Les 3 L.G.M. ayant un test positif aux pollens ont des manifestations allergiques connues, de type pollinose nasale ou coryza spasmodique.

B) Tests d'H.S.R. : tests microbiens.

1) Pneumocoque :

Tous les tests sont négatifs pour le pneumocoque sauf chez 1 seul malade (3,8 %) chez qu'il est à (+). Ce malade (n° 10) a des antécédents allergiques de pollinose nasale connus.

Dans une population témoin, le test au pneumocoque est également négatif dans la majorité des cas.

Il s'agit donc probablement d'un test peu sensible aux doses et concentrations préconisées puisque les sujets ayant un S.N.I. sont particulièrement réceptifs au pneumocoque.

2) Staphylocoque :

Les résultats sont rapportés sur le tableau ci-dessous :

		Négatifs (total)	Positifs (total)	+	++	+++	++++
L.	Poussées	2	4	1	3	0	0
G.							
M.	Rémissions	10	5	1	1	3	0
H.S.F.	(poussées)	2	3	3	0	0	0

TESTS AU STAPHYLOCOQUE (nombre de cas)

On obtient ici plus de tests positifs (46 % des cas).

Ils sont plus souvent positifs en poussée (63 % des cas) qu'en rémission (38 % des cas).

Ils sont plus souvent positifs chez les H.S.F. (60 % des cas) que chez les L.G.M. (43 % des cas).

### 3) Colibacille :

Les résultats sont rapportés sur le tableau ci-dessous :

		Négatifs (total)	Positifs (total)	+	++	+++	++++
L.	Poussées	0	6	4	1	0	1
G.							
M.	Rémissions	6	9	2	5	1	1
H.S.F.	(poussées)	4	1	1	0	0	0

### TESTS AU COLIBACILLE (nombre de cas)

On note une positivité plus fréquente que pour les autres tests (61,5 % des cas):

- les tests sont positifs autant en poussée (64 %) qu'en rémission (60 % des cas) ;
- ils sont plus souvent positifs dans les L.G.M. (71 % des cas) que dans les H.S.F. (20 % des cas).

III - EOSINOPHILIE (tableaux XXIIIa,b,c, XXIV)1) L.G.M. :

- 8 malades ont une éosinophilie élevée (à la fois supérieure à  $300 /\text{mm}^3$  et supérieure à 3 %), lors d'une des numérations faites, simultanément au dosage des IgE :

. chez 4 malades lors d'une poussée : les IgE totales ne sont élevées simultanément qu'une seule fois ;

. chez les 4 autres en rémission : les IgE totales sont élevées simultanément dans 2 cas.

L'éosinophilie ne paraît pas influencée par le traitement corticoïde, puisqu'elle peut être augmentée aussi bien en poussée traitée (4 cas) qu'en rémission non traitée (4 cas). Il est possible cependant qu'ils abaissent le taux d'éosinophilie des sujets traités.

Chez 4 des malades ayant une éosinophilie élevée, il existe des antécédents allergiques personnels ou familiaux.

2) H.S.F. :

Un seul malade (n° III) a une éosinophilie élevée :

- les IgE ne sont pas élevées simultanément chez lui ;
- il ne présente pas de manifestations allergiques ;
- l'éosinophilie n'est pas toujours élevée chez lui alors qu'il s'agit d'un malade corticorésistant ayant un S.N. permanent avec insuffisance rénale.

#### IV - LES IgE

##### A) Les IgE totales.

Les résultats sont rapportés sur la fig. 26, p. 248.

Les lignes pointillées représentent les moyennes des dosages pour chaque groupe.

##### 1) En poussée :

##### a) Dans les L.G.M. :

14 dosages des IgE sériques totales ont été pratiqués en poussée :

- 5 dosages sont franchement élevés ( $\geq 600$  ng/ml) ;
- la moyenne est augmentée ( $500 \pm 257$  ng/ml) significativement par rapport à la normale ( $p = 0,05$ ) ;
- 1 seul des malades chez qui les IgE sont supérieurs à 600 ng/ml, a des manifestations allergiques.

##### b) Dans les H.S.F. :

11 dosages des IgE totales ont été pratiqués en poussée :

- 5 dosages (concernant 3 malades) sont  $\geq 600$  ng/ml) ;
- la moyenne est augmentée ( $1580 \pm 1150$  ng/ml) significativement par rapport à la normale ( $p < 0,05$ ) ;
- 1 seul des malades ayant des IgE élevées en poussée a des antécédents allergiques familiaux.

##### c) Si l'on regroupe L.G.M. et H.S.F. en poussée :

La moyenne des taux des IgE totales est élevée ( $1000 \pm 540$  ng/ml) significativement par rapport à la normale ( $p = 0,01$ ).

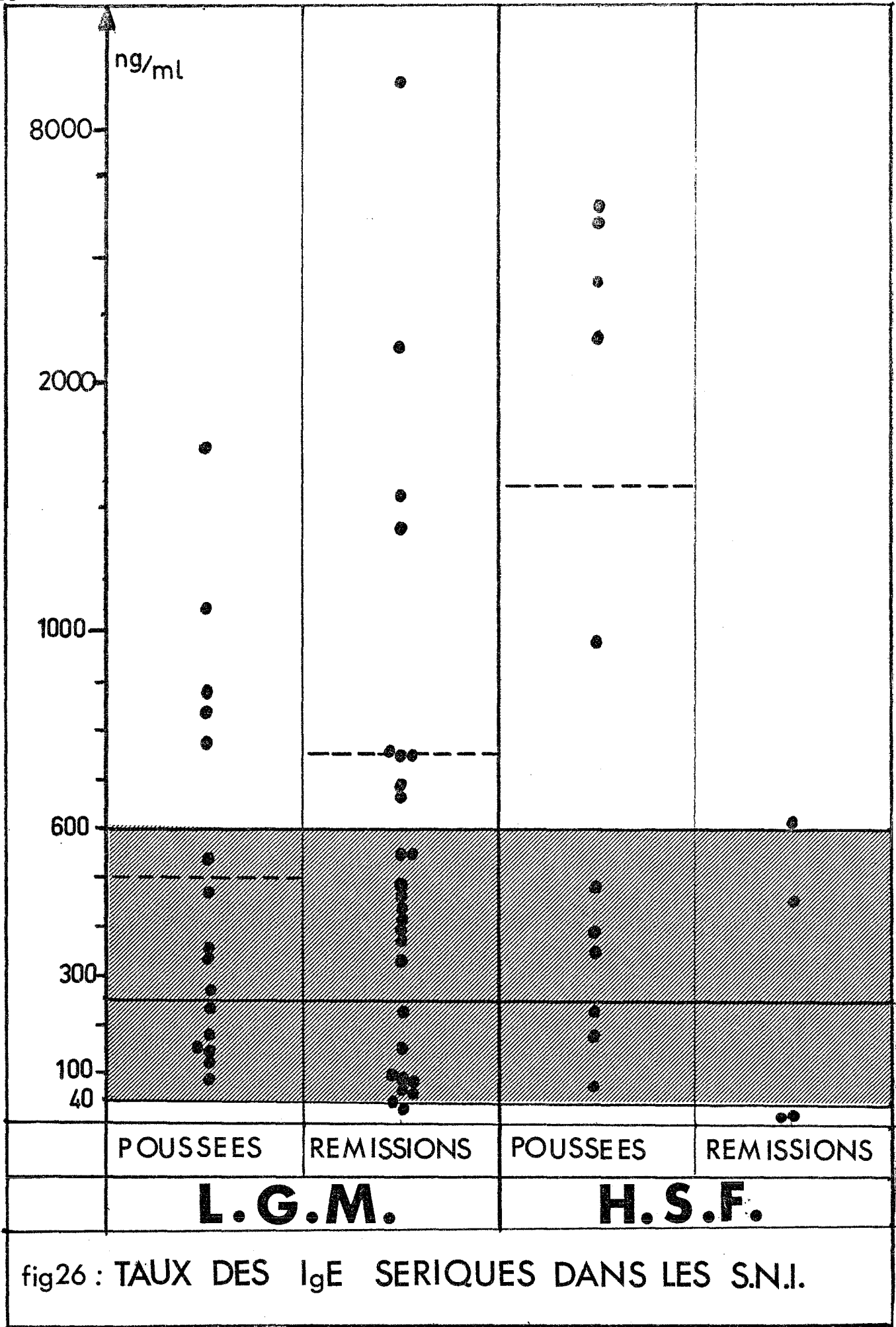


fig26 : TAUX DES IgE SERIQUES DANS LES S.N.I.

La différence entre les moyennes trouvées en poussée dans les L.G.M. et les H.S.F. n'est pas significative.

2) En rémission :

a) Dans les L.G.M. :

28 dosages des IgE totales ont été pratiqués en rémission :

- 9 dosages (concernant 8 malades), sont supérieurs ou égaux à 600 ng/ml ;
- la moyenne des dosages est élevée (775 ± 580 ng/ml) mais de façon non significative par rapport à la normale, ceci étant lié à la dispersion des dosages ;
- 6 des malades ayant des IgE élevées en rémission ont des antécédents allergiques personnels ou familiaux.

b) Dans les H.S.F. :

4 dosages seulement ont pu être pratiqués en rémission :

- 1 seul est supérieur à 600 ng/ml (malade V).

c) Si l'on regroupe L.G.M. et H.S.F. en rémission :

La moyenne des IgE totales est élevée à 700 ± 500 ng/ml mais n'est pas significativement différente de la normale.

La différence des moyennes trouvées en rémissions et en poussées n'est pas significative.

3) Conclusion :

Les IgE sériques totales sont élevées en moyenne (supérieure à 500 ng/ml) que ce soit en poussée ou en rémission, dans les L.G.M. ou les H.S.F. mais de façon plus

significative en poussée.

Cependant il existe une très grande dispersion des valeurs d'un malade à l'autre.

Chez un même malade par contre les valeurs trouvées sont peu différentes d'un dosage à l'autre.

Une élévation des IgE totales peut exister chez des malades n'ayant aucun antécédent allergique personnel ou familial connu.

#### B) Les IgE spécifiques.

##### 1) Rast aux protéines du lait de vache :

Il a été pratiqué chez 18 L.G.M. et 6 H.S.F. :

- il n'est positif que chez 3 malades (1 L.G.M. et 2 H.S.F.)  
donc dans 12,5 % des cas ;
- les 3 malades concernés étaient en poussée au moment du test.

##### 2) Rast à l'albumine de l'oeuf :

Il n'a été pratiqué que chez 4 L.G.M.

Il est positif 1 fois et douteux 1 fois.



V - ETUDE GLOBALE DU TERRAIN ATOPIQUE

Nous allons considérer 4 critères d'allergie pour chaque malade :

- antécédents allergiques personnels,
- éosinophilie élevée,
- tests allergiques positifs : 1 seul très positif ( $\geq$  +++)  
ou 2 ou plus à + ou ++,
- IgE globales ou spécifiques élevées.

Un malade est considéré comme allergique s'il existe 2 ou plus de ces critères.

Nous allons différencier 4 groupes de malades :

1) Corticosen­sibles :

a) avec rechutes peu fréquentes et espacées :

17 L.G.M., 1 H.M.D.

b) avec rechutes fréquentes et rapprochées :

2 L.G.M. et 1 H.S.F.

2) Corticodépendants :

4 L.G.M. et 3 H.S.F.

3) Corticorésistants :

4 H.S.F.

Le nombre de malades, allergiques,  $\pm$  allergiques (1 seul critère) et non allergiques figure sur le tableau K, p.252.

TABLEAU K :

GROUPE		ALLERGIQUES ( $\geq 2$ critères)	ALLERGIQUES $\pm$ (1 critère)	NON ALLERGIQUES
Corticocensibles	Rechutes espacées et peu fréquentes	5 (28 %)	6 (33 %)	7 (39 %)
	Rechutes fréquentes et rapprochées	1 (33 %)	2 (66 %)	0 (0 %)
Corticodépendants		3 (43 %)	3 (43 %)	1 (14 %)
Corticorésistants		1 (25 %)	1 (25 %)	2 (50 %)

ETUDE DU TERRAIN ATOPIQUE CHEZ 32 S.N.I.

On remarque que :

- sur le total des 32 malades, 10 (31 %) sont allergiques et 12 (37,5 %) ont 1 critère isolé d'allergie ;
- il y a plus d'allergiques parmi les rechuteurs fréquents corticosensibles et les corticodépendants puisque 40 % sont allergiques avec au moins 2 critères et 50 % ont 1 seul critère.

## C H A P I T R E    I I I

### DISCUSSION

#### I - LES ARGUMENTS ALLERGOLLOGIQUES

D'une manière générale, devant un état présumé allergique, la plupart des tests que l'on peut utiliser mettent en évidence :

- soit un terrain particulier dit terrain atopique : il s'agit essentiellement du test au latex histamine et du dosage des IgE sériques totales ;
  
- soit l'existence d'une hypersensibilité à certains antigènes, par des tests cutanés, ou des tests in vitro, parmi lesquels, les plus connus, sont le test de transformation lymphoblastique et la recherche des IgE spécifiques.

D'autres tests sont moins fréquemment pratiqués : il s'agit du test de dégranulation des mastocytes de rat, passivement sensibilisés par le sérum du malade, ou du test de dégranulation des basophiles du malade lui-même en présence de l'antigène, ce qui reste une méthode de recherche.

Certains arguments indirects peuvent être utilisés. Ainsi les IgE s'élèvent lors de la mise en route d'une désensibilisation spécifique (174) et l'élévation des IgE (totales ou spécifiques) après injection d'un antigène suggère donc fortement l'existence d'une hypersensibilité à cet antigène.

Dans tous les cas, on peut seulement affirmer l'existence d'une hypersensibilité de l'organisme à un antigène sans que la preuve soit faite de la filiation entre le symptôme observé et cette hypersensibilité.

En réalité, le seul moyen pour affirmer qu'un antigène est responsable d'une affection c'est :

- soit "d'éteindre" le symptôme par l'injection d'antigène spécifique ;
  
- soit au contraire de provoquer la réapparition du symptôme, en phase de rémission, par ce même antigène.

## II - S.N. ASSOCIES A UNE HYPERSENSIBILITE ALLERGIQUE

Dans toutes les observations connues, l'imputation à l'hypersensibilité aux pollens notamment ou à un autre allergène, du S.N.I., repose sur :

- des critères chronologiques :  
les rechutes itératives à une même époque de l'année, ou déclenchées par l'antigène (injecté, ingéré, inhalé ou au contact) ;
- des critères cliniques :  
la coexistence de signes d'allergie respiratoires, oculaires, ou cutanés qui peuvent être modérés (HARDWICKE,101) ;
- des critères évolutifs :  
la rémission spontanée du S.N. à l'éloignement de l'allergène (lors de l'hospitalisation notamment) ou après la saison pollinique ;
- un critère thérapeutique enfin :  
l'efficacité de la désensibilisation spécifique.

Nous avons relevé les observations de la littérature où S.N. et hypersensibilité sont associés :

- C'est en 1959 que HARDWICKE (101) rapporte l'observation d'un adulte, atteint de syndrome néphrotique récidivant.

Il s'agissait d'un homme âgé de 45 ans qui avait fait 6 poussées de S.N. entre 1949 et 1955.

Celui-ci débutait toujours entre juillet et septembre. Régulièrement la maladie cédait spontanément en trois à six semaines.

Une désensibilisation aux pollens de graminés, avait

été entreprise après identification de l'allergène par tests cutanés. Cette désensibilisation a permis au malade de passer deux étés consécutifs sans rechute de sa protéinurie. L'auteur signale également le cas d'un jeune homme de 18 ans atteint d'un eczéma périorbitaire qui s'aggravait régulièrement lors des rechutes protéinuriques de son S.N. Il était porteur d'une hypersensibilité cutanée aux pollens.

- Le second rapport sur le sujet est celui de WITTIG et GOLDMAN (286) en 1970 qui après avoir rappelé le cas de HARDWICKE, font état de trois observations personnelles, toutes survenues chez des garçons âgés respectivement, au début de leur maladie, de 2 ans, 6 ans et 14 ans.

L'hypersensibilité cutanée identifiée était dans un cas liée aux moisissures et dans les deux autres aux pollens, de graminées d'une part, d'ambrosia d'autre part.

Dans le cas de l'hypersensibilité aux moisissures, le simple changement de domicile de la famille a suffi à interrompre le cycle des rechutes protéinuriques alors que dans les deux autres observations, une désensibilisation spécifique a été instituée, entraînant la guérison.

- REEVES (206) publie en 1971, le cas de trois patients atteints de S.N. corticosensible associé à une allergie pollinique et à un rhume des foins saisonnier. Dans chaque cas, il existe une rechute lors de la saison pollinique.

L'auteur a repris l'étude de ces 3 observations en 1975 (205) de façon plus complète.

Les taux des IgE sériques totales et spécifiques aux pollens ont été suivis.

Dans les deux premières observations, il a été constaté une augmentation très importante de ces réagines lors de la fin de la saison pollinique.

Le pic des IgE spécifiques et totales coïncidait habituellement avec l'augmentation de la protéinurie. Dans le 3e cas, les IgE spécifiques et totales étaient basses toute l'année. L'absence d'augmentation saisonnière était peut-être liée au traitement corticoïde continu.

- WILLIAMSON (282) en 1970, dans une courte lettre, présente un garçon de 8 ans, qui, après 5 rechutes de son S.N., a été soumis à une désensibilisation spécifique avec succès.

- LAGRUE (dans une communication personnelle à MONTIS (173), suit un homme âgé de 23 ans lors de sa première poussée de S.N. chez lequel les tests cutanés et le dosage des IgE spécifiques ont prouvé l'existence d'une hypersensibilité aux pollens. Les rechutes observées chez ce malade sont essentiellement marquées par une régression rapide lors de l'hospitalisation qui l'éloigne de son environnement respiratoire habituel.

- MONTIS (173), en 1976, publie l'observation d'un enfant de 8 ans et 8 mois ayant un S.N. rechutant à chaque printemps.

Les arguments en faveur d'une origine allergique du S.N. sont : l'existence d'un terrain atopique, avec un test au latex histamine donnant une agglutination nulle ; l'existence d'une hypersensibilité aux pollens de graminés ; l'élévation importante du taux des IgE sériques totales, après injection d'antigène pollinique ; la recrudescence du S.N. après les tests en période de poussée protéinurique.

Cependant, l'auteur signale qu'il n'existe, chez ce malade, aucun signe clinique d'allergie respiratoire aux pollens et que la tentative de reproduction du S.N., effectuée en phase de rémission, après 5 mois de corticothérapie n'a pas été efficace.

- SANDBERG (223) en 1977, publie 6 cas de S.N. à L.G.M. dont 5 ayant des symptômes allergiques évidents (asthme, ou eczéma). Il obtient une rechute du S.N. avec un test de charge au lait, et une rémission à la suppression du lait. Les tests allergiques aux extraits de lait de vache sont positifs chez tous les sujets.

- RICHARDS et Coll. (209), en 1977, rapporte le cas d'une enfant de 4 ans 1/2 ayant un S.N. corticodépendant, associé à une atopie sévère : asthme, eczéma, urticaire et angiooedème récidivant.

Les poussées rénales et atopiques coïncidaient.

Les tests radioallergosorbent (RAST) révélèrent des IgE spécifiques pour de nombreux allergènes respiratoires et alimentaires.

Les IgE sériques étaient très élevées. Une nette amélioration a été observée après l'institution d'une désensibilisation spécifique et du traitement de l'allergie.

Le tableau XXV p.259 donne une récapitulation des cas de la littérature, où une hypersensibilité a été imputée au S.N.



AUTEUR	SEXE	AGE	Nombre de RECHUTES	SIGNES d'HYPERSENSIBILITE	DESENSIBILISATION
HARDWICKE } HARDWICKE } (101)	M M	45 18	7	signes respiratoires eczéma périorbitaire	oui (pollen)
WITTIG } WITTIG } (286) WITTIG }	M M M	2 6 14		respiratoires rhume des foins eczéma	oui (pollen) oui (pollen)
REEVES } REEVES } (205) REEVES } (206)	M M M	11 13 55	5 3	rhume des foins rhume des foins rhume des foins-asthme	oui (pollens)
WILLIAMSON (282)	M	8	5	rhume des foins	oui (pollen)
LAGRUE (C.P.)	M	29		asthme	
MONTIS (173)	M	8	2	aucun	
SANDBERG } SANDBERG } SANDBERG } (223) SANDBERG } SANDBERG } SANDBERG }	M F M F M M	13 10 10 13 12 10		asthme eczéma eczéma, asthme eczéma aucun asthme	suppression du lait de vache
RICHARDS (209)	F	41/2	8	asthme,eczéma,urticaire angiooedème	oui

TABLEAU XXV : S.N. et hypersensibilité : revue de la littérature

Ainsi 18 cas, où S.N. et hypersensibilité peuvent être reliés, ont pu être retrouvés dans la littérature (entre 1959 et 1977) : les cas où l'hypersensibilité peut être imputée dans la responsabilité du S.N. sont donc rares par rapport au nombre de S.N.I.

III - ETUDE DU TERRAIN ATOPIQUE DANS LES S.N.I. :  
REVUE DE LA LITTERATURE

De nombreux auteurs ont essayé de trouver une hérédité, ou un terrain commun dans le S.N. de l'enfant, notamment en étudiant leur terrain atopique.

A) Antécédents allergiques personnels et familiaux.

1) Dès 1950, BARNES et Coll. (13) :

Ont étudié les antécédents allergiques familiaux de 161 S.N.

Ils ont trouvé chez 43 de ces enfants (26 %) une histoire allergique familiale.

Mais les auteurs ne tirèrent aucune conclusion de ces résultats puisque l'estimation de l'allergie dans la population générale n'était pas définie clairement à ce moment.

Notons cependant que le pourcentage d'antécédents allergiques familiaux, trouvés par ces auteurs est voisin de celui que nous avons trouvé chez nos S.N.I. (25 %) et de celui de notre population témoin (23 %).

2) FONTANA (78) en 1956 :

A étudié le rôle de l'allergie chez 18 néphroses, comparées à 20 enfants témoins.

Cette étude a porté sur les antécédents allergiques, personnels et familiaux :

- chez 8/18 de ses S.N. (44 %), il existait une histoire allergique personnelle (15 % pour les témoins) ;
- 12/18 des S.N. (66 %) ont une histoire allergique familiale pour 40 % chez les témoins.

D'autre part, FONTANA note l'existence chez 50 % de ses S.N., d'un "wheezing" lors de l'infection des voies respiratoires supérieures ou du simple rhume qui accompagne les poussées du S.N., ceci renforçant l'impression que le S.N. puisse être relié à une constitution allergique.

3) GROSHONG (97 ) en 1973 :

Note une incidence significativement plus grande des manifestations allergiques (rhinite allergique, eczéma, urticaire, asthme) chez les sujets ayant un S.N. à L.G.M. (41 %) que chez les sujets témoins (22 %).

4) LAGRUE (140) en 1974 :

Trouve également un pourcentage important d'antécédents allergiques personnels, dans le groupe des S.N. à L.G.M. et à H.S.F. puisque 12 cas sur 19 (63 %) sont concernés par ces antécédents. Cette fréquence est nettement supérieure à celle des affections allergiques dans une population normale, habituellement évaluée à 10 à 12 % (78, 101).

Dans notre étude :

- 19 % des S.N.I. (L.G.M. et H.S.F.) ont des manifestations allergiques pour 7 % dans notre population témoin. Il s'agit d'une population d'enfant, ce qui explique le pourcentage plus bas trouvé par rapport à une population adulte témoin.

Il semble donc bien que les S.N.I. ont plus souvent des antécédents allergiques personnels que la population témoin.

- 25 % de nos malades ont des antécédents allergiques familiaux pour 23 % chez les témoins.

En conclusion :

L'incidence des antécédents allergiques, personnels et/ou familiaux est plus grande chez les S.N.I. puisque 40 % de nos sujets (surtout les L.G.M.) ont de tels antécédents, contre 26 % des sujets témoins. Tous les auteurs sont en accord sur cette notion.

B) Tests cutanés.

1) Test d'hypersensibilité immédiate :

- FONTANA (78) a étudié les réactions cutanées aux pneumallergènes et à 37 allergènes alimentaires chez 13 S.N. :  
- 8 de ces 13 sujets ont eu des tests positifs ;  
- les 5 enfants n'ayant pas de tests positifs étaient tous en phase aiguë oedémateuse de leur S.N.

Cette négativité chez les sujets oedémateux, semblerait indiquer que l'oedème en phase aiguë, inhibe d'une certaine façon la réponse positive typique aux tests intradermiques.

Dans le groupe des sujets non oedémateux en rémission, des réponses positives ont été obtenues aux pneumallergènes et aux allergènes alimentaires.

L'importance de ces réactions positives aux pneumallergènes chez les sujets néphrotiques est discutable dans la mesure où ils ne sont pas corrélés avec des réponses cliniques chez ces malades.

Ils ne sont pas considérés comme étant la cause de la néphrose.

Cependant, du fait des antécédents allergiques, personnels et familiaux fréquemment retrouvés chez ces malades, il existe une possibilité de développement ultérieur de manifestations allergiques cliniques en rapport avec les tests cutanés positifs.

Dans notre étude, le test à la poussière de maison est positif dans 26 % des cas, le test aux pollens de graminés n'est positif que dans 15 % des cas; 38 % des malades ont un des deux tests positifs.

La positivité a pu être trouvée en poussée (5 cas) autant qu'en rémission (4 cas).

Par rapport aux résultats de FONTANA, le pourcentage plus faible de positivité trouvée, s'explique en partie par le fait que nous n'avons pratiqué que deux tests d'hypersensibilité immédiate, donc aucun avec des allergènes alimentaires.

Parmi les 10 enfants de notre série, ayant un des deux tests positifs, 6 ont des antécédents allergiques, personnels ou familiaux.

Chez aucun des enfants étudiés, nous n'avons pu dire que la néphrose était due à une hypersensibilité, si l'on considère les critères énoncés.

## 2) Tests microbiens :

- JACOB (116) a étudié la réponse des S.N. aux tests microbiens d'hypersensibilité retardée :

- le pourcentage de tests positifs dans les S.N. est inférieur à celui trouvé chez des sujets témoins.

- GIRAUD et Coll. (90) ont testés 40 enfants normaux avec des allergènes microbiens PASTEUR (streptocoque, staphylocoque doré, protéus, colibacille), à la concentration

de 200 millions de germes par ml. 62,5 % des sujets ne présentaient aucun test positif.

- CHARPIN et Coll. ( 49 ) ont testé 58 adultes jeunes indemnes d'infection patente ou d'affection allergique avec des allergènes microbiens.

Ils ont injecté 5/100 ml par voie intradermique, des solutions allergéniques et n'ont retenu comme positives que les réponses cutanées supérieures à 10 mm de diamètre.

En utilisant des préparations PASTEUR contenant 100 millions de germes par ml, ils obtiennent un pourcentage de tests positifs de 21 % pour le streptocoque A, de 35 % pour le staphylocoque doré, de 80 % pour la klebsielle, de 75 % pour le protéus et de 75 % pour le colibacille.

- Notre étude montre dans les S.N.I., un pourcentage de tests positifs de 3,8 % pour le pneumocoque, 46 % pour le staphylocoque et 61,5 % pour le colibacille. Donc 81 % des malades ont au moins un des 3 tests positifs.

En l'absence de séries témoins personnelles ou d'une série témoin pour qui les mêmes modalités ont été utilisées pour chaque test, nous ne pouvons conclure formellement dans le sens d'une hyperréactivité à ces tests microbiens, comme il apparaît en être le cas si l'on compare à la série témoin de GIRAUD, concernant des enfants chez qui 62,5 % des sujets n'ont aucun test positif.

Les S.N.I. ont une susceptibilité particulière aux infections, O.R.L. notamment, pouvant être reliée à l'hypersensibilité trouvée à des germes fréquents tel le staphylocoque, dans ces infections O.R.L.

Le test au pneumocoque par contre est presque toujours négatif, comme il l'est chez des témoins. Ceci tient peut-être aux modalités du test puisque les S.N.I. sont

particulièrement sensibles aux infections pneumococciques.

Cette hypersensibilité aux tests microbiens qui sont des tests d'H.S.R., contraste avec l'hyporéactivité aux tests d'H.S.R. utilisés pour l'étude de la réponse immune à médiation cellulaire (voir IIIe partie).

### C) Les IgE.

#### 1) Localisation des IgE dans les glomérules :

##### a) GERBER et PARONETTO (86) en 1971 :

Ont étudié la présence d'IgE dans les reins de 13 sujets ayant un S.N. par la technique d'immunofluorescence.

Chez 7 sur 9 des sujets ayant un S.N. à L.G.M., la présence d'IgE dans les murs capillaires glomérulaires, selon un schéma linéaire et segmentaire, a été démontré par ces auteurs, alors qu'il n'y avait aucun autre dépôt d'immunoglobuline G, M ou A, ni de complément.

L'importance des dépôts glomérulaires d'IgE est liée au degré de la protéinurie et est nulle ou très réduite chez les 4 sujets traités par corticoïdes avant la biopsie. Dans les 2 cas de H.S.F. étudiés, il existait des dépôts d'IgE granulaires et segmentaires dans les glomérules.

##### b) MITCHELL (171) en 1976 :

Trouve également des dépôts d'IgE dans les glomérules de 4 S.N. corticosensibles sur 5 étudiés.

##### A l'encontre :

##### c) LEWIS et Coll. (152) en 1973 :

N'ont pas trouvé de dépôts d'IgE dans les glomérules de 15 S.N.I., par la technique d'immunofluorescence.



d) ROY et Coll. (215) en 1973 :

N'ont pu démontré la présence d'IgE dans les glomérules de 19 patients ayant un S.N.I. (dont 9 L.G.M. et 7 H.S.F.), en utilisant la même technique d'immunofluorescence.

e) GROSHONG et Coll. (97) en 1973 :

N'ont pas trouvé de dépôts d'IgE chez les sujets biopsiés ayant un S.N. à L.G.M. et chez qui une immunofluorescence à l'IgE a été pratiquée. Tous ces sujets étaient en rémission au moment de la biopsie.

f) LAGRUE (140) en 1974 :

A recherché la présence d'IgE grâce à un immunosérum anti IgE dans 20 cas de glomérulopathies diverses avec pour toutes des résultats négatifs.

g) ROBERTSON (210) en 1976 :

A recherché la présence d'IgE toujours par la technique d'immunofluorescence : chez les 18 S.N. à L.G.M. étudiés, il n'a pas été trouvé de dépôt d'IgE, 8 des sujets étaient traités par prednisone ; de même chez les 5 H.S.F. étudiés.

2) Dosages des IgE sériques totales :

a) GROSHONG et Coll. (97) en 1973 :

Ont montré que les taux sériques des IgE, chez 26 S.N. à L.G.M. étudiés, sont significativement ( $p < 0,01$ ) plus élevés en moyenne (362 u/ml) que chez les sujets témoins ayant d'autres types d'atteinte rénale (174 u/ml) et que dans la population générale.

Les sujets recevant un traitement par cyclophosphamide ont des taux d'IgE significativement plus bas que les

sujets non traités par immunosuppresseurs.

La moyenne trouvée chez les sujets ayant un S.N. à L.G.M. prouvées ou supposées, et non traités par cyclophosphamide est significativement élevée (650 u/ml) par rapport à la population témoin.

b) LAGRUE (140) en 1974 :

A étudié les taux sériques des IgE chez 19 S.N. à L.G.M. ou à H.S.F. : il les a regroupé, les considérant comme deux aspects évolutifs de la même lésion ou comme deux lésions très proches.

Sur les 19 cas, 13 ont un taux supérieur à 700 ng/ml, donc pathologique, de façon certaine. Le taux moyen est très nettement élevé à  $1269 \pm 1037$  avec une différence très significative par rapport aux normaux ( $p < 0,0005$ ).

Chez ces sujets, l'élévation des IgE a été observée, aussi bien dans les formes avec association de manifestations allergiques que dans les cas où aucun antécédent allergique personnel ou familial n'a pu être trouvé.

c) MONTIS (174) en 1975 :

A étudié le taux sérique des IgE totales chez 197 enfants de moins de 12 ans. Sur 4 cas de S.N. faisant partie de cette étude, 3 ont des IgE supérieures au 95° percentile.

L'auteur a pu prouvé, nous l'avons vu, la nature pollinique de certains de ces S.N. (173).

d) OHKURA et Coll. (188) en 1976 :

Ont étudié les taux sériques d'IgE (RIST) chez 17 S.N. : les sujets non traités ont des taux d'IgE sériques

significativement élevés qui diminuent sous traitement corticoïde ou azathioprine.

e) SAINT-MICHEL (222) en 1977 :

Trouve une augmentation des taux moyens des IgE sériques chez 22 S.N. à L.G.M. en poussée, sous traitement et en rémission, avec une tendance à la diminution en rémission. Chez les 6 H.S.F. étudiés, l'augmentation des IgE sériques est plus nette, encore, avec des taux voisins au début du S.N. et sous traitement.

f) Seul ROBERTSON (210) en 1976 :

Dans une étude des IgE dans différentes atteintes rénales, montre que les sujets n'ayant pas de dépôts glomérulaires d'IgE ont en général des taux d'IgE sériques dans les limites de la normale.

3) Excrétion urinaire d'IgE :

BARRATT et Coll. (17 ) en 1971, ont étudié les taux sériques et le taux d'excrétion des IgE chez 10 enfants présentant une protéinurie massive dont 4 ont une protéinurie hautement sélective.

Cette étude a permis de conclure que les IgE urinaires proviennent d'une sécrétion locale dans les voies urinaires et que le taux d'excrétion est indépendant du taux sérique d'IgE et de la perméabilité glomérulaire.

Le lieu de sécrétion et la fonction de l'IgE urinaire n'est pas établie mais l'auteur fait un parallèle avec le système urinaire des IgA pour lequel il existe aussi une sécrétion locale évidente. L'IgA sécrétoire est de taille supérieure à l'IgA sérique, est combinée à un composant sécrétoire et a une fonction anticorps. Ces caractères n'ont pas été démontrés pour l'IgE urinaire.

Enfin, l'auteur note, que l'augmentation de la production d'IgE sérique chez les sujets allergiques, n'est pas parallèle à une augmentation de la sécrétion locale d'IgE dans les urines.

4) IgE spécifiques :

Peu d'études des IgE spécifiques ont été faites dans les S.N., sauf lorsque S.N. et hypersensibilité étaient reliées de façon certaine, avec des tests cutanés positifs à un ou plusieurs allergènes permettant le dosage des IgE spécifiques de ce ou de ces allergènes.

- OKHURA (188) a étudié parallèlement aux IgE sériques totales (RIST), les IgE spécifiques à divers allergènes (RAST) : il ne trouve pas de différences significatives entre les résultats trouvés chez les S.N., les glomérulonéphrites et les sujets témoins.

- LAW-CHIN-YUNG et FREED (147) ont étudié les anticorps au lait de vache ; en utilisant un antigène de lait entier pasteurisé.

Le lait a été préabsorbé sur érythrocytes de mouton pour prévenir l'autoagglutination des cellules. Les auteurs trouvent une association significative entre ces anticorps et une maladie rénale.

Il serait donc utile de doser les anticorps circulant contre des antigènes d'aliments variés et dans le cas de la présence d'anticorps, d'essayer de supprimer les aliments correspondants du régime des malades.

En ce qui concerne nos résultats, nous notons une positivité modérée du RAST aux protéines du lait de vache (12,5 % des cas). Notre étude est encore trop limitée en nombre et en variété d'antigènes testés.

D) Antigènes H.L.A. et atopie dans les S.N.I.

Plusieurs maladies immunopathologiques sont connues pour être associées à des antigènes leucocytaires humains individuels (H.L.A.) et de telles associations avec le S.N. corticosensible, ont été recherchées par certains auteurs :

- THOMSON (261) en 1976 :

Montre que le groupe H.L.A. B<sub>12</sub> est plus fréquent chez les enfants ayant un S.N.C.S. que chez les adultes témoins. Les symptômes allergiques tel le rhume des foins, les tests positifs aux pollens de graminés et un taux moyen plus élevé d'IgE spécifiques aux pollens de graminés sont plus fréquents chez les enfants néphrotiques de type H.L.A. B<sub>12</sub> que chez ceux n'ayant pas ce type H.L.A. Il y a aussi une fréquence accrue d'haplotype HLA-A<sub>1</sub> et HLA-B<sub>8</sub>, surtout parmi les sujets non atopiques.

- RICHARDS (209) :

Rapporte le cas d'une enfant de 4 ans 1/2 ayant une atopie sévère avec S.N.I., et de type H.L.A. A<sub>2</sub>-B<sub>12</sub>. Cependant il signale que les types HLA A<sub>2</sub> et B<sub>12</sub> sont les plus fréquents dans la population témoin.

IV - HYPOTHESESA) S.N.I. et terrain atopique.

Il est communément admis que les rechutes du S.N. corticosensible ou à L.G.M., sont souvent liées ou entraînées par des infections des voies respiratoires supérieures (EDELMANN et BARNETT, 1971 (69 )) alors que peu d'attention a été portée aux mécanismes reliant de tels facteurs déclenchants au développement de la protéinurie.

Dans de nombreux rapports décrivant des syndromes néphrotiques "polycycliques" ou récurrents, il y a fréquemment notion de désordres allergiques associés (DEROW, 1949 (59 ), RYTAND et COX, 1957 (220), SHEARN, TU et PIEL, 1964 (232)).

HEYMANN et STARTZMAN (106) notait une tendance à l'incidence saisonnière de la néphrose lipoïdique et dans une autre étude de 50 S.N. de l'enfant vus pendant une période de 5 ans, l'incidence la plus grande pendant 2 mois consécutifs était en juin et juillet (BARNETT, FORMAN et LAUSON (14)).

Puis des observations de syndromes néphrotiques associés à une hypersensibilité allergique ont été publiées comme nous l'avons vu (101,286,282,173,223,209 ) avec des rémissions obtenues par désensibilisation spécifique, après identification de l'allergène identifié (101,286,282,209).

Bien qu'il semble que les infections des voies respiratoires supérieures puissent entraîner des rechutes, une confusion est possible entre un coryza et une rhinorrhée allergique non infectante tous deux décrits comme "rhinite".

Ainsi REEVES (205) note qu'une grippe chez un sujet néphrotique n'a pas été suivie d'une protéinurie.

L'intérêt de rattacher un S.N. pur à une

hypersensibilité allergique est de pouvoir engager un traitement par désensibilisation spécifique, certainement moins agressif que la corticothérapie et gage d'une guérison prolongée, contrairement aux cures cortisoniques qui n'empêchent pas les rechutes ultérieures saisonnières. La fréquence réelle des S.N. liés à une allergie ne peut sans doute être appréciée avec précision par les quelques observations réunies dans la littérature.

Par contre, on peut essayer de définir si un sujet néphrotique présente ou non un terrain atopique en réunissant plusieurs critères d'allergie chez lui.

Il semble en effet, que les S.N.I. ont plus souvent des antécédents allergiques personnels et/ou familiaux que la population générale, comme nous l'avons constaté.

D'autre part, nous avons vu qu'un nombre important (31 %) de nos sujets peuvent être étiquetés "allergiques" : il s'agit surtout des sujets corticosensibles à rechutes fréquentes et des corticodépendants.

Aucun de nos S.N. n'a pu être rattaché à une hypersensibilité, notamment saisonnière (pollens).

#### B) Mécanisme de la protéinurie - rôle des IgE.

Il est frappant de constater que tous les auteurs qui ont dosé systématiquement les IgE sériques totales au cours des S.N., ont trouvé des chiffres moyens habituellement très élevés (LAGRUE (140), GROSHONG (97), MONTIS (174), OHKURA (188)).

Nos résultats sont en accord avec ces auteurs. On note cependant une grande variation des valeurs obtenues.

La distribution est similaire à celle d'une population de sujets allergiques (282, 39). Les valeurs les plus hautes obtenues par GROSHONG (97) sont celles de S.N. à L.G.M. non traités par immunosuppresseurs.

Il n'est pas clair si la différence entre sujets traités ou non par le cyclophosphamide, représente une réponse des taux d'IgE à la drogue, une modification des taux d'IgE avec le temps ou une différence dans le processus de base de la maladie.

Il est hautement improbable que l'élévation des IgE sériques soit une réponse non spécifique similaire à la myriade de modifications métaboliques caractérisant le S.N.

En effet, des sujets ayant des manifestations cliniques du S.N. avec des anomalies à la biopsie rénale, ont une distribution des valeurs des IgE sériques identique au reste de la population et différente des S.N. à L.G.M. et à H.S.F.

Pour nos malades, la moyenne obtenue dans les H.S.F. (1580 ng/ml) en poussée est plus élevée que dans les L.G.M. (500 ng/ml) mais la différence n'est pas significative.

La présence des IgE requiert probablement la survenue d'une allergie (21,112,114,121).

Ces constatations purement sérologiques doivent être rapprochées de la publication de GERBER et PARONETTO (86) qui ont trouvé des dépôts d'IgE en immunofluorescence sur des biopsies rénales effectuées au cours de syndromes néphrotiques à L.G.M.

Ce résultat, confirmé par MITCHELL (171) ne l'a pas été par la plupart des auteurs (152,215,97,140,210) qui ont recherché des dépôts d'IgE rénaux en immunofluorescence.



Les propriétés des IgE rendent cependant peu vraisemblables une action in situ car ce sont des anticorps homocytotropes, se fixant sur les mastocytes ; il s'agirait donc plus vraisemblablement d'une action à distance par l'intermédiaire de médiateurs solubles (113). Dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses et les glomérulonéphrites membrano-prolifératives, l'association à des manifestations allergiques n'est pas habituellement signalée, encore que LAGRUE (140) signale un pourcentage d'accidents allergiques plus important chez ces sujets que dans la population témoin; l'élévation des IgE n'a pas été encore décrite chez ces malades.

Cette anomalie biologique prend toute sa signification si on la rapproche des travaux de HENSON et COCHRANE (104) et de BENVENISTE (22) : les IgE fixées sur les basophiles joueraient un rôle important dans le dépôt des complexes immuns, directement et par l'intermédiaire des plaquettes, aboutissant à la mise en circulation de substances vasoactives, capables d'augmenter la perméabilité capillaire (22).

Ces faits pourraient avoir des conséquences thérapeutiques importantes, comme nous allons le voir, si les IgE interviennent dans les processus immunitaires responsables de certaines glomérulopathies, notamment les S.N. à L.G.M. et à H.S.F.

REEVES (205) a essayé de donner une explication du mécanisme de développement de la protéinurie, chez les 3 malades qu'il a étudié, présentant un S.N. récidivant saisonnier avec hypersensibilité aux pollens.

Il suppose l'entrée des antigènes polliniques dans la circulation de ces malades.

Deux mécanismes sont alors possibles (fig.27, p.277) :  
- soit la combinaison de ces antigènes avec les IgE et/ou les anticorps sensibilisés, attachés aux basophiles, mécanisme vraisemblable si les taux d'IgE sériques

sont relativement élevés et les taux d'anticorps non réaginaires bas. Les basophiles libèrent alors des médiateurs, telles l'histamine et une substance à action lente (S.R.S.-A) dont les effets les plus importants sont la contraction du muscle lisse et l'augmentation de la perméabilité capillaire.

- soit la formation de complexes immuns, l'antigène pollinique se combinant aux IgG libres circulantes : une activation du complément est alors possible si sa fixation intravasculaire survient avant le dépôt ou l'élimination des complexes : les fragments  $C_3a$  et  $C_5a$  activés, groupés en anaphylatoxines, ont des effets également sur la musculature lisse et la perméabilité capillaire.

Nous avons vu que d'autres médiateurs peuvent augmenter la perméabilité capillaire, notamment les kinines, les prostaglandines, les lymphokines.

Ainsi, il existe plusieurs mécanismes possibles par lesquels la perméabilité glomérulaire peut être augmentée.

Cependant, on peut se demander pourquoi tous les sujets ayant une allergie saisonnière n'ont pas une protéinurie saisonnière.

Même si certains de ces sujets peuvent avoir une protéinurie non détectable ou si le caractère saisonnier de l'exacerbation de leur protéinurie n'est pas pleinement réalisée, il reste un certain nombre de sujets allergiques chez qui il faut essayer de donner une explication à l'absence de protéinurie.

- Ainsi, on peut supposer 2 types d'anomalies (205) :
- un déficit qualitatif ou quantitatif de la capacité inhibitrice normale du sérum sur divers médiateurs ayant un effet sur la perméabilité glomérulaire ;

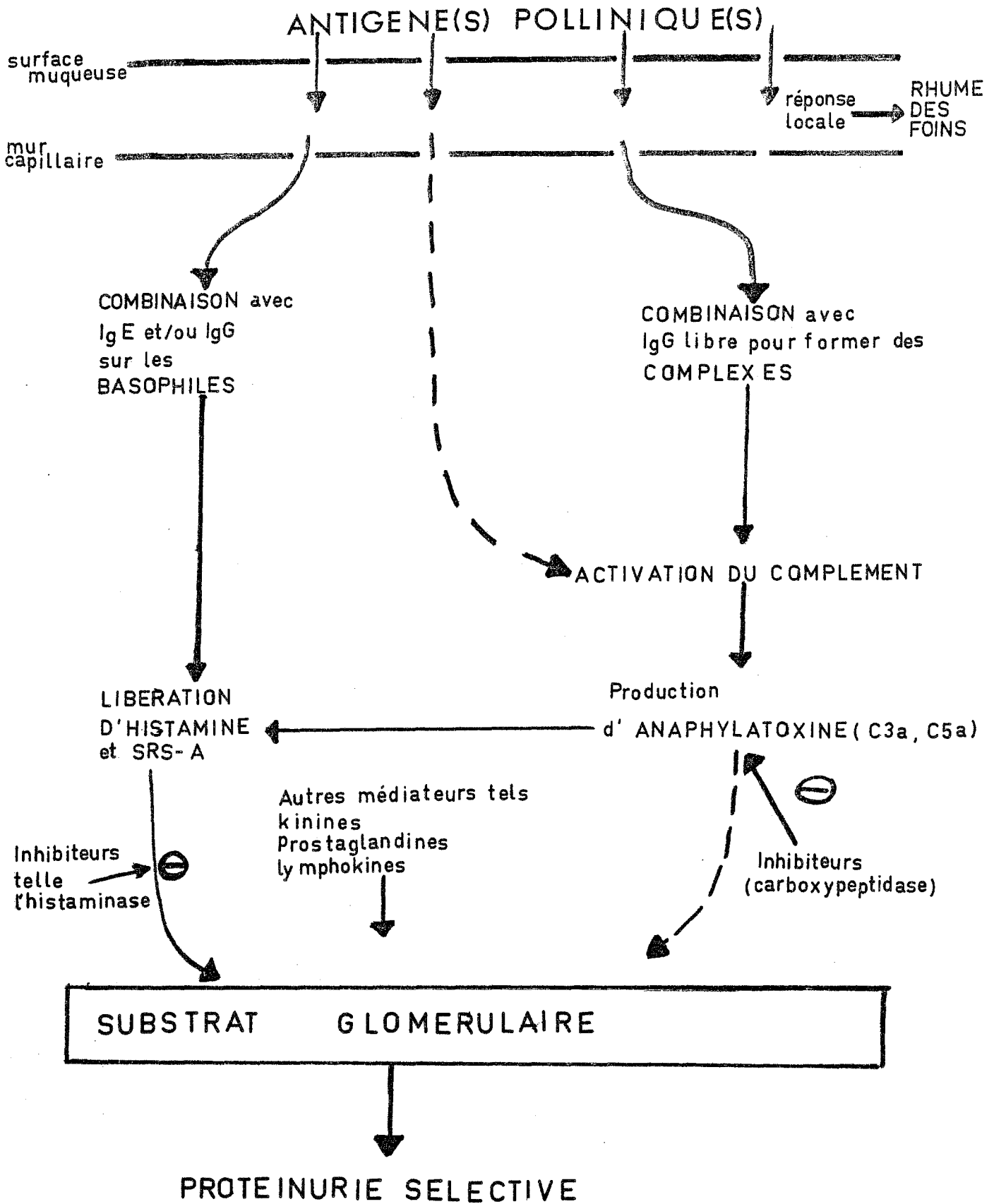


fig 27: MECANISMES INTRAVASCULAIRES POSSIBLES DE LA PROTEINURIE POLLEN-DEPENDANTE EN L'ABSENCE DE DEPOTS GLOMERULAIRES D'ANTICORPS (D'APRES REEVES 1975)

- ou la présence d'un substrat anormal dans le glomérule lui-même, probablement en relation avec l'activité fonctionnelle des cellules épithéliales et de leurs pédicelles.

L'évidence directe d'une de ces 2 anomalies n'est pas démontrée, mais elles pourraient être à la base de la pathogénie du S.N. à L.G.M. dans lequel une augmentation des IgE sériques ou un déclenchement par un antigène du type pollinique peut être démontré. Cependant il est possible que la condition d'une protéinurie saisonnière soit une coïncidence de deux anomalies constitutionnelles séparées.

En effet, nous n'avons retrouvé chez aucun de nos sujets, une incidence saisonnière des poussées néphrotiques, ni une responsabilité directe d'une hypersensibilité, notamment aux pollens dans le mécanisme du S.N.I.

CINQUIEME PARTIE

SYNTHESE ET INCIDENCES THERAPEUTIQUES

## C H A P I T R E . . . I

### SYNTHESE

L'étude de l'immunité dans les S.N.I. à L.G.M. et à H.S.F., nous a permis d'affirmer trois faits :

1) l'existence d'anomalies des immunoglobulines sériques : diminution des IgG et augmentation des IgM, alors que les lymphocytes B sont en nombre normal;

2) la présence dans le sérum de ces malades, d'un facteur inhibant la blastogénèse des lymphocytes et la migration leucocytaire, avec une diminution du nombre de lymphocytes T dans certains cas et une hyporéactivité aux tests cutanés d'H.S.R. ;

3) l'augmentation très fréquente des IgE sériques.

Ces anomalies ont été constatées aussi bien en poussée qu'en rémission.

Il s'y ajoute des faits constatés par certains auteurs :

- la présence d'une lymphocytotoxicité (190,72),
- l'hyperproduction d'un facteur de perméabilité capillaire (lymphokine) (141,142,138,139).

Le problème est d'essayer de relier ces faits pour en dégager une théorie cohérente dont l'aboutissement est l'explication du mécanisme de déclenchement de la protéinurie des S.N.I.

Nos résultats, comme ceux de la littérature, convergent vers l'hypothèse d'une anomalie de l'immunité à médiation cellulaire.

On peut, à titre d'hypothèse, suggérer l'existence, chez ces sujets, et pour des raisons totalement inconnues, d'un déséquilibre des sous-populations de lymphocytes thymodépendants :

- soit par hyperfonctionnement ou excès des cellules T suppressives qui peuvent avoir plusieurs effets :

- . inhibition de la fonction des autres cellules T, notamment dans leur coopération avec les lymphocytes B : ceci peut expliquer l'anomalie supposée du "switch IgM-IgG" et de là le profil biologique des immunoglobulines sériques observé dans les S.N.I.
- . lymphocytotoxicité directe ou plus souvent par l'intermédiaire de facteurs solubles telles les lymphokines : il peut en résulter d'une part une cytolysse ou une inhibition des autres lymphocytes T, d'autre part, une atteinte de la membrane basale glomérulaire expliquant la protéinurie.

- soit par stimulation anormale des lymphocytes T, par des stimuli immunologiques, notamment par des virus latents contribuant à l'immunosuppression comme il a été supposé par certains (135).

Les lymphocytes, stimulés spécifiquement ou non, sont alors capables de relâcher des lymphokines, capables elles d'augmenter la perméabilité vasculaire.

Reste à savoir, si la libération de tels facteurs dépend de la stimulation spécifique des lymphocytes par un antigène, ou au contraire si elle est le résultat d'une modification intrinsèque des lymphocytes après stimuli miscellaires (infections, virus, toxiques).

Enfin, une question reste posée : est-ce que les IgE interviennent dans ce processus immunitaire supposé ?

Certains travaux (104,22) démontrent le rôle des IgE dans le dépôt des complexes immuns, aboutissant à la mise en circulation de substances vasoactives capables d'augmenter la perméabilité capillaire.

C'est ainsi que REEVES (205) a tenté de donner une telle explication du mécanisme de développement de la protéinurie des S.N.I., à partir de la mise en circulation des antigènes polliniques (fig. 27, p. 277).

D'autre part, on peut se demander si l'augmentation des IgE sériques n'est pas une conséquence du déficit supposé de l'immunité cellulaire par libération et exacerbation du système de défense humorale entraînant des manifestations d'hypersensibilité humorale.

Les travaux de ISHIZAKA et KISHIMOTO (112) sur des modèles animaux, ont montré que la synthèse, chez les rongeurs, d'anticorps homocytotropes analogues aux IgE humaines est augmentée après irradiation thymique, thymectomie ou après sérum antilymphocytaire. Le transfert de thymocytes réduit cette production accrue d'anticorps. Ils émettent l'hypothèse que les T-lymphocytes "HELPER", coopèrent avec les B lymphocytes pour initier la synthèse des IgE ; celle-ci est régulée et limitée par les lymphocytes T "suppresseurs".

On ne pourrait concevoir une augmentation de synthèse des IgE qu'en cas de déficit des "T supresseurs", hypothèse contraire à celle que nous avons formulée, ou en cas de stimulation accrue des "T helpers".

L'augmentation des IgE sériques dans les S.N.I. paraît plutôt être secondaire à un mécanisme d'hypersensibilité immédiate. C'est-à-dire allergique, et dont la conséquence pourrait être un mécanisme immunologique aboutissant à la mise



en circulation de substances vasoactives capables d'augmenter la perméabilité capillaire.

L'augmentation de la perméabilité capillaire glomérulaire due à l'existence d'un ou de plusieurs facteurs présents dans le plasma des S.N.I., est donc le résultat final que ce soit par l'intermédiaire des lymphocytes T ou par l'intermédiaire des IgE combinés à l'antigène sur les basophiles.

Il reste à faire la liaison entre ces deux mécanismes supposés.

## C H A P I T R E . . . I I

### INCIDENCES THERAPEUTIQUES

Même si les résultats obtenus dans cette étude n'ont permis que d'ébaucher une théorie possible de la pathogénie des S.N.I., ils permettent, sur le plan pratique, d'envisager plusieurs mesures thérapeutiques.

#### I - LE TRAITEMENT DES INFECTIONS LORS DES POUSSEES

##### A) Antibiothérapie.

Nous avons vu que l'évolution des S.N.I. chez l'enfant est fréquemment compliquée par des infections, notamment de la sphère O.R.L. au moment des rechutes, avec une prévalance toute particulière du pneumocoque, mais également des bacilles Gram négatifs (E. Coli, protéus, Klebsielle, pseudomonas, serratia), ce que signale WILFERT (281) dans une étude rétrospective de 280 S.N. hospitalisés.

Des accidents graves, telle qu'une péritonite, peuvent survenir, autrefois causes de décès. Bien que les infections rencontrées dans les S.N.I. soient moins graves que dans l'hypogammaglobulinémie de type I, ou l'ataxie télangiectasie, toutes deux marquées par le même profil biologique des immunoglobulines ( $\downarrow$  IgG,  $\uparrow$  IgM), la sensibilité particulière des sujets néphrotiques aux infections est généralement considérée comme secondaire à l'hypogammaglobulinémie (hypo IgG surtout).

Il est donc logique de traiter efficacement toute infection bactérienne survenant chez ces sujets par une antibiothérapie initialement sélectionnée par les types de germes plus souvent rencontrés chez eux (pneumocoque, gram (-)) puis adaptée en fonction de l'antibiogramme.

Les S.N.I. sont capables de produire des anticorps actifs contre les germes et les virus qu'ils rencontrent, comme nous avons pu le constater en ce qui concerne le streptocoque, les virus de la rougeole et de la rubéole.

Les antibiotiques seront réservés aux seules infections déclarées.

Prescrits au long cours, à titre prophylactique sur le seul argument d'une hypogammaglobulinémie persistante, ils ne pourraient être qu'illogiques, et par sélection de flores bactériennes résistantes, dangereux.

#### B) Les gammaglobulines.

Si l'hypogammaglobulinémie des S.N.I., portant essentiellement sur les IgG, et constatée en poussée mais également en rémission, est due à une anomalie du "switch" IgM-IgG comme nous l'avons supposé, la correction par injections de gammaglobulines\*, n'agirait que sur le résultat final d'une chaîne pathogénique, et non sur le mécanisme primitif du S.N.I.

Cependant sa facilité d'emploi, rend ce traitement nécessaire et efficace dans les infections graves ou répétées, d'autant que l'action sur le mécanisme pathogénique supposée n'est pas encore réalisable actuellement.

---

\* Gamma 16<sup>(R)</sup>, Institut MERIEUX.

Un de nos malades (H.S.F. n° III) a reçu des gammaglobulines\* en intramusculaire, puis des veinoglobulines\*\* en cure prolongée, tout traitement (corticoïdes et immunosuppresseurs) ayant été inefficace sur la protéinurie.

Cet enfant présentait une hypogammaglobulinémie (hypo IgG) majeure permanente l'exposant à des risques d'infection.

Or, si les gammaglobulines données en intramusculaire ou en intraveineuse ont été inefficaces à remonter les taux sériques d'IgG, elles l'ont certainement protégé contre les infections puisque ce malade n'a présenté aucune infection importante pendant toute la durée de ce traitement alors qu'il présentait un syndrome néphrotique permanent.

---

\* Gamma 16<sup>(R)</sup>, Institut MERIEUX.

\*\* Veinoglobulines<sup>(R)</sup>, Institut MERIEUX.

## II - VACCINATIONS

Il est actuellement admis que les atteintes rénales post-vaccinales sont rares : BERNARD et Coll. (27) admettent que la fréquence de tels accidents est très inférieure à 1°/∞∞, chiffre admis par MEERSSEMAN.

Dans la littérature médicale, 140 cas de néphropathies post-vaccinales ont pu être relevées (110, 264), entre 1976 et 1979, dont 71 cas dus au vaccin antityphoïdique ou au vaccin triple D.T.T.A.B. : les accidents rénaux de la vaccination revêtent une symptomatologie très variée (110). Ainsi, sur les 140 observations relevées il s'agissait :

- dans 29 cas d'une simple protéinurie, le plus souvent transitoire, parfois de type intermittente ou permanente ;
- dans 39 cas, d'une néphrite aiguë hématurique, survenant dans les heures qui suivent l'injection vaccinale ;
- dans 11 cas, d'une anurie transitoire ;
- dans 8 cas seulement, d'un syndrome néphrotique, survenu surtout après vaccination antivariolique ;
- chez 53 sujets, le type de la néphropathie post-vaccinale n'est pas précisé.

BERNARD et Coll. (27) distinguent deux types de néphropathies vaccinales selon le délai d'apparition :

- les néphropathies précoces, d'évolution en général bénigne,
- les néphropathies tardives : plus graves mais pour lesquelles la responsabilité de la vaccination peut prêter à discussion du fait de leur éloignement relatif de l'acte vaccinal.

La découverte, lors d'une vaccination, d'une protéinurie, pose souvent des problèmes difficiles.

Le règlement et la crainte de réactions vaccinales sur un terrain néphropathique, a jusque-là entraîné généralement une attitude d'abstention mais qui ne semble pas toujours justifiée.

En effet, nous avons montré que les S.N.I. sont capables de produire des anticorps vaccinaux efficaces, en tout cas, en ce qui concerne les anticorps antipoliomyélitiques et ceci, que ce soit au cours de leur S.N., quand ils ont été vaccinés avant le début de celui-ci, ou au décours de leur S.N. lorsqu'ils ont été revaccinés, une fois guéris ou en rémission complète.

Ceci a été confirmé par GAUTIER (82) et cet auteur a pu vacciné 8 enfants néphrotiques en pleine poussée : il a noté que la montée des anticorps antidiphthériques, antitétaniques et anticoquelucheux étaient tout à fait comparable au point de vue intensité et délai de survenue, à celle observée après vaccination chez les sujets normaux.

Les vaccinations ainsi pratiquées n'ont pas entraîné d'aggravation de la maladie. Nous ne pouvons pas conclure en ce qui concerne le tétanos, puisque la méthode de dosage des anticorps utilisée n'est pas assez sensible : les taux d'anticorps chez nos malades sont cependant faibles alors qu'ils ont été vaccinés auparavant.

Du fait donc de l'hypothèse de l'existence d'un déficit immunitaire, dans les S.N.I., il est logique de proscrire formellement les vaccins vivants atténués.

En revanche et en raison de la persistance d'une capacité de réponse anticorps, en particulier en ce qui concerne la polio, toute autre immunisation active par vaccins tués peut être tentée (D.T. Coq ; DTVAX ; T POLIO)\*.

Les seules observations de vaccinations d'enfants atteints d'une néphropathie chronique sont celles de MAROTEAUX (164) qui a vacciné des enfants atteints de néphropathie chronique en rémission : les vaccinations

---

\* Institut MERIEUX.

diphtériques et tétaniques ont été faites séparément ; le vaccin tétanique en premier, à des dilutions progressives à 15 jours d'intervalle, puis le vaccin diphtérique, selon le même protocole. Le B.C.G. et le vaccin poliomyélitique par voie buccale ont été faits selon le protocole normal.

Chez ces enfants, les vaccinations ont été bien supportées. Dans un seul cas, il a été noté, lors d'un examen urinaire, une élévation des hématies/minutes à 5369 au compte d'Addis et une protéinurie à 0,04 g/24 heures qui sont du reste retournées à la normale, une semaine plus tard.

GAUTIER (82), nous l'avons vu, a vacciné des sujets néphrotiques en pleine poussée, sans aggravation de la maladie.

Pour notre part, 6 de nos S.N.I. ont été vaccinés en période de "guérison" ou de rémission complète de leur S.N., par vaccins diphtérie, tétanos et polio selon un protocole normal avec des vaccins tués.

La vaccination a été suivie de la production d'anticorps à des taux efficaces et elle n'a pas entraîné de rechute.

Ainsi, ces premières observations, nous permettent de penser qu'en ce qui concerne la vaccination des protéinuriques et de certains sujets atteints de néphropathies chroniques en rémission, l'abstention systématique est illogique : certaines vaccinations (diphtérie, tétanos, polio) avec des vaccins tués, entreprises avec prudence, n'ont pratiquement pas d'agressivité pour l'appareil rénal.

En ce qui concerne le B.C.G., 4 de nos malades (n° 1, n° 8, n° 15, n° 20) ont été vaccinés pendant l'évolution de leur S.N., en période de rémission, comme l'avait fait MAROTEAUX (164). Aucun n'a présenté d'aggravation rénale secondaire, ni de bécégite. Cependant ces 4 malades ont une anergie tuberculique secondairement à la vaccination.

Cette anergie tuberculinique a d'ailleurs été constatée chez la plupart de nos malades en poussée comme en rémission alors qu'ils avaient été vaccinés auparavant . L'hypogammaglobulinémie et tout déficit immunitaire étant habituellement une contre-indication au B.C.G., on se doit d'être prudent chez les S.N.I., puisqu'un trouble de l'immunité à médiation cellulaire a été supposé chez eux, et ce d'autant que la vaccination paraît inefficace chez la plupart d'entre eux, comme en témoigne l'anergie tuberculinique trouvée fréquemment.



### III - TRAITEMENT ANTIALLERGIQUE

La plus grande fréquence d'un terrain atopique et l'augmentation des IgE permettent d'envisager diverses approches thérapeutiques possibles dans les S.N.I.

#### A) Recherche et suppression du ou des allergènes responsables.

Cette recherche doit être effectuée par les techniques habituelles en immunoallergologie, à savoir par les tests cutanés (avec prudence en raison de réactions syndromiques possibles) et surtout par le dosage des IgE spécifiques (R.A.S.T.).

On recherchera ainsi des pneumallergènes, des allergènes alimentaires, des allergènes microbiens, voire mycosiques et parasitaires en fonction des manifestations cliniques et des antécédents du malade.

L'interrogatoire fouillé orientera cette recherche et le premier temps du traitement est donc la suppression du ou des allergènes décelés :

-Ainsi WITTIG et GOLDMAN (286) ont obtenu une rémission complète chez un malade ayant une hypersensibilité aux moisissures par le simple changement de domicile de la famille.

-LAGRUE (C.P.) de même, a observé une rémission spontanée du S.N. d'un sujet présentant une hypersensibilité aux pollens, lors de son hospitalisation qui l'éloignait de son environnement respiratoire habituel.

-SANDBERG (223) obtient une rémission chez 5 sujets ayant un S.N. à L.G.M. avec tests cutanés positifs aux extraits de lait de vache, par simple suppression du lait de l'alimentation.

## B) Désensibilisation spécifique.

Elle évite le contact entre l'allergène et les anticorps cytotropes, par l'intermédiaire des anticorps bloquants.

Nous avons vu que plusieurs auteurs ont tenté une désensibilisation spécifique lorsque preuve avait été faite de la responsabilité d'une hypersensibilité (aux pollens notamment), lors des poussées du S.N. (101, 286, 282, 205).

Le premier cas décrit par HARDWICKE (101) a été traité par désensibilisation aux pollens, qui a entraîné une rémission complète de 10 ans. Une autre cure efficace a été rapportée par WILLIAMSON (282), et deux des 3 cas rapportés par WITTIG et GOLDMAN (286) ont été guéris de cette façon.

REEVES (205) rapporte également un cas où la désensibilisation spécifique a été efficace puisque le malade n'a pas rechuté lors des saisons polliniques suivantes.

Enfin, RICHARDS (209) note une nette amélioration du S.N. d'un enfant ayant un S.N. corticodépendant avec atopie sévère, par désensibilisation spécifique et traitement allergique.

Aucun de nos malades n'a été désensibilisé spécifiquement, la preuve de la responsabilité directe d'une hypersensibilité dans leur S.N. n'ayant pu être démontrée.

Elle peut sans doute être tentée, en fonction de la réponse aux tests cutanés.

C) Médicaments antiallergiques.

Plusieurs modes d'action peuvent être envisagés :

1) Diminuer la production des IgE :

C'est une possibilité théorique.

Des résultats préliminaires ont été cependant observés puisque les agents alkylants auraient peut-être une action (97).

2) Agir sur les médiateurs :

libérés lors de la dégranulation des mastocytes et des basophiles. Mais dans les maladies allergiques, ceci est peu efficace, car ces médiateurs sont multiples et aucune médication n'est encore capable d'agir sur l'ensemble d'entre eux.

3) Empêcher la libération de ces divers médiateurs :

a) La première substance antiallergique utilisée est la cromoglycate disodique (D.S.C.G.) : le mécanisme exact de l'inhibition de la libération de médiateurs chimiques, à partir des mastocytes reste encore à déterminer.

Les arguments recueillis indiquent que le D.S.C.G. inhibe la dégranulation des mastocytes et empêche la libération des médiateurs en réponse à divers stimuli immunologiques ou non (134).

- TROMPETER (266) :

A essayé le D.S.C.G. en prévention des rechutes dans les S.N.C.S. :

- chez un sujet atopique, le D.S.C.G. semble prévenir la rechute du S.N., lors de la saison des foins : il a été donné en inhalations orales (20 mg), en insufflations nasales (10 mg par narine) et en capsules par voie orale (40 mg lors des repas) ; en cas de rechute cet auteur

obtient une rémission, par une seule injection intramusculaire de corticoïdes. Il a obtenu 2 ans de rémission sans traitement au décours de ce traitement, le sujet n'ayant plus fait ni rhume des foins, ni poussée néphrotique.

- cet auteur a tenté ce traitement chez 21 S.N. rechutant fréquemment (au moins trois rechutes) selon le même protocole pendant 16 semaines :

. chez 10 d'entre eux il a donné un placebo,

. chez 11 autres du D.S.C.G.

5 sur 10 des sujets ayant eu le placebo, et 9 sur 11 des sujets ayant eu le D.S.C.G. ont rechuté secondairement.

Le D.S.C.G. n'a donc pas évité les rechutes du S.N.

- TOUSSAINT (263) :

A également échoué dans le traitement de S.N.I. par le D.S.C.G.

- Deux de nos malades (n° 9 et n° 24) :

Ont été traités par le D.S.C.G. (capsules par voie orale) :

- tous deux présentaient des rechutes fréquentes et étaient corticodépendants.

- l'un (n° 9) est considéré comme "allergique" puisqu'il présente des manifestations allergiques (rhinites allergiques), des IgE totales élevées et un test positif aux pollens de graminées. Au moment du traitement par D.S.C.G., ce malade recevait un traitement corticoïde discontinu (10 mg/2 jours) du fait d'une corticodépendance.

Le D.S.C.G. n'a pas évité les rechutes protéinuriques lors de la baisse des corticoïdes.

- le deuxième (n° 24) avait des IgE totales élevées mais n'a pas fait l'objet de l'étude complète, notamment par tests cutanés.

Au moment du traitement par D.S.C.G. il recevait une

corticothérapie discontinuée (5 mg/2 jours), du fait aussi d'une corticodépendance. L'arrêt des corticoïdes s'est effectué sans rechutes, alors que le D.S.C.G. était poursuivi. Ce malade a été perdu de vue par la suite. Nous ne pouvons donc affirmer que le D.S.C.G. a pu éviter une rechute ultérieure.

Le D.S.C.G. n'a été essayé seul chez aucun de nos malades pour tenter de prévenir les rechutes.

Du point de vue clinique, il semble que l'inconvénient ou l'obstacle majeur à l'utilisation du D.S.C.G. est son inefficacité s'il est administré par voie orale, comme nous avons pu le constater.

Cependant notre expérience est trop petite en nombre de malades traités.

b) De nombreuses tentatives ont été donc faites pour découvrir des composés ayant des propriétés analogues au D.S.C.G. mais pouvant être administrés par voie orale. On a décrit plus de cent composés de ce type dont tous ne sont pas chimiquement apparentés au D.S.C.G. mais proviennent par exemple de xanthines, d'axopurinones, d'acides oxaniliques... La plupart de ces substances présentent des effets inhibiteurs sur la libération de médiateurs après administration orale dans les divers modèles in vivo et in vitro :

- BLUETT (33) :

A essayé le doxantrazole dans le traitement de 7 S.N.C.S. à rechutes fréquentes à la dose de 5 mg/kg, 3 fois par jour pendant 8 à 10 semaines. Tous étaient en rechutes stables avec protéinurie persistante au moment du traitement. Le doxantrazole n'a pas permis de mettre ces sujets en rémission sans les corticoïdes.

- MEADOW (116) :

A essayé un dérivé du NITRO-INDANE-DIONE, le BRL 10833

(BEECHAMS Research Laboratories) dans les S.N.I. de l'enfant : ce dérivé agit probablement en stabilisant les membranes des mastocytes, inhibant la libération des médiateurs de l'anaphylaxie de la même façon que le D.S.C.G. La différence avec le D.S.C.G. est qu'il est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal et qu'il garde son activité quand il est donné par voie orale. Pendant cette étude, tous les sujets étaient en rémission de leur S.N., mais sous corticoïdes un jour sur deux du fait de rechutes fréquentes :

- 5/10 ont reçu le BRL 10833 pendant 8 semaines,
- les 5 autres ont reçu un placebo.

Les corticoïdes ont été diminués puis arrêtés au bout de 4 semaines.

8 des 10 sujets ont rechuté à moins de 12 semaines de l'arrêt des corticoïdes :

- . des 5 recevant le B.R.L. 10833, 3 rechutèrent alors qu'ils recevaient encore ce traitement, et 1 a rechuté 8 semaines après.
- . 4 sur 5 de ceux recevant le placebo ont rechuté précocément après l'arrêt des corticoïdes.

Ainsi le B.R.L.10833 seul ne prévient pas les rechutes chez les sujets qui ont besoin de plus de  $10 \text{ mg/m}^2/2$  jours de corticoïdes pour rester en rémission.

- FREED (81) :

En réponse à MEADOW (166) explique l'inefficacité du BRL 10833 :

les mastocytes et leurs stabilisateurs exercent leurs effets au niveau de la membrane muqueuse. La dégranulation provoque un déversement de mucus, une contraction du muscle lisse et des efforts expulsifs violents (écoulement, toux, diarrhée). Le résultat en est l'expulsion de l'antigène de la surface. Dans la peau, l'augmentation de la pression hydrostatique du liquide interstitiel encourage l'antigène à circuler le long des lymphatiques. Les effets en sont inconfortables mais bénéfiques puisque limités dans la plupart des cas aux surfaces.

Les effets systémiques, tel le S.N., peuvent survenir seulement lorsque l'antigène a rompu la barrière muqueuse pour apparaître dans la circulation. Les stabilisateurs des lymphocytes préviendraient ainsi l'activité protectrice de toute IgE présente au niveau des surfaces augmentant d'ailleurs ainsi la probabilité d'une maladie à complexes immuns.

c) Le HC20-511 ou kétotifène\* (dérivé du benzocycloheptathiophène) a un profil biologique semblable à celui du D.S.C.G. en ce qui concerne son aptitude à l'inhibition de la libération de médiateurs de l'hypersensibilité immédiate par les mastocytes.

Il est aussi actif sur les basophiles et les neutrophiles. Il est efficace après administration orale et possède en outre une faible action antihistaminique.

Il est démontré (134) que le kétotifène inhibe la libération d'histamine et de SRS-A (slow reactive substance) à partir des basophiles humains, par effet sur la première étape, c'est-à-dire l'activation et sur la seconde, c'est-à-dire la libération de ces substances. Il agit donc sur des étapes des processus biochimiques intracellulaires, différents de ceux modulés par le D.S.C.G.

L'hypothèse de la libération d'histamine et de SRS-A après mise en circulation des antigènes polliniques qui se combinent aux IgE, a été soulevée par REEVES (205) nous l'avons vu, pour expliquer la protéinurie des S.N. liés à une hypersensibilité aux pollens. L'histamine et la SRS-A augmente la perméabilité capillaire.

L'essai du kétotifène dans les S.N.I. où une allergie est prouvée pourrait donc être intéressant dans le but d'éviter les rechutes. Le protocole d'un tel traitement reste à préciser.

---

\* Laboratoire SANDOZ - ZADITEN<sup>(R)</sup>.

#### IV - PLASMAPHERESES

Notre étude tend à prouver essentiellement qu'il existe un ou des facteur(s) dans le plasma des S.N.I., inhibant les fonctions lymphocytaires d'une part, augmentant la perméabilité capillaire d'autre part.

Il parait donc logique de tenter de supprimer de tels facteurs par des plasmaphérèses qui ont pour but d'éliminer les substances toxiques présentes dans le plasma.

Des essais récents ont été effectués dans certaines formes de G.N. avec anticorps anti-G.B.M. ou comportant de grandes quantités de complexes immuns circulants. Il est trop tôt pour en évaluer le résultat.

Nous avons essayé un tel traitement chez une de nos malades (n° 12) lors de la première poussée de son S.N.I., avant tout autre traitement et après l'attente de 15 jours d'une éventuelle rémission spontanée. La confirmation de lésions glomérulaires minimales a été faite auparavant à l'examen histologique des reins.

L'enfant a subi 5 plasmaphérèses successives. Ce traitement n'a cependant pas permis d'obtenir une rémission du S.N.

Cet essai ajoute un argument supplémentaire en faveur de l'existence d'une anomalie cellulaire, probablement au niveau des lymphocytes T, sur laquelle les plasmaphérèses ne peuvent être efficaces.

Tout au plus permettent-elles d'éliminer le facteur sérique inhibiteur supposé.

Ce résultat parait cependant insuffisant actuellement et d'autres essais de ce traitement mériteraient d'être réalisés.





## C O N C L U S I O N S

L'exploration de l'immunité dans les S.N.I. à L.G.M. et à H.S.F. a permis de confirmer des faits acquis d'une part, de compléter des hypothèses récentes d'autre part, et à partir de ces données d'envisager certaines possibilités thérapeutiques.

### I - EN CE QUI CONCERNE L'IMMUNITE HUMORALE

1) Les malades sont capables de produire des anticorps de façon efficace, contre les bactéries et les virus qu'ils rencontrent et après vaccination.

2) Ils présentent en poussée, une diminution des immunoglobulines G et une augmentation des immunoglobulines M. Ces anomalies persistent après plus de 2 ans de rémission, en l'absence de traitement, malgré une tendance à la normalisation progressive.

Les taux d'immunoglobulines A, au cours des poussées sont très variables, la moyenne étant normale. Par contre ils s'abaissent nettement en rémission.

La persistance de ces anomalies en rémission est en faveur d'une anomalie de la coopération entre lymphocytes T et B.

3) Les lymphocytes B sont en nombre normal.

4) Les facteurs du complément sérique sont dans l'ensemble normaux. Leur taux peut s'écarter considérablement des valeurs normales, mais le  $C_3$  n'est jamais abaissé en dessous de 2 S.D., ce qui distingue syndrome néphrotique et glomérulonéphrite aiguë. Il semble que l'on puisse dégager un profil complémentaire en faveur d'une activation de la voie classique lors des poussées du S.N. de certains malades atteints de H.S.F.

5) Un P.A.C. est présent plus fréquemment en poussée dans les H.S.F. que dans les L.G.M. Par contre on voit apparaître en rémission un grand nombre de P.A.C. dans les 2 types de néphropathies, alors que le test au P.E.G. est toujours négatif,

La signification de ces résultats reste à préciser en utilisant plusieurs techniques de dépistage des complexes immuns.

## II - EN CE QUI CONCERNE L'IMMUNITE CELLULAIRE

1) La réponse in vivo, aux tests cutanés d'hypersensibilité retardée, est anormale, dans le sens d'une hyporéactivité.

2) Les lymphocytes T sont en moyenne abaissés en nombre mais avec une grande dispersion des résultats.

3) Surtout : les résultats obtenus par le T.T.L. d'une part et l'étude de la migration des leucocytes, d'autre part, convergent vers l'hypothèse de l'existence d'un facteur inhibiteur de leurs fonctions, présent dans le sérum aussi bien en poussée qu'en rémission.

4) L'étude des leucocytes, trop limitée en nombre de malades étudiés et encore trop partielle, dans cette étude pour conclure formellement, tend à montrer une insuffisance de la phagocytose et de la bactéricidie.

## III - EN CE QUI CONCERNE L'ALLERGIE

1) Cette étude confirme l'augmentation des IgE sériques totales (en poussée et en rémission).

2) Un terrain atopique est retrouvé plus souvent chez les sujets rechutant fréquemment ou les corticodépendants.

## IV - INCIDENCES THERAPEUTIQUES

De ces résultats découlent, sur le plan pratique, plusieurs mesures thérapeutiques :

1) Le programme de vaccination chez ces malades doit concerner exclusivement des vaccins tués.

2) Le traitement des infections sévères ou répétées doit comprendre des gammaglobulines (ou du plasma).

3) Un traitement antiallergique (cromoglycate disodique, kétotifène, ou désensibilisation spécifique) peut être tenté en fonction des critères allergiques définis.

Il n'existe pas de différences évidentes sur le plan immunitaire entre L.G.M. et H.S.F., ce qui tend encore à rapprocher ces 2 entités.

## VU ET PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 12 mars 1980

Le Doyen,

Le Président de Thèse,

R. SARRAZIN

Pr. A. BEAUDOING

B I B L I O G R A P H I E

1. AGNELLO (V.), WINCHESTER (R.J.), KUNKEL (M.G.),  
Precipitin Reaction of the C<sub>1q</sub> Component of complement  
with Aggregated  $\gamma$ -globulin and immune Complexes in gel  
diffusion,  
Immunology 1970, 19, 909-19.
2. ALATAS (H.), WILA-WIRYA (I.G.N.), TAMBUNAN (T),  
C<sub>3</sub> and C<sub>4</sub> complements in glomerular disorders in children,  
Paediak. Indones. M.A., 1978, 18, 3-4.
3. ALLANSMITH (M.), McCLELLAN (B.H.), BUTTERWORTH (M.),  
MALONEY (J.R.),  
The development of immunoglobulin levels in man,  
J. Pediat. 1968, 72, 276-290.
4. AMLOT (P.L.), SLANEY (J.M.), WILLIAMS (B.D.),  
Circulating immune complexes and symptoms in Hodgkin's  
disease,  
Lancet 1976, 1, 449-51.
5. ANTILLA (R.O.), BARRATT (T.M.), SOOTHILL (J.F.),  
The concentrations of immunoglobulins and complement compo-  
nents in the sera of children with glomerular disease,  
Pediat. Res. 1974, 8, 901.
6. ARNEIL (G.C.),  
164 Children with Nephrosis,  
Lancet, 1961, 2, 1103-1110.
7. ARNEIL (G.C.),  
Management of the nephrotic syndrome,  
Arch. Dis. Childh. 1968, 43, 257-62.
8. ARNEIL (G.C.),  
An international cooperative study, societies of  
paediatric Nephrology, and Henry L. Barnett,  
Pediatric. Clin.N.Amer.1971, 18, 349-54.

9. ARNEIL (G.C.), LAM (C.N.),  
Long term assessment of steroid therapy in childhood  
nephrosis,  
Lancet, 1966, 2, 819-821.
10. BACH (J.F.),  
Immunologie,  
Ed. Flammarion, Médecine Sciences, 1979, Paris.
11. BAEHNER (R.L.) NATHAN (D.G.),  
Quantitative Nitro blue Tetrazolium Test in chronic  
granulomatous disease,  
N. Engl. J. Med., 1968, 278, p. 971-76.
12. BAKER (P.J.), STASHAK (P.W.), AMSBAUGH (D.F.), PRESCOTT (B.),  
BARTH (R.F.),  
Evidence for the existence of two functionally distinct  
types of cells, which regulate the antibody response to  
type III pneumococcal polysaccharide,  
J. Immunol. 1970, 105, 1581-83.
13. BARNES (L.A.), MOLL (G.H.), JANEWAY (C.),  
  
Pediatrics, 1950, 5, 486.
14. BARNETT (H.L.), FORMAN (C.W.), LAUSON (H.D.),  
The nephrotic syndrome in children,  
Adv. Ped., 1952, 5, 53.
15. BARRATT (T.M.), OSOFSKY (S.G.), BERCOWSKY (A.), SOOTHILL (J.F.),  
Cyclophosphamide treatment in steroid-sensitive nephrotic  
syndrome of childhood,  
Lancet, 1975, 1, 55-58.
16. BARRATT (T.M.), SOOTHILL (J.F.),  
Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive  
relapsing nephrotic syndrome of childhood,  
Lancet, 1970, 2, 479-82.

17. BARRATT (T.M.), TURNER (M.W.), JOHANSSON (S.G.O.),  
Urinary excretion of immunoglobulin E in the nephrotic  
syndrome and atopic eczema,  
Lancet, 1971, 2, 402-403.
18. BARTHOLD (D.P.), PRESCOTT (B.), STASHAK (P.W.),  
AMSBAUCH (D.F.), BAKER (P.J.),  
Regulation of the antibody response to type III pneumococ-  
cal polysaccharide III. Role of regulatory T cells in the  
development of an IgG and IgA antibody response,  
J. Immunol. 1974, 112, 1042-1050.
19. BATELLIER (H.), DECHELETTE (E.), ALIBEU (C.), BEAUDOING (A.),  
Facteurs du complément dans le syndrome néphrotique  
idiopathique de l'enfant,  
à paraître in Pédiatrie 1980.
20. BAZARAL (M.), ORGEL (M.A.), HAMBURGER (R.N.),  
IgE levels in normal infants and mothers and an inheritance  
hypothesis,  
J. Immunol., 1971, 107, 794-801.
21. BENNICH (H.), JOHANSSON (S.G.O.),  
Structure and function of human IgE,  
Advanc. Immunol., 1971, 13, 1-55.
22. BENVENISTE (J.),  
Definition expérimentale d'un rôle nouveau pour l'IgE.  
Déclenchement immunologique de la déposition des immuns  
complexes,  
Nouv. Presse Méd., 1973, 2, 703-706.
23. BERG (T.), JOHANSSON (S.G.O.),  
Immunoglobulin levels during childhood with special  
regard to IgE,  
Acta Paed. Scand., 1969, 58, 513.

24. BERG (T.), JOHANSSON (S.G.O.),  
IgE concentrations in children with atopic diseases,  
Int. Arch. Allergy, Appl. Immunol., 1969, 36, 219-32.
25. BERGSTRAND (A.), BOLLGREN (I.), SAMUELSSON (A.),  
TÖRNROTH (T.), WASSERMAN (J.), WINBERG (J.),  
Idiopathic nephrotic syndrome of childhood : cyclophos-  
phamide induced conversion from steroid refractory to  
highly steroid sensitive disease,  
Clin. Nephrol., 1973, 1, 302.
26. BERNARD (A.), COIGNET (J.); TROLLIET-GRATELOS (L.A.),  
SITRUCK (S.), RAQUET (J.), JAUBERT (R.), BATALLER (G.),  
Valeur du dosage des IgE sériques totales chez l'enfant.  
A propos de 164 observations,  
Pédiatrie, 1973, 28, 681.
27. BERNARD (J.G.), LAABAN (J.), LECHAT (S.),  
Néphropathies vaccinales (vaccin TABDT),  
Presse Médicale, 1959, 67, 1511.
28. BERNARD (D.), LAGRUE (G.), SOBEL (A.),  
Sémiologie clinique et biologique des néphropathies  
glomérulaires (N.G.),  
Rev. Prat. 1977, 27, 3461-69.
29. BERNARD (D.), SOBEL (A.), HIRBER (G.), LAGRUE (G.),  
Classification des néphropathies glomérulaires chroniques  
primitives en dehors des maladies générales,  
Rev. Prat., 1977, 27, 3433-84.
30. BERTHOUX (F.C.),  
Intérêt pratique de l'étude des systèmes complément et  
properdine en pathologie rénale,  
Lyon Médical, 1976, 236, 497-508.



31. BERTHOUX (F.C.), BERTHOUX (P.), TRAEGER (J.),  
Bases physiopathologiques et intérêt clinique de l'étude  
des systèmes complément et properdine en pathologie  
humaine, surtout rénale,  
In "Immunochimie Clinique", 1974, p. 116-120, SIMEP Ed.
32. BIANCO (C.), PATRICK (R.), NUSSENZWEIG (V.),  
A population of lymphocytes bearing a membrane receptor  
for antigen-antibody-complement complexes,  
J. Exp. Med., 1970, 132, 702.
33. BLUETT (N.H.), CHANTLER (C.), HUGHES (D.T.),  
Failure of Doxantrazole in steroid sensitive nephrotic  
syndrome,  
Lancet, 1977, 1, 809.
34. BOHLE (A.), FISCHBACH (H.), WEHNER (H.), WOERZ (U.),  
EDEL (H.H.), KLUTHE (R.), SCHELER (F.),  
Minimal change lesion with nephrotic syndrome and focal  
glomerular sclerosis,  
Clin. Nephrol., 1974, 2, 52-58.
35. BONFORTE (R.J.), TOPILSKY (M.), SILTZBACH (L.E.),  
GLADE (P.R.),  
Phytohemagglutinin skin test : A possible in vivo measure  
of cell-mediated immunity,  
J. of Pediat., 1972, 81, 775-80.
36. BORGEAUD (M.), PAUNIER (L.), HUMAIR (L.M.),  
La  $\beta_2C$  globuline dans les néphropathies de l'enfant,  
Hælv. Paed. Acta, 1970, 25, 585-601.
37. BRAI (M.), BALSAMO (V.), AMATO (G.), BRAI (M.),  
Changes in some parameters of complement system function  
in childhood with nephropathies,  
Minerva Pediat., 1977, 29, 529-32.

38. BRODOVSKY (H.S.), SAMUELS (M.C.), MIGLIORE (P.J.),  
HOWE (C.D.),  
Chronic lymphocytic leukemia, Hodgkin's disease and the  
nephrotic syndrome,  
Arch. Intern. Med., 1968, 121, 71-75.
39. BRUTMANN (G.), AGNIUS-DELORD (C.), VILLEMAIN (D.),  
HUGONIN (J.), NEY (M.),  
Le dosage des IgE dans les maladies allergiques,  
Rev. Franç. Allergol., 1973, 13, 23-29.
40. BRYANT (R.), DESPREZ (R.), VANWAY (M.H.), ROGERS (D.E.),  
  
J. Exp. Med., 1966, 124, 483-99.
41. BUCKLEY (R.M.) DEES (S.G.), O'FALLON (W.M.),  
Serum immunoglobulins : I. level in normal children and in  
uncomplicated childhood allergy,  
Pediatrics, 1968, 41, 600-611.
42. BURNET (F.M.),  
Measles as an index of immunological function,  
Lancet, 1968, 2, 610-613.
43. BUTLER (W.T.), ROSSEN (R.D.),  
Effects of Corticosteroids on Immunity in Man.  
I. Decreased serum IgG concentration caused by 3 or 5 days  
of high doses of methylprednisolone,  
Journ. of Clin. Invest., 1973, 52, 2629-40.
44. BUTTERWORTH (M.), McCLELLAN (B.), ALLANSMITH (M.),  
Influence of Sex on immunoglobulin levels,  
Nature (Lond.), 1967, 214, 1224.
45. CAFFEY (J.), SILBEY (R.),  
Regrowth and overgrowth of the thymus after atrophy induced  
by the oral administration of adrenocorticosteroids to  
human infants,  
Pediatrics, 1960, 26, 762-770.

46. CAMBIASO (C.L.), RICCOMI (M.), MASSON (P.L.),  
Le dosage automatique des complexes immuns circulants  
par inhibition de l'agglutination de particules de latex  
par du facteur rhumatoïde ou du C<sub>1q</sub>,  
Travaux Pratiques d'Immunologie, 8e Cours International de  
Transplantation et d'Immunologie Clinique, Lyon, 1976.
47. CAMERON (J.S.), CHANTLER (C.), OGG (C.S.), WHITE (R.H.R.),  
Long term stability of remission in nephrotic syndrome  
after treatment with cyclophosphamide,  
Br. Med. J., 1974, 4, 7.
48. CARRON (R.), GUERRIER (G.),  
Exploration de l'hypersensibilité cutanée retardée à la  
candidine chez le nouveau-né et le nourrisson,  
Pédiatrie 1970.
49. CHARPIN (J.), ZAKIRO POULO (A.), AUBERT (J.) LAURENDEAU (O.),  
BOUTIN (C.),  
Une série témoin de tests microbiens,  
Rev. Franç. Allerg., 1963, 3, 208-213.
50. CHIU (J.), DRUMMOND (K.N.),  
Long-term follow-up of cyclophosphamide therapy in frequent  
relapsing minimal lesion nephrotic syndrome,  
J. Pediat., 1974, 84, 825-30.
51. CHIU (J.), McLAINE (P.N.), DRUMMOND (K.N.),  
A controlled prospective study of cyclophosphamide in  
relapsing, corticosteroid-responsing, minimal lesion  
nephrotic syndrome in childhood,  
J. Pediat., 1973, 82, 607-13.
52. CHURG (J.), HABIB (R.), WHITE (R.H.R.),  
Pathology of the Nephrotic syndrome in Children,  
Lancet, 1970, 1, 1299-1302.

53. COLLINS -WILLIAMS (C.), TKACHYK (S.J.), TOFT (B.),  
MOSCARIELLO (M.),  
Quantitative immunoglobulin levels in children,  
Int. Arch. Allergy, 1967, 31, 94-103.
54. COOPERBAND (S.R.), BONDEVIK (H.), SCHMID (K.), MANNICK (J.A.),  
Transformation of human lymphocytes : inhibition by  
homologous alpha globulin,  
Science, 1968, 159, 1243-44.
55. CORDELIER-DOMBES,  
Immunologie Médicale par les Professeurs enseignant  
l'Immunologie,  
Tome II, p. 105-109, 1975, Ed. Grouan et Roques.
56. CORNFELD (D.), SCHWARTZ (M.W.),  
Nephrosis : a long-term study of children treated with  
corticosteroids,  
J. of Pediatrics, 1966, 68, 507-15.
57. COWDERY (J.S.), TREADWELL (P.E.), FRITZ (R.B.),  
A radio immuno assay for human antigen-antibody complexes  
in clinical material,  
J. Immunol., 1975, 114, 5-9.
58. CREIGHTON (W.D.), LAMBERT (P.H.), MIESCHER (P.A.),  
Detection of antibodies and soluble antigen-antibody  
complexes by precipitation with polyethylene glycol.,  
J. Immunol., 1973, 111, 1219-27.
59. DEROW (H.A.),  
Repeated nephrotic episodes with normal urine, serum  
protein and cholesterol in the oedema free intervals,  
N. Engl. J. Med., 1949, 240, 131.

60. DESSAINT (J.P.), WATTRE (P.), LELONG (M.),  
Dosage des IgE sériques chez l'enfant : valeurs normales  
en fonction de l'âge,  
Rev. Franç. Allerg., 1974, 14, 189-92.
61. DIGEON (H.), BACH (J.F.),  
Détection des complexes immuns circulants par trois  
techniques utilisant le polyéthylène glycol,  
Nouv. Press. Med., 1977, 6, 4031-37.
62. DIGEON (M.), LAVER (M.), BACH (M.A.), BENVENISTE (J.),  
BACH (J.F.),  
Search for circulating immune complexes in renal diseases,  
using polyethylene glycol and labelled C<sub>1q</sub>,  
in Proceedings of the VIth International Congress of  
Nephrology, Florence, 1975.
63. DIGEON (M.), LAVER (M.), RIZA (J.), BACH (J.F.),  
Detection of circulating immune complexes in human sera  
by simplified assays with polyethylene glycol,  
J. Immunol. Methods, 1977, 16, 165-183.
64. DOUGLAS (T.F.),  
Glomerulonephrites complement and C<sub>3</sub> Nef,  
New Engl. J. Med., 1976, 294, 495-97.
65. DRUET (P.), LETONTURIER (P.), CONTET (A.), MANDET (C.),  
Cryoglobulinaemia in human renal diseases ,  
Clin. Exp. Immunol., 1973, 15, 483-96.
66. DRUMMOND (K.N.), MICHAEL (A.F.), GOOD (R.A.), VERNIER (R.L.),  
Immunopathologic studies in the nephrotic syndrome,  
J. Pediat., 1964, 65, 1114-15.
67. DRUMMOND (K.N.), MICHAEL (A.F.), GOOD (R.A.), VERNIER (R.L.),  
The nephrotic syndrome of childhood : Immunologic,  
clinical and pathologic correlations,  
J. Clin. Invest., 1966, 45, 620-30.

68. DUMAS (R.),  
Pathogénie du syndrome néphrotique,  
Méd. Infant., 1973, 80, 381-87.
69. EDELMANN (C.M.), BARNETT (H.L.),  
In diseases of the kidney,  
Ed. by M.B. STRAUSS et L.G. WELT, p. 1373, Little Brown-  
Boston.
70. EISENBERG (R.A.), THEOPHILOPOULOS (A.N.), DIXON (F.J.),  
Use of bovine conglutinin for the assay of immune  
complexes,  
J. Immunol., 1977, 118, 1428-34.
71. ETTELDORF (J.N.), ROY (S.), SUMMITT (R.L.), SWEENEY (M.J.),  
WALL (H.P.), BERTON (W.H.),  
Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic lipoid  
nephrosis,  
J. of Pediat, 1967, 70, 758-66.
72. EYRES (K.), MALLICK (N.P.), TAYLOR (G.),  
Evidence for cell-mediated immunity to renal antigens,  
in minimal-change nephrotic syndrome,  
Lancet, 1976, 1, 1158-59.
73. EYRES (K.), MALLICK (N.P.), TAYLOR (G.),  
Leucocyte-migration inhibition in minimal-change  
nephropathy (lettre),  
Lancet, 1976, II, 198.
74. EZER (G.), HAYWARD (A.R.),  
Inhibition of complement-dependent lymphocyte rosette  
formation : a possible test for activated complement  
products,  
Eur. J. Immunol. 1974, 4, 148-150.

75. FAHEY (J.L.), McKELVEY (E.M.),  
Quantitative determination of serum immunoglobulins in  
antibody-agar plates,  
J. Immunol., 1965, 94, 84-90.
76. FEARON (D.T.), AUSTEN (K.F.),  
Properdin : initiation of alternative complement  
pathway,  
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1975, 72, 3220.
77. FOLCH (H.), WAKSMAN (B.M.),  
The splenic suppressor cell : II. Suppression of mixed  
lymphocyte reaction by thymus dependent adherent cells,  
J. Immunol., 1974, 113, 140-44.
78. FONTANA (V.J.), SPAIN (W.C.), DESANCTIS (A.G.),  
The role of allergy in nephrosis,  
N.Y. State J. Med., 1956, 3907-10.
79. FOVET-POINGT (O.), CATTELAINE (C.), HONGRE (J.F.),  
FONTAINE (G.),  
Le complément sérique ( $\beta_1C$ ) dans les néphropathies de  
l'enfant,  
Ann. Pédiat., 1972, 19, 235-242.
80. FRANKLIN (E.C.), HOLMAN (H.R.), MUELLER-EBERHARD (H.J.),  
KUNKEL (H.G.),  
An unusual protein component of high molecular weight in  
the serum of certain patients with rheumatoid arthritis,  
J. Exp. Med., 1957, 105, 425-38.
81. FREEED (D.L.J.),  
Antiallergic drugs in idiopathic nephrotic syndrome of  
childhood,  
Lancet, 1978, 1, 1365.

82. GAUTIER (E.), HITZIG (W.H.), GUGLER (E.), BERTSCHMANN (M.),  
Zur Frage der humoralen Abwehr beim nephrotischen Syndrom,  
Helv. Paediat. Acta, 1961, 16, 277-92.
83. GEISERT (J.), HAUPTMANN (G.), BLANZAT (Y.), KLEIN (M.),  
Etude de la complémenturie et d'un facteur anticomplé-  
mentaire dans certaines glomérulopathies de l'enfant,  
Ann. Pédiat., 1973, 20, 951-57.
84. GEISERT (J.), SACREZ (R.), MALGRAS (J.), HAUPTMANN (G.),  
PETER (M.O.), DUVIVIER (B.),  
Variations physiologiques du complément sérique chez  
l'enfant,  
Pédiatrie, 1971, 6, 619-24.
85. GEISERT (J.), UNDREINER (F.),  
Le système du complément dans les néphropathies gloméru-  
laires,  
J.P.P., 1978, p. 103-110.
86. GERBER (M.A.), PARONETTO (F.),  
IgE in Glomeruli of patients with nephrotic syndrome,  
Lancet, 1971, 1, 1097-99.
87. GEWURZ (H.), PICKERING (R.J.), CHRISTIAN (C.L.),  
SNYDERMAN (R.), MERGENHAGEN (S.E.), GOOD (R.A.),  
Decreased C<sub>1q</sub> protein concentration and agglutinating  
activity in agammaglobulinaemia syndromes : an inborn  
error reflected in the complement system,  
Clin. Exp. Immunol., 1968, 3, 437-45.
88. GHOSH (L.), MUEHRCKE (R.C.),  
The nephrotic syndrome : a prodrome to lymphoma,  
Ann. Int. Med., 1970, 72, 379-82.



89. GIANGIACOMO (J.), CLEARY (T.G.), COLE (B.R.),  
HOFFSTEN (P.), ROBSON (A.M.),  
Serum Immunoglobulins in the Nephrotic syndrome,  
N. Engl. J. Med., 1975, 293, 8-12.
90. GIRAUD (P.), BERNARD (R.), GALLERAND (R.), ALLARD (J.),  
RAQUET (J.),  
L'allergie microbienne en pédiatrie,  
Arch. Franç. de Ped., 1963, XX, 161-168.
91. GLUCKMAN (J.C.), BEAUFILS (H.), SANCHEZ (F.),  
Inhibition of complement dependent lymphocyte rosette  
formation by sera of patients with chronic glomerulo-  
nephritis,  
Clin. Exp. Immunol., 1976, 26, 247-252.
92. GORDILLO-PANIAGUA (G.), VELASQUEZ-JONES (L.), SCOVINO GUDINO  
(R.), ARROYO-SIERRA (J.), SILVASOSA (M.), MOTA HERNANDEZ (F.),  
Nefrosis lipoidea en un niño con linfoma de Hodgkin  
avanzado,  
Bol. Med. Hosp. inf. Mex., 1977, 34, 815-21.
93. GOTOFF (S.P.), FELLERS (F.X.), WAWTER (G.F.), JANEWAY (C.A.),  
ROSEN (F.S.),  
The  $\beta_1C$  Globulin in Childhood nephrotic syndrome,  
N. Engl. J. Med., 1965, 273, 524-29.
94. GRANGEOT (L.), PILLOT (J.),  
Mise en évidence d'immuns complexes circulants chez  
l'homme ; précipitation des immuns complexes par le  
P.E.G. et leur caractérisation par le  $C_{1q}$  lié aux  
immunoglobulines,  
C.R. Acad. Sc. Paris, 1975, t. 280, 1201-03.
95. GRANGEOT-KEROS (L.), SEGOND (P.), LAPEL (F.), ISLAKI (S.),  
PILLOT (J.),  
Detection of immune complexes a single assay based on  
characterization of the in vivo bound  $C_{1q}$  (P.E.G.- $C_{1q}$

- immunodiffusion test),  
J. Immunol. Method, 1978, 23, 349-362.
96. GRIGGS (R.C.), CONDEMI (J.J.), VAUGHAN (J.H.),  
Effect of therapeutic dosage of prednisone on human  
immunoglobulin G metabolism,  
J. Allergy, Clin. Immunol., 1972, 49, 267-73.
97. GROSHONG (T.), MENDELSON (L.), MENDOZA (S.), BAZARAL (M.),  
HAMBURGER (R.),  
Serum IgE in patients with minimal-change nephrotic  
syndrome,  
J. Pediat., 1973, 83, 767-71.
98. HABIB (R.),  
Focal glomerular sclerosis,  
Kidney Internat., 1973, 4, 355-361.
99. HABIB (R.), GUBLER (M.C.),  
Les lésions glomérulaires focales des syndromes néphroti-  
ques idiopathiques de l'enfant,  
Néphron., 1971, 8, 382-401.
100. HABIB (R.), KLEINKNECHT (C.I.), ROYER (P.),  
Le syndrome néphrotique primitif de l'enfant,  
Arch. Franç. Ped., 1971, 28, 277-319.
101. HARDWICKE (J.), SOOTHILL (J.F.), SQUIRE (J.R.), HOLTI (G.),  
Nephrotic syndrome with pollen hypersensitivity,  
Lancet, 1959, 1, 500-502.
102. HAY (F.C.), NIHEHAM (L.J.), ROITT (I.M.),  
Routine assay for the detection of immune complexes of  
known immunoglobulin class using solide phase C<sub>1q</sub>,  
Clin. Exp. Immunol., 1976, 241, 396-400.

103. HENDERSON (L.L.), SWEDLUND (H.A.), VAN-DELLEN (R.G.), MARCOUX (J.P.), CARRYER (H.M.), PETERS (G.A.), GLEICH (G.J.), Evaluation of IgE tests in an allergy practice, J. Allergy Clin. Immunol., 1971, 48, 361-365.
104. HENSON (P.M.), COCHRANE (C.G.), Immune complexe disease in rabbits. The role of complement and of a leukocyte dependent release of vasoactive amines from platelet, J. Exp. Med., 1971, 133, 554.
105. HEYMANN (W.), MAKKER (S.P.), POST (R.S.), The preponderance of males in idiopathic nephrotic syndrome of childhood, Pediatrics, 1972, 50, 814-16.
106. HEYMANN (W.), STARTZMAN (V.), Lipemic nephrosis, J. of Ped., 1946, 28, 117.
107. HOYER (J.R.), VERNIER (R.L.), NAJARIAN (J.S.), RAIJ (L.), SIMMONS (R.L.), MICHAEL (A.F.), Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation, Lancet, 1972, II, 343-48.
108. IITAKA (K.), WEST (C.D.), A serum inhibitor of blastogenesis in idiopathic nephrotic syndrome transferred by lymphocytes, Clin. Immunol. Immunopathol., 1979, 12, 62-71.
109. INGELFINGER (J.E.), LINK (D.A.), DAVIS (A.E.), GRUPE (W.E.), Serum immunoglobulins in idiopathic minimal change nephrotic syndrome, Letter to editor, N. Engl. J. Med., 1976, 294, 50.

110. INSTITUT MERIEUX,  
Les Vaccinations : Généralités,  
6e Edition.
111. INSTITUT MERIEUX,  
Gamma 16 : indications cliniques actuelles.
112. ISHIZAKA (K.), ISHIZAKA (T.),  
Identification of  $\gamma$ E antibodies as a carrier of reaginic  
activity,  
J. Immunol. 1967, 99, 1187-98.
113. ISHIZAKA (K.), ISHIZAKA (T.),  
The significance of IgE in reaginic hypersensitivity,  
Ann. Allergy, 1970, 28, 189-202.
114. ISHIZAKA (K.), ISHIZAKA (T.), HORN BROOK (M.M.),  
Physico-chemical properties of human reaginic antibody.  
IV Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of  
reaginic activity,  
J. Immunol., 1966, 97, 75-85.
115. ISHIZAKA (K.), KISHIMOTO (T.),  
Cellular basis of reaginic antibody formation in vitro,  
In : Goodfriend (L.) Editor : "Mechanisms in allergy : reagin-mediated  
hypersensitivity" New York 1973, Marcel DEKKER Inc. p. 63.
116. JACOB (D.),  
Syndrome néphrotique : hypersensibilité retardée, test  
au dinitrofluorobenzène,  
Lyon, 1970, n° 259.
117. JANEWAY (C.A.), MOLL (G.H.), AMSTRONG (S.H.), WALLACE (W.M.),  
HALLMAN (N.), BARNES (L.A.),  
Diuresis in children with nephrosis. Comparison of  
response to injection of normal human serum albumin and

to infection, particularly measles,  
Trans. Ass. Am. Phys. , 1948, 61, 108.

118. JEWELL (D.P.), McLENNAN (I.C.M.),  
Circulating immune complexes in inflammatory bowel  
disease,  
Clin. Exp. Immunol., 1973, 14, 219-226.
119. JOACHIM (G.R.), CAMERON (J.S.), SCHWARTZ (M.), BECKER(E.L.),  
Selectivity of protein excretion in patients with  
nephrotic syndrome,  
J. Clin. Invest., 1964, 43, 2332-46.
120. JOHANSSON (S.G.O.),  
Serum IgND levels in healthy children and adults,  
In. Arch. Allergy, 1968, 34, 1-8.
121. JOHANSSON (S.G.O.), BENNICH (H.),  
Studies on a new class of human immunoglobulins :  
I - Immunological properties,  
in Nobel Symposium 3 Gammaglobulins Structure and Control  
of biosynthesis, p. 193-197, Stockholm, 1967,  
Ed. Almquist and Wikpell.
122. JOHANSSON (S.G.O.), BENNICH (H.), WIDE (L.),  
A new class of immunoglobulin in human serum,  
Immunology 1968, 14, 265-72.
123. JOHANSSON (S.G.O.), BERG (T.),  
Immunoglobulin levels in healthy children,  
Acta Paediat. Scand. 1967, 56, 572.
124. KABAT, MAYER,  
Experimental immuno-chemistry Complement and Complement  
Fixation,  
p. 133 à 240, 2d Edition, 4e Impression 1971, THOMAS  
BOOK Editeur - ILLINOIS, U.S.A.

125. KAPPLER (J.W.), MUNTER (P.C.), JACOBS (D.), LORD (E.),  
Functional heterogeneity among the T derived lymphocytes  
of the mouse. I. Analysis by adult thymectomy,  
J. Immunol., 1974, 113, 27-38.
126. KARK (R.), PIRANI (C.L.), POLLACK (V.E.), MUEHRCKE (R.C.),  
BLAINEY (J.D.),  
The nephrotic syndrome in adults : a common disorder with  
many causes,  
Ann. Int. Med. 1958, 49, 751.
127. KASHGARIAN (M.), HAYSLETT (J.P.), SIEGEL (N.J.),  
Lipoid nephrosis and Focal Sclerosis Distinct entities  
or Spectrum of Disease,  
Nephron, 1974, 13, 105-108.
128. KERPEN (H.O.), BHAT (J.G.), KANTOR (R.), GAUTHIER (B.),  
RAI (K.R.), SCHACHT (R.G.), BALDWIN (D.S.),  
Lymphocyte sub populations in minimal change nephrotic  
syndrome,  
Clin. Immunol. Immunopathol., 1979, 14, 130-136.
129. KIELY (J.M.), WAGONER (R.D.), HOLLEY (K.E.),  
Renal Complications of lymphoma,  
Ann. Intern. Med., 1968, 71, 1159-75.
130. KIY (Y.),  
Syndrome néphrotique associé à une maladie de Hodgkin,  
Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. St-Paulo, 1967, 22, 186.
131. KOHAUT (E.C.), SINGER (D.B.), HILL (L.L.),  
The significance of focal glomerular sclerosis in  
children who have nephrotic syndrome,  
Amer. J. Clin. Path. 1976, 66/3, 545-50.

132. KOHLER (P.F.), MULLER-EBERHARD (H.J.),  
Complement-immunoglobulin relation : deficiency of C' <sub>1q</sub>  
associate with impaired immunoglobulin G synthesis,  
Science, 1969, 163, 474-75.
133. KUCHARSKA (K.), KOWALCZYK (D.), SANCEWICZ-PACH (R.),  
ZEMBALA (M.),  
Mononuclear cell migration inhibition in children with  
nephrotic syndrome,  
Acta Paed. Scand., 1979, 68, 81-4.
134. KUMAGAL (A.), TOMIOKA (H.),  
Modèles pharmacologiques pour la recherche de nouveaux  
médicaments antiasthmatiques,  
TRIANGLE, Journal Sandoz des Sciences Médicales, 1979,  
XIX, 75-80.
135. KUMAR (V.), CARUSO (T.), BENNETT (M.),  
Mechanisms of genetic resistance to Friend virus leukemia.  
III Susceptibility of mitogene responsive lymphocytes  
mediated by T cells,  
J. Exp. Med., 1976, 143, 728-40.
136. LAGRUE (G.), BARIETY (J.), HALPERN (B.), MILLIEZ (P.),  
Le complément sérique dans les néphropathies humaines,  
Path. Biol., 1967, 15, 378-83.
137. LAGRUE (G.), BARIETY (J.), MILLIEZ (P.),  
Traitement des syndromes néphrotiques primitifs,  
Rev. Prat. 1967, 17, 1861-75 ; 1877-92.
138. LAGRUE (G.), BRANELLEC (A.), BLANC (C.), XHENEUMONT (S.),  
BEAUDOUX (F.), SOBEL (A.), WEIL (B.),  
A vascular permeability factor in lymphocyte culture  
supernants from patients with nephrotic syndrome. II.  
Pharmacological and physicochemical properties,  
Biomédecine, 1975, 23, 73-75.

139. LAGRUE (G.), SOBEL (A.), BRANELLEC (A.), BLANC (C.),  
Etude d'une lymphokine agissant sur la perméabilité  
vasculaire. Premières applications en pathologie rénale,  
Ann. Méd. Interne, 1978, 129, 57-60.
140. LAGRUE (G.), WIRQUIN (E.), MORETTI (J.P.), HIRBEC (G.),  
LAGRUE (R.), GALLE (P.),  
Etude des IgE sériques dans les néphropathies gloméru-  
laires,  
J. Urol. Nephrol., 1974, 89, 795-801.
141. LAGRUE (G.), XHENEUMONT(S.), BRANELLEC (A.),  
Facteur de perméabilité capillaire dans le surnageant de  
culture de lymphocytes au cours de syndromes néphrotiques,  
Nouv. Presse Med., 1973, 25, 1719.
142. LAGRUE (G.), XHENEUMONT (S.), BRANELLEC (A.), HIRBEC (G.),  
WEIL (B.),  
A vascular Permeability factor elaborated from lympho-  
cytes. I. Demonstration in patients with nephrotic  
syndrome,  
Biomédecine, 1975, 23, 37-40.
143. LAGRUE (G.), XHENEUMONT (S.), BRANELLEC (A.), WEIL (B.),  
Lymphokines and nephrotic syndrome,  
Lancet, 1975, 1, 271-72.
144. LANGE (K.), SLOBODY (L.B.), CRAIG (F.), OGUR (G.),  
OBERMAN (J.), LOCASIO (F.),  
Serum Complement in Acute Glomerulonephritis and the  
nephrotic syndrome,  
Paediatrics, 1951, 8, 814.
145. LANGE (K.), SLOBODY (L.), STRANG (R.),  
Prolonged intermittent ACTH and cortisone therapy in  
the nephrotic syndrome ; immunologic basis and results,  
Paediatrics, 1955, 15, 156-165.



146. LANGE (K.), STRANG (R.), SLOBODY (L.B.), WENK (E.),  
The treatment of the nephrotic syndrome with steroids  
in children and adults,  
Arch. Intern. Med., 1957, 99, 760-70.
147. LAW-CHIN-YUNG (L.), FREED (D.L.J.),  
Nephrotic syndrome due to milk allergy (lettre),  
Lancet, 1977, 1, 1056.
148. LEDDY (J.P.), DEITCHMAN (J.), BAKEMEIER (R.F.),  
IgG subclasses : Measurement by radioimmunoassay in  
normal and hypogammaglobulinémie sera,  
Arth. and Rheum., 1970, 13, 331.
149. LEVINSKY (R.J.), MALLESON (P.N.), BARRATT (T.H.),  
SOOTHILL (J.F.),  
Circulating immune complexes in steroid-responsive  
nephrotic syndrome,  
N. Engl. J. Med., 1978, 298, 126-9.
150. LEVY (A.L.), WALDMANN (T.A.),  
The effect of hydrocortisone on Immunoglobulin metabolism,  
J. Clin. Invest., 1970, 49, 1679-84.
151. LEWIS (E.J.), CARPENTER (C.B.), SCHUR (P.H.),  
Serum complement component levels in human glomerulo-  
nephritis,  
Ann. Int. Med., 1971, 75, 555-60.
152. LEWIS (J.E.), KALLEN (R.J.), ROWE (D.S.),  
Glomerular localisation of IgE in lipid nephrosis,  
Lancet 1973, 1, 1395.
153. LOIRAT (C.), LEVY (M.),  
Taux plasmatique des fractions C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub> du complément  
dans les néphropathies glomérulaires de l'enfant,  
Arch. Franç. Ped., 1976, 33, 853-72.

154. LONGSWORTH (L.G.), MACINNES (D.A.),  
An electrophoretic study of nephrotic sera and urine,  
J. Exp. Med., 1940, 71, 77-82.
155. MACANOVIC (M.), EVANS (D.J.), PETERS (D.K.),  
Allergic response to glomerular basement membrane in  
patients with glomerulonephritis,  
Lancet, 1972, 2, 207-10.
156. MACMILLAN (R.), LONGMIRE (R.), YELENOSKY (K.),  
The effect of corticosteroids on human IgG synthesis,  
J. Immunol., 1976, 116, 1592-95.
157. MACPHAUL (J.J.), NEWCOMB (Q.W.), MULLINS (J.D.),  
THOMPSON (A.L.), LORDON (R.E.), ROGERS (P.W.),  
Participation of IgE in immune-mediated glomerulonephritis,  
Kidney Intern., 1974, 5, 292-99.
158. MAHIEU (P.), DARDENNE (M.), BACH (J.F.),  
Detection of humoral and cell mediated immunity to  
Kidney basement membranes in human renal diseases,  
Am. J. Med., 1972, 53, 185-192.
159. MAILLARD (J.L.), PICK (E.), TURK (J.L.),  
Interaction between "sensitized lymphocytes" and antigen  
in vitro. V. Vascular permeability induced by skin  
Reactive Factor,  
Int. Arch. Allergy, 1972, 42, 50-68.
160. MAKKER (S.P.), HEYMANN (W.),  
The idiopathic nephrotic syndrome of Childhood. A  
clinical reevaluation of 148 cases,  
Am. J. Dis. Child, 1974, 127, 830-37
161. MALLICK (N.P.),  
The pathogenesis of minimal change nephropathy,  
Clin. Nephrol., 1977, 7, 87-95.

162. MALLICK (N.P.), WILLIAMS (R.J.), McFARLANE (H.),  
ORR (WmCn.), TAYLOR (G.), WILLIAMS (G.),  
Cell mediated immunity in nephrotic syndrome,  
Lancet, 1972, 4, 507-509.
163. MANCINI (G.), CARBONARA (A.O.), HEREMANS (J.F.),  
Immunochemical quantification of antigens single  
radial immunodiffusion,  
Immunochemistry, 1965, 2, 235.
164. MAROTEAUX (P.),  
De la tolérance de l'enfant néphropathique aux vaccins  
tions DT, polio et BCG,  
Non publié.
165. MARTIN (J.C.),  
A new white cell test which measures individual phagocyte  
function in a mixed leukocyte population,  
J. Lab. Clin. Med., 1973, P. 81.
166. MEADOW (S.R.), BROCKLEBANK (J.T.), WAINSCOTT (G.),  
Antiallergic drugs in idiopathic nephrotic syndrome of  
childhood,  
Lancet, 1978, 1, 1200.
167. MEHTA (K.P.), BAXI (A.J.), KULKARNI (S.K.), MERCHANT (S.M.),  
BABAR (S.T.),  
Significance of complement in lipid nephrosis and glome-  
rulonephritis,  
Indian Pediat., 1978, 15, 813-813.
168. MELEY (M.C.),  
Ataxie telangiectasie,  
Thèse Lyon, 1978, n° 224.
169. MICHAEL (A.F.), DRUMMOND (K.N.), VERNIER (R.L.),  
GOOD (R.A.),  
Immunologic basis of renal disease,  
Pediat. Clin. N. Amer., 1964, 11, 685-717.

170. MICHAEL (A.F.), McLEAN (R.), ROY (L.P.), WESTBERG (N.G.), HOYER (J.R.), FISH (A.J.), VERNIER (R.L.),  
Immunologic aspects of the nephrotic syndrome,  
Kidney Internat., 1973, 3, 105-115.
171. MITCHELL,  
Observations non publiées,  
1976.
172. MOMMA (K.),  
Immunochemical semi-quantitative estimation of  $\gamma$ M and  $\gamma$ A immunoglobulines in healthy and diseased children,  
Acta Paediatr. Jpn: 1965, 7, 13-22.
173. MONTIS (G.), CHABROLLE (J.P.), BERMAN (D.), ROSSIER (A.),  
Syndrome néphrotique et hypersensibilité aux pollens,  
Ann. Méd. Interne, 1976, 127, 387-92.
174. MONTIS (G.), CHABROLLE (J.P.), HEMON (D.), RENOUX (M.),  
Le dosage des IgE sériques totales chez l'enfant,  
Ann. Pediat., 1975, 22, 619-29.
175. MOORTHY (A.V.), ZIMMERMAN (S.W.), BURKHOLDER (P.M.),  
Nephrotic syndrome in Hodgkin's Disease. Evidence for  
pathogenesis alternative to immune complex deposition,  
Am. J. Med., 1976, 61, 471-77.
176. MOORTHY (A.V.), ZIMMERMAN (S.W.), BURKHOLDER (P.M.),  
Inhibition of lymphocyte blastogenesis by plasma of  
patients with minimal change nephrotic syndrome,  
Lancet, 1976, 1, 1160-62.
177. MOREL-MAROGER (L.), LEATHEM (A.), RICHEL (G.),  
Glomerular abnormalities in non systemic diseases,  
Am. J. Med., 1972, 53, 170-84.

178. MOWBRAY (J.F.),  
In : Cours International de Transplantation et d'Immunologie Clinique,  
Lyon, Simep Edit., 1976.
179. MOWBRAY (J.F.), HOFFBRAND (A.V.), HOLBOROW (E.J.),  
SEAH (P.P.), FRY (L.),  
Circulating immune complexes in dermatitis herpetiformis,  
Lancet, 1973, 1, 400-402.
180. MULLER-EBERHARD (M.J.),  
Le système du complément et les glomérulonéphrites,  
in : Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker, 1974,  
pp. 59-68.
181. MYLLYLA (G.),  
Aggregation of human blood platelets by immune complexes  
in the sedimentation pattern test,  
Scand. J. Haematol. Suppl., 1973, 19, 1-56.
182. NEIMANN (N.), MANCIAUX (M.), STEHLIN (Mme S.), MARCHAL (C.),  
DALAUT (J.J.), LEDER (J.),  
Le pronostic des syndromes néphrotiques de l'enfant,  
Rev. Pediat. 1966, 2, 195-206.
183. NGU (J.L.), BARRATT (T.M.), SOOTHILL (J.F.),  
Immunoconglutinin and complement changes in steroid  
sensitive relapsing nephrotic syndrome of children,  
Clin. Exp. Immun., 1970, 6, 109-116.
184. NIGON (R.),  
Effets des corticostéroïdes sur la réaction cutanée  
allergique de type tuberculinique,  
Thèse 1960, Strasbourg.

185. NYDEGGER (U.E.), GERBER (H.), LAMBERT (P.H.),  
MIESCHER (P.A.),  
Détection des complexes antigène-anticorps circulants  
par la précipitation à l'aide de C<sub>1q</sub> et du polyéthylène  
glycol,  
Schweiz. Med. Wschr., 1974, 104, 126-27.
186. NYDEGGER (U.), KAZATCHKINE (M.),  
La détection des complexes immuns solubles,  
Nouv. Presse Méd., 1979, 8, 203-209.
187. NYDEGGER (U.E.), LAMBERT (P.H.), GERBER (H.), MIESCHER (P.A.),  
Circulating immune complexes in the serum in Systemic  
lupus erythematosus and in carriers of hepatitis B  
antigen. Quantitation by binding to radio labeled C<sub>1q</sub>,  
J. Clin. Invest., 1974, 54, 297-309.
188. OHKURA (T.), RYUGE (J.), HUTENNA (A.), ITO (A.),  
GOSHIMA (K.), YAMAZAKI (C.), KAWAHARA (H.), SAKAMOTO (N.),  
Serum IgE levels in nephrotic syndrome,  
Jpn J. Nephrol., 1976, 18, 535-43.
189. ONYEWOTU (I.I.), HOLBOROW (E.J.), JOHNSON (G.D.),  
Detection and radioassay of soluble circulating immune  
complexes using guinea pig peritoneal exsudate cells,  
Nature, 1974, 248, 156-59.
190. OOI (B.S.), ORLINA (A.R.), MASAI,  
Lymphocytotoxines in primary renal disease,  
Lancet, 1974, 2, 1348-50.
191. ORSINI (A.), RAYBAUD (Cl.), PIERRON (H.), MARTIN-SIMON (C.),  
Résultats du traitement des syndromes néphrotiques  
idiopathiques de l'enfant par corticothérapie d'une  
durée inférieure à 3 mois (28 observations),  
Pédiatrie, 1972, 27, 721-28.

192. PACHIOLI (R.), GENOVA (R.),  
Long term steroid-immunosuppressive treatment of the  
childhood nephrotic syndrome,  
*Pediatrics*, 1971, 47, 731-36.
193. PAUPE (J.), MEYER (B.),  
Les immunoglobulines chez le foetus et le nouveau-né.  
I. Evolution générale. Les immunoglobulines d'origine  
maternelle,  
*Path. Biol.*, 1969, 17, 87-96.
194. PAUPE (J.), MEYER (B.),  
Les immunoglobulines chez le foetus et le nouveau-né.  
II. Les immunoglobulines synthétisées par l'enfant.  
Conclusions,  
*Path. Biol.*, 1969, 17, 191-209.
195. PELLEGRINO (M.A.), FERRONE (S.), THEOFILOPOULOS (A.N.),  
Isolation of human T and B lymphocytes by rosette  
formation with 2 amino ethylisothiuronium bromine  
(A.E.T.) treated sheep red blood cells and with monkey  
red blood cells,  
*J. Immunol. Methods*, 1976, 11, 273-79.
196. PETERSON (P.A.), BERGGARD (I.),  
Urinary immunoglobulin components in normal, tubular,  
and glomerular proteinuria : quantities and characteris-  
tics of free light chains IgG, IgA, Fc $\gamma$  fragment,  
*Eur. J. Clin. Invest.*, 1971, 1, 255-264.
197. PETERS (D.K.), LACHMANN (P.J.),  
Immunity deficiency in pathogenesis of glomerulo  
nephritis,  
*Lancet*, 1974, 1, 58-60.

198. PICK (E.), KREJCI (J.), CECH (J.), TURK (J.L.),  
Interaction between "sensitized lymphocytes" and antigen  
in vitro. I. The release of a skin-reactive factor,  
Immunology, 1969, 17, 741.
199. PICK (E.), TURK (J.L.),  
The biological activities of soluble lymphocyte products,  
Clin. Exp. Immunol., 1972, 10, 1-23.
200. PICKERING (R.J.), GEWURTZ (H.), GOOD (R.A.),  
Complement inactivation by serum from patients with acute and hypo-  
complementemic chronic glomerulonephritis,  
J. Lab. Clin. Med. 1968, 72, 298-307.
201. PLAGER (J.), STUTZMAN (L.),  
Acute nephrotic syndrome as a manifestation of active  
Hodgkin's disease,  
Am. J. Med., 1971, 50, 56-66.
202. PRASAD (D.R.), ZIMMERMAN (S.W.), BURKHOLDER (P.M.),  
Immunohistologic Features of Minimal Change Nephrotic  
Syndrome,  
Arch. Pathol. Lab. Med., 1977, 101, 345-9.
203. PREUD'HOMME (J.L.), SELIGMANN (M.),  
Primary immunodeficiency with increased number of circulating B  
lymphocytes contrasting with hypogammaglobulinaemia,  
Lancet 1972, 1, 442.
204. RANCE (C.P.), ARBUS (G.S.), BALFE (J.W.),  
Management of the nephrotic syndrome in children,  
Paed. Clinics, 1976, 23, 735-50.
205. REEVES (W.G.), CAMERON (J.S.), JOHANSSON (S.G.O.),  
OGG (C.S.), PETERS (D.K.), WEYER (R.O.),  
Seasonal nephrotic syndrome : description and immunolo-  
gical findings,  
Clin. Allergy, 1975, 5, 121-137.



206. REEVES (W.G.), CAMERON (J.S.), OGG (C.S.),  
IgE and the nephrotic syndrome,  
Lancet, 1971, 1, 1299-1300.
207. REVILLARD (J.P.),  
Les mécanismes d'action des substances immunodépressives,  
Cahiers Médicaux Lyonnais, 1966, 42, 2059-2068.
208. RICH (R.R.), RICH (S.S.),  
Biological expression of lymphocyte activation. IV.  
Concanavalin A activated suppressor cells in mouse mixed  
lymphocyte reactions,  
J. Immunol., 1975, 114, 1112-15.
209. RICHARDS (W.),  
Improvement of idiopathic nephrotic syndrome following  
allergy therapy,  
Ann. Allergy 1977, 39, 332-3.
210. ROBERTSON (M.R.), POTTER (E.V.), ROBERTS (M.L.),  
PATTERSON (R.),  
Immunoglobuline E in Renal Disease,  
Nephron., 1976, 16, 256-271.
211. ROBSON (A.M.), COLE (B.R.), HOFFSTEN (P.),  
Serum immunoglobulines in idiopathic minimal-change  
nephrotic syndrome,  
Letter to the Editor,  
N. Engl. J. Med., 1976, 294, 51.
212. ROBSON (A.M.), GIANGIACOMO (J.), KIENSTRA (R.A.),  
NAQUI (S.T.), INGEL FINGER (J.R.),  
Normal glomerular permeability and its modification  
by minimal change nephrotic syndrome,  
J. Clin. Invest., 1974, 54, 1190-99.

213. ROSSEN (R.D.), REISBERG (M.A.), SINGER (D.B.),  
Soluble immune complexes in sera of patients with  
nephritis,  
Kidney Int., 1976, 10/3, 256-63.
214. ROUTLEDGE (R.C.), HANN (I.M.), MORRIS JONES (P.H.),  
Hodgkin's disease complicated by the nephrotic  
syndrome,  
Cancer (Philad.), 1976, 38/4, 1735-40.
215. ROY (L.P.), WESTBERG (N.G.), MICHAEL (A.F.),  
Nephrotic syndrome - no evidence for a role for IgE,  
Clin. exp. Immunol., 1973, 13, 553-59.
216. ROYER (P.), HABIB (R.), MATHIEU (H.), BROYER (M.),  
Néphrologie pédiatrique,  
p. 215-222, Ed. Flammarion, Médecine-Sciences, 1975,  
Paris.
217. RUDDY (S.), GIGLI (I.), AUSTEN (K.F.),  
The complement system of man,  
N. Engl. J. Med. 1972, 287, 489-95 ; 545-49 ; 592-96 ;  
642-646.
218. RUMPELT (H.J.), THOENES (W.),  
Intraglomerular (immune) deposits in focal and segmental  
sclerosing glomerulopathy,  
Clin. Nephrol., 1973, 1, 367-71.
219. RYNJE (J.),  
Glomerular diseases and IgE with special reference to  
IgE in nephrotic syndrome,  
Nippon Rinsho, 1977, 35, 211-95.
220. RYTAND (D.A.), COX (A.J.),  
Polycyclic nephrotic syndrome,  
Am. J. Med., 1957, 22, 297.

221. SAINT-HILLIER (Y.), MOREL-MAROGER (L.), WOODROW (D.),  
RICHET (G.),  
Hyalinose segmentaire et focale du flocculus,  
Actualités Néphrologiques, 1975, 242-278.
222. SAINT-MICHEL (J.),  
IgE : taux sériques dans les néphropathies glomérulaires  
de l'enfant, n° 6093,  
Thèse Toulouse, 1977, 229.
223. SANDBERG (D.H.),  
Severe steroid responsive nephrosis associated with  
hypersensitivity,  
Lancet, 1977, 1, 388-91.
224. SAXON (A.), FELDHAUS (J.), ADRIAN ROBINS (R.),  
Single step separation of human T and B cells using  
A.E.T. treated SRBC rosettes,  
J. Immunol. Methods, 1976, 12, 285-88.
225. SCHULTE-WISSERMANN (H.), LEMMEL (E.M.), REITZ (M.),  
BECK (J.), STRAUB (E.),  
Nephrotic syndrome of childhood and disorder of T cell  
function,  
Europ. J. Pediat., 1977, 124, 121-128.
226. SCHWARTZ (M.W.), SCHWARTZ (G.J.), CORNFELD (D.),  
A 16 year follow-up study of 163 children with nephrotic  
syndrome,  
Pediatrics, 1974, 54, 547.
227. SEGAL (S.), COHEN (I.R.), FELDMAN (H.),  
Thymus derived lymphocytes : humoral and cellular  
reactions distinguished by hydrocortisone,  
Science 1972, 175, 1126-28.

228. SELIGMANN (M.), MESHAKA (G.),  
Classification des syndromes de carence immunitaire  
primitive de l'enfant,  
J.P.P., p. 357-371, Ed. Flammarion, 1967, Paris.
229. SHAKIB (F.), HARDWICKE (J.), STANWORTH (D.R.), WHITE (R.H.R.),  
Asymetric depression in the serum level of IgG sub-  
classes in patients with nephrotic syndrome,  
Clin. Exp. Immunol., 1977, 28, 506-11.
230. SHALHOUB (R.J.),  
Pathogenesis of lipoid nephrosis : A disorder of T-cell  
function,  
Lancet, 1974, 2, 556-560.
231. SHANNON (D.C.), JOHNSON (G.), ROSEN (F.S.), AUSTEN (K.F.),  
Cellular reactivity to candida albicans antigen,  
N. Engl. J. Med., 1966, 275, 690-93.
232. SHEARN (M.A.), TU (W.H.), PIEL (C.F.),  
Recurrent nephrotic syndrome,  
Arch. of Internal Med., 1964, 114, 525.
233. SHERMAN (R.L.), SUSIN (M.), WEKSLER (M.E.), BECKER (E.L.),  
Lipoid Nephrosis in Hodgkin's Disease,  
Am. J. Med., 1972, 52, 699-706.
234. SIEGAL (F.P.), SIEGAL (M.), GOOD (R.A.),  
Suppression of B-Cell Differentiation by leukocytes from  
hypogammaglobulinemic patients,  
J. Clin. Invest., 1976, 58, 109-122.
235. SIEGEL (N.J.), GOLDBERG (B.), KRASSNER (L.S.),  
HAYSLETT (J.P.),  
Long-term follow-up of children with steroid-responsive  
nephrotic syndrome,  
Journ. Paed. 1972, 81, 251-58.

236. SIEGEL (N.J.), GUR (A.), KRASSNER (L.S.),  
KASHGARIAN (M.),  
Minimal lesion nephrotic syndrome with early resistance  
to steroid therapy,  
J. Pediat., 1975, 87, 377-80.
237. SIEGEL (N.J.), HAYSLETT (J.P.), SPARGO (B.H.),  
KASHGARIAN (M.),  
Focal sclerotic lesions in steroid sensitive nephrotic  
syndrome,  
Pediat. Res., 1973, 7, 290.
238. SIEGEL (N.J.), KASHGARIAN (M.K.), SPARGO (B.H.),  
MAYSLETT (J.P.),  
Minimal Change and Focal Sclerotic lesions in Lipoid  
Nephrosis,  
Nephron, 1974, 13, 125-27.
239. SMITH (M.D.), BARRATT (T.M.), HAYWARD (A.R.), SOOTHILL (J.F.),  
The inhibition of complement-dependent lymphocyte rosette  
formation by the sera of children with steroid-sensitive  
nephrotic syndrome and other renal diseases,  
Clin. Exp. Immunol., 1975, 21, 236-43.
240. SMITH (M.D.), VERROUST (P.J.), ADAM (C.), GALCERAN (M.),  
MOREL-MAROGER (L.),  
A study of the material inhibiting EAC-rosette formation  
in the sera of patients with nephropathies,  
Clin. Exp. Immunol., 1977, 30, 364-9.
241. SMITHWICK (E.), BERKOVICH (S.),  
In vitro suppression of lymphocyte response to tuberculin  
by live measles virus,  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1966, 123, 276.
242. SOBEL (A.T.), BOKISCH (V.A.), MÜLLER-EBERHARD (H.J.),  
C<sub>1q</sub> deviation test for the detection of immune complexes,

- aggregates of IgG and bacterial products in human serum,  
J. Exp. Med. 1975, 142, 139-150.
243. SOBEL (A.), GABAY (Y.), LAGRUE (G.),  
Recherche de complexes immuns circulants par le test de  
déviation de la fraction C<sub>1q</sub> du complément,  
Nouv. Presse Méd., 1976, 5, 1465-67.
244. SOBEL (A.T.), INTRATOR (L.), LAGRUE (G.),  
Serum immunoglobulins in idiopathic minimal change  
nephrotic syndrome,  
N. Engl. J. Med., 1976, 294, 50.
245. SOBEL (A.), LAGRUE (G.),  
Le rôle des complexes immuns circulants en néphrologie,  
Nouv. Presse Méd., 1976, 5, 1461-64.
246. SOBEL (A.), LAGRUE (G.),  
Exploration immunologique des néphropathies glomérulaires  
primitives,  
Sem. Uro. Pitié Salpêtrière, 1976, p. 162-183.
247. SOBORG (H.), BENDIXEN (G.),  
Human lymphocyte migration as a parameter of hypersensi-  
tivity,  
Acta. Med. Scand., 1965, 111, 247.
248. SOUILLET (G.),  
Phagocytose et Bactéricidie,  
Ed. EDIPRIM 1972 (LYON).
249. SPIRER (Z.), RUDICH (A.), ASSIF (E.), ZAKUT (V.),  
BOGAIR (N.),  
Release of Skin Reactive factor by human lymphocytes,  
Int. Arch. Allergy, 1974, 46, 331-338.

250. SPITZER (A.), GORDILLO (P.), HOUSTON (I.B.), TRAVIS (L.B.),  
Prospective, controlled trial of cyclophosphamide  
therapy in children with the nephrotic syndrome,  
Lancet, 1974, 2, 423-27.
251. STANWORTH (D.R.), TURNER (M.W.),  
Immunochemical analysis of immunoglobulins and their  
subunits , p. 10,  
Handbook of Experimental Immunology (ed. by D.M. Weir),  
Blackwell Scientific Publications, 1973 (Oxford).
252. STARR (S.), BERKOVICH (S.),  
Effects of Measles, gamma-globulin-modified measles and  
vaccine measles on the tuberculin test,  
New Engl. J. Med., 1964, 270, 386-391.
253. STIEHM (E.R.), FUDENBERG (H.H.),  
Serum levels of immune globulins in health and disease:  
a survey,  
Pediatrics, 1966, 37, 715-727.
254. STOOP (J.W.), ZEGERS (J.M.), SANDER (P.C.), BALLIEUX (R.E.),  
Serum immunoglobulin levels in healthy children and  
adults,  
Clin. Exp. Immunol., 1969, 4, 101-112.
255. STUHLINGER (W.D.), VERROUST (P.J.), MOREL-MAROGER (L.),  
Detection of circulating soluble immune complexes in  
patients with various renal diseases,  
Immunology, 1976, 30, 43-48.
256. TANIGUCHI (M.), TADA (T.),  
Dual regulatory role of the thymus in the maturation of  
immune response in the rabbit,  
J. Exp. Med., 1974, 139, 108-27.

257. TATAL (N.),  
Immunologic and viral factors in the pathogenesis of  
systemic lupus erythematosus,  
Arthritis Rheum. 1970, 13, 887.
258. TATAL (N.), STEINBERG (A.D.), JAKOBS (M.E.), CHUSED (E.M.),  
GAZDAR (A.F.),  
Immune cell cooperation, viruses and antibodies to nucleic  
acids in New Zealand mice,  
J. Exp. Med., 1971, 134 (suppl.), 52.
259. TEODORESCU (M.), SOROCINSCHI (F.), MOGOS (I.), BRUCHER (J.),  
VASILESCU (T.), MOANGA (M.),  
Factors Produced in cultures of human lymphocytes  
stimulated by phytohemagglutinin (P.H.A.),  
Int. Arch. Allergy, 1972, 43, 826-36.
260. THEOPHILOPOULOS (A.N.), WILSON (C.B.), DIXON (F.J.),  
The Raji cell radioimmune assay for detecting immune  
complexes in human sera,  
J. Clin. Invest., 1976, 57, 169-82.
261. THOMSON (P.D.), BARRATT (T.M.), STOKES (C.R.), TURNER (N.W.),  
SOOTHILL (J.F.),  
H.L.A. Antigens and atopic features in steroid responsive  
nephrotic syndrome of childhood,  
Lancet, 1976, 2, 765-68.
262. TOMIZAWA (S.), SUZUKI (S.), OGURI (M.), KUROUME (T.),  
Studies of T lymphocytes function and inhibitory factors  
in minimal change nephrotic syndrome,  
Nephron, 1979, 24, 179-182.



263. TOUSSAINT (D.), DORCHY (H.),  
Bull. Soc. Belge Ophtal., 1974, 168, 783.
264. TRAN (M.P.),  
Néphropathies et vaccinations,  
Vie Méd., 1974, 27, 3303-04.
265. TROMPETER (R.S.),  
Vascular permeability factor and nephrotic syndrome  
(lettre),  
Lancet, 1978, 2, 900.
266. TROMPETER (R.S.), THOMSON (P.D.), BARRATT (T.H.),  
SOOTHILL (J.F.),  
Controlled trial of disodium cromoglycate in prevention  
of relapse of steroid-responsive nephrotic syndrome of  
childhood,  
Arch. Dis. Child. 1978, 53, 430-32.
267. TURNER (M.W.), JOHANSSON (S.G.O.), BARRATT (T.M.),  
BENNICH (H.),  
Studies on the levels of immunoglobulins in normal  
human urine with particular reference to IgE,  
Int. Arch. Allergy, 1970, 37, 409-415.
268. TWOMEY (J.J.), LAUGHTER (A.H.), FARROW (S.), DOUGLAS (C.C.),  
Hodgkin's disease: an immuno depleting and immunosup-  
pressive disorder,  
J. Clin. Invest., 1975, 56, 467-75.
269. UNAL (D.), PIERRON (H.), MARIAN (R.), COIGNET (J.),  
ORSINI (A.), BERNARD (R.),  
Bilan actuel de 73 cas de néphrose lipoïdique de  
l'enfant traités au cours de la dernière décennie,  
Arch. Franç. Ped., 1968, 25, 907-921.

270. VERNIER (R.L.), WORTHEN (H.G.), GOOD (R.A.),  
The pathology of the nephrotic syndrome,  
J. Pediat., 1961, 58, 620-639.
271. VIRELLA (G.), HOWARD (A.), CHERRINGTON (J.),  
Distribution of heavy chain subclasses of immunoglobulin  
G in normal IgG and residual IgG from hypogammaglobuli-  
naemic sera,  
Clin. Exp. Immunol., 1970, 7, 671.
272. VOLATIER (E.),  
Les IgE dans l'eczéma atopique et autres dermatoses  
(à propos de 513 cas),  
Thèse Grenoble 5-1979, n° 32796.
273. WALDMAN (T.A.), BRODER (S.), BLAESE (R.M.), DURM (M.),  
BLACKMAN (M.), STROBER (W.),  
Role of suppressor T cells in pathogenesis of common  
variable hypogammaglobulinaemia,  
Lancet, 1974, 2, 609-613.
274. WANG (A.C.), FAULK (W.P.), STUKEY (M.A.), FUDENBERG (H.H.),  
Chemical differences of adult, fetal and hypogammaglo-  
bulinaemic IgG immunoglobulins,  
Immunochemistry, 1970, 7, 703.
275. WEST (C.D.), HONG (R.), HOLLAND (N.H.),  
Immunoglobulin levels from the new born period to adult-  
hood and in immunoglobulin deficiency states,  
J. Clin. Invest., 1962, 41, 2054.
276. WEST (C.D.), HONG (R.), HOLLAND (N.H.),  
Effects of cyclophosphamide on lipid nephrosis in the  
human and on aminonucleoside nephrosis in rat ,  
J. Pediat., 1966, 68, 516.

277. WEST (C.D.), NORTHWAY (J.D.), DAVIS (N.C.),  
Serum levels of Beta 1C globulin, a complement component,  
in the nephritis, lipid nephrosis and other conditions,  
J. of Clin. Invest., 1964, 43, 1507-17.
278. WHITE (R.G.), BOYD (J.F.),  
The effect of measles on the thymus and other lymphoid  
tissues,  
Clin. Exp. Immunol. 1973, 13, 343-57.
279. WHITE (R.H.R.), GLASGOW (E.F.), MILLS (R.J.),  
Clinicopathological study of nephrotic syndrome in  
childhood,  
Lancet, 1970, 1, 1353-59.
280. WIDE (L.), PORATH (J.),  
Radioimmunoassay of proteins with the use of sephadex-  
coupled antibodies,  
Biochem. Biophys. Acta, 1966, 130, 257-60.
281. WILFERT (C.M.), KATZ (S.L.),  
Etiology of bacterial Sepsis in nephrotic children,  
1963-1967,  
Paediatrics, 1968, 42, 840.
282. WILLIAMSON (D.A.J.),  
Nephrotic syndrome associated with inhaled allergens,  
Lancet, 1970, 1, 778.
283. WILSON (C.B.), DIXON (F.J.),  
Diagnosis of immunopathologic renal disease,  
Kidney Int., 1974, 5, 389-401.
284. WINCHESTER (R.J.), KUNKEL (H.G.), AGNELLO (V.),  
Occurrence of  $\gamma$  globulin complexes in serum and joint  
fluid of rheumatoid arthritis patients : use of mono-  
clonal rheumatoid factor as reagent for their

- demonstration,  
J. Exp. Med., 1971, 134, 286<sub>s</sub>-295<sub>s</sub>.
285. WINKELSTEIN (A.),  
Differential effects of immunosuppressants on lymphocyte  
function,  
J. Clin. Invest., 1973, 52, 2293.
286. WITTIG (H.J.), GOLDMAN (A.S.),  
Nephrotic syndrome associated with inhaled allergenes,  
Lancet, 1970, 1, 542-543.
287. YATA (J.), DESGRANGES (C.), TACHIBANA (T.), de THE (G.),  
Separation of human lymphocytes forming spontaneous  
rosettes with sheep erythrocytes,  
Biomed., 1973, 19, 475-478.
288. YOUNT (W.J.), HONG (R.), SELIGMANN (M.), GOOD (R.),  
KUNKEL (H.G.),  
Imbalances of gammaglobulin sub-groups and gene defects  
in patients with primary hypogammaglobulinaemia,  
J. Clin. Invest., 1970, 49, 1957.
289. YU (D.T.Y.), CLEMENTS (P.J.), PAULUS (H.E.), PETER (J.B.),  
LEVY (J.), BARNETT (E.V.),  
Human lymphocyte sub-populations. Effects of cortico-  
steroids,  
J. Clin. Invest., 1974, 53, 565-71.
290. ZORINI (C.O.), NERI (A.), COMIS (M.), MANNELLA (E.),  
PACIUCCI (P.A.),  
Influence of Hodgkin's serum on P.H.A. stimulation of  
normal lymphocytes,  
Lancet, 1974, I, 745-46.

291. ZUNIGA-ARMENDARIZ (V.A.), RIERA (E.R.), MONROY (A.L.),  
PANIAGA (G.G.),  
Immunoglobulinas séricas en el síndrome nefrótico  
idiopático,  
Biol. Med. Hosp. Infant. Mex., 1977, 34, 1185-1197.
292. ZWEIMAN (B.),  
Effect of viable and non viable measles virus on proli-  
ferating human lymphocytes,  
Arch. Allergy Appl. Immun., 1972, 43, 600.



## S E R M E N T   D . ' H I P P O C R A T E

---

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

