HAL
open science

Le Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'Enfant. Physiopathologie et prise en charge associée

Samir Mulbocus

To cite this version:

Samir Mulbocus. Le Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'Enfant. Physiopathologie et prise en charge associée. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01107655

HAL Id: dumas-01107655

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01107655

Submitted on 21 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.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 2014

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 17/12/2014
Par
MULBOCUS Samir

Né le 01/11/1983 à Mont-Saint-Agnan

Le Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'Enfant:

Physiopathologie et prise en charge associée

Président du jury : Mme Dubus Isabelle, Professeur

Membres du jury : Mr Gargala Gilles, Maître de conférences

Mr Rodrigues Ferreira Nuno Miguel, Pharmacien

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 2014

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 17/12/2014
Par
MULBOCUS Samir

Né le 01/11/1983 à Mont-Saint-Agnan

Le Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'Enfant:

Physiopathologie et prise en charge associée

Président du jury : Mme Dubus Isabelle, Professeur

Membres du jury : Mr Gargala Gilles, Maître de conférences

Mr Rodrigues Ferreira Nuno Miguel, Pharmacien

Je tiens avant tout à remercier Mme Dubus et Mr Gargala pour avoir gentiment pris le temps de répondre à mes sollicitations.

Une attention particulière à toute l'équipe de la pharmacie Le Baron, qui doit me supporter tous les jours.

Un grand merci à vous Mr Le Baron pour la confiance que vous m'accordez, ainsi que la bienveillance avec laquelle vous me faites découvrir l'univers du titulaire.

Entre toi et moi, Nuno, je pense qu'il n'y a plus vraiment besoin de mots. Ton exemple est mon plus grand espoir.

Je tiens à remercier toute ma famille pour le support constant, mes frères, ma mère pour tout son amour, et tout particulièrement mon père sans qui je ne serais pas allé aussi loin. Une pensée pour mon neveu qui m'a malheureusement fait découvrir cette maladie.

Je dédie cette thèse à ma femme, Arzina, qui m'aime comme je suis, et m'a toujours soutenue même dans les moments les plus durs.

Je dédie cette thèse aussi à Assia, mon petit soleil. Son sourire me fait oublier tous mes petits tracas !

« L’Université de Rouen et l’UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n’entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **M-P. AUGUSTIN – J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO – J. BORDE – P. BRASSEUR – R. COLIN – E. COMOY – J. DALION – DESHAYES – C. FESSARD – J-P. FILLASTRE - P FRIGOT – J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND – G. HUMBERT – J-M. JOUANY – R. LAUMONIER – P. LAURET – M. LE FUR – J-P. LEMERCIER – J-P. LEMOINE – H. MAGARD – B. MAITROT – M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – A-M. ORECCHIONI – P. PASQUIS – H. PIGUET – M. SAMSON – D. SAMSON-DOLLFUS – J-C. SCHRUB – R. SOYER – B. TARDIF-J. TESTART – J-M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON – C. WINCKLER – L-M. WOLF**

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno **BACHY** *(surnombre)*	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART** *(Surnombre)*	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Guy **BONMARCHAND**	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr Jean-François **CAILLARD** *(surnombre)*	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE G**	HB	Médecine interne (gériatrie)

Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW**	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER G**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN** *(surnombre)*	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Jean **DOUCET**	HB	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN**	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Philippe **GRISE**	HCN	Urologie
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mr Jean-Marc **KUHN**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH G**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mr Eric **LEREBOURS**	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Francis **MICHOT**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Bruno **MIHOUT** *(surnombre)*	HCN	Neurologie
Mr Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc **PERON**	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr François **PROUST**	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(mise en dispo)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme. Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	T hérapeutique
Mme Florence **THIBAUT**	HCN	Psychiatrie d'adultes
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
Mr François **TRON** *(surnombre)*	UFR	Immunologie

Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy **BELLIEN**	HCN	Pharmacologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François **MENARD**	HCN	Biophysique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mr Francis **ROUSSEL**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
M. Pierre-Hugues **VIVIER**	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mme Cristina **BADULESCU**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre h**OULLE**	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr Olivier **LAFONT**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX**	Physiologie
Mr Paul **MULDER**	Sciences du médicament
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique **BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mr Jean **CHASTANG**	Biomathématiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique

Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Elizabeth **DE PAOLIS**	Anglais
Mr Thierry **WABLE**	Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie **MARTINET**	Immunologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane **EL MEOUCHE**	Microbiologie
Mme Juliette **GAUTIER**	Pharmacie galénique
Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mr Jean **CHASTANG**	Mathématiques
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr Olivier **LAFONT**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Pierre **FAINSILBER**	UFR	Médecine générale
Mr Alain **MERCIER**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV**	Physiologie (ADEN)
Mme Su **RUAN**	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH**	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN**	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT**	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD**	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle **TOURNIER**	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle *HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

CB - Centre Henri Becquerel *CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

Table des matières

1. Généralités 17
A. Définitions 17
B. Classification 18
C. Un peu d'histoire 18
2. Physiopathologie 20
I. D'un point de vue rénale 20
A. Rappels histologiques 20
1. Le glomérule et sa fonction 20
2. Structure de la barrière de filtration glomérulaire 21
3. Le podocyte 22
4. Disparition des digitations podocytaires et conséquences 23
B. SNI et variantes histologiques 23
1. Lésions Glomérulaires Minimes 24
a) Incidence 24
b) Caractéristiques histologiques 24
c) Aspects cliniques 25
2. Hyalinose segmentaire et focale (HSF) 26
a) Incidence 26
b) Caractéristiques histologiques 26
(1) NOS (Not Otherwised Specified) 26
(2) Périhilaires 27
(3) Cellulaire 27
(4) Tip (au bout) 28
(5) Collapse (Effonfrement) 28
c) Une prédisposition génétique ? 29
d) Aspects cliniques 29
3. Néphropathie membranaire 29
II. D'un point de vue Immunologique 30
A. Introduction 30

B. Un facteur circulant de perméabilité ? 31
1. Une existence à démontrer 31
2. Nature des agents circulants et modes d'actions éventuels 32
C. Implication du système lymphocytaire T 32
1. Rappels sur l'immunité adaptative 33
2. Immunité adaptative et SNI 34
3. Clinicopathologie 36
I. L'œdème 36
A. Théorie du « sous-remplissage » 36
B. La loi de Sterling et application au SNI 38
C. Théorie du « sur-remplissage » 39
D. Au Total 40
E. Aspects cliniques de l'œdème 41
II. Le diagnostic du SNI : Protéinurie et hypoalbuminémie 41
A. Protéinurie 42
1. Test à la bandelette urinaire (Albustix ®) 42
2. Prélèvement urinaire 42
B. Hypoalbuminémie 43
III. L'hyperlipidémie : une autre caractéristique du SNI 44
A. Hypercholestérolémie 44
B. Hypertriglycéridémie 45
IV. Autres signes du SNI 45
A. Numération de la Formule Sanguine 45
B. Ionogramme sanguin 46
C. Protéines du Complément 46
V. Intérêt de la biopsie rénale ? 46
VI. Diagnostic différentiel 47
VII. Complications du SNI 48
A. Infections 48
1. Bactériennes 49
2. Infections virales 50

B. Accidents thromboemboliques 50
C. Insuffisance rénale 51
D. Hypovolémie 51
E. Déminéralisation et retard de croissance 52
4. Epidémiologie 53
I. En France 53
II. Dans le monde 54
III. Facteurs déclenchant les crises 55
A. L'Atopie 55
B. Les Infections 56
IV. Devenir des enfants souffrant de SNI 56
A. SNI corticosensible 56
B. SNI corticorésistant 57
5. Prise en charge du SNI 59
I. Les corticoïdes : traitement du SNI corticosensible 60
A. Mécanismes d'action 60
B. Traitement du SNI 62
1. Traitement initial 62
2. Traitement des rechutes 64
C. Effets indésirables de la corticothérapie 65
1. Retard de croissance et défaut de minéralisation osseuse. 66
2. Aspect cushingoïde et troubles métaboliques associés 67
3. Troubles oculaires 67
4. Troubles comportementaux 68
II. Stratégies d'épargne en corticoïdes dans la forme corticosensible. 68
A. Le Lévamisole 69
B. Les agents alkylants 70
1. Usage dans le traitement du SNI 71
2. Effets indésirables des alkylants 72
C. La cyclosporine 73
D. Le Mycophénolate Mofétil ou Cellcept® 75

E. Le Rituximab 77
F. La mizoribine 77
G. Les autres molécules utilisées. 78
III. Traitement de la forme corticorésistante du SNI 78
A. Définitions 78
B. Une cause histologique 79
C. Une cause génétique 79
1. Mutation NPSH1 80
2. Mutation NPSH2 80
3. Mutation WT1 80
4. Autres mutations 80
D. Prise en charge thérapeutique 81
1. Traitement de la forme génétique. 81
2. Traitement des formes histologiques. 82
IV. Traitements associés à la prise en charge du SNI 85
1. Prévention des oedèmes 85
2. Prévention des accidents thromboemboliques 87
3. Prévention des infections 87
4. Prévention des hyperlipidémies 88
5. Prévention de l'hypertension 88
6. Prévention des pertes en calcium 88
6. Conclusion 89

Table Des Illustrations

Figure 1 Schéma d'un glomérule 20
Figure 2 Barrière de Filtration Glomérulaire 21
Figure 3 Structure podocytaire 22
Figure 4 La barrière de filtration glomérulaire en ME 23
Figure 5 Le glomérule en LGM 25
Figure 6 HSF NOS 26
Figure 7 HSF perihilaire 27
Figure 8 FSFS cellulaire 27
Figure 9 HSF Tip 28
Figure 10 HSF Collapes 28
Figure 11 Néphropathie menbranaire 30
Figure 12 Différenciation des lymphocytes CD4+ 34
Figure 13 Théorie du sous remplissage 37
Figure 14 Tubulure rénal 39
Figure 15 Métabolisme des lipoprotéines 45
Figure 16 Arbre décisionnel du SNI en France 58
Figure 17 Cibles des immunosuppresseurs 59
Figure 18 Structure de la prednisolone 60
Figure 19 Mécanisme cellulaire d'action des corticoïdes 61
Figure 20 Structure chimique du chlorambucil *Figure 21 structure chimique du cyclophosphamide* 70
Figure 22 Structure chimique de la cyclosporine 73
Figure 23 Structure chimique du Mycophénolate Mofétil 75
Figure 24 Inhibition de la synthèse denovo des purines par le Mycophénolate Mofétil 76
Figure 25 Schéma en coupe d'une digitation podocytaire et composants impliqués dans les mutations génétiques 79
Figure 26 Schéma thérapeutique SNI corticorésistant non-génétique selon le KDIGO 83

Index des tableaux

Tableau 1 Etiologies du Syndrome Néphrotique 47
Tableau 2 schéma vaccinal au pneumo 23 49
Tableau 3 comparaison des effets indésirables des deux agents alkylants 73

1. Généralités

Le **Syndrome néphrotique idiopathique ou SNI** est une maladie ayant pour siège le glomérule rénal. C'est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente en pédiatrie bien que son épidémiologie soit encore mal connue. Elle se caractérise par une altération des podocytes par divers mécanismes pouvant aboutir à terme à une insuffisance rénale.

L'incidence de la pathologie est estimée entre 1 et 3 cas pour 100000 enfants par an dans les pays anglo-saxons. (1) Cette incidence est plus élevée dans certains groupes et paraît stable au cours des dix dernières années, il n'existe pas de données sur l'incidence de la SNI en France. Toutefois celle-ci a été quantifiée à 1 cas pour 20000 enfants. (2) Le Syndrome Néphrotique Idiopathique est donc selon la définition européenne une maladie rare. (Moins de 1 cas pour 2000 habitants)

A. Définitions

Un **syndrome néphrotique** se définie par des critères bien spécifiques définis par la Haute Autorité de Santé au travers de son Protocole National De Soins pour les maladies rares numéro 19 et se caractérise comme suit : (3)

- **Une protéinurie** massive supérieure à 50 mg/kg/jr.
- **Une Hypoalbuminémie** inférieure à 30g/l.
- Des œdèmes.
- Une hyperlipidémie.
- Chez un enfant entre 3 et 16 ans

On parle de **rémission** lorsque l'on observe une réduction de la protéinurie (inférieure à 4mg/m²/h), une résorption des œdèmes, ainsi qu'une normalisation de l'albuminé sérique (supérieur à 40g/l) pendant au moins trois jours consécutifs.

On parle de **rechute** lorsque l'on observe une réapparition de la protéinurie et des œdèmes sur plus de trois jours.

Un **SNI corticosensible** est un SNI répondant aux traitements par les corticoïdes.

Un **SNI corticorésistant** est un SNI résistant aux traitements par les corticoïdes et nécessitant donc d'autres thérapies.

B. Classification

Il convient de resituer le SNI au sein des la classification des syndromes néphrotiques, il existe ainsi :

- Les **syndromes néphrotiques primaires** qui renvoient à tous les syndromes néphrotiques qui n'ont pas de causes identifiables au niveau systémique.
- Les **syndromes néphrotiques secondaires** à une ou plusieurs pathologies d'ordre systémique.
- Les **syndromes néphrotiques congénitaux** qui apparaissent dans les 3 premiers mois de vie, qui sont d'origine génétique et de mauvais pronostic.

Ainsi les SNI appartiennent à la première catégorie et représente 90% des cas.

C. Un peu d'histoire… (4)

Les premiers cas de syndromes néphrotiques furent rapportés au 15ème siècle.

Avant l'avènement de la médecine moderne, notamment des antibiotiques et des corticostéroïdes la mortalité chez les enfants souffrant de syndrome néphrotique était de l'ordre de 40%. Les causes étaient multiples, principalement septique mais aussi défaillance rénale et occasionnellement thromboembolique. L'apparition des pénicillines et autres agents antimicrobiens améliora drastiquement le taux de survie aux infections. Toutefois, les œdèmes massifs, et l'insuffisance rénale chronique demeurèrent fréquents.

Au début des années cinquante, les corticostéroïdes furent introduits dans le traitement du syndrome néphrotique avec des très bons résultats. La protéinurie disparut en quatre semaines de traitements dans la majorité des cas avec malgré tout quelques cas de rechutes. Ainsi après un premier essai

infructueux les agents alkylants furent utilisés dans les cas de corticorésistance ou de toxicité. Les infections furent ainsi encore réduites bien que les corticoïdes et les agents alkylants soient immunosuppresseurs.

Dans les années soixante-dix, une série d'études prospectives, multicentriques et coopératives fut menée par L'International Study of Kidney Disease in Childhood (ISKDC). Celle-ci permit d'établir une première définition de la maladie ainsi qu'une corrélation clinico-pathologique. Mais surtout elle aboutit à la création de recommandations thérapeutiques qui devinrent la base pour le traitement de tous nouveaux patients. Les biopsies effectuées alors firent ressortir des groupes histologiques de lésions encore employés à ce jour.

2. Physiopathologie

I. D'un point de vue rénale

A. Rappels histologiques

1. Le glomérule et sa fonction

Le rein en bonne santé, au travers de ses glomérules, permet le passage des métabolites finaux vers l'urine tels que l'urée ou la créatinine mais filtre sélectivement les grosses molécules, notamment l'albumine. Cette filtration se fait par le biais de la barrière de filtration glomérulaire.

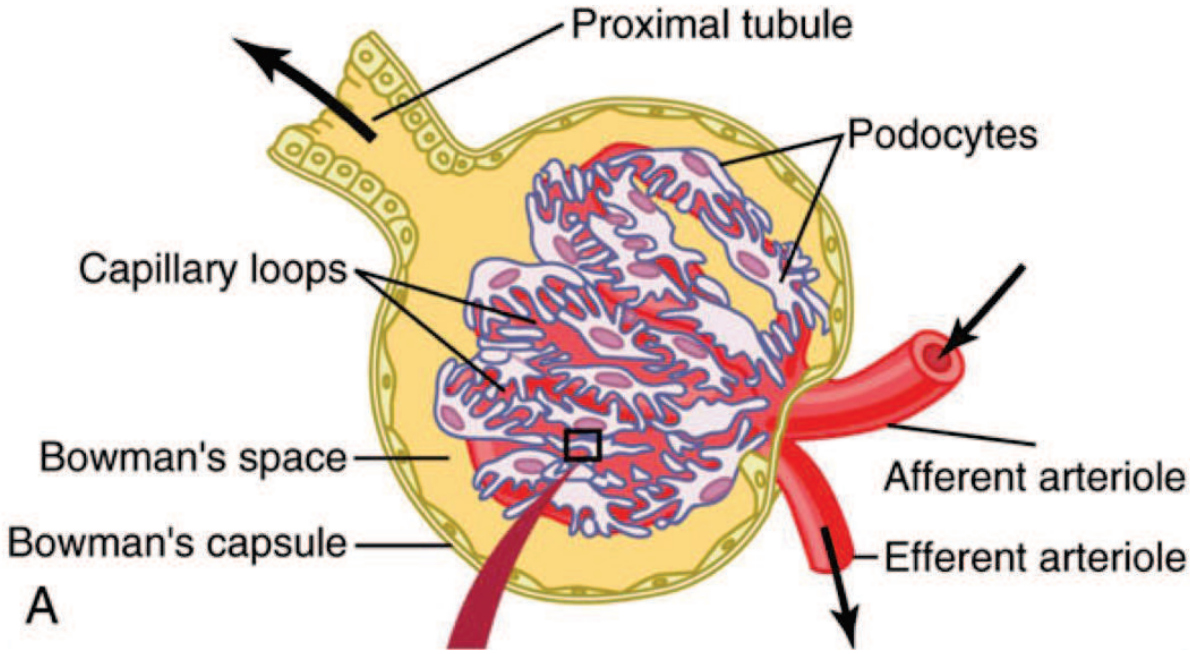

Figure 1 schéma d'un glomérule ©h rennke

En temps normal, la barrière de filtration glomérulaire est perméable à l'eau et aux petites molécules diluées, mais pas aux grosses molécules telles que l'albumine. Toutefois, un défaut de la barrière entraîne une perméabilité à l'albumine et donc aux protéines de plus grand poids moléculaires provoquant ainsi une protéinurie. Le blocage sélectif de l'albumine serait expliqué par la

différence de potentiel générée par le flux des petites molécules au travers de la barrière. (5)

2. Structure de la barrière de filtration glomérulaire

Afin de mieux comprendre la sélectivité de la barrière glomérulaire il convient de s'intéresser à la structure de celle-ci. La barrière de filtration glomérulaire se compose ainsi de 3 parties :

- Un endothélium capillaire fenêtré recouvert d'une couche de glycosaminoglycane et de glycoprotéines
- Une membrane basale glomérulaire contenant de l'héparine
- Des Podocytes attachés à la membrane basale par des prolongements (foot process). Les pores entre les différents podocytes sont fermés par une fine membrane (slit diaphragme) qui a pour vocation de filtrer les molécules. (6)

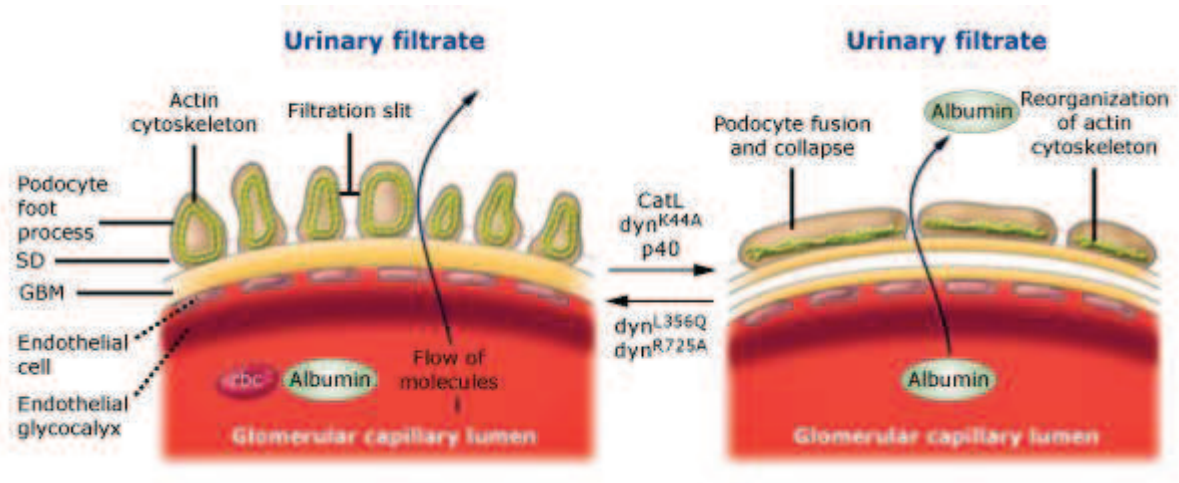

Figure 2 Barrière de Filtration Glomérulaire ©h rennke

Un défaut de l'un des constituants entraîne de facto un défaut de l'ensemble aboutissant ainsi à une protéinurie. De plus, les trois constituants sont sensiblement interconnectés. Ainsi on a pu constater que la production de Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) par les podocytes était indispensable au maintien de l'intégrité de la paroi capillaire glomérulaire. (7)

3. Le podocyte

Les podocytes proviennent de la différenciation finale de cellules épithéliales à larges cellules avec un corps principal. Ce corps principal est rattaché à la membrane basale glomérulaire par le biais de multiples digitations (foot processes). Ce rattachement se fait par le biais de multiples molécules d'adhésion telles que des complexes d'intégrines ou des dystroglycannes.

Les digitations de podocytes adjacents se rejoignent afin de former une fine membrane qui aura pour fonction de filtrer le passage des micromolécules comme des macromolécules. (8)

La forme et l'architecture des podocytes sont maintenues par un cytosquelette composé de filaments d'actine, de myosine I et II et d'alpha-actinine. Ce cytosquelette joue un rôle clé dans la formation des digitations mais il permet aussi le maintien de l'intégrité de la barrière de filtration glomérulaire, soumise à de fortes pressions hydrostatiques.

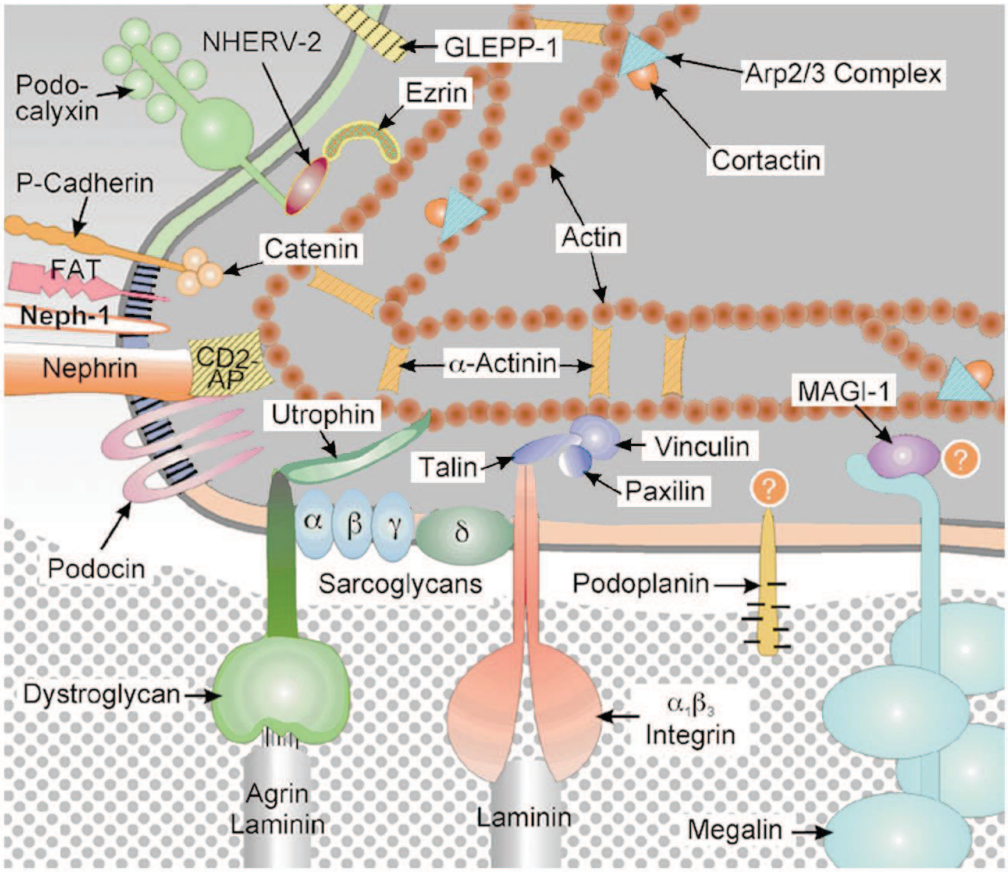

Figure 3 structure podocytaire ©D.Kerjaschki

4. Disparition des digitations podocytaires et conséquences

La disparition des digitations est une caractéristique retrouvée dans la plupart des glomérulopathies primaires ou secondaires. Celle-ci résulte d'une réorganisation des filaments d'actine du cytosquelette. Les digitations n'étant plus jointives on observe une ouverture des pores permettant le passage des macromolécules, entraînant ainsi une protéinurie. (cf. 2nde partie figure2). Ainsi les filaments d'actines sont normalement organisés en fibres, alors que dans ce cas ils se réorganisent en réseau dense. (8)

Ce cytosquelette peut ainsi être altéré par quatre mécanismes :

- Altération direct par des toxines, virus où médicaments (interféron) (9)
- Mutation génétique
- Altération des membranes jointives (slit) envoyant un signal de réorganisation des filaments d'actine
- Altération de la membrane basale glomérulaire.

Cette désorganisation du cytosquelette entrainant la disparition des digitations jette la base de l'apparition du Syndrome néphrotique idiopathique.

B. SNI et variantes histologiques

Comme défini plus haut le SNI se caractérise par des signes cliniques bien spécifiques (hypoalbuminémie, protéinurie, œdème, hyperlipidémie), auxquels on peut maintenant ajouter l'altération des podocytes, visible en microscopie électronique.

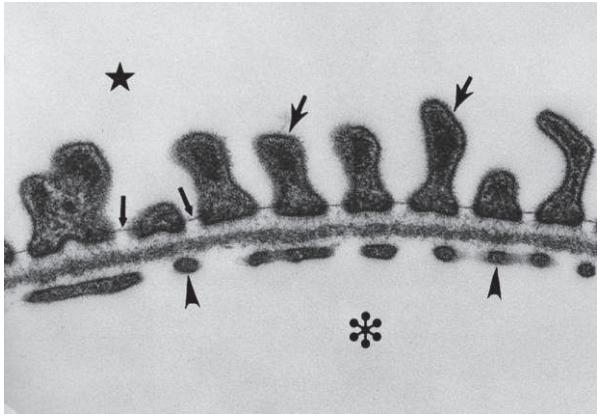

Figure 4 la barrière de filtration glomérulaire en ME ©R.Gbadesign

L'IISKDC au travers de biopsie rénales chez les personnes malades a fait ressortir des variations structurelles spécifiques également visibles en microspie à lumière polarisée que l'on catégorise en trois sous -groupes :

- **Lesions Glomérulaires Minimes (LGM)** (Minimal Change Disease MCD)
- **Hyalinose Segmentaire et Focale (HSF)** (Focal Segmental Glomeruclosclerosis FSGS)
- **Néphropathie membranaire**

Il est encore difficile de savoir si ceux-ci représentent trois variantes séparées de la maladie ou juste des différenciations histologiques.

Ces trois sous-groupes, on le verra par la suite, auront une répercussion sur la réponse aux traitements du SNI.

1. Lésions Glomérulaires Minimes

Comme son nom l'indique, hormis l'effacement podocytaire, aucunes autres modifications n'est visible en LGM (Lésions Glomérulaires Minimes). C'est une caractéristique qui se retrouve dans la majorité des syndromes néphrotiques primaire ou secondaire.

a) Incidence

Dans le SNI la LGM représente la majorité des patients avec

- 90% des cas chez les enfants de moins de 10 ans
- 50% des cas chez les enfants de plus de 10 ans (10)

En plus de l'âge, le groupe ethnique est aussi un facteur déterminant, ainsi on observe une proportion plus importante de néphrotique avec une LGM chez les asiatiques et les caucasiens. (11)

b) Caractéristiques histologiques

En microscopie optique, le glomérule apparaît normal lors d'une LGM, et il n'y a pas de dépôt d'immunoglobuline en immunofluorescence. Les glomérules sont de taille normale, même si ils peuvent être plus larges dans certains cas. (12)

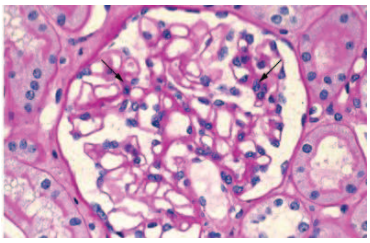

Figure 5 glomérule en LGM ©H.Rennke

La véritable caractéristique histologique de la LGM est un effacement étendu des digitations podocytaires, en effet ceux-ci semblent se rétracter, s'aplatir et se raccourcir.

Les membranes podocytaires (slits) voient leur nombre réduit, la pression répartie entre les membranes restantes devient donc plus forte. Ce qui peut expliquer de ce fait le passage de l'albumine et autres macromolécules dans l'urine et donc la protéinurie. (13) Toutefois la protéinurie n'est pas fonction de la réduction des membranes podocytaires.

c) Aspects cliniques

La LGM se caractérise pour la plupart des patients par une apparition soudaine des symptômes, un étalement de ceux-ci sur une période pouvant aller jusqu'à deux semaines et précède souvent une infection respiratoire ou systémique.

Le début brutal du SNI est une caractéristique de la LGM, car à l'inverse les autres formes ont une installation plutôt progressive.

Suite à des travaux de l'ISKC sur une cohorte de 500 patients souffrant de syndrome néphrotique, il a été établi une série d'aspects cliniques présumant d'une LGM :

- Individu agé de moins de 6 ans
- Abscence d'hypertension
- Absence d'hématurie à l'épreuve d'Addis Hamburger (hématies et déchets d'hématies urinaires)
- Niveau normal des protéines du complément

Cela est de plus prédictif car 80% des patients ayant une LGM répondront positivement à une corticothérapie en moins de huit semaines. De ce fait, on évite ainsi la biopsie dans 80% des cas de SNI chez l'enfant en démarrant le traitement directement sans forcément identifier le type histologique. (14)

2. Hyalinose segmentaire et focale (HSF)

a) Incidence

La HSF (Hyalinose Segmentaire et Focale) est une lésion histologique du glomérule rénale que l'on peut observer lors d'un syndrome néphrotique idiopathique. Il représente suivant les sources entre 7 à 20% des cas de SNI chez l'enfant. Toutefois des études montrent une augmentation de la prévalence de la HSF de par le monde. (15)

Ainsi, La proportion de la HSF augmente fortement en Amérique du Nord, au Brésil notamment chez les populations noires. En effet, dans ce groupe ethnique, la prévalence de la HSF est passée de 39% entre 1975 et 1984 à 64% entre 1985 et 1994.

b) Caractéristiques histologiques (16)

A l'inverse d'une forme LGM, l'altération des podocytes est clairement identifiable en HSF. Comme nous l'avons expliqué plus haut sous un état de stress les filaments d'actines du cytosquelette se réorganisent entrainant la disparition des digitations. Si cet état de stress se prolonge les podocytes se détachent alors de la membrane basale glomérulaire. Etant donné que les podocytes ne peuvent pas se réparer par mitose, si un nombre important de podocytes sont atteints cela entraîne la sclérose des capillaires glomérulaires sous-jacents, qui peuvent même adhérer à la capsule de Bowman adjacente. Si la lésion ne concerne qu'une zone du glomérule on parle de lésion segmentaire, si plusieurs glomérules sont concernés on parle de lésion focale.

On peut ainsi observer en microscopie optique lumineuse différentes formes de glomérulosclérose primaire focale segmentaire :

(1) NOS (Not Otherwised Specified)

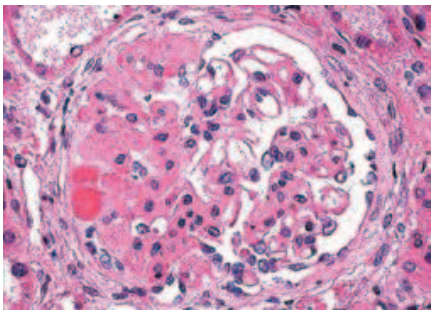

Figure 6 HSF NOS ©D'agati

C'est le sous-type le plus fréquent, il ne présente pas de particularités, les effacements digitaires sont très variable. Les autres variantes peuvent à terme devenir NOS.

(2) Périhilaires

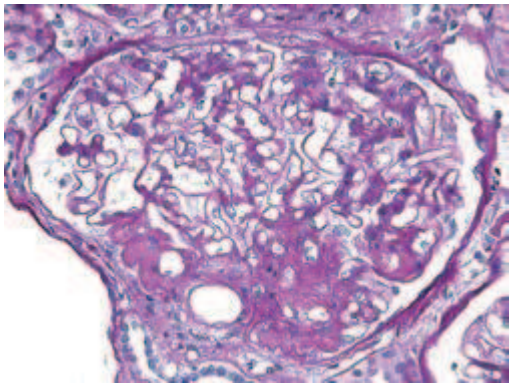

Figure 7 HSF perihilaire©D'agati

Les lésions concernent une vaste majorité des glomérules qui présentent des lésions segmentaires. Les lésions sont surtout présentes aux abords du hile vasculaire du glomérule. Représente peu de cas dans le SNI, mais plutôt dans les néphropathies secondaires (obésité).

(3) Cellulaire

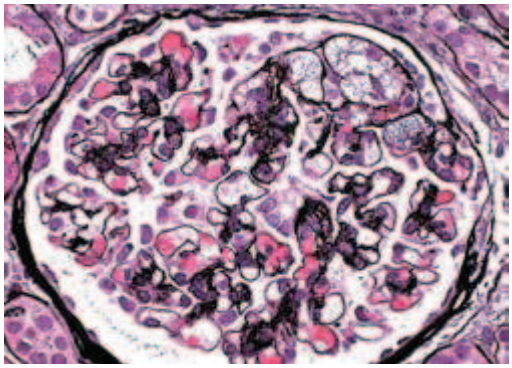

Figure 8 FSFS cellulaire©D'agati

Les lésions segmentaires sont expansives et diffuses, avec une nette hyperplasie cellulaire de la membrane capillaire aux zones altérées. La disparition des digitations podocytaires est donc sévère. Ceci est la moins fréquente des variantes.

(4) Tip (au bout)

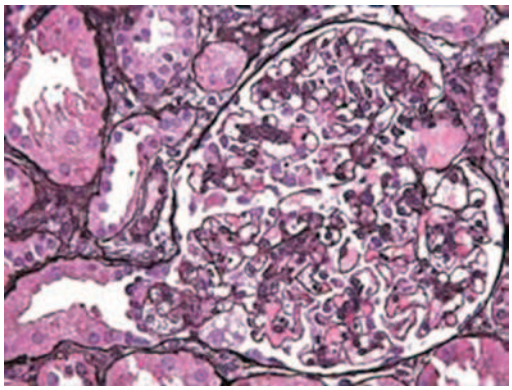

Figure 9 HSF Tip © D'agati

Les lésions segmentaires s'observent à l'opposé du hile vasculaire, soit au niveau du tubule proximal glomérulaire où les capillaires dépourvus de podocytes viennent s'adhérer.

(5) Collapse (Effonfrement)

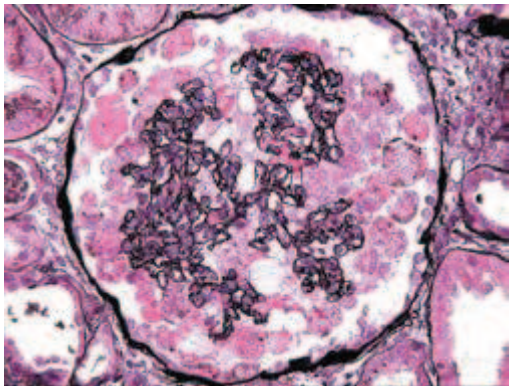

Figure 10 HSF Collapes©D'Agati

On observe dans le glomérule rénal une implosion de l'ensemble du réseau capillaire qui se rétracte complètement suite à un détachement diffus et important des podocytes. On observe aussi de lésions tubulaires sévères.

Elle se retrouve plus fréquemment chez les sujets de race Noire. C'est une forme redoutée car de mauvais pronostic. En effet, celle-ci entraîne un SNI sévère et résistant aux corticoïdes.

c) Une prédisposition génétique ?

Sur l'ensemble de la pyramide des âges, on observe que l'incidence de la HSF est plus importante chez les sujets de race Noire. Il a ainsi été identifié deux gènes sur le chromosome 22.

D'abord on identifia le gène MYH9 (17) qui code pour la chaîne 9 de myosine IIa, un des composants du cytosquelette podocytaire. On a observé que la mutation de MYH9 entrainait une forme rare (autosomale dominante) de la HSF associé au syndrome d'Epstein-Fechtner (pathologie rénale, surdité, thrombocytopénie).

Toutefois des recherches plus approfondies ont mis en avant deux séquences indépendantes (G1 et G2) sur un exon proche de MYH9, encodant l'apolipopotéine1 (APOL1). Des tests comparatifs ont démontrés que des haplotypes spécifiques de G1 et G2 chez les africains entrainent l'apparition d'une HSF, 35 fois plus que MYH9 (18).

Ces haplotypes de G1 et G2 ont naturellement été sélectionnés par les individus de race africaine car ils permettent de coder pour une variante spécifique d'APOL1 qui est capable de lyser *T.brucei rhodesiense* responsable entre autre de la Maladie du Sommeil. Toutefois l'action directe d'Apol1 sur les podocytes, entrainant une HSF n'a pas encore été décrite.

d) Aspects cliniques

L'apparition des signes cliniques de Syndrome Néphrotique Idiopathique est à l'inverse de la LGM beaucoup plus lente et insidieuse (sauf pour la variante collapse) car les lésions sont segmentaires au départ et peuvent jusqu'à un certains point rester asymptomatique. Certains patients peuvent même avoir une protéinurie néphrotique (50mg/kg/jr) sans aucuns autres signes. Le niveau de fonction rénale est variable.

Les patients ayant une HSF ont souvent de l'hypertension, et des traces d'hématuries. (19)

3. Néphropathie membranaire

C'est une forme rare de SNI que certains spécialistes apparentent à une variante de la HSF. Etant donné qu'elle représente tout de même 3 à 5% des cas en biopsie de SNI elle sera ici considérée séparément. (20)

On observe de manière segmentaire une proliferation cellulaire dans la mésengium.

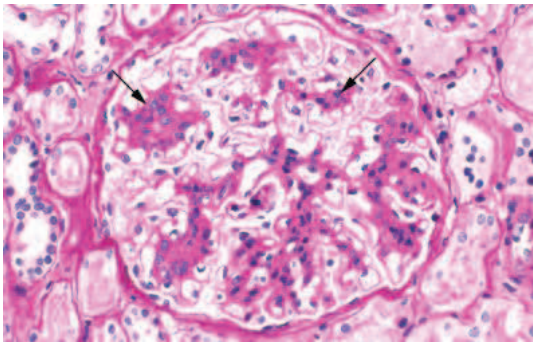

Figure 11 Néphropathie menbranaire©H.rennke

Cette épaississement de la zone mésengiale est principalement dû à un dépôt d'ImmunoglobulinesG .

On observe des hématuries plus ou moins importantes, la réponse aux thérapeutiques classiques est variable.

II. D'un point de vue Immunologique

A. Introduction

Les atteintes du glomérule rénal ou glomérulonéphroses se font par de multiples agents : toxines, polluants, médicaments, infections ou inconnus. Toutefois des études montres que les dégradations résultant de ces divers agents se font par la voie immunologique. (21) Le SNI étant une glomérulonéphrose ayant des caractères spécifiques, il est régit par les mêmes mécanismes.

Les attaques du système immunitaire sur le glomérule se font par la voie innée mettant en jeu la lignée blanche, les cellules phagocytaires et la cascade d'activation du complément, mais aussi par la voie adaptative impliquant les lymphocytes B et T.

Ainsi, les glomérulonéphroses peuvent être d'ordre inflammatoire. On observe alors une infiltration des cellules de l'inflammation telles que les neutrophiles ou les macrophages dans le glomérule entrainant une thrombose voire une nécrose complète de l'ensemble du glomérule.

Mais les atteintes glomérulaires peuvent aussi être de nature non-inflammatoire. Dans ce cas précis la cible est le plus souvent le podocyte. L'altération de celui-ci entrainant la perméabilité de la membrane basale glomérulaire aux protéines comme nous l'avons vu plus haut.

Cette particularité résulte de la localisation du podocyte. Celui-ci est séparé de la lumière du capillaire glomérulaire par l'endothélium capillaire et la membrane basale glomérulaire, le mettant ainsi à l'abri des cellules circulantes de l'inflammation. La protéinurie et l'altération des podocytes étant la marque de fabrique du SNI nous allons nous intéresser à l'ensemble des phénomènes immunitaires non-inflammatoires altérant les podocytes.

B. Un facteur circulant de perméabilité ?

1. Une existence à démontrer

Le lien entre le système immunitaire et la paroi glomérulaire est encore non défini jusqu'à aujourd'hui, malgré de nombreuses études sur le sujet. Toutefois, l'existence d'un facteur circulant parcourant le chemin entre les deux est envisagé. (22)

Dans la LGM et la HSF, l'existence d'un facteur circulant, qui ne soit pas une immunoglobuline, est corroborée par de nombreuses études et observations cliniques (23) :

- La réapparition rapide de la LGM ou de la HSF chez les patients après la transplantation de nouveaux reins. (24)
- Un rein de patient souffrant de HSF transplanté à une autre personne n'entraine pas une transmission de la maladie, le rein redevenant normale. (25)
- In vitro, l'injection de plasma d'un patient souffrant de la HSF dans un glomérule sain entraine le passage de l'albumine au travers de la barrière de filtration glomérulaire. (26)
- La transmission mère enfant de la pathologie (HSF) lors d'un cas clinique. (27)

A ces études chez l'homme viennent aussi s'ajoutées de nombreuses études sur le modèle animal, notamment chez le rat :

- L'administration de cellules souches de patients souffrant de la LGM chez le rat entraine une protéinurie significative sans anomalie visibles en microscopie. (28)
- L'injection de protéines plasmatiques non-immunoglobulines d'un patient avec une HSF chez le rat entraine une très nette augmentation de l'albuminurie. (29)

2. Nature des agents circulants et modes d'actions éventuels

Bien qu'aucune études ou recherches n'est permis de cerner véritablement l'agent circulant responsable de la perméabilité glomérulaire, de nombreuses pistes sont évoquées au travers de la littérature. (30)

Pour la LGM, on pense que le responsable peut être un facteur circulant produits par des lymphocytes T. Le Vascular Permeability Factor (VPF) est à considérer car c'est une lymphokine que l'on retrouve chez les patients souffrant de SNI et qu'il interagit avec la barrière de filtration glomérulaire. L'hemopexine est aussi une candidate, car c'est une protéase activant des mécanismes induisant la réorganisation du cytosquelette des podocytes induisant une protéinurie.

Pour la HSF on suspecte depuis peu le récepteur soluble à l'urokinase (suPAR) d'être responsable. En effet le suPAR se retrouve dans le plasma des patients souffrant de la HSF et une induction de l'expression de suPAR au niveau glomérulaire engendre une disparition des digitations podocytaires et donc une protéinurie. Les mécanismes engendrant cela sont encore à démontrer.

C. Implication du système lymphocytaire T

L'implication du système lymphocytaire T dans le syndrome néphrotique idiopathique est connue depuis longtemps. (31) Robert J Shalhoub en 1974 fut le premier à désigner le système lymphocytaire T comme responsable en se basant sur des observations cliniques que nous développerons par la suite.

1. Rappels sur l'immunité adaptative

L'activation du système immunitaire par un agent pathogène est un phénomène complexe qui met en jeu deux systèmes de défense distincts mais étroitement interconnectés : le système immunitaire inné, dépendant de mécanismes constitutifs et immédiatement mobilisables (mastocytes, phagocytes, cellules tueuses NK), et le système immunitaire adaptatif qui est activé par le système immunitaire inné.

Lors d'une infection, la mise en place d'une réponse immune innée fait suite à la reconnaissance de molécules exprimées par l'agent pathogènes et reconnus par les phagocytes ou certaines cellules épithéliales ou hématopoïétiques. Certaines d'entre elles notamment les cellules dendritiques, serviront de relais entre l'immunité innée et adaptative en activant celle-ci, elles seront ainsi des cellules présentatrices de l'antigène ou CPA.

Au niveau du thymus, les CPA sélectionnent les lymphocytes CD8+ (killer) ou CD4+ (helper) en leur présentant le peptide antigénique via le complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH respectivement de classe I ou de classe II.

Les lymphocytes T CD8+ ou killer se lient via le CMH I à la membrane plasmique de cellules cibles et libèrent des protéines (perforine, protéase à sérine) induisant l'apoptose de celles-ci.

Les lymphocytes T CD4+ ou lymphocytes T helper peuvent se différencier en lymphocytes Th1 ou Th2 selon le type de cytokines secrétées. Ces cytokines servant de médiateurs entre les lymphocytes B (sécréteurs d'immunoglobulines) et les lymphocytes T, ainsi que leur prolifération.

En général, pour la plupart des agents pathogènes intracellulaires, la réponse immune est de type Th1 et fait intervenir l'interféron (IFN)γ et l'interleukine (IL)-12. Pour des organismes pathogènes extracellulaire tels que les helminthes, c'est la voie Th2 qui est mise en jeu avec production d'interleukine (IL)-4 principalement, mais aussi des (IL)-5, (IL)-10 et (IL)-13.

Une différenciation Th17 des CD4+ a récemment été identifiée, et serait impliquée dans les inflammations chroniques induites par les allergies ou les maladies auto-immunes. (32)

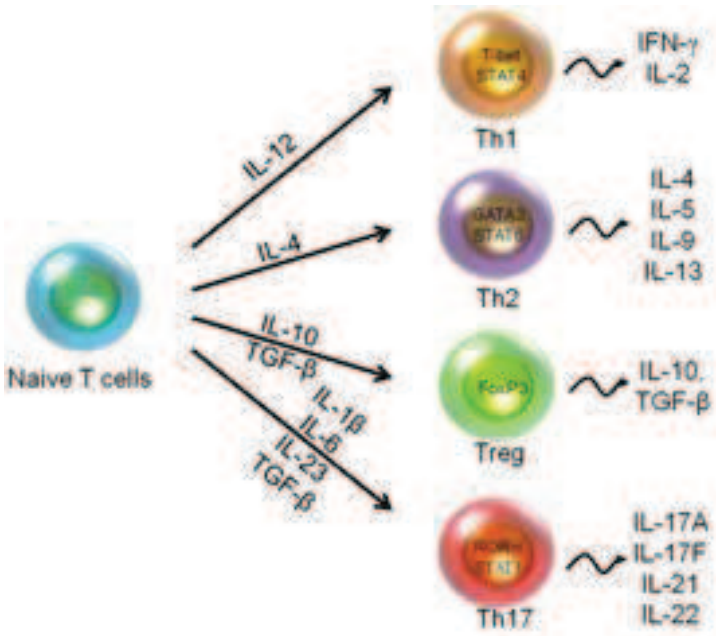

Figure 12 Différenciation des lymphocytes CD4+©N.boulais

2. Immunité adaptative et SNI

Les mécanismes mettant directement en causes l'immunité adaptative sont complexes et n'ont jusqu'à l'heure toujours pas été démontrés. De ce fait, le rapprochement fait par MJ Shalhoub en 1974 est toujours d'actualité et se voit même confirmé et raffiné par des études plus récentes :

- Il a pu être observé chez des individus néphrotiques, l'extinction définitive de la maladie après que ceux-ci ait contracté la rougeole. (33) Le virus de la rougeole induisant une profonde immunosuppression des lignées lymphoïdes T par un mécanisme non élucidé.
- La sensibilité aux agents bactériens tels que les pneumoccoques chez les sujets souffrant de SNI est dû à une immunosuppression relative, la prolifération T étant significativement plus faible chez les malades en rechute. (22)
- Le SNI est la néphropathie la plus souvent observée avec un lymphome de Hodgkin, mais aussi à d'autres maladies du thymus. (34)
- Le traitement par interférons α, normalement produits par les lymphocytes T Th1, afin de diminuer la réplication virale a chez certains patients abouti à un syndrome néphrotique. (35)

De nombreux travaux ont par la suite essayé de décortiquer l'implication de la lignée T au cours du SNI, ses travaux n'ont toutefois pas pu être reproduits par la suite, et donnent des résultats légèrement divergents : (22)

- Il a clairement été établi un déséquilibre dans la répartition entre CD4+ et CD8+ au profit des CD8+ en phase de rechute comme en phase de rémission, évoquant ainsi une altération de la maturation des cellules naïves au niveau du thymus.
- On a parfois observé une expansion de la lignée lymphocytaire T totale, des lymphocytes B ainsi que des cellules NK.
- La balance Th1/Th2 est homogène dans le SNI, ce qui implique le les lymphocytes impliqués dans le SNI sont peu matures et que la réponse immunitaire n'est pas spécifiquement orientée.

A ces observations cliniques, se rajoutent les implications des traitements du SNI vis-à-vis de l'immunité qui seront développés par la suite.

Au total, il apparait effectivement que l'immunité adaptative et plus précisément les lymphocytes T sont impliqués dans le SNI mais par des mécanismes encore inconnus. Le consensus étant que les lymphocytes T sécrètent des facteurs circulants (cytokines ?) entrainant une altération des podocytes.

3. Clinicopathologie

Comme nous l'avons vu plus haut, le Syndrome Néphrotique Idiopathique se caractérise par une altération de la barrière de filtration glomérulaire du fait d'une réaction immunologique dont les contours sont encore à explorer.

A l'inverse, les manifestations cliniques du SNI sont clairement identifiables, font l'objet d'un consensus et permettent d'établir un diagnostic précis de la maladie.

Les complications du SNI étant pour beaucoup dans la symptomatologie de la maladie, elles seront vues par la suite.

I. L'œdème

La principale manifestation du SNI, ou du moins la plus visible, est clairement l'œdème, toutefois le mécanisme induisant l'apparition de celui-ci est sujet à controverse. En effet, deux théories diamétralement opposés s'affrontent, la théorie du « sur-remplissage » et du « sous-remplissage ». (36)

On sait maintenant que lors du SNI, l'albumine passe au travers la barrière de filtration glomérulaire depuis le sang vers les urines. On peut donc intuitivement supposé que cette fuite induit une modification des dynamiques entre le plasma et le tissu interstitiel.

A. Théorie du « sous-remplissage »

Elle correspond à la théorie historique impliquant la protéinurie lors du SNI. L'altération de la barrière de filtration glomérulaire entraine une protéinurie en particulier une fuite d'albumine du plasma sanguin.

L'albumine étant la principale protéine circulante, la fuite de celle-ci induit la baisse de la pression oncotique dans le plasma. Pour compenser la baisse de pression, du liquide passe dans l'espace interstitiel, déclenchant ainsi les œdèmes. Pour compenser la contraction volumique, une rétention de sodium

(et d'eau) apparait alors secondairement par stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone principalement. Tant que le déséquilibre persiste (albuminurie), l'eau retenue avec le sodium continuera à s'accumuler dans le tissu interstitiel entrainant une augmentation des œdèmes. (37)

Cette théorie met clairement en avant le rôle central et déclencheur de l'albuminurie dans l'apparition d'œdèmes. Elle est confortée par des données cliniques retrouvées dans la littérature :

- Certains patients, notamment dans le SNI à forme LGM ont des taux d'excrétion de sodium bas, accompagnés d'une augmentation plasmatique de la rénine, sous-entendant une hypovolémie et donc une baisse de pression oncotique (38)
- La protéinémie normale est de l'ordre de de 60 à 80 g/l, chez des enfants souffrant de la LGM, une baisse sévère vers un niveau de l'ordre de 20 à 24 g/l entraine une baisse importante du volume plasmatique, une activité de la rénine augmentée et une augmentation de la concentration en aldostérone. (39)
- L'administration d'albumine afin de ré-augmenter la pression oncotique chez certains patients a entrainé une augmentation de l'excrétion de sodium et une diminution des œdèmes. (40)

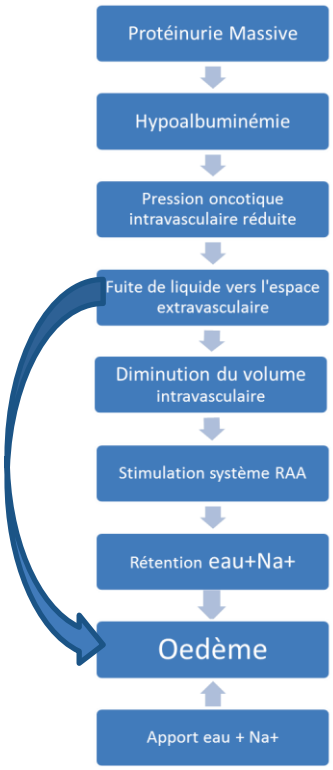

Figure 13 Théorie du sous remplissage ©Mulbocus s

B. La loi de Sterling et application au SNI

Cette loi définie que le flux entre un capillaire et le tissu interstitiel dépend de la pression hydrostatique et de la pression oncotique comme suit :

$$\varrho = P * S\ (\Delta ph - \Delta po)$$

$$\varrho = P * S\ ((Pc - Pi) - \sigma(\pi c - \pi i)$$

ϱ : Flux net entre les 2 compartiments

P : Unité de perméabilité membranaire S : Surface d'échange disponible

Δph : Différence de pression hydrostatique entre les compartiments

Δpo: Différence de pression oncotique entre les compartiments

Pc : Pression hydrostatique capillaire Pi : Pression hydrostatique interstitielle

σ : Coefficient de réflexion de la molécule au travers du capillaire. Egale à 0 si le capillaire est imperméable à la molécule, égale à 1 si le capillaire est perméable à la molécule.

πc : Pression oncotique capillaire πi : Pression oncotique interstitielle.

Si le flux net est positif on observe un passage du capillaire vers le tissu interstitiel, si le flux net est négatif, on observe alors un passage du tissu interstitiel vers le capillaire.

Dans le SNI, on suppose donc que l'hypoalbunémie entraine une diminution de la pression oncotique dans le capillaire et donc une fuite de liquide afin de compenser cette diminution.

Toutefois, dans le glomérule rénal, ce n'est pas la simple pression oncotique capillaire, mais le gradient de pression oncotique transcapillaire qui permet le maintien de liquide dans le capillaire. (41) Ce qui explique pourquoi certains malades souffrant de SNI maintiennent un volume sanguin normal.

En effet, la baisse de pression oncotique capillaire dans le SNI s'accompagne alors d'une baisse graduelle de la pression oncotique interstitielle en parallèle. Cela minimise ainsi les mouvements de fluides entre les deux espaces et

permet le maintien d'un volume plasmatique plus ou moins normal. La diminution du volume plasmatique ne s'observe alors que lors de protéinurie sévère. (39)

Au total, bien que l'hypoalbuminémie induisant une fuite de liquide vers les tissus en compensation soit une théorie tentante et simple pour expliquer les œdèmes du SNI, elle n'explique pas l'ensemble des oedèmes observés. (42)

C. Théorie du « sur-remplissage »

Cette nouvelle hypothèse, plus récente, a été développée pour comprendre pourquoi il n'y avait pas de variation du volume plasmique chez certains patients.

Elle implique que le SNI perturbe directement l'excrétion rénale du sodium. (43) On observe donc une rétention primaire de sodium accompagné d'eau, le trop plein de liquide diffusant par la suite dans les tissus interstitiels afin de diminuer la pression intravasculaire entrainant ainsi les œdèmes.

Bien que les causes expliquant la rétention de sodium soient encore inconnues, des modèles expérimentaux chez le rat indiquent que la rétention de sodium est en fait due à une réabsorption accrue aux niveaux des tubules collecteurs (collecting duct). (44)

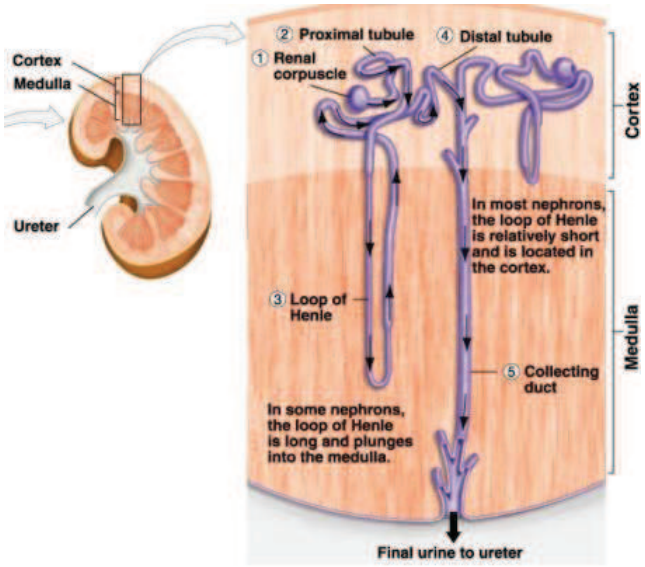

Figure 14 Tubulure rénal ©M Muller

Le tubule collecteur étant le siège de l'action du peptide atriale natriurétique (ANP), on suppose que cette hormone est impliquée dans la rétention primaire du sodium. (45)

Ainsi, différentes études ont mis en évidence des dysfonctionnements tubulaires dans le SNI pouvant expliqués la rétention hydro sodée :

- On observe une augmentation spécifique de l'activé atpase Na+/K+ dépendante au niveau du tubule collecteur, dans un modèles expérimental chez le rat. On a ainsi une réabsorption active du sodium qui n'est pas secondaire à aucun phénomène. (46)
- Chez l'homme, on observe dans le SNI une relative résistance à l'activité du peptide atrial natriurétique. Cela serait en partie expliqué par une augmentation des phosphodiestérase au niveau des tubules collecteurs, entrainant la dégradation du second messager de L'ANP, le Guanosine Monophosphate Cyclique (GMPc). L'infusion d'inhibiteur à la phosphodiéstérase restore l'activité de l'ANP qui de ce fait augmente l'élimination du sodium pour corriger l'expansion de volume. (47)

D. Au Total

Les deux théories ne sont en soit pas incompatibles, bien au contraire. Le sous-remplissage du à une hypoalbuminémie ou le sur-remplissage du à une rétention primaire de sodium sont observables chez différents patients à différents stades de la pathologie.

Une étude prouve la complexité de la situation, elle a été faite chez des enfants souffrant de SNI en forme LGM, qui furent évalués quelques jours après une phase de rechute. Elle suggère que des patients étant au même stade de la maladie peuvent souffrir d'œdèmes dont les causes sont différentes. (39)

Ainsi, sur une cohorte de trente enfants :

- Neuf enfants semblent avoir une rétention primaire de sodium, avec une albuminémie basse et une excrétion de sodium réduite.
- Treize enfants ont fait une hypoalbuminémie sévère (inférieur à 16g/l N= 35-50g/l) avec des œdèmes sévères, des symptômes de

déplétion volumique (tachycardie, vasoconstriction) et augmentation d'aldostérone dans le plasma
- Huit avait des œdèmes marqués, avec une hypoalbuminémie moyenne, mais pas de signes d'hypovolémie.

E. Aspects cliniques de l'œdème

Lors de SNI, l'œdème évolue progressivement et devient détectable dès lors que la rétention de liquide dépasse l'équivalent de 3 à 5% de la masse corporelle.

Typiquement, c'est un œdème péri-orbital qui est diagnostiqué, pouvant alors être confondu avec une réaction d'allergie. Au fil des jours, l'œdème va suivre la gravité et donc diminuer au niveau périorbitaire au profit des extrémités basses. Les œdèmes étant blancs (non inflammatoire), souples et prenant le godet.

On peut observer d'autres localisations, telles que des œdèmes au niveau scrotal, du pénis ou de la vulve. Ces œdèmes localisés peuvent aboutir à terme à un œdème généralisé, l'anasarque.

L'enfant peut se plaindre de douleurs abdominales dues à l'accumulation de liquides dans le péritoine pouvant aboutir à une péritonite. Il peut aussi souffrir de pleurésie ou d'ascite. (39)

II. Le diagnostic du SNI : Protéinurie et hypoalbuminémie

Bien que l'œdème marqué soit le premier signe visible d'un SNI potentiel, le diagnostic se doit d'être confirmé par une protéinurie de niveau néphrotique ainsi que par une hypoalbuminémie. La présence de ces trois signes permettant sous certaines conditions d'initier un traitement immédiat sans biopsie. (14)

Ses examens, font partis d'une batterie d'examens ayant fait l'objet d'un consensus international et ont été repris par la Haute Autorité de Santé lors de la mise en place du protocole de soin du SNI en France. (3) Ils ont pour but d'établir un diagnostic initial de SNI rapidement. Ils comprennent ainsi :

- Un test à la bandelette urinaire (recherche de protéinurie)

- Un prélèvement urinaire avec ratio protéinurie/créatininurie
- NFS, plaquette, CRP (en cas de complication infectieuse)
- Une protéinémie et albuminémie ou électrophorèse des protides sanguins
- Urée sanguine, créatininémie
- Lipidémie

A. Protéinurie

Elle s'observe ainsi par deux moyens, les bandelettes de test urinaire, et le prélèvement urinaire.

1. Test à la bandelette urinaire (Albustix ®)

Les bandelettes urinaires mesurent la concentration en albumine au travers d'une réaction colorimétrique entre l'albumine urinaire et le bleu de tétrabromophénol de la bandelette. (48)

Elles ne permettent que d'évaluer la concentration d'albumine dans l'urine en non pas le taux de protéines excrétées. Ce sont donc plus des outils permettant un premier diagnostic en attendant les résultats des autres analyses, notamment urinaire.

Ainsi dans la très grande majorité des cas, le test à la bandelette réactive révèle chez les patients ayant un SNI des concentrations élevées en albumine urinaire, de l'ordre de 300 à plus de 1000 mg/dl (3+ à 4+ sur la bandelette). (3)

2. Prélèvement urinaire

On estime que pour qu'une protéinurie relève d'un syndrome néphrotique, il faut que celle-ci soit supérieure à 50mg/kg/24h ou 40mg/m²/h. (3)

Pour mesurer la quantité de protéines excrétée cela implique donc de recueillir les urines du patient sur 24 heures. Du fait de la jeunesse des patients ceci est difficilement faisable, on utilise donc une alternative.

Ainsi via un échantillon d'urine (idéalement les premières du matin), on quantifie la protéinurie via le ratio entre la quantité total de protéines et la quantité de créatinine excrétée. Chez l'individu sain, ce ratio est 0.2mg pour 1mg de créatinine.

On estime être en présence d'un syndrome néphrotique lorsque ce ratio est supérieur à 3mg pour 1mg de créatinine.

Hormis la protéinurie caractéristique retrouvée dans le prélèvement, on retrouve très peu de sédiment dans les urines (marqueurs d'une inflammation). Une hématurie peut être observée dans la forme la glomérulosclérose focal segmentaire (HSF), mais de manière beaucoup plus rare dans la pathologie à changement minimal (LGM). (10)

B. Hypoalbuminémie

L'hypoalbuminémie fait partie de la triade permettant le diagnostic de SNI, chez individu sain le taux normal d'albumine sanguin est compris entre 40 et 50g/L.

Dans le cas d'un SNI, on observe chez les patients une albuminémie maximale de 30g/l, celle-ci pouvant descendre jusqu'à 10g/l dans certains cas.

Ces chiffres sont à mettre en relief. En effet, il faut savoir que le niveau de protéinurie observé en SNI est l'équivalent de celui d'un individu insuffisant rénal chronique nécessitant des dialyses. (49) Toutefois, pour un même niveau de protéinurie, l'albuminémie chez ces individus dialysés est proche des valeurs normales. (50) L'hypoalbuminémie observée en SNI ne s'explique donc pas que par la protéinurie.

Bien que l'excrétion urinaire soit en grande partie responsable de cet état, il apparait donc que des mécanismes physiologiques permettant de compenser cela au niveau sanguin ne se mettent pas en marche.

En effet, lors de perte d'albumine, le foie augmente la synthèse de celle-ci du fait d'une surexpression du gène codant pour la protéine sous l'effet de la baisse de pression oncotique. (51)

Bien que les mécanismes ne soit pas connus, on suppose que c'est ce système compensatoire qui ne fonctionne pas dans le SNI. Dans certaines pathologies

rénales, des cytokines semblent directement bloquer la synthèse hépatique d'albumine. (52)

III. L'hyperlipidémie : une autre caractéristique du SNI

L'hyperlipidémie est en effet une caractéristique du SNI. On observe une hypercholestérolémie, mais aussi une hypertriglycéridémie. L'augmentation n'est pas immédiate et peut ne pas être observé à la première poussée.

A. Hypercholestérolémie

On parle d'hypercholestérolémie chez l'enfant pour des valeurs supérieures à 2g/l de cholestérol total ou 1.3g/l de Low Density Lipoprotein.

Le taux de cholestérol serait inversement lié à la baisse du taux d'albumine plasmatique. En effet, il semblerait que la diminution de la pression oncotique induite par l'hypoalbuminémie stimulent la synthèse hépatique de lipoprotéine et donc induise une augmentation du cholestérol sanguin. (53)

Pour rappel, les particules VLDL (Very Low Density Lipoprotein) sont produites dans le foie et transformées en IDL puis LDL (Low Density Lipoprotein) par la lipoprotéine lipase. Cette triade, présentant l'apoprotéine B à sa surface, a pour fonction de véhiculer les lipides aux tissus extra-hépatiques. Les HDL naïves (High Density Lipoprotein) sont synthétisées au niveau du foie et de l'intestin puis se chargent progressivement du cholestérol libre cellulaire au travers de la Lécithine Cholestérol Acyl-Transferase (LCAT). Les HDL3, chargées de cholestérol estérifié, reviennent alors au foie afin d'éliminer celui-ci via la bile.

Dans le SNI, on observe donc une augmentation des protéines présentant l'apo B à leur surface par deux mécanismes, une surproduction hépatique qu'on suppose due à la baisse de pression oncotique, mais aussi une moins bonne élimination au niveau des tissus périphériques. L'augmentation du cholestérol sanguin dans le SNI serait donc un problème de catabolisme. (54)

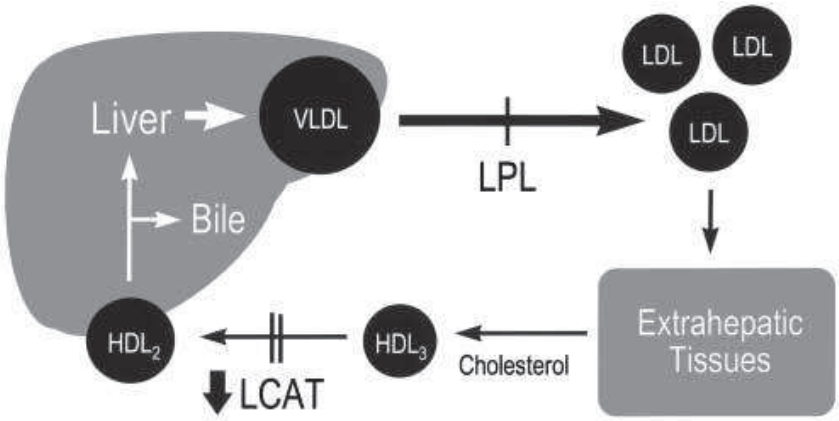

Figure 15 Métabolisme des lipoprotéines © A Majumdar

B. Hypertriglycéridémie

Les VLDL hépatiques sont transformés en IDL puis en LDL au moyen de la liprotéine lipase. Cette protéine a pour fonction d'éliminer les triglycérides des lipoprotéines en acides gras libres, servant aux adipocytes ou aux cellules musculaires.

La production de VLDL se voyant augmentée, l'activité de la lipoprotéine lipase ne permet pas une transformation assez rapide des lipoprotéines. (54) De plus, l'élimination des IDL et LDL semble être aussi ralentie. Les deux mécanismes entrainant ainsi une augmentation des triglycérides sanguins. (55)

On estime être en présence d'une hypertriglycéridémie lors d'un taux supérieur à 1.5g/l.

IV. Autres signes du SNI

A. Numération de la Formule Sanguine

Lors d'un SNI chez l'enfant, on peut observer une hémoglobinémie ainsi qu'un hématocrite augmenté. (3) Cela s'observe particulièrement dans les formes à lésions glomérulaires minimes du fait de la contraction de volume plasmatique. En parallèle à cela on observe aussi une hyperplaquettose allant de 500 000/mm³ à 1 000 000/mm³ (norme chez enfant inférieur à 400 000/mm³).

B. Ionogramme sanguin

On peut très souvent observer lors d'un SNI une hyponatrémie (inférieure à 133mmol/L), du fait de l'hyper hydratation extracellulaire, l'hypovolémie associée et donc la synthèse augmentée d'aldostérone.

C. Protéines du Complément.

Certaines protéines du complément voient leurs taux diminués lors de syndrome néphrotique secondaire, lors d'une infection notamment. Mais lors d'un SNI les protéines du complément sont à un taux normal. (10) Cela permet ainsi d'exclure toutes causes primaires au syndrome néphrotique observé chez le patient.

V. Intérêt de la biopsie rénale ?

Les multiples analyses faites par l'ISKDC (10) ont permis de déboucher sur un consensus permettant d'éviter une biopsie systématique chez le patient si : (3)

- L'enfant est âgé de 1 à 10 ans
- Aucuns de ces signes cliniques est présent : hématurie importante, hypertension ou augmentation marquée de la créatininémie.
- Les protéines du Complément sont normales.

Car on suppose que si le patient répond à l'ensemble des critères, il est très fortement probable que ce soit une forme à LGM, de bon pronostic dans le plus souvent des cas car répondant bien aux traitements corticoïdes.

Cette approche empirique pourrait toutefois être amenée à évoluer. En effet comme nous l'avons vu suivant les ethnies la proportion de hyalinoses segmentaires et focales est nettement plus importante. (17) On le verra par la suite cette variante est de moins bon pronostic car tendant plus à la corticorésistance.

Ainsi la biopsie n'est donc pas indiquée pour le moment en première intention, mais uniquement en cas de complications.

VI. Diagnostic différentiel

Etant donné que le premier signe visible du SNI chez l'enfant est l'œdème, il convient avant tout d'éliminer toutes les autres causes possibles d'œdème en pédiatrie. On peut ainsi citer certains troubles cardiaques, la cirrhose hépatique ou un sepsis sévère. Il faut aussi éliminer les syndromes néphrotiques secondaires. Ceux-ci sont nombreux, d'ordres génétiques, infectieux ou médicamenteux. (56) La différenciation se faisant sur la présence de protéinurie et d'hypoalbuminémie lors d'un SNI.

Tableau 1 Etiologies du Syndrome Néphrotique ©Mosby

TABLE 12-2 **Etiologies of Nephrotic Syndrome (Beyond 3 Months of Age)**	
Idiopathic	Minimal change nephrotic syndrome (MCNS) Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) Mesangial proliferative glomerulonephritis Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) Membranous nephropathy (MN) IgM nephropathy C1q nephropathy
Genetic	Autosomal recessive FSGS due to mutation in gene encoding podocin *(NPHS2)* Autosomal dominant diffuse mesangial sclerosis (DMS) due to mutation in gene encoding *WT1* Autosomal dominant FSGS due to mutation in gene encoding *α-actinin 4* Autosomal dominant FSGS due to mutation in gene encoding CD2-associated protein *(CD2AP)* Autosomal dominant FSGS due to mutation in gene encoding transient receptor potential cation channel 6 *(TRPC6)*
Infections	Hepatitis B and C HIV Malaria Schistosomiasis Filariasis
Systemic diseases	Henoch-Schönlein purpura Systemic lupus erythematosus Diabetes mellitus Sarcoidosis
Metabolic diseases	Fabry's disease Glutaric acidemia Glycogen storage disease Mitochondrial cytopathies
Hematologic and oncologic diseases	Leukemia Lymphoma (Hodgkin's most likely can lead to minimal change) Sickle cell disease
Drugs	Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) Gold Penicillamine Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) Pamidronate Interferon Mercury Heroin Lithium
Others	Bee stings (MCNS) Food allergies Obesity (usually with FSGS) Oligomeganephronia Pregnancy

VII. Complications du SNI

Les complications du syndrome néphrotique infantile sont nombreuses et variées. Elles relèvent de la pathologie elle-même, mais aussi des traitements qui lui sont associés. Les effets indésirables des traitements seront traités avec ceux-ci.

A. Infections

On observe de très nombreuses infections chez les enfants atteints de SNI. De plus ces infections sont relativement variées, répétées et souvent sévères.

Une étude permet d'illustrer cela. Elle a recensé les épisodes infectieux chez 199 jeunes patients d'un service de néphrologie en Inde entre Janvier 1997 et Octobre 1998. Ainsi pour l'ensemble des patients, 260 infections ont été recensées et se répartissent ainsi : (57)

- Infections urinaires 38%
- Infections des voies respiratoires supérieures 35%
- Pneumonie 12%
- Péritonites 7%
- Gastroentérite sévère 5%
- Empyème 3%

Les causes de ces infections sont multiples et variées, mais certains facteurs observés lors d'un SNI sont considérés comme aggravant :

- Baisse des immunoglobulines circulantes, lors des phases actives de la maladie. (58)
- Incapacité à produire certains anticorps, notamment anti-pneumococciques. (59)
- Diminution de la voie alternative du complément, alors que celle-ci permet la première mise en route lors d'une infection par un germe. On observe notamment une baisse du facteur B. (60)

1. Bactériennes

Les patients souffrant de SNI ont une forte tendance à développer des infections bactériennes graves, notamment des infections à bactéries capsulées, telles que *Steptococcus pneumoniae.* Cela serait dû à la perte de facteurs opsonisants, empêchant l'attaque de la capsule bactérienne et augmentant donc ainsi la sensibilité à ces bactéries. (60)

De plus l'ascite et les épanchements pleuraux que l'on peut observer chez les malades sont des milieux propices à la colonisation bactérienne. Et c'est pour cette raison que les péritonites, les pneumonies ou les empyèmes sont souvent observées chez les enfants souffrants de SNI. (57)

De par le siège de la maladie, les infections urinaires sont fréquentes bien que moins graves. On peut aussi observer plus rarement des cas de sepsis sévères ou de méningites.

Les agents pathogènes les plus souvent mis en causes sont donc capsulés, et parmi eux *Streptococcus pneumoniae* est l'agent infectieux le plus souvent retrouvé avec *Escherichia coli* en tant qu'agent secondaire. (61)

De ce fait, les enfants souffrant de SNI doivent être considérés comme patient à hauts risques d'infections pneumoccique sytémiques et recevoir la vaccination antipneumococcique à 23 valences. (Pneumo 23 ®) (62)

Tableau 2 schéma vaccinal au pneumo 23©Infovac

Entre 2 et 5 ans (2 doses de vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent à 2 mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polyosidique 23-valent au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué)
• asplénie fonctionnelle ou splénectomie • drépanocytose homozygote • infection à VIH • déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique • traitement immunosuppresseur, radiothérapie pour néoplasie, lymphome, maladie de Hodgkin, leucémie, transplantation d'organe • cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque • pneumopathie chronique (à l'exception de l'asthme, sauf asthmes sous corticothérapie prolongée) • brèche ostéo-méningée • diabète • candidats à l'implantation ou porteurs d'implants cochléaires
Après 5 ans **(vaccin pneumo 23 seul)**
• asplénie fonctionnelle ou splénectomie • drépanocytose homozygote • syndrome néphrotique • insuffisance respiratoire • insuffisance cardiaque • alcoolisme avec hépatopathie chronique • antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque

2. Infections virales

Des infections virales, notamment la varicelle sont susceptibles d'arrivée chez les malades, notamment à la suite ou non de traitements immunosupressifs. Plusieurs études ont démontrés que malgré des traitements immunosupressifs, la vaccination anti varicelle (Varivax®) donnait de bons résultats avec une bonne tolérance. (63)

B. Accidents thromboemboliques

Le risque d'évènements thromboemboliques chez les enfants avec un SNI est estimé entre 1.8% et 5%. Cela serait expliqué par une augmentation de la production des facteurs de la coagulation par l'organisme, conjugué à une perte via les urines d'agents anticoagulants tels que l'antithrombine III. D'autres agents prothrombotiques tels que la trombocytose, l'hémoconcentration, l'hyperlipidémie ou l'immobilisation sont aussi à considérer.

Bien que les accidents thromboemboliques puissent toucher les artères, ce sont les veines, où règne une pression moindre, qui sont les plus concernées. On peut ainsi observer des thromboses veineuses profondes au niveau du mollet, des veines iléofémorales ou de la veine cave inférieure.

Une thrombose veineuse rénale est aussi à redouter. Une importante hématurie accompagnée de signes de défaillance rénale doivent entrainer un echo-doppler rénal ou une angiographie rapide. L'embolie pulmonaire est une autre complication grave qui peut avoir une issue fatale si elle n'est pas reconnue suffisamment tôt.

La survenue de ces incidents impliquent la mise en place d'un traitement anticoagulant classique avec des héparines de bas poids moléculaires et un relais avec de la warfarine (coumadine®) pendant 6 mois. Toutefois, hormis pour une albuminémie extrêmement basse (inférieur à 1.5g/l), au vue de la faible incidence un traitement prophylactique n'est pas à envisager. (56)

C. Insuffisance rénale

Au la première crise ou lors d'une rechute, un enfant ayant un SNI peut voir son débit de filtration glomérulaire diminué par :

- Une hypovolémie qui implique donc que l'organisme empêche l'élimination du fluide plasmatique restant via la filtration rénale. Une fois l'hypovolémie corrigée le débit de filtration glomérulaire retrouve une valeur normale. (64)
- La lésion glomérulaire elle-même, telle que la hyalinose segmentaire et focale ou la néphropathie membranaire.

On notera toutefois qu'il y a peu ou pas de diminution du débit de filtration glomérulaire lors d'une forme à lésions glomérulaires minimes, sauf si l'albuminémie est extrêmement faible et entraine une hypovolémie.

L'évolution vers une insuffisance chronique voire terminale est plutôt rare, et a tendance à apparaitre dans les formes de SNI résistantes aux traitements stéroïdes.

D. Hypovolémie

L'hypovolémie est une complication peu fréquente et « transitoire » du SNI. En effet, elle peut apparaitre en tout début de crise ou de rechute, et est normalement compensé par les mécanismes hormonaux (système rénine-angiotensine-aldostérone). Elle s'observe le plus souvent lors de phase d'hypoalbuminémie sévère bien que cela ne soit pas constant. (39) Les signes d'hypovolémie que l'on peut alors observer sont la tachycardie, la vasoconstriction des vaisseaux périphériques, la diminution du débit de filtration glomérulaire, ainsi que de l'augmentation plasmatique de rénine et d'aldostérone.

Si en plus de l'hypovolémie, le patient se voit traiter par des diurétiques, se trouve dans un état de sepsis sévère ou souffre de diarrhées aiguës alors on peut observer une hypotension sévère voir un choc hypovolémique dans de rares cas. (65)

E. Déminéralisation et retard de croissance

On pense en premier lieu à l'inhibition de l'absorption et la stimulation de la résorption osseuse par les corticoïdes pour expliquer la déminéralisation de ceux-ci et donc le retard de croissance chez les enfants ayant un SNI. Toutefois ceci est encore sujet à controverse. Une étude a ainsi estimé que 22% des enfants malades souffrait de déminéralisation osseuse sous corticothérapie, alors qu'une autre ne trouve pas de déminéralisation du tout. (66)

On peut ajouter comme facteur de risque une perte aggravée d'une protéine de fixation de la vitamine D via les excrétions augmentées d'urine ainsi que d'une diminution de 1,25-dihydroxycholécalciférol chez les patients. (67)

Ainsi bien que la déminéralisation ne soit pas un phénomène constant, une supplémentation en vitamine D et éventuellement en calcium peut s'avérer bénéfique.

4. Epidémiologie

I. En France

Très peu d'études épidémiologiques ont été faites en France, les données sont donc plutôt rares. Une étude a été faite dans le département de la Gironde, où tous les cas (99 au total) de SNI ont été relevés de manière rétrospective entre Janvier 1992 et Mai 2008 dans deux centres hospitaliers du département. Ainsi il en ressort que : (68)

- 66% des patients étaient des garçons et 33% des filles.
- L'incidence annuelle était de 2.3 cas pour 100000 enfants.
- 91% des patients ont présenté une SNI corticosensible.
- 9% des patients un SNI corticorésistant.
- Le délai médian de rémission était de 11 jours.
- Le nombre de poussé médian était de 4 par enfants.
- Des rechutes sont survenues dans 83% des cas de SNI corticosensibles.
- Dans la forme SNI corticosensible, 90% des enfants avaient une forme LGM.
- Dans la forme SNI corticorésistantes le rapport LGM/HSF était de 50/50.
- Les complications sévères de la maladie ont concernés 19 enfants (19%) dont 11 infections bactériennes et 2 complications thromboemboliques.
- 2 enfants ayant développés un SNI corticorésistant ont développé une insuffisance rénale terminale.

Ces chiffres permettent de donner une tendance du SNI en France, même si l'échantillon est trop faible pour être significatif. Toutefois, le ratio homme femme ainsi que l'incidence correspondent aux chiffres observés de par le monde. On constate aussi que comme prévu, une forme LGM de la maladie est généralement de bon pronostic (corticosensible), à l'inverse une forme HSF présage de rechutes et de résistance aux corticoïdes.

Toutefois, on sait maintenant que l'ethnie peut jouer un rôle important dans la sensibilité aux traitements et donc l'évolution de la maladie. Il est a déploré

que dans un pays multiethnique comme le nôtre, ce point n'ai pas encore été exploré.

II. Dans le monde

Il existe beaucoup d'études épidémiologiques, notamment dans les pays de l'hémisphère nord, permettant de faire ressortir une tendance :

- Le ratio garçon/fille est de 2 pour 1. (69)
- L'incidence annuelle est de 2 à 7 nouveau cas pour 100000enfants.
- La prévalence est de 16 cas pour 100000 enfants.
- L'âge usuel d'apparition des premiers signes est 2ans.
- 80% des cas apparaissent avant l'âge de 6 ans.

Il est à noter que le ratio de 2 pour 1 dans le genre est valable chez les jeunes enfants, et que par la suite se ratio s'équilibre à 50/50 chez les adolescents.

L'incidence du SNI est restée stable sur les trente dernières années, toutefois des nouvelles études montrent qu'il existe des disparités géographiques et ethniques.

Ainsi, au Royaume-Uni, une étude montre que le SNI est 6 fois plus fréquent chez les enfants d'origine asiatique que chez les enfant européens. (70) (11)

Le postulat que 80% à 90% des SNI soient des variantes LGM est contredit par ces nouvelles études. (23) (12) (18) Ainsi Une augmentation notable de la proportion de variante HSF est observée. Il apparait que la race des patients influence fortement les variantes histologiques responsables du SNI.

En effet, dans une même zone géographique, la répartition histologique entre LGM ou HSF est très variable suivant l'origine ethnique des enfants. Ainsi à Houston, une étude à déterminer que si la variante HSF était présente chez 11% des enfants hispaniques ou 18% des enfants caucasiens malades, elle représentait plus de 47% des enfants malades chez les afro-américains. (71)

Hors on sait que le type de lésion histologique a une forte influence sur la sensibilité aux traitements corticoïdes et donc sur le pronostic de la maladie. En effet, les études multicentriques de l'International Study of Kidney Disease montrent que 80% des enfants ayant un SNI entrent en phase de rémission après une corticothérapie de huit semaines. (14) Toutefois l'analyse histologique montre de fortes disparités parmi les enfants corticosensibles. Si

93% des enfants ayant une LGM sont corticosensibles, seulement 30% des enfants ayant une HSF le sont, et 7% des enfants ayant une néphropathie membranaire. (72)

En plus des variantes histologiques, la réponse aux corticoïdes peut varier suivant la répartition géographiques et l'appartenance ethnique. Ainsi alors que 80% des enfants répondront aux traitements corticoïdes en Occident, cette proportion tombe à moins de 50% en Afrique du Sud, au Ghana ou au Nigeria. (73) Cette corticorésistance s'accompagne d'ailleurs d'une augmentation de la proportion de HSF.

La Hyalinose Segmentaire et Focale est un facteur de risque majeur d'évolution vers une insuffisance rénal chronique voir une insuffisance rénale terminale. Ainsi sur une étude multicentrique de 75 enfants ayant une HSF, au bout de 5 ans de suivis, 21% ont développé une insuffisance rénale chronique et 23% une insuffisance rénale terminale. 37% des enfants souffraient de protéinurie persistante, et seulement 11% restaient en rémission. En effet, un enfant ayant une HSF à presque 50% de chances d'aboutir à une insuffisance rénale chronique ou terminale au bout de 5 ans. (74)

III. Facteurs déclenchant les crises

De nombreuses études ont essayé de comprendre les facteurs déclenchant la poussée initiale de SNI ou ses rechutes. Il en ressort ainsi certains facteurs de risques encore sujets à discussion.

A. L'Atopie

L'atopie englobe l'ensemble des réactions et pathologies impliquant la production d'immunoglobulines E en réaction à un allergène chez un individu. L'asthme allergique, l'eczéma atopique ou les rhinites allergiques sont des manifestations cliniques de l'atopie.

Depuis 1951, des études tendent à montrer une corrélation entre l'atopie et le déclenchement d'un SNI, avec une augmentation des IgE chez certains individus ayant un SNI notamment de forme MCD. Toutefois suivant les études la proportion varie de près de 10% à plus de 50%. Si rien ne permet de dire que l'atopie est un élément déclencheur de SNI, les études sous-entendent qu'il

existe un mécanisme immunologique commun, via des cytokines, qui déclencherait les deux phénomènes. (75)

B. Les Infections

Bien qu'il n'ait pas été identifié d'agents infectieux spécifiquement responsable de l'apparition des troubles, on retrouve tout de même une phase prodromique virale (augmentation des cytokines) dans 50% des cas de rechutes. Toutefois, il n'y pas eu de démonstration prouvant que ces rechutes étaient dues à une infection virale proprement dite ou que l'augmentation des cytokines (IL-8 et IL-6 entre autres) « viraux » était le fait de la rechute elle-même. (56)

IV. Devenir des enfants souffrant de SNI

A. SNI corticosensible

Les données limitées que nous avons montrent que des patients ayant eu de fréquentes rechutes dans l'enfance continueront à en avoir à l'âge adulte. Ainsi, une étude montre que sur 42 patients de l'étude traités pendant leur enfance, 14 soit 33% ont fait au moins une rechute à l'âge adulte, mais tout de même avec une fonction rénale et une taille normale. (76)

Plus inquiétant sont les effets sur le long terme des traitements eux-mêmes, chez les enfants ayant de fréquentes rechutes. Ainsi une étude sur un groupe de 15 adultes ayant fréquemment rechutés et donc ayant eu les traitements adéquats révèle que :

- Sept souffrent d'hypertension
- Quatre ont de l'ostéoporose à un âge précoce (âge médian de 24 ans)
- Dix patients sont myopes et trois souffrent de cataracte précocement.
- Sur les huit hommes de l'étude, six ont une tératospermie (malformation des gamètes), une oligospermie (diminution du nombre de gamètes) est présente chez un patient, et une asthénospermie (moindre mobilité) chez quatre patients. (77)

Au total, même si il apparait que la fonction rénale est maintenue, à l'âge adulte, dans les cas ayant eu de fréquentes rechutes cela se fait au prix de séquelles sur le long terme dues à la thérapeutique utilisée.

B. SNI corticorésistant

Si le traitement du SNI corticosensible permet de maintenir une fonction rénale normale chez le patient, il n'en est pas de même pour la forme corticorésistante. En effet, que ce soit dans les formes à LGM ou HSF les enfants souffrant de ce type de SNI ont plus de risques de développer une résistance aux traitements immunosuppressifs.

A cela il faut rajouter que près de 50% des enfants corticorésistants évolueront vers une insuffisance rénale chronique terminale. Nécessitant de ce fait l'instauration de dialyses voire d'une transplantation rénale. (78) Cela peut ne pas être suffisant car un tiers des enfants transplantés souffrant d'une forme à HSF feront des rechutes, ce qui augmente nettement le risque de rejet. (79)

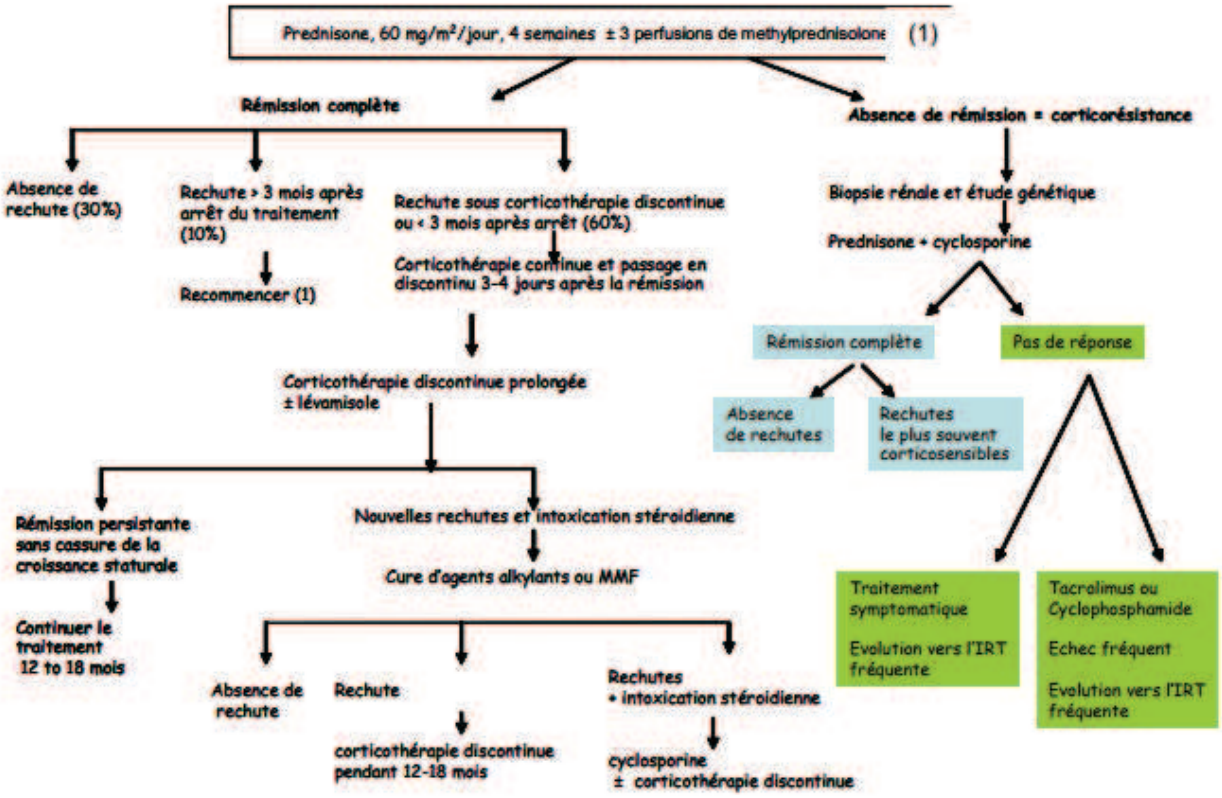

Figure 16 Arbre décisionnel du SNI en France ©HAS

5. Prise en charge du SNI

La prise en charge du Syndrome néphrotique idiopathique chez l'enfant apparait relativement variable de par le monde. En effet, bien que l'ISKDC ait élaborée des recommandations sur le schéma thérapeutique à utiliser, les fréquentes rechutes ont poussé les cliniciens à moduler le traitement de leur patient. L'objectif étant de faire disparaitre les rechutes tout en minimisant les effets indésirables de la thérapeutique que nous verrons par la suite.

Il ressort toutefois de grandes lignes directrices :

- Un traitement initial par corticothérapie
- Le traitement des rechutes par corticothérapie si on observe une bonne réponse, avec un sevrage progressif
- Si les rechutes sont trop fréquentes, ou en cas d'intoxication stéroïdienne, l'adjonction d'immunosuppresseurs au traitement corticoïde ou en remplacement de celui-ci.
- Une voie spécifique en cas de corticorésistance, impliquant les corticoïdes, certains immunosuppresseurs et un traitement symptomatique.

Aux vues des différentes alternatives possibles, nous allons donc étudier les différentes molécules utilisées pour le traitement du SNI chez l'enfant.

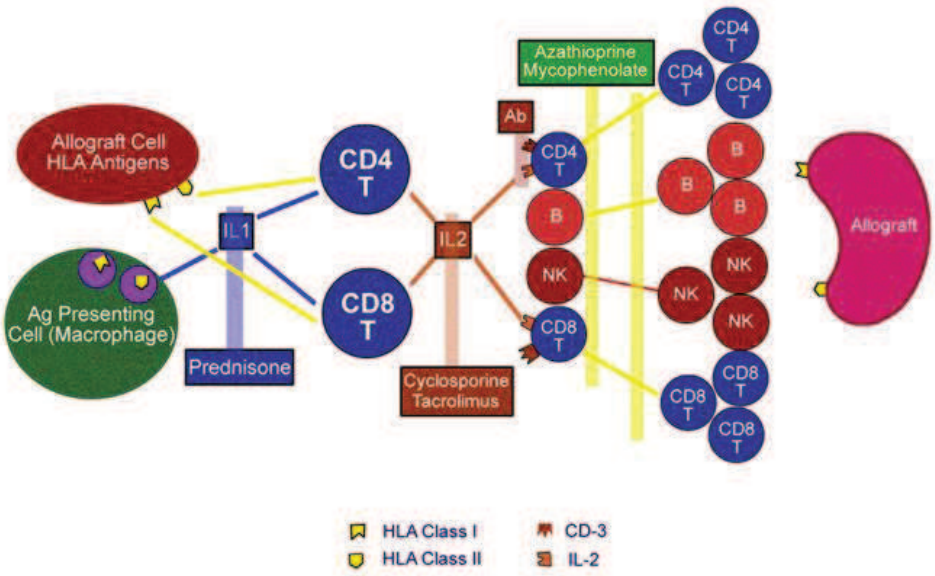

Figure 17 cibles des immunosuppresseurs ©Medscape

I. Les corticoïdes : traitement du SNI corticosensible

Les corticostéroïdes sont utilisés dans le traitement du syndrome néphrotique idiopathique depuis le début des années 50. Les premiers essais impliquaient la prise journalière de 100mg de cortisone naturelle ou d'hormone corticotropes. (80) La première utilisation de dérivés synthétiques tels que la prednisolone date de 1956 et constituait en un traitement journalier de 60mg. (81)

L'usage des stéroïdes a réduit la mortalité de la pathologie à près de 3%, bien que les infections soient toujours la principale cause de mortalité. Lors du premier épisode, on estime que près de 95% répondront positivement aux traitements par les corticoïdes. De ce fait, les corticostéroïdes sont le traitement de première intention dans le traitement du SNI. (14)

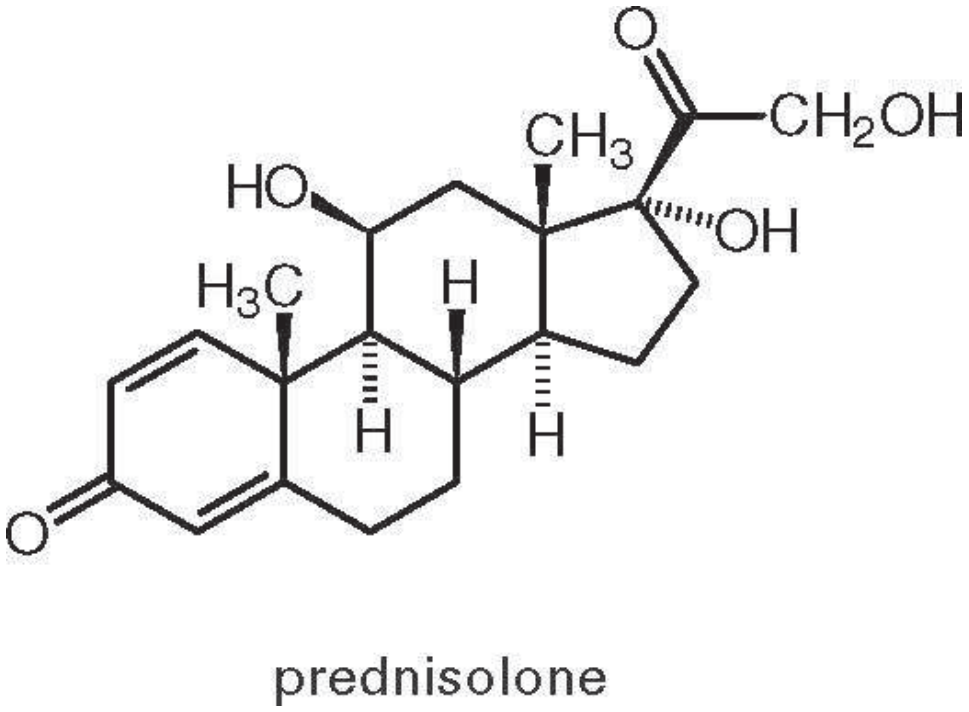

Figure 18 Structure de la prednisolone © Hart

A. Mécanismes d'action

L'activité glucocorticoïdes, c'est-à-dire anti inflammatoire et immunosuppressive, est déterminée par le groupement hydroxyde présent sur le carbone 11. La cortisone et la prednisone présente en C11 un dérive

cétonique qui sera β-hydroxylé dans le foie et donnera ainsi respectivement le cortisol et la prednisolone.

L'action de tous les corticostéroïdes se fait par le biais de la fixation des hormones aux récepteurs aux corticoïdes. Le complexe corticoïdes-récepteur pénètre dans le noyau des cellules et vient directement réguler l'expression des gènes en favorisant ou inhibant la transcription de ceux-ci et donc la production d'enzymes. Ce qui explique l'action prolongée des glucocorticoïdes même après leur disparition de la circulation bien que la demi-vie des corticoïdes oraux les plus courants (prednisolone, prednisone) ne soit que de 8 à 12H. (82)

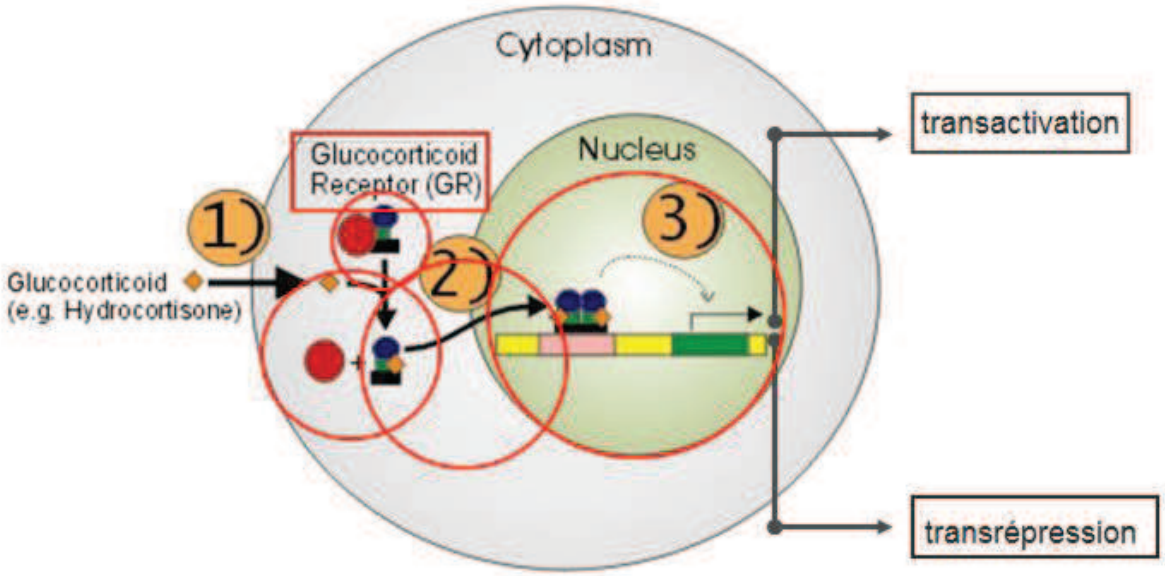

Figure 19 mécanisme cellulaire d'action des corticoïdes © Dr Perrin

Au niveau de l'immunosuppression induite par les corticoïdes, le mécanisme d'action de ceux-ci est encore flou. On sait que les corticoïdes induisent une baisse des cytokines pro-inflammatoire telles que les IL-(1), IL-(2), IL-(6) et TNF-α.

Hors il apparait que les IL-(1) (une des isoformes) sont impliquées dans la maturation des lymphocytes T. (83) Notamment dans la différenciation Th1/Th2.

Ainsi, on suppose que les corticoïdes agissent sur les lymphocytes T au niveau du thymus, siège de la maturation des lymphocytes T naïfs. Durant la maturation lymphocytaire T, les thymocytes immatures subissent une progression de double négatif (CD4-, CD8-) à double positif (CD4+, CD8+), et subiront. Ils subissent par la suite une double sélection, positive (fixation au

complexe CMH-antigène), puis négative (élimination des thymocytes réagissant trop) pour devenir ainsi soit des lymphocytes CD4+ ou CD8+, constituant ainsi le répertoire lymphocytaire.

Hors les lymphocytes doublement positifs, qui constituent la majorité de la population thymocytaire, sont sensibles aux corticoïdes. L'administration de ceux-ci induit in vitro une apoptose prématurée de la population lymphocytaire.

Il apparait ainsi que les corticoïdes jouent un rôle important dans la régulation du nombre des lymphocytes T, mais aussi dans leurs sélections et leurs mises en fonction. (84)

B. Traitement du SNI

1. Traitement initial

Comme nous l'avons précisé plus haut, la cause la plus fréquente de SNI est la lésion glomérulaire minime (LGM), qui est généralement sensible à la corticothérapie. De ce fait, et même si ceci peut être sujet à controverse, on donne de manière empirique un traitement à base de corticoïdes aux patients ayant une forte probabilité d'avoir une forme LGM, sans la confirmation par biopsie rénale et bien sûr en absence d'infection. Les conditions à respecter sont :

- L'âge du patient doit être compris entre 1 an et 10 ans.
- Un niveau normal des protéines du complément
- Pas de symptômes extra rénaux tels que des purpuras ou des signes articulaires.
- Aucuns des signes cliniques suivants : Hypertension, grosse hématurie ou augmentation marquée de la créatininémie sanguine. (3)

On sait que les corticoïdes donnent de bons résultats sur le SNI depuis 1950, toutefois la durée et les modalités du traitement, notamment le traitement de la première poussée, est en constante évolution.

L'ISKDC a émis des recommandations pour le traitement initial dans les années 70. Selon elle, le traitement devait être instauré à 60mg/m²/jour de prednisone (maximum 80mg) pendant 4 semaines en prise fractionnée, poursuivi par un

traitement de 40mg/m²/jour (maximum 60mg) en prise fractionnée trois jours consécutifs sur sept pour encore 4 semaines. L'Abertsegemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie, au travers d'essais randomisés multicentriques, a démontré que la prise alternée de prednisone était plus efficace que la prise trois jours sur sept, et que le fractionnement de la prise journalière n'apportait rien. Ce schéma de prise est donc devenu la norme chez les néphrologues. (85)

Toutefois ce schéma thérapeutique entraine un taux important de rechutes, ce qui a amené les néphrologues à moduler cette thérapie initiale. La durée et la dose de corticoïdes sont modulées avec pour objectif de diminuer l'apparition des rechutes. Des essais ont cherché à trouver le schéma optimum, avec des traitements de 2 mois, 3 mois, voire même 7 mois (1er mois en prise continue, puis alternée par la suite). Il apparait ainsi que les traitements de plus de 3 mois permettent une diminution des rechutes de 30% à 24 mois. (86) D'autres essais ont été menés et montre que 6 mois de traitement réduisent significativement le risque de rechute comparés à 3 mois de traitement, sans augmentation des effets indésirables. (87) A L'inverse, des traitements supérieurs à 6 mois ne semblent pas amener d'effets positifs. (88) Quant à la dose préconisé, des études ont démontrés que comparé au traitement standard total de 2240mg/m² de prednisone (ISKDC), une dose totale administré comprise entre 2920mg/m² et 5235mg/m² de prednisone réduisait significativement le risque de rechutes à 24 mois. (89) (86)

Ainsi en France, la Société de Néphrologie Pédiatrique préconise un traitement débuté à 60mg/m²/j de prednisone en une ou deux prises pendant 30 jours, puis passe à une prise en discontinue un jour sur deux toujours à 60mg/m²/j pendant deux mois. Par la suite la dose est diminuée de 15mg/m²/j tous les 15 jours. La durée totale de traitement de la première poussée est de quatre mois et demi avec une dose cumulée de 3990 mg/m². Si les comprimés de prednisone ne peuvent pas être avalés, ils peuvent être remplacés par de la prednisolone. (3) Si au bout de 4 semaines de traitement aucune rémission n'est obtenue, on peut injecter 3 bolus de methylprednisolone (Medrol®) de 1000mg/1.73m².

Le Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) est une organisation internationale ayant pour but l'amélioration des traitements des maladies rénales. En 2012 un comité de travail développa un guide de bonnes pratiques pour le traitement du SNI chez l'enfant. Le KDIGO se basant sur la méta-analyse de nombreux essais cliniques recommande un traitement initial à 60mg/m²/jour de prednisone pendant 6 semaines, suivi d'un traitement à 40mg/m²/jour en prise alternée pendant 2 à 5 mois avec une diminution progressive de la dose jusqu'à l'arrêt. (90)

Au total, si l'ensemble des néphrologues s'accordent sur les grandes lignes de la corticothérapie lors de la première poussée de SNI, celle-ci ne fait pas l'objet d'un consensus.

2. Traitement des rechutes

Les rechutes sont extrêmement fréquentes, même en cas de bonne réponse aux traitements corticoïdes. En France le taux de rechute à 12 mois est estimé à 70%. (68)

L'ISKDC définie une rechute de SNI par la réapparition de protéinurie sur trois jours consécutifs. (14) Les opinions diffèrent sur la procédure à suivre, notamment sur le fait que la corticothérapie doit être réintroduite d'emblée après la crise, ou si il faut retarder la prise de celle-ci. En effet, la protéinurie peut disparaitre dans 15 % à 30% des cas sans réinstauration de corticothérapie au bout de 10 à 14 jours. (56)

L'ISKDC préconisa en 1980 le traitement des rechutes par de la prednisone à 60mg/m²/jour jusqu'à disparition de la protéinurie 3 jours consécutifs à la bandelette réactive, puis 3 jours consécutifs sur 7 pendant 4 semaines. (14)

De nos jours, les cliniciens suivent ces recommandations, avec toutefois une prise alternée un jour sur deux de durée variable.

Ainsi en France, le traitement de la première rechute si elle intervient plus de 3 mois après la crise initiale constitue en un traitement à 60mg/m²/j jusqu'à 6 jours après la rémission puis prise alternative un jour sur deux et diminution de 15mg/m²/j tous les mois. Si la rechute est intervenue moins de 3 mois après la première crise, le schéma est le même avec une phase dégressive identique. Toutefois, la dernière phase à 15mg/m²/j un jour sur 2 sera maintenue pendant 12 à 18 mois pour éviter une nouvelle rechute. En cas de rechutes multiples, il convient de bien cerner la dose de corticoïdes suffisante pour éviter la rechute. L'objectif étant de toujours respecter ce schéma de prise, soit débuter à 60mg/m²/j mais de descendre plus vite jusqu'à la dose minimale efficace, et y rester de manière prolongée, la durée étant à évaluer par le clinicien en prenant en compte les effets indésirables. (3)

Comme pour le traitement de la crise initiale, le KDIGO a émis des recommandations pour le traitement des rechutes. Ainsi en cas de rechutes non fréquentes (plus de 3 mois après la crise initiale), le KDIGO suggère un traitement par prednisone à 60mg/m²/j jusqu'à ce que les tests à la bandelette réactive ne décèlent pas de protéinurie pendant 3 jours consécutifs. Par la suite il préconise un traitement à 40mg/m²/j en prise alternée pendant au moins 4 semaines. En cas de rechutes fréquentes, il préconise toujours un traitement de 60mg/m²/j jusqu'à disparition de la protéinurie pendant 3 jours consécutifs, puis un traitement un jour sur deux pendant au moins 3 mois. Chez des patients pour qui la prise alternée n'est pas suffisante pour maintenir une phase de rémission, on cherchera la dose journalière minimale la plus efficace tout en minimisant au plus les effets indésirables. (90)

C. Effets indésirables de la corticothérapie

Les complications secondaires à la corticothérapie dans le SNI sont bien connues, et font partie intégrante du tableau clinique de la pathologie. Ainsi ces effets indésirables ne sont pas à négliger, et font donc parties des paramètres pris en compte par le clinicien dans la mise en place d'une thérapie. Celles-ci s'observent tout particulièrement dans les cas de rechutes répétées (plus de 2 par an) ou dans les cas corticodépendants. La prise alternée un jour sur deux permet de limiter au maximum ces effets. Les glucocorticoïdes utilisées dans le traitement du SNI ont très peu d'activité minéralocorticoïde, les effets indésirables observée sont très majoritairement dus à l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. Les effets indésirables des corticoïdes sont nombreux, on peut ainsi observer une altération cutanée, un aspect cushingoïde, une altération oculaire, des problèmes cardio-vasculaires, une hyperlipidémie, une hypertension ou une altération osseuse.

Toutefois dans le SNI, il ressort que les principaux effets indésirables sont :

- Retard de croissance
- Aspect cushingoïde ou obésité due aux troubles métaboliques
- Troubles ophtalmologiques
- Troubles comportementaux (91)

1. Retard de croissance et défaut de minéralisation osseuse.

La cassure de la courbe de croissance est un des effets indésirables le plus redouté dans le traitement du SNI chez l'enfant il s'accompagne d'un défaut de la minéralisation osseuse.

Les glucocorticoïdes exercent une action inhibitrice sur l'ostéoblastogénèse dans la moelle osseuse, tout en stimulant l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes entrainant ainsi une diminution de la croissance osseuse. En parallèle, il apparait que ces mêmes corticoïdes inhibent l'apoptose des ostéoclastes tout en stimulant aussi l'élimination rénale du calcium. Cette seule élimination rénale semblerait suffisante pour stimuler secondairement l'activité ostéoclastique et donc le remodelage osseux. (92)

De fortes doses de corticoïdes, ou un traitement prolongé peuvent perturber directement la production d'hormone de croissance (GH) en stimulant la production de somatostatine. Toutefois l'arrêt du traitement ou la prise alternée de faible dose peuvent permettre un retour à la normale. De même, les corticoïdes inhibent la croissance et le développement des cartilages de conjugaisons en inhibant la prolifération des chondrocytes. Cette inhibition est elle aussi limitée par l'alternance de la corticothérapie. Enfin, la corticothérapie peut aussi retarder la croissance en perturbant les fonctions hormonales au niveau de la tige pituitaire et des gonades. Encore une fois cette perturbation est elle aussi réversible. (93)

Il faut aussi rappeler que les patients souffrant de SNI ont une perte accrue d'une protéine de fixation de la vitamine D ainsi que de 1,25 hydrocholecalciferol. (67)

Ainsi, on constate que les corticoïdes peuvent entrainer une cassure dans la croissance des enfants souffrant de SNI, notamment chez les enfants en phase de rechutes fréquentes ou en corticothérapie prolongée. La survenue de cet évènement implique une stratégie d'évitement des corticoïdes. (3)

Toutefois si le ralentissement de la croissance est un effet indésirable reconnu de tous, les études sur l'action des corticoïdes sur la densité minérale osseuse donnent des résultats contradictoires. Si certaines études confirment une diminution de la densité minérale osseuse en cas de corticothérapie (56), d'autres arguent qu'en tenant compte du retard de croissance staturale chez les enfants souffrant de SNI, la densité minérale osseuse n'est pas significativement différente de celle d'enfants sains. (94)

2. Aspect cushingoïde et troubles métaboliques associés

L'obésité ou l'aspect cushingoïde sont une manifestation clinique du syndrome de Cushing dû à l'exposition chronique aux corticoïdes.

L'obésité est progressive et apparait généralement dans les deux mois suivants le début de traitement. La prise alternée un jour sur deux, bien que limitant l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypohysaire, n'épargne pas l'apparition de la prise de poids, elle ne fait que la retardée. (91)

L'obésité est plutôt centrale et peut impliquer la face, le cou et l'abdomen. Toutefois chez les jeunes enfants, l'obésité est généralisée. Il faut aussi considérer que la prise de corticoïdes stimule l'appétit des patients, et que la prise de nourriture peut se voir augmenter par la volonté de soulager les gastropathies pouvant résulter de la prise du traitement. (95) Cette prise de poids peut se résorber après la fin du traitement, mais elle persiste souvent jusqu'à l'âge adulte. (76)

A cette obésité sont associés des troubles métaboliques. On peut ainsi observer une perturbation du métabolisme du glucose, avec la possible apparition d'un diabète de type 2. L'hyperglycémie s'expliquerait par le fait que les corticoïdes stimuleraient la néoglucogenèse hépatique et empêcherait l'absorption du glucose par les cellules adipeuses. (96) Toutefois l'apparition de cette hyperglycémie est plutôt rare, et sous-entendrait une prédisposition génétique.

On peut aussi constater une perturbation du métabolisme des lipides, pouvant entrainer l'apparition de plaques d'athéromes, par augmentation de la synthèse des Very Low Density Lipoprotein (VLDL). L'inhibition de l'axe hypothalamo-hypohysaire-surrénalien, et donc la baisse de production d'ACTH serait aussi responsable. En effet, l'administration d'ACTH chez des patients souffrant d'hyperlipidémie semble entrainer une baisse du cholestérol total et des triglycérides. (97)

3. Troubles oculaires

Les troubles oculaires sont des effets indésirables connus de la corticothérapie au long cours. Dans le cas du SNI, une étude montre que sur un groupe de 58 enfants souffrant de SNI corticosensible, 8 soit 14% ont développé une

cataracte. (98) Les mécanismes de cette atteinte du cristallin restent encore non-élucidés.

De même, les enfants souffrant de SNI et sous corticothérapie ont aussi plus de risque de souffrir de glaucome. De ce fait, il est important que les jeunes patients soient suivis par des services d'ophtalmologie afin d'évaluer l'état du cristallin, la pression intraoculaire ou le fond d'œil tout au long de leur traitement corticoïde. (99)

4. Troubles comportementaux

Si les effets biochimiques et immunologiques des corticoïdes ont fait l'objet de nombreuses recherches, les effets psychologiques le sont beaucoup moins, ou moins considérés. Toutefois, ces troubles prennent toute leur mesure dans le SNI car la population touchée est scolarisée, et donc dans une phase où l'apprentissage et l'interaction avec autrui est indispensable à son bon développement.

Le peu d'études dans le domaine révèle plusieurs troubles. Le principal problème relevé est une certaine agressivité des enfants, avec des accès de colères. C'est d'ailleurs un des premiers effets indésirables relevé par l'entourage lors la corticothérapie. (100) En plus de cela, on peut constater chez ces enfants une baisse de l'attention en milieu scolaire, des difficultés de réflexion, aboutissant parfois à un repli sur-lui de l'enfant.

II. Stratégies d'épargne en corticoïdes dans la forme corticosensible.

Les effets indésirables des corticoïdes poussent à utiliser des thérapies immunosuppressives alternatives soit pour prévenir l'apparition de signes d'intoxication corticoïdienne en diminuant les doses administrées, soit pour permettre une pause dans le traitement corticoïde lorsque l'intoxication corticoïdienne est avérée. Il existe ainsi de multiples possibilités, qui ne font elles aussi pas l'objet d'un consensus international dans la prise en charge du SNI de l'enfant. (3)

A. Le Lévamisole

Le Lévamisole ou Elmisol ®, un dérivé synthétique de phenylimidazolethiazole, est un puissant agent antihelminthique qui fut utilisé pour la première fois en 1966 à la fois chez l'homme et chez l'animal. De nos jours, les recherches sur le lévamisole se concentrent surtout sur ses effets sur le système immunitaire et le traitement du cancer. Bien que son mécanisme d'action soit inconnu jusqu'à l'heure, il a été prouvé que son utilisation était bénéfique dans le traitement de l'atopie.

Il fut récemment démontré que dans les cas d'allergie, l'administration de lévamisole permettait de passer d'une réaction immunitaire de type Th2 vers une réaction de type Th1. De même, l'administration du médicament semble activer les cellules dendritiques, dérivés des monocytes et la présentation de l'antigène par celles-ci aux lymphocytes T, mettant ainsi en avant les propriétés immunomodulatrices du lévamisole. (101)

De manière plus anecdotique quoique dramatique, le lévamisole est utilisé dans certains pays pour « couper » la cocaïne avant revente, notamment en Amérique du Nord. L'adjonction de forte quantité de lévamisole entrainerait l'apparition d'une agranulocytose pouvant entrainer la mort par infection. (102)

La disponibilité du lévamisole est très variable dans le monde. Ainsi, ce médicament est indisponible aux Etats-Unis, et au Canada en médecine humaine du fait du trop grand risque d'agranulocytose. (103) En France, la disponibilité est limitée. En effet l'obtention de lévamisole se fait par une pharmacie hospitalière qui importe le produit, avec une autorisation temporaire d'utilisation nominative pour le patient. (104)

L'intérêt du lévamisole sur le SNI repose sur le fait qu'il permet de diminuer la survenue de rechutes apparaissant avec la seule prise de corticoïde. Il apparait toutefois que la plupart des patients rechute après l'arrêt de la prise du médicament. La dose à administrer est comprise entre 2 et 2,5 mg/kg/j, donnée au patient un jour sur deux, le jour suivant la prise de corticoïde. (103)

Hormis le risque majeur de neutropénie, les effets indésirables sont négligeable (maux de ventre, céphalée). Il convient donc de faire des prises de sang régulières avec une numération de la formule sanguine. (NFS)

B. Les agents alkylants

Dans la famille des agents alkylants, deux molécules bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché dans le cadre du traitement des rechutes du SNI, le cylophosphamide ou endoxan®, et le chlorambucil ou chloraminophene®.

Ces deux molécules appartiennent à la classe des moutardes azotée, elles sont dérivées du gaz moutarde. Les premières utilisations thérapeutiques du cyclophosphamide datent des années 1950.

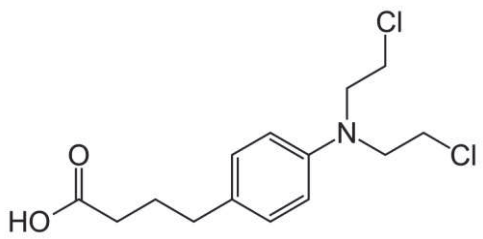

Figure 20 structure chimique du chlorambucil

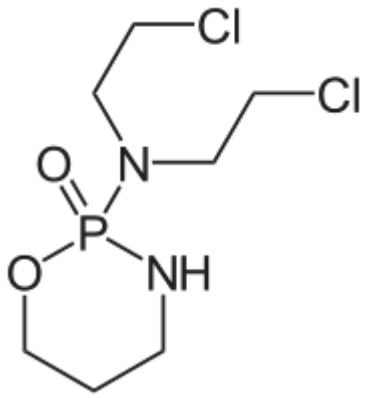

Figure 21 structure chimique du cyclophosphamide

Les agents alkylants sont utilisés dans le traitement de nombreux cancers et en tant que puissants immunosuppresseurs. Leur mécanisme d'action repose sur une inhibition puissante de la réplication et de la transcription de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Le blocage se fait par le biais des deux groupements alkyles présent sur les deux molécules, qui viendront former une liaison covalente avec l'ADN. La liaison se fait principalement sur l'azote N7 de la guanine, la molécule peut alors former un pont intra-brin ou inter-brin stable.

Plus particulièrement, le cyclophosphamide nécessite d'être métabolisé par les cytochromes P450 hépatiques et donne la moutarde phosphoramidée métaboliquement active. (105)

1. Usage dans le traitement du SNI

L'usage des agents alkylants, en particulier du cyclophosphamide, repose sur la forte immunosuppression que ces molécules induisent. Par blocage de la transcription et de la réplication de l'ADN, ces molécules sont antinéoplasiques et se révèlent toxiques pour les tissus à prolifération rapide tels que le système hématopoïétique, l'épithélium gastro-intestinal, le follicule pileux ou les gonades. Dans le thymus, on observe une forte diminution de toutes les sous-populations lymphocytaires, CD3+, CD4+ et CD8+. Toutefois le ratio CD8+/CD4+ n'est pas modifié. C'est cette altération du système lymphocytaire qui fait que ces molécules ont commencé à être utilisées pour le traitement du SNI dans les années 60. (106)

Le KDIGO recommande l'utilisation des agents alkylants, avec une préférence pour le cyclophosphamide en cas de rechutes répétées ou de SNI corticodépendants, c'est d'ailleurs le premier choix dans les traitements du SNI de seconde intention. Il recommande en cas de rechute l'administration de prednisone (60mg/m²/j) jusqu'à rémission, puis adjonction du traitement alkylant. Le traitement se fait prioritairement avec du cylclophosphamide à 2mg/kg/j pendant huit à douze semaine, avec une dose maximum cumulé de 168mg/kg. Le chlorambucil peut être une alternative à 0.1-0.2 mg/kg/j pour huit semaines maximum, avec une dose cumulée de 11.2mg/kg. Toutefois au vu des nombreux effets indésirables de ces molécules, le KDIGO ne recommande pas plus d'un traitement à base d'alkylant chez les enfants. (90)

En France, l'indication des agents alkylants est légèrement différente. On privilégie d'abord le traitement au lévamisole avant l'instauration d'un traitement au cyclophosphamide, qui ne sera utilisée qu'en cas de rechutes répétées. Le traitement se fait à base de cyclophosphamide à 2mg/kg/j pendant huit à douze semaines ou par chlorambucil à 0.2mh/kg/jour pendant 8 semaines. On conserve la dose minimale de corticoïdes permettant de maintenir la rémission pendant le traitement, puis on procède à une décroissance rapide du traitement corticoïde. (3)

De nombreuses études permettent de juger de l'efficacité de ce traitement. Ainsi, l'instauration d'un traitement à base d'alkylants permet de soutenir une rémission chez 55% des patients à un an et chez 30 à 40% des patients à cinq ans. Les études ne montrent pas de différence notoire d'efficacité entre le cyclophosphamide et le chlorambucil. (107)

2. Effets indésirables des alkylants

Ces effets indésirables, multiples et graves sont les principaux facteurs limitant dans l'utilisation du cyclophosphamide et du chlorambucil. C'est pour cette raison que les organisations telles que le KDIGO ne recommandent l'utilisation des alkylants qu'en un seul traitement chez les enfants souffrant de SNI.

La survenue de ces évènements repose sur le fait que les alkylants bloquent le développement des tissus à renouvellement rapide.

Le principal effet indésirable observé est la neutropénie. L'inhibition de l'ensemble de la lignée blanche par les alkylants implique une surveillance hebdomadaire de la NFS. Le traitement doit même être interrompu si les polynucléaires sont inférieur à 2000/mm3 (N= 3500 à 6000/mm3), les lymphocytes à 800/mm3 (N= 2500 à 4500/mm3) et les plaquettes à 10000/mm3 (N=2000 à 3500/mm3) (3).

En cas d'infection, notamment si le patient contracte la varicelle, le traitement doit absolument être arrêté et un traitement à base d'acyclovir instauré. En effet de des cas de poussées fulgurantes de varicelle aboutissant au décès du patient ont été répertoriés sous cyclophosphamide. (108) De même, un cas de décès par poussée d'herpes a été répertorié sous chlorambucil. (109)

Les agents alkylants peuvent être aussi une cause d'infertilité, notamment chez les garçons, par réduction de la production des gamètes. Cette réduction est dose dépendante, toutefois le seuil limite à ne pas dépasser est difficilement quantifiable. Des études ont montré des cas d'oligospermie chez des enfants recevant moins de 200mg/kg de cyclophosphamide, d'où une limite fixée à 168mg/kg par le KDIGO. Pour le chlorambucil, des cas d'azoospermie ont été observé chez des garçons ayant eu des dosages totaux compris entre 10 et 17mg/kg, soit dans la fenêtre d'usage du médicament. (110) Cette toxicité gonadique semble toutefois beaucoup plus rare chez les filles.

De rares cas d'alopécie et de cystites ont été observés aux doses recommandés, notamment lors de traitement par chlorambucil. (110)

Enfin, l'administration de chlorambucil augmenterait le risque d'apparition de crise d'épilepsie chez les patients. (111)

Tableau 3 comparaison des effets indésirables des deux agents alkylants © K Latta

TABLE 15-4 **Adverse Effects of Alkylating Agents in Children with Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome**					
		CYCLOPHOSPHAMIDE		CHLORAMBUCIL	
Adverse Effect		Total Assessed	No. (%) with Outcome	Total Assessed	No. (%) with Outcome
Deaths	Patients	866	7 (0.8%)	625	7 (1.1%)
Malignancies	Patients	866	2 (0.2%)	534	3 (0.6%)
Seizures	Patients	866	0 (0%)	266	9 (3.4%)
Infections	Courses	609	9 (1.5%)	552	35 (6.3%)
Hemorrhagic cystitis	Courses	762	22 (2.2%)	552	0 (0%)
Leucopenia	Courses	619	210 (32.4%)	456	151 (33%)
Thrombocytopenia	Courses	214	5 (2.1%)	408	24 (5.9%)
Hair loss	Courses	736	131 (17.8%)	237	5 (2.1%)

C. La cyclosporine

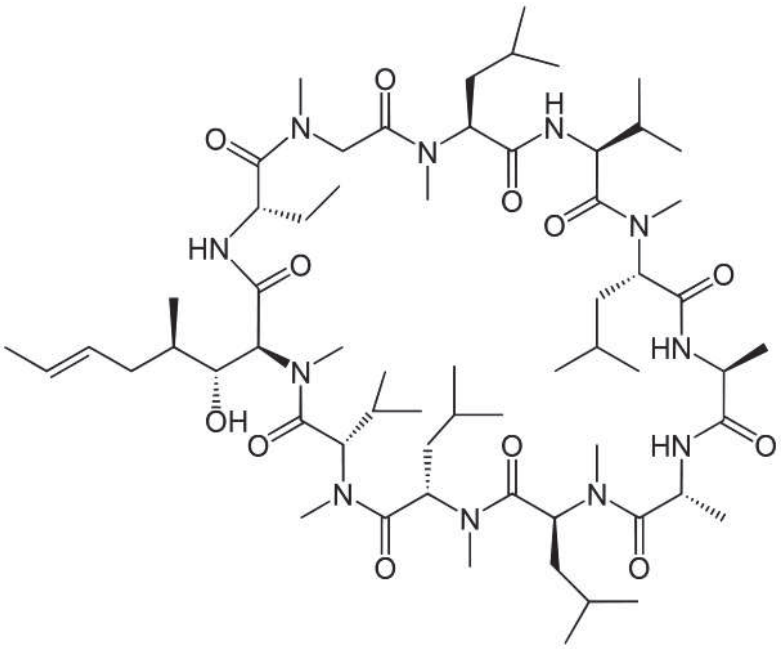

Figure 22 Structure chimique de la cyclosporine ©wikipedia

La cyclosporine ou Néoral®, Sandimmun® est utilisé dans le traitement du SNI depuis 1985, elle est indiquée lors de rechutes fréquentes ou dans des cas de d'intoxication corticoidienne. L'intérêt de cette molécule repose sur le fait qu'elle permet de maintenir une rémission prolongée chez 85% des patients, même après interruption du traitement par prednisone. (112)

La cyclosporine (ou cyclosporin A), est un undecapeptide isolée d'un champignon, *Hypocladium infaltum gams.* C'est un inhibiteur de la calcineurine, une protéine phosphatase stimulant l'activité de facteurs de transcriptions présent dans les lymphocytes T et stimulant la production des interleukines 2 IL(2) par ceux-ci. Les IL(2) sont sécrétées par les lymphocytes ayant été mis en contact avec l'antigène, et permet l'activation en cascade des autres lymphocytes T. (113)

La dose recommandée est de 150mg/m²/j répartie en deux prises. Cette dose sera adaptée par la suite afin d'obtenir un taux sanguin de cyclosporine compris entre 100 et 200ng/ml, sans déplacer 200ng/ml. Une fois la rémission, atteinte, l'objectif est de diminuer le traitement à 5mg/kg, puis d'arrêter. (3)

Même si le taux de rémission prolongée est intéressant, dès l'arrêt du traitement les patients ont tendance à rechuter, obligeant à maintenir un traitement prolongé. (114) Des méta-analyses tendent même à indiquer que si la cyclosporine est plus efficace que les agents alkylants pour obtenir une rémission, les rechutes sont plus fréquentes à 12mois après l'arrêt du traitement, la prise alternée d'une faible dose de corticoïdes en plus de cyclosporine permet de limiter les rechutes. (107) Ce qui explique que le traitement par la cyclosporine soit plutôt utilisé en ultime recours dans les formes corticosensible et corticodépendante, si ni le lévamisole, ni les agents alkylants ne fonctionnent. (3)

Le traitement par cyclosporine n'est lui aussi pas dénué d'effets indésirables plus ou moins graves :

- De l'hypertension (4% des cas)
- Une hyperplasie gingivale (28% des cas)
- De l'hirsutisme (34% des cas)
- Une fonction rénale réduite (9% des cas) (107)

L'évènement le plus redouté, bien qu'insidieux, est la néphrotoxicité de la cyclosporine. Elle se caractérise par une diminution du débit de filtration glomérulaire, parfois sans altérations visibles, parfois avec des lésions tubulaires et vasculaires de différents types, pouvant être comparables aux lésions observées lors du SNI. (56)

Bien qu'au départ les signes de lésions soient silencieuse, on estime que des lésions tubulaires apparaissent chez 30 à 40% des enfants ayant été traités par de la cyclosporine pendant douze mois ou plus. (107)

De ce fait, en France la HAS préconise une biopsie de contrôle au bout de deux ans, puis tous les ans par la suite. (3) Certains spécialistes préconisant une biopsie au bout de dix-huit mois de traitements. (115)

Il existe quelques études sur l'utilisation d'un autre inhibiteur de la calcineurine, le tacrolimus ou prograf®. Toutefois, il ne présente pas d'avantage vis-à-vis de la néphrotoxicité comparé à la cyclosporine, au mieux il réduit légèrement l'hyperplasie gingivale et l'hirsutisme. (116)

D. Le Mycophénolate Mofétil ou Cellcept®

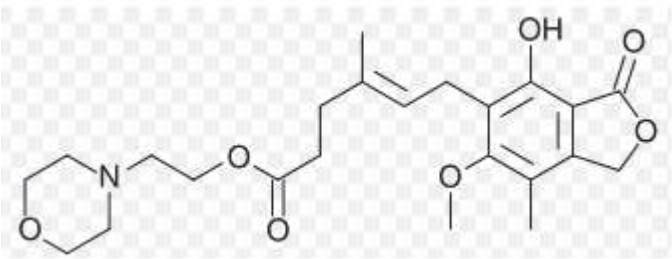

Figure 23 Structure chimique du Mycophénolate Mofétil ©Medscape

Le mycophénolate mofétil ou cellcept® est un médicament ayant une AMM en France dans le traitement immunosuppresseur afin d'éviter le rejet des greffes rénales, cardiaques ou hépatiques, mais pas dans le traitement du syndrome néphrotique idiopathique. Ce médicament était jusqu'en 2006 pour la version pédiatrique uniquement disponible en réserve hospitalière. De nos jours, il est disponible en ville avec une prescription initiale hospitalière de six mois. (117)

Le mycophénolate mofétil est une prodrogue de l'acide mycophénolique, un inhibiteur de l'inosine monophosphate deshydrogénase (IMDPH), une enzyme de la synthèse de novo des purines. Plus précisément, l'acide mycophénolique est plus efficace sur l'isoforme I de l'IMDPH, présent dans les lymphocytes T activés. En bloquant la synthèse des guanosines, l'acide mycophénolique bloque la synthèse de l'ADN dans les lymphocytes T en phase S du dévellopement cellulaire, entrainant ainsi l'apoptose des lymphocytes T activés. (118)

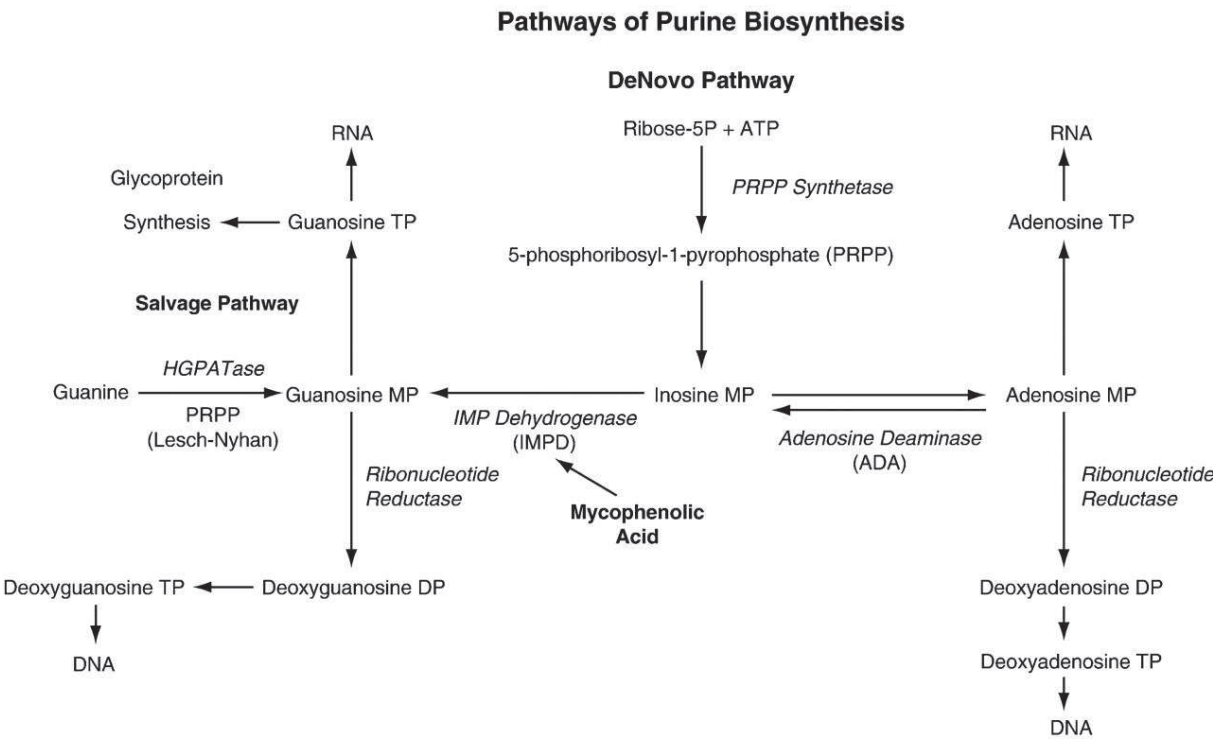

Figure 24 Inhibition de la synthèse denovo des purines par le Mycophénolate Mofétil ©AC Allison

Le traitement consiste en une prise journalière de 1200mg/m² divisée en deux prises journalière pendant six à douze mois. Les effets indésirables observés sont rares, la survenue de neutropénie ou de thrombocytopénie seront à suivre au moyen de NFS régulières. Des troubles gastriques sont aussi fréquents, tels que des diarrhées, des nausées ou des dyspepsies, quoique plus rare avec la forme liquide utilisée en pédiatrie. (119)

Différentes études montrent que le mycophénolate mofétil entraine une diminution de l'ordre de 50% à 75% des rechutes lors de son administration, et permet la réduction du traitement en prednisone voir l'arrêt dans 50% des cas. On constate ainsi que le mycophénolate mofétil est moins efficace que la cyclosporine dans l'induction d'une rémission. De plus, sa disponibilité est relativement limitée dans le monde. Ainsi, le KDIGO recommande l'utilisation de mycophénolate mofétil si le traitement à la cyclosporine s'est avéré inefficace ou permet la diminution du traitement en cyclosporine afin d'en limiter la toxicité. (90) En France du fait de la meilleure tolérance du mycophénolate mofétil et d'une néphrotoxicité nettement plus faible par rapport à la cyclosporine, son utilisation est privilégiée. Suite à une rechute avec un traitement à la prednisone plus lévamisole, le clinicien a le choix d'un traitement d'épargne en corticoïde à base de cyclophosphamide ou de mycophénolate mofétil. (3) L'utilisation du mycophénolate mofétil dans le

traitement du SNI est encore expérimentale (pas d'AMM en France pour cette indication), des études multicentriques randomisés à grande échelle sont nécessaire afin de déterminer l'efficacité du mycophénolate mofétil dans cette pathologie. (107)

E. Le Rituximab

Le rituximab ou Mabthera® est un anticorps monoclonal se fixant sur l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes B. Normalement utilisée dans le traitement du pupura thrombocytopénique immunologique, Il apparait que cette molécule permette de prolonger la rémission dans les formes corticorésistante ou dans les traitements comprenant des corticoïdes plus du cyclophosphamide. (120) Son utilisation est plutôt d'ordre expérimental, la seule étude multicentrique effectuée à ce jour ayant été en France à un dosage de 375 mg /m² par semaine.

D'autres études ont montrées que l'administration de rituximab permettait le maintien de la rémission à court terme, tout en permettant de diminuer voire d'arrêter la prise de stéroïdes et de cyclosporine. (121) Mais à long terme cet effet disparait et semble corrélé à la remontée du nombre de lymphocytes B. (122)

Toutefois les effets indésirables sont nombreux, avec notamment des réactions cutanées au point d'injection, mais surtout de graves cas d'infections dues à une leucopénie ou une hypogammaglobulinémie, induites par la disparition quasi totales des lymphocytes B. Ainsi, un cas de myocardites sévères chez un enfant souffrant de SNI a été répertorié, nécessitant à une transplantation cardiaque. (123)

Au vu des complications graves pouvant survenir, et devant l'absence de recul, l'utilisation de rituximab ne doit se faire que dans les formes sévères et chez les patients souffrant d'effets indésirables graves avec les autres traitements. (107)

F. La mizoribine

La mizoribine ou Bredinin® est une molécule exclusivement utilisée au Japon, dans le traitement antirejet des transplantations rénales ou dans le traitement

du lupus. Son utilisation a été récemment étendue au traitement du SNI chez l'enfant avec des résultats encourageants, même si des études à grandes échelles doivent être menées. Une seule étude multicentrique randomisée a été effectuée jusqu'à l'heure, sur une cohorte de 197 patients. Et montre une diminution de près de 40% des rechutes chez les patients traités, comparativement à des patients traités uniquement par corticoïdes. Le traitement est délivré à un dosage de 4mg/kg/jour divisée en deux prises pendant quarante-huit semaines.

La mizoribine est un nucléotide imidazolé isolé pour la première fois d'un champignon, *Eupenicillium brefeldarium*. Comme le mycophénolate mofétil, le mizoribine bloque la voie de synthèse denovo des bases puriques et de ce fait inhibe la prolifération des lymphocytes T et des lymphocytes B activés.

Cette étude, et les études de la mizoribine dans le traitement des rejets n'ont pas révélé de myelosuppression, ni même d'hépatotoxicité ou d'autres effets indésirables graves. (124) Le seul évènement observé est une hyperuricémie chez certains patients. (107)

G. Les autres molécules utilisées.

Des tentatives ont été faites avec l'utilisation d'aziathropine, d'acide fusidique. Dans les deux cas le taux de rémission n'était pas significativement supérieur au traitement par stéroïde seul. De plus dans le cas de l'aziatropine un patient a contracté une embolie pulmonaire, et un cas de rash cutané est survenu chez un des enfants traité par l'acide fusidique. (107)

III. Traitement de la forme corticorésistante du SNI

A. Définitions

Comme nous l'avons défini au départ, l'ISKDC déclare un patient en état de corticorésistance lorsque le traitement initial à 60mg/m²/j de n'apporte pas d'amélioration clinique au bout de huit semaines de traitement. (72)

Du point de vue de la Société Française des Pédiatres Néphrologues, la corticorésistance est définie par une absence de rémission au bout de quatre

semaines de traitement et trois bolus de méthylprednisolone (Médrol®). (125)

Si la majorité des patients répondent au traitement par les corticoïdes, on estime que 10% à 20% ne répondront pas à la thérapeutique, le risque pour ces patients étant à terme d'aboutir à une insuffisance rénale terminale.

B. Une cause histologique

Si très peu de patients souffrant de lésions glomérulaires minimes (LGM) ne répondront pas au traitement stéroïde, il n'en est pas de même pour les patients ayant une forme à hyalinose segmentaire et focale (HSF) ou même la forme minoritaire qu'est la néphropathie membranaire (NM). En effet on estime le taux de réponse aux corticoïdes à respectivement 30% et 7% pour ces formes. (72)

De plus comme nous l'avons vu, l'incidence de la forme HSF à tendance à croitre dans le monde, notamment dans les pays émergents. (73) Il faut ajouter à cela que la forme HSF peut ne toucher que quelques glomérules, tout du moins au départ. De ce fait, le risque de ne pas déceler cette forme s'élève à près de 30%. (126) La proportion de HSF, et donc de résistance aux traitements est donc amenée à augmenter.

C. Une cause génétique

Dans la plupart des cas de corticorésistance dans le SNI, la cause sous-jacente n'est pas connue. Toutefois il apparait qu'une anomalie génétique affectant les podocytes est la cause de la corticorésistance dans un quart à un tiers des cas dans le monde. (127)

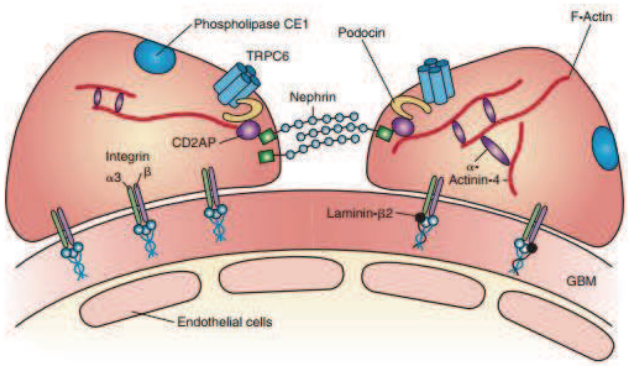

Figure 25 Schéma en coupe d'une digitation podocytaire et composants impliqués dans les mutations génétiques©Lancet

1. Mutation NPSH1

Le gène NPSH1 encode pour la néphrine, une protéine intégrante des pores constitués par la jonction de deux digitations podocytaires. De plus, la néphrine semble être partie intégrante du maintien de l'intégrité de la structure du podocyte. (128)

La mutation NPSH1 est présente dans la variante « Finnish type » du syndrome néphrotique congénital, caractérisée par une protéinurie in utéro. (129) Dans une étude de 160 enfants (âge entre 6 mois et 11 ans) souffrant de forme corticorésistante de SNI, 11 patients présentaient la mutation de NPSH1. (130)

2. Mutation NPSH2

Le gène NPSH2 encode pour la podocine, une protéine de membrane exprimée dans les glomérules fœtaux et matures. La podocine a pour fonction de lier la néphrine au cytosquelette du podocyte.

La mutation du gène NPSH2 serait responsable de 10 à 30% des formes corticorésistantes en Europe et au Moyen-Orient. Sur une étude, l'apparition de la maladie se fait vers 3 ans et sur 9 enfant patients sont en état d'insuffisance rénale terminale vers l'âge de 10 ans. (131)

3. Mutation WT1

La mutation du gène WT1 est présente dans la tumeur de Wilms, qui représente 90% des tumeurs rénales chez l'enfant. Cette mutation a aussi été décelée chez certains patients souffrant de SNI corticorésistant. Ainsi sur une étude comprenant 115 cas de SNI corticorésistant, 7% présentaient la mutation WT1. (132)

4. Autres mutations

La mutation du gène APOL1 que nous avons vu plus haut, chez les sujets de race Noire se retrouve souvent dans les formes virulentes de HSF chez ces enfants. (18)

On peut aussi citer les mutations des gènes ACTN4 encodant pour l'alpha-actinine, TRPC6 encodant pour le Transient Receptor Channel 6 et CD2AP codant pour la protéine d'association à CD2 tous deux présents dans les digitations podocytaires. Elles sont responsables de formes corticorésistantes de SNI à HSF débutant tardivement, vers l'adolescence. (133)

Enfin on peut mentionner la mutation NPSH3 du gène codant pour la phospholipase C epsilon, est associé à une forme congénital de SNI dont la survenue est précoce (23 mois en moyenne) et serait responsable de 8% des formes résistantes de HSF.

D. Prise en charge thérapeutique

Les objectifs de de la thérapie dans le traitement de la forme corticorésistante est d'obtenir une diminution de la protéinurie ainsi que des complications associées à la pathologie afin de maintenir l'intégrité de la fonction rénal.

Or on sait maintenant que la forme HSF ainsi que les patients ayant des mutations génétiques ont potentiellement plus de risque de voir leur pathologie évoluer vers une insuffisance rénale terminale. On estime ainsi que moins de 50% des patients souffrant de la forme corticorésistante répondent positivement au traitement. (78) Ainsi, en cas d'absence de rémission suite au traitement initial, l'HAS recommande une recherche des différentes mutations génétique ainsi qu'une biopsie rénale afin d'optimiser le traitement effectué. (3)

1. Traitement de la forme génétique.

Que ce soit au niveau français avec l'HAS ou au niveau international avec le KDIGO, les experts déconseillent fortement l'utilisation d'agents immunosuppresseurs. (3) En effet, ceux-ci s'avèrent inefficace au long cours et sont responsable d'effets indésirables que nous avons déjà étudiés. Le traitement est donc symptômatique uniquement.

Il repose principalement sur l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes du récepteur à l'angiotensine II (ARA2). Cette utilisation en pédiatrie repose sur les bons résultats obtenus avec ces molécules dans le traitement des néphropathies de l'adulte.

Le blocage du système rénine-angiotensine par ces molécules bloque les effets délétères de l'angiotensine II sur les artérioles glomérulaires. Ainsi l'utilisation de ces antihypertenseurs permet de réduire la pression intraglomérulaire en dilatant l'artère afférente, la réduction locale de la pression facilitant ainsi la circulation sanguine sortant du glomérule et empêchant ainsi les protéines de passer au niveau de la membrane de filtration glomérulaire sous l'effet de la pression. (134)

Des essais cliniques chez les enfants ont montré les mêmes effets positifs des IEC et ARA2 :

- L'utilisation d'enalapril (0.05-0.1mg/kg/j), de captopril (0.25-0.5 mg/kg/j) ou de candesartan (0.15-0.3mg/kg/j) en plus d'un traitement au mycophénolate mofétil (250-500 mg/m²/j) ont permis de reduire la protéinurie de 72% au bout de 6 mois et pour plus de 24 mois dans des cas de HSF. (135)
- Cette diminution parait de plus dose dépendante, car dans une autre étude chez 25 enfants, huit semaines de fortes doses d'énalapril (0.6mg/kg/j) ont permis de réduire la protéinurie de 63% en moyenne, alors qu'une faible dose (0.2mg/kg/j) n'a diminué la protéinurie que de 35% en moyenne. (136)

Il n'apparait pas de consensus, ni de recommandations dans l'utilisation préférentielle des IEC ou des ARA2, toutefois, dans les études la molécule la plus utilisée est l'énalapril ou Renitec®. Le dosage est variable d'une étude à l'autre aussi, l'idée étant d'induire une diminution locale de la pression sanguine dans le glomérule sans pour autant influer sur la pression sanguine générale. Comme pour toute utilisation d'IEC, la kaliémie est à surveiller ainsi que la créatininémie. (136)

2. Traitement des formes histologiques.

Les recommandations pour le traitement des formes classique, tout du moins non-génétiques de SNI corticorésistant varient fortement.

En se basant sur des essais cliniques, le KDIGO recommande au bout de 8 semaines de traitement initial aux corticoïdes et en absence de résultat de commencer un traitement de fond à base d'IEC ou ARA2. A ce traitement sera adjoint de la cyclosporine à 150mg/m²/j répartie en 2 prises pendant 6 mois.

Si on observe une rémission totale ou partielle, ce traitement sera maintenu pendant un minimum de 12 mois, avec une prise concomitante de prednisone à faible dose (40mg/m²/j) un jour sur deux. En l'absence de résultat, le KDIGO recommande l'utilisation à forte doses de corticoïdes, soit 60mg/m²/j en continue jusqu'à rémission partielle ou complète, plus 6 bolus de methylprednisolone, auquel on peut rajouter du mycophénolate mofétil dans un objectif d'épargne en corticoïdes. L'utilisation d'agents alkylants ou de rituximab ne sont pas indiqués, du fait de l'absence de résultats des premiers et d'absence d'essais cliniques positifs pour le second vu les effets indésirables. (90)

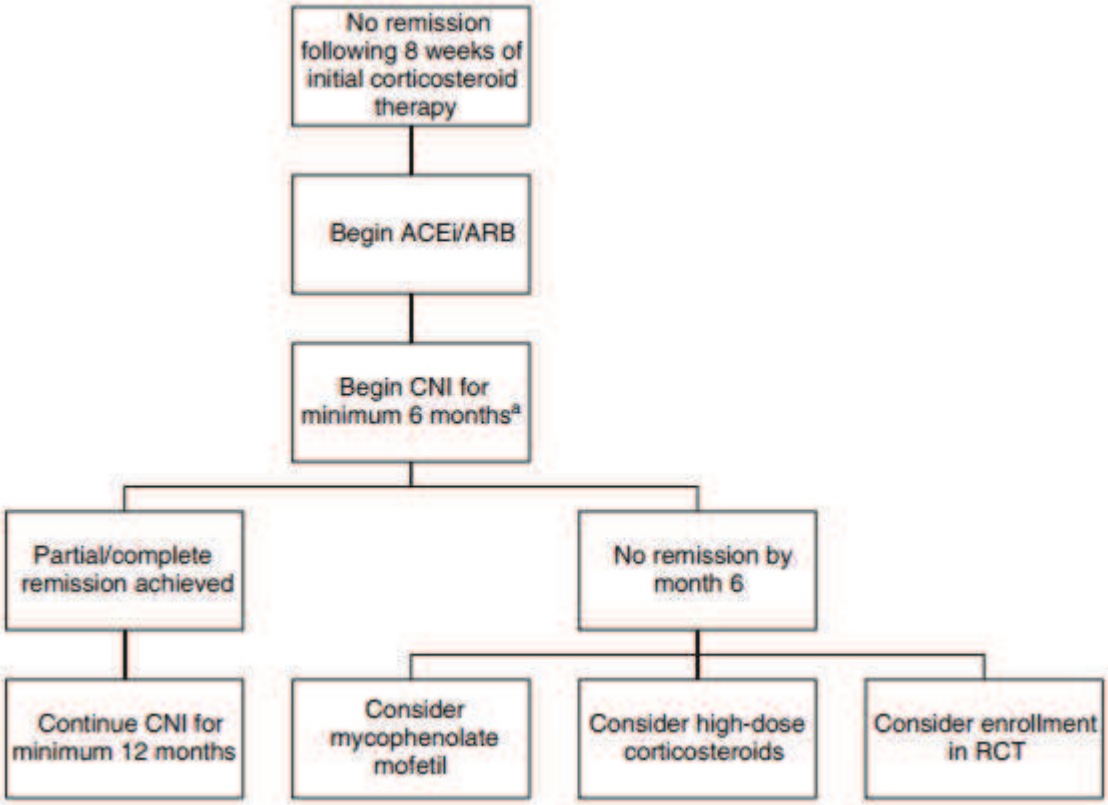

Figure 26 Schéma thérapeutique SNI corticorésistant non-génétique selon le KDIGO ©KDIGO

En France, les recommandations restent vagues. La HAS recommandent une biopsie ainsi qu'un dépistage des anomalies systématique après un échec du traitement initial. (3) Elle reconnait toutefois l'utilisation en première intention d'un traitement à base de cyclosporine (150/200 mg/m²/j) et de prednisone (30mg/m²/j pendant un mois puis un jour sur 2 pendant 5 mois). Ce mode opératoire a obtenu 44% de rémission dans une étude. (137)

Si les résultats escomptés n'arrivent pas, l'HAS ainsi que la société des pédiatres néphrologues recommandent l'utilisation d'IEC ou d'ARA2 mais après l'arrêt de la cyclosporine car ces molécules augmentent la néphrotoxicité de la cyclosporine. Peu de données existent dans l'utilisation du mycophénolate mofétil mais tendent à montrer une efficacité limitée, justifiant que le Centre de Référence du Syndrome néphrotique mentionne son possible usage. (138) Ainsi une étude avec un traitement combiné de mycophénolate et de déxaméthasone a donné quelques résultats positifs, avec 22% de rémission. (137) Pour les même raisons que le KDIGO, l'utilisation du rituximab ou des alkylants ne sont pas recommandés.

Des traitements plus agressifs ont été tentés, mais les groupes de patients étudiés sont trop faible pour juger de l'efficacité de ces traitements :

- Un traitement à base de Vincristine, cyclophosphamide et prednisolone a permis d'entrainer une rémission durable chez 7 patients sur 21. (137)
- Une étude avec pour traitement du tacrolimus, du mycophénolate mofétil et de la prednisolone a permis une rémission durable chez 2 patients sur 4 d'une étude portant sur des personnes intolérantes à la cyclosporine ayant un SNI. (139)
- Un traitement à base de methylprednisolone en bolus (30mg/kg un jour sur deux puis dégressif), plus prednisone orale un jour sur deux, avec ajout d'agents alkylants en cas d'absence de résultat a entrainé 21 rémissions sur 32 patients avec seulement 5% d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale à 5 ans, contre près de 40-50% en temps normal. Toutefois une autre étude en essayant de reproduire le même schéma ne démontra pas la même efficacité avec seulement 4 rémissions sur un groupe de 15 enfants. (4)

IV. Traitements associés à la prise en charge du SNI

Dans ce chapitre nous allons étudier les traitements associés à la symptomatologie du SNI que nous avons définie plus haut.

1. Prévention des oedèmes

L'œdème est normalement le premier signe visible d'un SNI chez l'enfant, il peut s'étendre rapidement et devenir généralisé, cela devient alors une anasarque. Il peut comme nous l'avons vu être causé par une rétention primaire de sodium (théorie du sur-remplissage) ou secondaire à la protéinurie (théorie du sous-remplissage).

De ce fait un régime sans sel est recommandé lorsque l'enfant est en poussée ou lors de traitement corticoïdes. Chez un patient déjà œdémateux, la restriction sodée ne réduira pas l'œdème, mais permettra de limiter les accumulations de fluides. La dose recommandée est inférieur à 35mg/kg lors des phases de poussées, puis ce régime strict peut être élargi au moment du passage de la prise de corticoïde en mode alternée. (3)

A un âge ou les interdits alimentaires sont difficiles à accepter, l'éducation thérapeutique de l'enfant de manière ludique ainsi que de l'ensemble de son entourage prend toute son importance. Ce qui explique la place importante des diététiciennes dans la prise en charge du SNI, voire des associations de malades telles que L'Association des Malades d'un Syndrome Néphrotique primitif ou idiopathique (AMSN association loi 1901) qui organise des forums d'entraides et de recettes culinaires pour les parents. (140)

Dans ce régime, les aliments très salés sont interdits :

- **Viandes et poissons** : la charcuterie, le jambon, les pâtés, les rillettes, les viandes et poissons fumés, les crustacés comme le crabe et les crevettes, les œufs de poissons, toutes les conserves, le poisson pané surgelé.
- **Les laitages** : tous les fromages non frais sauf les fromages sans sel.
- **Les céréales** : le pain et les biscottes, les biscuits variés, les biscuits d'apéritif, les céréales de petit-déjeuner (corn flakes, flocons d'avoine), les pâtisseries du commerce.

- **Les légumes** : tous les légumes en boîte, les pommes chips, les pommes dauphine, les plats cuisinés du traiteur, les potages tout prêts en boîte ou en sachet, les olives, les cornichons en boîte.
- **Les corps gras** : le beurre salé, la plupart des margarines, le lard.

Les aliments autorisés dans le régime pauvre en sel comprennent les aliments nature, sans transformation industrielle, qui ont pu être congelé ou mis sous vide. On peut aussi consommer des aliments de régime à « teneur réduite » ou à « teneur très réduite en sodium », soit contenant 40 à 120 milligrammes de sodium maximum pour 100 grammes d'aliments. On trouve ainsi tout une variété de biscuits, biscottes, condiments, boissons ou chocolat. Permettant alors de mieux faire accepter le régime par l'enfant.

Dans les cas d'œdèmes sévères ou d'anasarque, des diurétiques peuvent être utilisés. Toutefois une utilisation trop agressive peut aggraver la déplétion volumique chez certains enfants, augmentant le risque de défaillance rénale et de thromboses, et pouvant aboutir dans de rare cas à un choc hypovolémique. (141)

Le furosémide est le diurétique privilégié, initialement en IV avec de l'albumine pour combler la déplétion volumique, puis en prise orale. Toutefois même la prise orale de furosémide peut induire une hypovolémie ou un hypokaliémie, impliquant donc un suivi régulier des enfants.

D'autres diurétiques sont également utilisés :

- Le spironolactone bien qu'il agisse au niveau des tubules corticaux, lieu de la rétention primaire en sodium a cliniquement une efficacité limitée. Le seul intérêt résultant dans la l'administration conjointe avec le furosémide, car cela permet une épargne potassique.
- L'amiloride comme le spironolactone montre une efficacité limitée, mais adjoint au furosémide il permet de diminuer le risque d'hypokaliémie.

Dans les formes les plus sévères d'oedèmes, une restriction hydrique peut être intéressante. Elle correspond à l'apport correspondant strictement aux pertes via les urines et permet de stabiliser le poids du patient sans aggraver les oedèmes. (3)

2. Prévention des accidents thromboemboliques

Les enfants néphrotiques ayant une hypoalbuminémie sévère ont plus de risques de développer des complications thromboemboliques. Les mesures préventives reposent sur une mobilisation des enfants, la correction des hypovolémies ou des déplétions volumiques. D'un point de vue technique, les prélèvements artériels ou veineux profonds ainsi que la pose de cathéter centraux sont à proscrire, de même que les perfusions trop fréquentes. (3)

Toutefois l'instauration d'un traitement anticoagulant en prophylaxie ne se fait pas en routine, pour certains cliniciens, l'apparition d'une anasarque justifie la mise en place d'un tel traitement alors que les formes modérés nécessitent un traitement antiagrégant à base d'aspirine. Pour d'autres l'instauration d'un traitement prophylactique repose sur la présence d'une des anomalies suivantes réprésentant des facteurs de risques :

- Albuminémie inférieure à 20g/l
- Fibrinogène supérieur à 6g/l
- Antithrombine III inférieur à 70%
- D-dimères supérieurs à 1000ng/ml

L'HAS recommande un traitement par Héparines de Bas Poids Moléculaires (HBPM) avec un traitement anti-vitamines K jusqu'à stabilisation de INR entre 2 et 3. Cette anticoagulation sera à maintenir tant que l'albuminémie ne sera pas remontée au-dessus de 20g/l. (3)

3. Prévention des infections

Nous l'avons vu les enfants souffrant de SNI ont plus de risque de développer une infection, notamment à *S.pneumoniae* principalement ou *E.Coli* secondairement. Les traitements antibiotiques en prophylaxie ne sont bien sûr pas recommandés mais une infection débutante doit être traitée dans les plus brefs délais. Par mesure préventive tous les enfants souffrant de SNI doivent être vacciné avec le vaccin pneumococciaque à 23 valences (pneumo23®). Toutes les autres vaccinations, notamment celle avec des souches vivantes atténuées ne doivent pas se faire sans l'autorisation du néphrologue.

Les enfants ont aussi plus de risques de développer une varicelle fulgurante, de ce fait, chez les enfants n'ayant jamais contracté la varicelle une vaccination (Varivax®) en deux doses est recommandée, les jours sans corticoïdes, ou en

dehors du traitement corticoïde. En cas de contage chez un enfant non-protégé, l'HAS recommande un traitement à 30mg/kg pendant 5 jours. Il en est de même en cas de poussée d'herpès sous immunosuppresseurs ou sous corticothérapie. (3)

4. Prévention des hyperlipidémies

Le traitement optimal de l'hyperlipidémie chez les enfants souffrant de SNI ne fait pas l'objet d'un consensus. Les données chez les adultes néphrotiques montrent que le régime est inefficace mais que le traitement par les statines fonctionne bien. Quelques études chez l'enfant confirment cette efficacité. (3)

5. Prévention de l'hypertension

L'hypertension est rare dans le SNI, toutefois si celle-ci est présente elle augmente le risque d'évolution vers une insuffisance rénale chronique. Du fait de leur activité anti-protéinurique et de la protection rénale qu'elles procurent, les IEC et les ARA2 comme sont les molécules de choix. (3)

6. Prévention des pertes en calcium

Les troubles de l'ossification chez les enfants souffrant de SNI sont dues à deux facteurs, la perte urinaire de protéine de fixation à la vitamine D, ainsi que la corticothérapie.

De ce fait, un traitement journalier à base de calcium (500mg/J) et de vitamine D est recommandé (3).

6. Conclusion

Si le SNI est une maladie connue depuis longtemps, elle n'est correctement définie que depuis les premières recommandations de l'ISKDC dans les années 60. Si le pronostic vital des patients était engagé au départ, l'avènement des antibiotiques ainsi que l'utilisation des corticoïdes a permis de changer la donne.

Le SNI résulte d'une altération des glomérules rénaux, et plus spécifiquement des podocytes par des mécanismes qui ne sont pas encore maitrisés. La forme à Lésions Glomérulaires Minimes est la forme la plus connue et la mieux documentée. Son traitement est généralement le plus simple car les patients répondent dans une vaste majorité à la corticothérapie. La forme à Hyalinose Focale et Segmentaire est une forme minoritaire de moins bon pronostic. Toutefois le terme minoritaire ne devrait plus être utilisé pour cette forme tant celle-ci parait en expansion. Cette augmentation statistique des formes HSF repose sur le fait que pendant longtemps les publications et essais ont été l'apanage des pays Occidentaux. La mondialisation et l'émergence de nouveaux pays de recherches tels que l'Inde, le Brésil ou l'Afrique du Sud, ainsi que le mélange des populations dans les pays de l'Occident ont permis de mettre en avant un facteur longtemps négligé : la race est un facteur prédisposant l'émergence de la forme histologique du SNI.

Le traitement du SNI est en constante évolution, les recommandations internationales évoluent au fil des découvertes scientifiques. Le SNI étant une maladie résultant d'une anomalie des lymphocytes T, son traitement bénéficie des avancés récentes en immunologie avec l'utilisation dans anticorps monoclonaux anti CD 20, ou de nouveaux immunosuppresseurs tels que le mycophénolate mofétil (Cellcept®).

Si la forme corticosensible est correctement jugulée de nos jours, avec une disparition de la protéinurie sur le long terme et un maintien de la fonction rénale même à l'âge adulte, cela se fait au prix d'effets indésirables aussi importants que la pathologie elle-même. Si les effets sur le court terme tels que l'altération de la croissance ou la néphrotoxicité sont connus et maitrisés, les retentissements à l'âge adulte font l'objet de peu d'études. Les résultats sont pourtant plutôt inquiétant, avec un fort taux de stérilité chez les hommes, des troubles oculaires plus fréquents que la normale, ou des cas d'ostéoporose précoces.

Le traitement de la forme corticorésistante est par contre nettement moins évident. Il n'y a pas de consensus sur les modalités de prise en charge, de ce fait les traitements administrés relèvent de l'empirisme. Ainsi encore 50% des formes résistantes évolueront vers une insuffisance rénale chronique terminale.

Au-delà du traitement médical, la dimension psychologique de la maladie à toute son importance du fait de la population de malade. Le maintien d'une scolarité normale, et d'une manière plus générale d'une vie la plus normale possible est primordial pour la réussite de la thérapie. L'implication de la famille en premier lieu et de toutes personnes faisant partis de l'environnement de l'enfant (médecin traitant, professeur d'école…) sont gages d'une meilleure acceptation de la lourde et contraignante thérapie par le malade.

En France, la maladie fait l'objet d'une attention particulière avec le protocole des maladies rares de l'HAS, et des services spécialisés à Bordeaux et Paris faisant que nous sommes à la pointe dans le traitement de cette pathologie. Toutefois peu d'études épidémiologiques existent à ce sujet chez nous. Je n'ai trouvé en fait qu'une seule étude. Peut-être pour des raisons d'éthiques, il n'existe pas d'étude de l'impact de la race du patient sur la maladie dans notre pays, alors que notre population se diversifie. Selon les recommandations de la HAS, la qualification de la maladie se fait en réponse au traitement initial à base de corticoïdes, or on sait maintenant que cette réponse est conditionnée par la forme histologique, elle-même influencée par la race du patient. Ces études ont pourtant été menées aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, et ont permis une nouvelle approche dans la thérapie des patients, notamment avec la recommandation d'une biopsie rénale précoce chez les individus de race noire.

L'avenir du traitement de la maladie passe par la recherche du facteur circulant liant le dysfonctionnement de la lignée lymphocytaire T constaté dans le SNI et l'altération des podocytes. Comme pour beaucoup de maladies rares elle passera probablement aussi par la thérapie génique. Ainsi, des travaux récents du Dr Sahali (Créteil) ont permis d'identifier un nouveau gène, c-mip, qui est sélectivement induit chez les patients souffrant de SNI. Des travaux sont en cours pour déterminer si l'extinction spécifique de ce gène pourrait empêcher la protéinurie massive sans conséquences délétères pour le rein. (142)

Bibliographie

1. **Niaudet, P.** Néphroses lipoïdes de l'enfant. 2003, Vol. 53, 2027-2032, pp. 2027-32.

2. **Orphanet.** *Le Syndrome Néphrotique Idiopathique.* [papier] novembre 2013.

3. **HAS.** *syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant.* 2008. PNDS-ALD19.

4. **Tune BM, Mendoza S.** Treatment of the Idiopathic Nephrotic Syndrome: Regimens and Outcomes in Children and Adults. *journal of the American Society Of Néphrology.* 1993, 824-832.

5. **Hausmmann R, et al.** Electrical Forces Determine Glomerular Permeability. *J Am Soc Nephrol.* 2010, Vol. 21, 2053-2058.

6. **Gagliardini E, et al.** Imaging of the Porous Ultrastructure of the Glomerular Filtration Slit. *J Am Soc Neprol.* 2010, Vol. 21, 2081-2089.

7. **Eremina V, et al.** VEGF Inhibition and Renal Thrombotic Microangiopathy. *NEJM.* 358, 2008, 1129-1136.

8. **Kerjaschki, D.** caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *the journal of clinical investigation.* 2001, Vol. 108, 11.

9. **Laboudi A, et al.** Insuffisance rénale aiguë secondaire à l'interféron. *Nephrologie.* 2003, Vol. 24, 4 181-185.

10. **ISKDC.** Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.* 1978, Vol. 13, 159.

11. **Feehally J, et al.** High incidence of minimal change nephrotic. *Archives of Disease in Childhood.* 1985, Vol. 60, 1018-1020.

12. **Fogo A, et al.** Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int.* 38, 1990, 115-123.

13. **Smithies, O.** Why the kidney glomerulus does not clog. *PNAS.* 2003, Vol. 100, 7.

14. **ISKDC.** The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to

prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *journal of pediatry.* 1981, Vol. 98, 56.

15. **Bonilla Felix M, et al.** The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney International.* 1999, Vol. 55, 1885-1890.

16. **d'Agatti V, et al.** Focal Segmental Glomerulosclerosis. *New england Journal of medicine.* 2011, Vol. 365, 2398-411.

17. **Kopp JB, et al.** MYH9 Genetic Variants Associated With Glomerular Disease: What Is the Role for Genetic Testing? *Semin Nephrol.* 2010 July, Vol. 30(4), 409–417.

18. **Freedman, I.** APOL1 and Nephropathy Progression in Populations of African Ancestry. *Semin Nephrol.* 2013 September, Vol. 33(5).

19. **Cattran DC, Panduranga Rao MD.** Long-Term Outcome in Children and Adults With Classic Focal Segmental Glomerulosclérose. *American Journal of Kidney Diseases.* 1998, Vol. 32, 1 pp72-79.

20. **Brown EA, Upadhyaya K, Hayslett JP.** The clinical course of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Medicine.* 1979, Vol. 58(4), 295.

21. **Atkins RC, Chadban SJ.** Glomeruloneophritis. *The Lancet.* 2005, Vol. 365, 1797-806.

22. **Frange P, Frey MA, Deschênes G.** Immunité cellulaire et traitement immunosuppresseur du syndrome néphrotique idiopathique corticosensible. *Archives de pédiatrie.* 12, 2005, 303-315.

23. **Mathieson, PW.** Minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Immunopatho.* 2007, Vol. 29, 415-426.

24. **Hoyer JR, Vernier RL, Najarian JS, et al.** Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *The lancet.* 2, 1972, Vol. 7773, 343-348.

25. **Rea R, Smith C, Sandhu K, et al.** Successful transplant of a kidney with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephro Dial Transplant.* 16, 2001, 416-417.

26. **Cattran D, Neogi T, Sharma R, et al.** Serial Estimates of Serum Permeability Activity and Clinical Correlates in Patients with Native Kidney Focal Segmental Glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 2003, Vol. 14, 448-453.

27. **Kemper MJ, Wolf G, Muller-Wiefel DE.** Transmission of Glomerular Permeability Factor from Mother to Child. *The New England Journal of Medicine.* 2001, Vol. correspondence, 386-387.

28. **Scellier-Leclerc AL, Duval A, Riveron S, et al.** A Humanized Mouse Model of Idiopathic Nephrotic Syndrome Suggests of Pathogenic Role of Immature Cells. *J Am Soc Nephrol.* 2007, Vol. 18, 2732-2739.

29. **Dantal J, Bigot E, Bogers W, et al.** Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *New england Journal of Medicine.* 1994, Vol. 330, 7-14.

30. **McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ.** Circulating Permeability Factors in Idiopathic Nephrotic Syndrome and Focal Glomérusloscerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010, Vol. 5, 2215-2121.

31. **Shalhoub, RJ.** Pathogenesis of Lipoid Nephrosis: A disorder of T-cell Function. *the Lancet.* 1974 september, 556-559.

32. **Cambier I, Defaweux V, Baldo A, et al.** Rôle des cellules Th17 dans les maladies infectieuses et auto-immunes. *Ann. Méd. Vét.* 2010, Vol. 154, 104-112.

33. **Sun X, Burns JB, Howell M, et al.** Suppression of Antigen-Specific T Cell Proliferation by Measles Virus Infection: Role of soluble factor in suppression. *Virology.* 1998, Vol. 246, 24-33.

34. **Stephan JL, Deschenes G, et al.** Nephrotic syndrome and Hodgkin disease in children:a five cases study. *Eur J Pediatry.* 1997, Vol. 156, 239-242.

35. **Dimitrov Y, Heibel F, Marcellin L, et al.** Acute Renal Failure and Néphrotic Syndrome with alpha interferon therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 1997, Vol. 12, 200-203.

36. **Simons JM, Eddy AA.** Nephrotic syndrome in childhood. *The Lancet.* 2003, Vol. 362, 629-639.

37. **Hisano S, Hahn S, Kuemmerle NB, et al.** Edema in childhood. *Kidney International.* 1997, Vol. 59, 100-104.

38. **Hammond TG, Whitworth JA, Saines D, et al.** Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Nephrotic Syndrome. *American Journal of Kidney Diseases.* 1984, Vol. 1, 18-23.

39. **Van Walle JG, Donckerwolcke RAMG, Van Isselt JW, et al.** Volume regulation in children with early relaps of minimal change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *The Lancet.* 1995, Vol. 346, 148-152.

40. **Eder HA, Lauson HD, Chinard FP.** A study of the mechanisms of edemain patients with the nephrotic syndrome. *J clin Invest.* 1954, Vol. 33, 636.

41. **Koomans HA, Krotland W, Geers AB, et al.** Lowered protein content of tissue fluid in patients with the nephrotic syndrome: observations during disease and recovery. *Nephron.* 1985, Vol. 40, 391-395.

42. **Geers AB, Kooman HA, Roos JC, et al.** Functional relationships in the nephrotic syndrome. *Kidney International.* 1984, Vol. 26, 324-330.

43. **Donckerwolcke RA, Wan Walle JGJ.** Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediat Neprhol.* 2001, Vol. 16, 283-293.

44. **Ichikawa I, Rennke H, Hoyer JR, et al.** Role of Intrarenal Mechanisms in the Impaired Salt Excretion of Experimental Nephrotic Syndrome. *J Clin Invest.* 1983, Vol. 71, 91-103.

45. **Plum J, Mirzaian Y, Grabense B.** Atrial Natiruretic Peptide, Sodium Retention and Protéinuria in the Nephrotic Syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 1996, Vol. 11, 1034-1042.

46. **Feraille E, Vogt B, Rousselot M, et al.** Mechanism of Enhanced Na-K-ATPase Activity in Cortical Collecting Duct from Rats with Nephrotic Syndrome. *J Clin Invest.* 1993, Vol. 91, 1295-1300.

47. **Valentin JP, Ying WZ, Sechi LA, et al.** Phosphodiesteras Inhibitor Correct Resistance to Natriuretic in rats with Heyman Nephritis. *JASN.* 1996, Vol. 7, 582-593.

48. **Frazer, SC.** Laboratory Trial of a Strip Test for Proteinuria. *British Medical Journal.* 1958, 981-982.

49. **Société de Néphrologie.** *La Maladie Rénale Chronique.* [dépliant pour les professionels de santé] s.l. : Agence de la Biomédecine, 2010.

50. **Kaysen GA, Schoenfeld PY.** Albumin homeostasis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney International.* 1984, Vol. 25, 107-114.

51. **Kang J, Holland M, Jones H, et al.** Coordinate augmentation in expression of genes encoding transcription factors and liver secretory protein in hypo-oncotic states. *Kidney International.* 1999, Vol. 56, 452-460.

52. **Moshage HJ, Janssen JAM, Franssen JH, et al.** Study of the Molecular Mechanism of Decreased Liver Synthesis of Albumin in Inflammation. *J Clin Invest.* 1987, Vol. 79, 1635-1641.

53. **Joven J, Villabona C, Vilella E, et al.** Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *New England Journal of Medicine.* 1990, Vol. 323, 579-584.

54. **Majumdar A, Wheeler DC.** Lipid abnormalities in renal disease. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 2000, Vol. 93, 178-182.

55. **Warwick GL, Packard C, Demant T, et al.** Metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in subjects with nephrotic range proteinuria. *Kidney International.* 1991, Vol. 40, 129-138.

56. **Geary D, Schaefer F.** *Comprehensive Pediatric Nephrology.* s.l. : Mosby, 2008. 978-0-323-04883-5.

57. **Senguttuvan P, Ravanan K, Prabhu N, et al.** Infections encountered in childhood nephrotics in a pediatric renal unit. *Indian J Nephrol 2004.* 2004, Vol. 14, 85-88.

58. **Ahmed F, Prasad SK, Afroz S, et al.** Low serum IgG level during remission: A predictor of frequent relapse nephrotic syndrome. *DS (Child) HJ.* 2011, Vol. 27, 64-67.

59. **Guven AG, Akman S, Bahat E, et al.** Rapid decline of anti-pneumococcal antibody levels in nephrotic children. *Pediatric Nephrology.* 2004, Vol. 19, 61-65.

60. **Mc Clean RH, Forgensen A, Björkstén B, et al.** Decreased Serum Factor B Concentration Associated with Decreased Opsonization of E.Coli in the Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Pediat res.* 1977, Vol. 11, 910-916.

61. **Uncu N, Bulbul M, Yildiz N, et al.** Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5 year multicenter study. *Eur J Pediatry.* 2010, Vol. 169, 73-76.

62. **HAS.** *Avis AMM Pneumo 23.* 14 octobre 2001.

63. **Furth SL, Arbus GS, Hogg R et al.** Varicelle Vaccination in Children with Nephrotic Syndrome: A Report of The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *The Journal of Pediatrics.* 2003, Vol. 142, 145-148.

64. **Agarwal N, Phakdhe KD, Garg I, et al.** Acute renal failure in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediat Nephrol.* 2003, Vol. 18, 1289-1292.

65. **Koomans, HA.** Pathophysiology of acute renal failure in idioptahic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2001, Vol. 16, 221-224.

66. **Gulati S, Sharma RJ, Gulati K, et al.** Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant.* 2005, Vol. 20, 1598-1603.

67. **Koenig KG, Lindberg JS, et al.** Free and total 1 ,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney International.* 1992, Vol. 41, 161-165.

68. **Ernould S, Godron A, Nelson JR, et al.** Syndrôme néphrotique idiopathique de l'enfant: incidence, présentation clinique et devenir dans le departement de la Gironde. *Archives de Pediatrie.* 2011, Vol. 18, 522-528.

69. **Srivastava T, Simon SD, Alon US.** High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome in childhood. *Pediatr nephrol.* 1999, Vol. 13, 13-18.

70. **Sharples PM, Poulton J, White RHR.** Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Archive of Disease in Childhood.* 1985, Vol. 60, 1014-1017.

71. **Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, et al.** Changing patterns in the histology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney International.* 1999, Vol. 55, 1885-1890.

72. **ISKDC.** Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change an of diffuse mesengial hypercellularity. *Kidney International.* 1981, Vol. 20, 765-771.

73. **Yao Doe J, Funk M, Menget M, et al.** Nephrotic syndrome in African children: lack of evidence for "tropical nephrotic syndrome"? *Nephrol Dial Transplant.* 2006, Vol. 21, 672-676.

74. **Hogg RJ, Silva FG, et al.** Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney International.* 1985, Vol. 27, 442-449.

75. **Abdel-hafez M, Schimada M, Lee PY, et al.** Idiopathic Nephrotic Syndrome and Atopy: Is There a Common link? *Am J Kidney Dis.* 2009, Vol. 54, 945-953.

76. **Ruth EM, Landolt MA, Neuhaus T, et al.** children with steroid sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *The journal of pediatrics.* 2005, Vol. 147, 202-207.

77. **Kyrieleis HAC, Löwik MM, Pronk I, et al.** Long-Term Outcome of Biopsy-Proven, Frequently Relapsing Minimal-Change Nephrotic Syndrome in Children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009, Vol. 4, 1593-1600.

78. **Ehrich JHH, Geerlings C, Zivicnjak M, et al.** Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis:overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant.* 2010, Vol. 22, 2183-2193.

79. **Harambat J, Macher M-A, Niaudet P, et al.** Enfants et adolescents en IRCT. *Nephrologie et thérapeutique.* 2012, Vol. 8, 149-160.

80. **Deming QB, Luetscher JA.** Treatment of nephrosis with cortisone. *Journal of Clinical Investigation.* 1950, Vol. 29, 1576-1587.

81. **Arneil, GC.** Treatment of nephrosis with prednisolone. *The Lancet.* 1956, 409-411.

82. **Bhatia V, Gupta P.** Corticosteroid physiology and principles of therapy. *Indian Journal of Pediatrics.* 2008, Vol. 75, 1039-1044.

83. **Litchman AH, Chin J, Schmidt JA, et al.** Role of interleukin 1 in the activation of T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci Usa.* 1988, Vol. 85, 9699-9703.

84. **Coutinho AE, Chapman KE.** The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and cellular endocrinology.* 2011, Vol. 335, 2-13.

85. **Hodson EM, Craig JC.** Corticosteroid therapy for sensitive nephrotic syndrome in children: Dose or duration? *J Am Soc Nephrol.* 2013, Vol. 24, 1-9.

86. **Bagga A, Hari P et Srivastava RN.** Prolonged versus standard prednisolone therapy for initil episode of nephrotic syndrome. *Pediatr nephrol.* 1999, Vol. 13, 824-827.

87. **Hodson EM, Knight JM, Willis NS, et al.** Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child.* 2000, Vol. 83, 45-51.

88. **Filler, G.** Treatment of nephrotic syndrome in children and controlled trials. *Nephrol Dial Transplant.* 2003, Vol. 18, 75-78.

89. **Hiraoka M, Tsukahara H, Haruki S, et al.** Older boys benefit from higher initial prednisolone therapy for nephrotic syndrome. *Kidney Journal International.* 2000, Vol. 58, 1247-1252.

90. **Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM.** Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol.* 2013, Vol. 28, 415-426.

91. **Hodson EM, Willis NS, Craig JC.** Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *The Cochrane Library.* 2010, Vol. Issue4.

92. **Aulakh R, Singh S.** Strategy for minimizing corticosteroide toxicity: A review. *Indian Journal of pediatrics.* 2008, Vol. 75, 1067-1073.

93. **Mushtaq T, Ahmed SF.** The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child.* 2002, Vol. 87, 93-96.

94. **Leonard MB, Feldman HI, Shults J, et al.** Long-term, high dose corticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2004, Vol. 351, 868-875.

95. **Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al.** Glucocorticoid Therapy for Immune-mediated Diseases: Basic and Clinical Correlates. *Ann Intern Med.* 1993, Vol. 119, 1198-1208.

96. **Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K.** Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology and therapeutics.* 2002, Vol. 96, 23-43.

97. **Berg AL, Rafnsson AT, Johannsson M, et al.** The effects of adrenocorticotrophic hormone and an equivalent dose of cortisol on the serum concentrations of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Metabolism clinical and experimental.* 2006, Vol. 55, 1083-1087.

98. **Brocklebanck JT, Harcourt RB, Meadow SR.** Corticosteroid-induced cataracts in idiopathic nephrotic syndrome. *Archives of disease in Childhood.* 1982, Vol. 53, 30-34.

99. **Oloman LRN, Pangilinan CAG, Yatco MM.** Corticosteroid-induced cataracts an glaucoma in pediatrics patients with nephrotic syndrome. *Phlippine journal of ophtalmology.* 2009, Vol. 34, 2.

100. **Hall AS, Thorler G, Houtman PN.** The effects of corticosteroids on behavior in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2003, Vol. 18, 1220-12230.

101. **Chen LY, Lin YL et Chiang BL.** Levamisole enhances immune response by affecting the activation and maturation of human monocytes-derived dendritic cells. *Clinical and experimental immunology.* 2007, Vol. 151, 174-181.

102. **Dube, PA.** *Agranulocytose induite par la consommation de cocaïne contaminée au lévamisole.* s.l. : Institut National de Santé Publique du Québec, 2010.

103. **Davin JC, Merkus MP.** Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? *Pediatr Nephrol.* 2005, Vol. 20, 10-14.

104. **ANSM.** ATU et préparations hospitalières. *ANSM.* [En ligne] ANSM, 20 06 2013. [Citation : 12 11 2014.] http://ansm.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres/ATU-et-preparations-hospitalieres/(offset)/5.

105. **Colvin, OM.** An overview of cyclophosphamide developemnt and clinical applications. *Current pharmaceutical design.* 1999, Vol. 5, 555-560.

106. **Huyan XH, Lin YP, Gao T, et al.** Immunosuppressive effect of cyclophosphamide on white blood cells and lymphocytes subpopulations from peripheral bloods of Balb/c mice. *International immunopharmacology.* 2011, Vol. 11, 1293-1297.

107. **Pravitsitthikul N, Willis, Hodson EM, et al.** Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome. *the Cochrane Library.* 2013, Vol. 10.

108. **Scheimann JI, Stamler FW.** Cyclophosphamide and fatal varicella. *The Journal of Pediatrics.* 1969, Vol. 74, 117-119.

109. **Saghal SM, Sharma OP.** Fatal herpes simplex infection during chlorambucil therapy for sarcoidosis. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 1984, Vol. 77, 144-146.

110. **Latta K, Von Schnakenburg C, Ehrich JHH.** A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2001, Vol. 16, 271-282.

111. **Jourdain E, Topart D, Pinzani V, et al.** Chlorambucil/Prednisone-Induced Seizures in a Patient. *American Journal of Hematology.* 2001, Vol. 67, 147-149.

112. **Ponticelli C, Rizzoni R, Edefonti A, et al.** Cyclosporine A and steroid therapy in childhood steroid resistant nephrotic syndrome. *International Journal of Nepphrology and Renovascular Disease.* 2010, Vol. 3, 117-121.

113. **Matsuda S, Koyasu S.** Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology.* 2000, Vol. 47, 119-125.

114. **Ishikura K, Yoshikawa N, et al.** Two-Year Follow-Up of a Prospective Clinical Trial of Cyclosporine for Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. *CJASN.* 2012, Vol. 7, 1576-1583.

115. **Kengne-Wafo S, Massella L, Diomedi-Camassei F, et al.** Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. *CJASN.* 2009, Vol. 9, 1409-1416.

116. **Dötsch J, Dittrich K, Plank C, et al.** Is tacrolimus for childhood steroid-dependent nephrotic syndrome better than ciclosporin A? *Nephrol Dial Transplant.* 2006, Vol. 21, 1761-1763.

117. **HAS.** *Cellcept .* 2004.

118. **Allison AC, Eugui AM.** Mycophenolate mofetil and it's mechanism od action. *Immunopharmacology.* 2000, Vol. 47, 85-118.

119. **Smith JM, Nemeth TL, McDonald RA.** Current immunosuppressive agents in pediatric renal transplantation: Efficacy, side-effects and utilization. *Pediatr Clin N Am.* 2003, Vol. 50, 1283-1300.

120. **Guigonis V, Dallocchio A, Baudouin V, et al.** Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporin-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr ephrol.* 2008, Vol. 23, 1269-1279.

121. **Ravani P, Ponticelli A, Ghiggeri GM, et al.** Use of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent idiopthic nephrotic syndrome. *Kidney International.* 2013, Vol. 84, 1269-1279.

122. **Kamei K, Ito S, Nozu K, et al.** Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2009, Vol. 24, 1321-1328.

123. **Scellier-Leclerc AL, Belli E, Guerin V, et al.** Fulminant viral myocarditis after rituximab therapy in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013, Vol. 28, 1875-1879.

124. **Yashioka K, Ohashi Y, Sakai T, et al.** A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney International.* 2000, Vol. 58, 317-324.

125. **Société des Pédiatres Néphrologues.** Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cylosporine and prednisone. *J Pediatr.* 1994, Vol. 125, 981-986.

126. **Deegens JKJ, Steenbergen EJ, Borm GF, et al.** Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population -epidemiology and outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2008, Vol. 23, 186-192.

127. **Hildebrandt, F.** Genetic kidney diseases. *The Lancet.* 2010, Vol. 375, 1287-1295.

128. **Huber TB, Köttgen M, SChilling B, et al.** Interaction with Podocin Facilitates Nephrin Signaling. *The Journal of Biological Chemistry.* 2001, Vol. 45, 41543-41546.

129. **Niaudet, P.** *Congenital nephrotic syndrome, Finnish type.* s.l. : Orphanet, 2001.

130. **Philippe A, Nevo F, Esquivel E, et al.** Nephrin Mutations Can Cause Childhood-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2008, Vol. 19, 1871-1878.

131. **Caridi G, Bertelli R, Carrea A, et al.** Prevalence, Genetics, and Clinical Features of Patients Carrying Podocin Mutations in Steroid-Resistant Nonfamilial Focal Segmental Glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol.* 2001, Vol. 12, 2742-2746.

132. **Ruf RG, Schultheiss M, Lichtenberger A, et al.** Prevalence of WT1 mutations in a large cohort of patients with steroid-resistant and steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney International.* 2004, Vol. 66, 564-570.

133. **Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, et al.** A mutation in TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science.* 2005, Vol. 308.

134. **Textor ST, Tarazi RC, Novick AC, et al.** Regulation of Renal Hemodynamics and glomerular filtration in patients with renovascular hypertension during convertin enzyme inhibition with captopril. *The American Journal of Medicine.* 1984, Vol. 76, 29-37.

135. **Montane B, Abitbol C, Chandar J, et al.** Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol.* 2003, Vol. 18, 772-777.

136. **Bagga A, Mudigoudar BD, Hari A, et al.** Enalapril dosage in steroid resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004, Vol. 19, 45-50.

137. **Gipson DS, Trachtman H, Friedmann A, et al.** Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney International.* 2011, Vol. 80, 868-878.

138. **Dantal, J.** Le Syndrome néphrotique corticorésistant. *Société de Néphrologie.* [En ligne] [Citation : 20 11 2014.] http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epublic/publications/SNI-CR.pdf.

139. **Aizawa-Yashiro T, Tsuruga K, Watanabe S, et al.** Novel multidrug therapy for children with cyclosporine-resistant or -intolerant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011, Vol. 26, 1255-1261.

140. **Niaudet P, Dolto C.** *Le syndrome néphrotique de l'enfant: un livret pour les enfants malades et leur familles.* Paris : Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, 2012.

141. **Kapur G, Valentinini RP, Imam AI, Mattoo TK.** Treatment of Severe Edema in Children with Nephrotic Syndrome with Diuretics Alone — A Prospective Study. *CJASN.* 2009, Vol. 4, 907-913.

142. **Sendeyo K, Audard V, Zhang SY et al.** Upregulation of c-mip is closely related to podocyte dysfunction in menbranous nephropathy. *Kidney International.* 2013, Vol. 83, 414-425.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

Samir Mulbocus

Le Syndrome Néphrotique idiopathique de l'enfant : Physiopathologie et prise en charge associé

Th. D. Pharm., Rouen, 2014, 105 p.

RESUME

Le Syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est une maladie ayant pour siège le glomérule rénal. C'est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente en pédiatrie bien que son épidémiologie soit encore mal connue. Son incidence est de 1 pour 20000, ce qui en fait une maladie rare.

Le SNI est une pathologie des podocytes, on observe trois sous-groupes histologiques, la forme à lésions glomérulaires minimes (LGM), la hyalinose segmentaire et focale (HSF) et plus rare la néphropathie membranaire (NM). La forme LGM est la plus courante et de bon pronostic, la forme HSF est minoritaire quoiqu'en expansion et de moins bon augure. C'est aussi un trouble du système lymphocytaire T, un facteur circulant sécrété par celui-ci altèrerait les podocytes.

Cliniquement, on observe des œdèmes locaux voire une anasarque dus à une rétention primaire ou secondaire de sodium. Le diagnostic repose sur une protéinurie détectable à la bandelette ou par prélèvement et une albuminémie inférieure à 30g/l. On peut aussi observer une hyperlipidémie mixte.

Le traitement est principalement une corticothérapie au long cours, en cas de rechutes fréquentes ou d'intoxications stéroïdiennes des immunosuppresseurs comme les alkylants, la cyclosporine, le lévamisole ou des nouvelles molécules sont utilisés, pouvant entrainer des effets indésirables aussi graves que la pathologie traitée. Il existe une forme corticorésistante corrélée à la HSF et influencée par la race de l'enfant dont le traitement est souvent symptomatique. Auquel on rajoute des traitements préventifs des complications dues à la maladie comme au traitement.

Si de nos jours la forme corticosensible est jugulée, 50% des formes corticorésistantes aboutissent à une insuffisance rénale terminale. L'avenir repose sur la recherche du facteur circulant et les nouvelles pistes de la thérapie génique.

MOTS CLES : Podocyte – Lymphocyte T – Œdème – Corticosensibilité – Corticorésistance

JURY

Président : Mme DUBUS Isabelle, Professeur

Membres : Mr GARGALA Gilles, Maître de Conférences

Mr RODRIGUES FERREIRA Nuno Miguel, Pharmacien

DATE DE SOUTENANCE : 17 décembre 2014