



HAL
open science

Le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant à La Réunion. Épidémiologie, description clinique et aspects évolutifs sur une période de 11 ans

Mahé Ruin

► **To cite this version:**

Mahé Ruin. Le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant à La Réunion. Épidémiologie, description clinique et aspects évolutifs sur une période de 11 ans. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01346716

HAL Id: dumas-01346716

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01346716>

Submitted on 19 Jul 2016

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.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

Numéro 96

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 juin 2016

Par Mademoiselle Mahé RUIN

née le 24/09/1987 à Amiens

Le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant à La Réunion

Epidémiologie, description clinique et aspects évolutifs sur une période de 11 ans

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Hugues FLODROPS

Jury

Madame le Professeur Bérénice DORAYPrésident
Monsieur le Professeur Pascal BARATRapporteur
Monsieur le Professeur Arnaud WINERJuge
Madame le Docteur Valérie LEROYJuge
Monsieur le Docteur Hugues FLODROPS.....Directeur

Remerciements

A notre rapporteur,

Monsieur le Professeur Pascal Barat,

*Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Chef d'unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique
Service de pédiatrie médicale
Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Hôpital des enfants*

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse en qualité de rapporteur.

Je vous remercie pour le temps que vous avez accordé à la lecture de mon travail et à l'élaboration de son rapport.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect.

A notre Présidente,

Madame le Professeur Bérénice DORAY,

*Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Service de génétique
Centre Hospitalier Universitaire Félix Guyon, Saint-Denis de La Réunion*

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Je vous remercie pour l'intérêt porté à mon travail et d'y apporter votre expérience.

Veillez trouver ici l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Arnaud WINER,

*Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Service de Réanimation Polyvalente
Centre Hospitalier Universitaire Sud Réunion*

C'est un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury.

Je vous remercie pour la lecture de mon travail et pour votre aide tout au long de mon parcours universitaire un peu particulier.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect et de ma grande reconnaissance.

Madame le Docteur Valérie LEROY,

*Praticien Hospitalier
Service de néphrologie pédiatrique
Centre Hospitalier Universitaire Félix Guyon, Saint-Denis de La Réunion*

C'est un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury et je vous remercie d'apporter votre expérience à mon travail.

Je vous remercie également pour l'intérêt que vous y avez porté et pour votre aide dans son élaboration.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon estime et de ma profonde gratitude.

A mon Directeur,

Monsieur le Docteur Hugues FLODRUPS,

*Praticien Hospitalier
Chef de service de Pédiatrie Générale
Orientation néphrologie et immunologie de l'enfant
Centre Hospitalier Universitaire Sud Réunion*

Je te remercie d'avoir accepté de diriger mon travail et de m'avoir accompagnée dans son
élaboration.

Je te remercie également d'avoir aiguisé mon sens clinique au cours des deux dernières années
où j'ai eu la chance de bénéficier de tes conseils et de ton expérience.

Tu m'as permis d'acquérir une rigueur et des connaissances indispensables à notre métier.

Je te remercie pour ton soutien dans les moments difficiles auxquels la pratique de la
médecine nous confronte.

Je te remercie pour la confiance que tu m'accordes depuis le début de mon internat et pour
l'aide que tu m'apportes dans la pratique de la pédiatrie.

Sois assuré de mon profond respect, de mon admiration et de ma grande reconnaissance.

Merci à toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de cette thèse.

Un grand merci en particulier au *Dr Patrick Gérardin* pour l'apport de son expérience en
statistiques et le temps passé à la réalisation des analyses ainsi qu'à la relecture de la thèse.

Merci au *Dr Sandrine Ernould*, pour son travail effectué dans le département de la Gironde,
son aide pour celui là et l'accès aux dossiers des patients suivis dans l'Ouest.

Merci au *Dr Olivier Dunand*, pour l'accès aux dossiers des patients suivis dans le Nord et au
Dr Irénée Boya pour l'accès aux dossiers des patients suivis dans l'Est.

Merci aux secrétaires, aux personnes du DIM et des archives pour leur aide dans la consultation
des dossiers papiers.

Maman, Papa,

Je vous remercie pour votre soutien tout au long du voyage et pour la confiance que vous m'accordez dans mes choix sur le chemin de la vie. Je vous remercie pour les valeurs que vous m'avez inculquées et pour m'avoir soutenue dans tous les moments où j'ai pu douté.

Victor,

Merci à toi pour tous les moments partagés, pour les rires et les larmes que les frères et sœurs partagent parce que tu es et sera toujours mon premier ami dans la vie.

Nanie, Pépé, Nanie et Grand-père,

Merci à vous pour l'amour que vous me portez depuis mon premier jour. Les grands-parents ont une place particulière dans le cœur de leurs petits-enfants et votre place est plus qu'importante dans le mien.

Jacqueline,

Merci à toi pour toute l'attention que tu portes, à Victor et moi, depuis notre plus jeune âge, et pour m'avoir aidé à devenir la personne que je suis aujourd'hui.

Céci, Paulo, Salomé et Zacharia,

Céci, merci pour la complicité partagée depuis le jour de notre rencontre. Merci à vous deux pour les dix dernières années partagées, pour les révisions devant les tasses de thé, pour toutes les idées farfelues que nous partageons, pour tous nos voyages et tous ceux à venir...

Merci pour tous nos rêves tout simplement...

Les enfants, merci pour votre innocence et vos sourires qui chaque jour me rappellent la profonde affection que j'ai pour vous et vos parents.

Mélanie, Julie et Charlotte,

Merci pour tous les moments partagés depuis toutes ces années, pour cette complicité, peu importe les circonstances et les distances. Merci pour les souvenirs qui sont nombreux et qui surgissent aux moments où on en a le plus besoin. Merci pour cette amitié qui fait que chaque retrouvaille se fait comme si on s'était quitté la veille.

Orianne et Simon,

Merci Orianne pour ton amitié depuis toutes ces années, pour toutes nos discussions et nos souvenirs. Merci à vous deux pour les moments depuis le début de cette colocation et pour votre soutien pendant ces derniers mois.

Baz, Lulu et Fanny,

Depuis notre rencontre sur les bancs de la faculté, il s'est passé beaucoup de choses. Merci pour tous les moments partagés riches en émotions depuis notre Picardie natale jusqu'à l'autre bout du monde.

Lucie, Claire, Florent, Manu, Jeanne, Yannis, Mathieu, Aurélie et Gaël,

Merci pour cette amitié depuis les bancs du lycée, nos retrouvailles sont toujours un plaisir et les années ou la distance n'y changeront rien.

Alizée, François et Thibault,

Merci pour cette enfance partagée, les moments passés dans les champs sont aujourd'hui bien loin mais nos virées tchèques ou parisiennes sont tout aussi sympas.

Julie, Marine, Clément et Seb,

Un jour, tu décides de tout quitter pour vivre autre chose et tu rencontres des personnes extraordinaires que tu n'aurais jamais rencontrées sinon. La vie est faite de choix et certaines personnes te confortent chaque jour dans le fait que tu as fait les bons. Je vous remercie pour votre amitié, votre soutien et toutes les parties de rigolades qui vont avec.

Mehdi, Karine, Clément, Erika, Brice, Morgane, Mélo, Seb, Amélie, Kévin, Clémentine, Thomas, Séverine, Fidy, Aude, Antoine, Ronan, Arnaud et les autres,

Merci pour tous les moments partagés depuis notre arrivée sur cette île pleine de surprises.

Merci à tous mes co-internes pour le soutien et les échanges au gré des stages.

Merci à tous les médecins avec qui j'ai eu la chance de travailler et qui ont participé à ma formation.

Merci aux puéricultrices, aux infirmières, aux auxiliaires de puériculture et à tous les membres des équipes dans lesquelles j'ai eu la chance de travailler pour leur aide et leur soutien dans la pratique quotidienne de la médecine et pour leurs enseignements et leurs astuces qu'on ne trouve dans aucun livre de médecine.

Enfin, merci aux enfants et à leurs parents qui par leurs sourires et par leurs mots me confortent chaque jour dans mon souhait de faire de la pédiatrie.

Plan

I. Préface : Rappels sur le syndrome néphrotique idiopathique	Page 16
1. Epidémiologie	Page 17
2. Physiopathologie	Page 19
2.1. Rappels anatomiques	Page 19
2.2. La barrière de filtration glomérulaire dans le syndrome néphrotique idiopathique	Page 23
3. Signes cliniques et biologiques	Page 26
3.1. Aspects cliniques	Page 26
3.2. Eléments biologiques	Page 27
4. Formes histologiques	Page 29
4.1. Les lésions glomérulaires minimales	Page 30
4.2. La hyalinose segmentaire et focale	Page 32
4.3. La prolifération mésangiale diffuse	Page 33
5. Complications	Page 34
5.1. L'insuffisance rénale aigue	Page 34
5.2. Les infections bactériennes	Page 34
5.3. Les complications thromboemboliques	Page 35
5.4. Les complications cardiovasculaires	Page 36
5.5. Malnutrition, troubles de la croissance et autres carences	Page 36
5.6. Effets adverses des corticoïdes	Page 37
6. Le traitement du syndrome néphrotique idiopathique	Page 38
6.1. Traitement symptomatique	Page 38
6.1.1. Les mesures hygiéno-diététiques	Page 38
6.1.2. Les perfusions d'albumine	Page 38
6.1.3. Les diurétiques	Page 39
6.1.4. La prévention et le traitement des thromboses	Page 39
6.1.4.1. Mesures générales	Page 39
6.1.4.2. Traitement	Page 40
6.1.5. Les antihypertenseurs	Page 41
6.1.6. Les hypolipémiantes	Page 41
6.1.7. Infections et vaccinations	Page 41
6.1.7.1. Les infections bactériennes	Page 41

6.1.7.2.	Les infections virales	Page 42
6.1.7.3.	Les vaccinations	Page 43
6.2.	Traitements spécifiques	Page 44
6.2.1.	Traitement de l'épisode initial	Page 44
6.2.2.	Traitement des rechutes	Page 45
6.2.3.	Traitements de 2 ^{ème} ligne	Page 47
6.2.3.1.	Le lévamisole	Page 47
6.2.3.2.	Le mycophénolate mofétil	Page 47
6.2.3.3.	Les inhibiteurs des anticalcineurines	Page 48
6.2.3.4.	Le rituximab	Page 49
6.2.3.5.	Les agents alkylants	Page 50
6.2.3.6.	Autres options thérapeutiques	Page 50
6.2.4.	Prise en charge de syndrome néphrotique cortico-résistant ...	Page 51
7.	Evolution et facteurs pronostic	Page 51
8.	La population réunionnaise	Page 52
8.1.	Histoire, peuplement et diversité ethnique	Page 52
8.2.	Particularités métaboliques	Page 53
II.	Mon étude	Page 55
1.	Justification de l'étude et objectifs	Page 56
2.	Patients et méthode	Page 57
2.1.	Schéma d'étude et population	Page 57
2.2.	Recueil de données	Page 58
2.3.	Définitions	Page 58
2.4.	Analyse statistique	Page 59
3.	Résultats	Page 61
3.1.	Description de la population	Page 61
3.1.1.	Caractéristiques démographiques	Page 61
3.1.2.	Incidence du syndrome néphrotique idiopathique	Page 62
3.1.3.	Prévalence du syndrome néphrotique idiopathique	Page 62
3.1.4.	Répartition des syndromes néphrotiques idiopathiques sur l'île	Page 63
3.1.5.	Caractéristiques cliniques de la population	Page 64
3.1.6.	Caractéristiques histologiques de la population	Page 65
3.2.	Suivi et réponse à la corticothérapie	Page 67
3.2.1.	Evolution de l'ensemble de la cohorte	Page 68

3.2.2. Evolution des patients cortico-sensibles non cortico-dépendants	Page 72
3.2.3. Evolution des patients cortico-sensibles cortico-dépendants ..	Page 73
3.2.4. Evolution des patients cortico-résistants	Page 76
3.2.5. Facteurs associés au syndrome néphrotique de mauvais pronostic	Page 79
3.2.6. Analyse du recours aux immunosuppresseurs toute réponse à la corticothérapie confondue	Page 80
3.2.7. Identification des facteurs prédisposant à la nécessité de mise sous immunosuppresseur	Page 83
3.3. Complications	Page 83
3.4. Comparaison avec la Gironde	Page 86
3.4.1. Caractéristiques des populations	Page 86
3.4.2. Incidence	Page 87
3.4.3. Réponse à la corticothérapie	Page 87
3.4.4. Evolution	Page 88
3.4.5. Utilisation des immunosuppresseurs	Page 88
3.4.6. Complications	Page 89
4. Discussion	Page 90
5. Conclusion	Page 106
6. Annexes	Page 107
7. Références bibliographiques	Page 109
Serment d’Hippocrate.....	Page 116
Résumé	Page 117

Liste des figures

Figure 1 : Schéma de la structure glomérulaire normale	Page 20
Figure 2 : Glomérules normaux en microscopie optique	Page 21
Figure 3 : Schéma de l'aspect ultrastructural à fort grossissement des relations entre endothélium capillaire, lame basale et pieds des podocytes dans un glomérule ...	Page 21
Figure 4 : Modèle de la structure moléculaire de la barrière de filtration glomérulaire	Page 24
Figure 5 : Schéma représentant une lésion glomérulaire minimale	Page 30
Figure 6 : Glomérule normal en microscopie optique	Page 30
Figure 7 : Représentation en microscopie électronique à transmission de la barrière de filtration glomérulaire d'un patient présentant un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales	Page 31
Figure 8 : Représentation en microscopie électronique à balayage des fentes de filtration glomérulaire d'un sujet sain (A) et d'un patient présentant un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (B).....	Page 31
Figure 9 : Schéma représentant la hyalinose segmentaire et focale	Page 33
Figure 10 : Hyalinose segmentaire et focale en microscopie optique	Page 33
Figure 11 : Prolifération mésangiale diffuse en microscopie optique	Page 33
Figure 12 : Nombre de patients par année de diagnostic	Page 61
Figure 13 : Age au diagnostic	Page 61
Figure 14 : Carte de répartition des syndromes néphrotiques idiopathiques en fonction de leur lieu de naissance	Page 63
Figure 15 : Carte de répartition des syndromes néphrotiques idiopathiques en fonction de leur lieu de vie	Page 63
Figure 16 : Résultats de la première ponction biopsie rénale	Page 65
Figure 17 : Représentation des dépôts présents sur la première ponction biopsie rénale	Page 65
Figure 18 : Réponse à la corticothérapie de la cohorte de syndromes néphrotiques idiopathiques	Page 67
Figure 19 : Nombre de rechutes par patient au cours de la période de suivi	Page 69
Figure 20 : Courbe représentant le pourcentage cumulé des patients sans protéinurie en fonction de la durée de suivi	Page 69

Figure 21 : Utilisation des immunosuppresseurs de deuxième ligne dans la cohorte de syndromes néphrotiques idiopathiques	Page 70
Figure 22 : Courbe représentant le pourcentage cumulé de patients en rémission sans traitement depuis plus de 12 mois en fonction de la durée de suivi	Page 72
Figure 23 : Recours aux immunosuppresseurs de deuxième ligne chez les patients cortico-dépendants et leur ordre de prescription	Page 74
Figure 24 : Traitement de deuxième ligne aux dernières nouvelles chez les patients cortico-dépendants	Page 75
Figure 25 : Séquence thérapeutique des immunosuppresseurs de 2 ^{ème} ligne des patients cortico-sensibles cortico-dépendants ou non	Page 76
Figure 26 : Séquence thérapeutique des immunosuppresseurs de 2 ^{ème} ligne des patients cortico-résistants	Page 77
Figure 27 : Courbe de survie sans immunosuppresseurs en fonction de l'âge au diagnostic	Page 80
Figure 28 : Courbe de survie sans immunosuppresseurs en fonction du recours aux bolus de méthylprednisolone ou non	Page 81
Figure 29 : Courbe de survie sans immunosuppresseurs en fonction de la rémission à 14 jours ou non	Page 81
Figure 30 : Courbe de survie sans immunosuppresseurs en fonction du délai de 1 ^{ère} rechute inférieur à 4 mois ou non	Page 82
Figure 31 : Courbe de survie sans immunosuppresseurs en fonction de la durée de la 1 ^{ère} corticothérapie	Page 82

Liste des tableaux

Tableau I : Syndromes néphrotiques d'origine génétique	Page 23
Tableau II : Incidence du syndrome néphrotique idiopathique à la Réunion, 2002-2012	Page 62
Tableau III : Caractéristiques de la population	Page 64
Tableau IV : Evolution histologique des patients ayant eu plusieurs ponctions biopsies rénales	Page 66
Tableau V : Caractéristiques de la population en fonction de la réponse à la corticothérapie	Page 68
Tableau VI : Caractéristiques des patients ayant reçu du rituximab.....	Page 71
Tableau VII : Caractéristiques des patients cortico-dépendants versus non cortico-dépendants	Page 73
Tableau VIII : Caractéristiques des patients cortico-résistants d'emblée.....	Page 78
Tableau IX : Caractéristiques des patients cortico-résistants secondaires.....	Page 78
Tableau X : Caractéristiques des patients avec un syndrome néphrotique idiopathique considéré comme de mauvais pronostic	Page 79
Tableau XI : Facteurs prédictifs de la mise sous immunosuppresseurs par régression selon le modèle de Cox	Page 82
Tableau XII : Complications survenues dans la cohorte de syndromes néphrotiques idiopathiques	Page 84
Tableau XIII : Complications liées à la corticothérapie	Page 84
Tableau XIV : Caractéristiques des patients en insuffisance rénale aux dernières nouvelles	Page 85
Tableau XV : Comparatif des caractéristiques des populations de syndromes néphrotiques idiopathiques de La Réunion et de la Gironde	Page 86
Tableau XVI : Incidence du syndrome néphrotique idiopathique à La Réunion et en Gironde	Page 87
Tableau XVII : Comparaison de la réponse à la corticothérapie entre les deux populations	Page 87
Tableau XVIII : Comparaison de l'évolution des deux cohortes de syndromes néphrotiques idiopathiques	Page 88

Tableau XIX : Comparaison de l'utilisation des immunosuppresseurs dans les deux cohortes

..... Page 88

Tableau XX : Comparaison de la survenue des complications dans les deux cohortes

..... Page 89

Abréviations

SNI : syndrome néphrotique idiopathique

SN : syndrome néphrotique

KD : Kilo Dalton

LDL : lipoprotéines de faible densité

VLDL : lipoprotéines de très faible densité

IDL : lipoprotéines de densité intermédiaire

HDL : lipoprotéines de densité élevée

PBR : ponction biopsie rénale

LGM : lésions glomérulaires minimes

HSF : hyalinose segmentaire et focale

PMD : prolifération mésangiale diffuse

AVK : anti-vitamine K

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

SNCS : syndrome néphrotique cortico-sensible

SNCR : syndrome néphrotique cortico-résistant

SNCD : syndrome néphrotique cortico-dépendant

IS : immunosuppresseurs de 2^{ème} ligne

RTX : rituximab

DN : dernières nouvelles

CP : cyclophosphamide

CsA : ciclosporine

DS : déviation standard

I. Préface

Le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant
Rappels

1. Epidémiologie

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est la maladie glomérulaire la plus fréquente chez l'enfant. Il représente en effet 85% des néphropathies d'origine glomérulaire de l'enfant contre 25 à 30% de celles de l'adulte (1). Son épidémiologie est pourtant mal connue car très peu étudiée (2) mais les différentes études référencées dans la littérature permettent cependant de tirer quelques conclusions.

Sur le plan épidémiologique, c'est une maladie stable dans le temps au cours de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle (2,3). Son incidence annuelle est semblable lorsqu'elle est mesurée à l'échelle d'une région et varie entre 2 et 3,7 pour 100 000 enfants/an. La prévalence est d'environ 16 cas pour 100000 (4). A noter qu'on retrouve une concentration des cas dans certains centres urbains (2) .

Le SNI est une maladie universelle qui touche toutes les ethnies sur tous les continents (2). Par contre la variabilité ethnique de l'incidence dans une même zone géographique et un même environnement a été rapportée dans plusieurs études. En effet l'incidence du syndrome néphrotique cortico-sensible est plus importante chez les asiatiques (5–7) et les noirs africains (8,9) que chez les caucasiens. Une étude montre également une incidence plus importante dans la population arabe (10).

Le sex-ratio est dans la plupart des études de l'ordre de deux garçons pour une fille. Cependant on retrouve une variabilité inattendue du sex-ratio selon la localisation géographique entre 1 (absence de prépondérance masculine) et 3,8 (majorité écrasante des garçons) (2). La prépondérance masculine tend également à s'annuler à l'approche de l'adolescence.

Tous ces éléments épidémiologiques ajoutés à l'existence de quelques cas familiaux (11) suggèrent le déterminisme polygénique de la maladie et le déséquilibre du sex-ratio suggère l'implication d'un ou plusieurs gènes portés par le chromosome X (2).

La distribution des âges de début est commune dans toutes les études. La très grande majorité des cas survient entre l'âge de 1 et 10 ans avec une incidence 4 ou 5 fois plus importante dans la tranche d'âge de 1 à 4 ans par rapport à la tranche d'âge de 10 à 15 ans.

Ces éléments sont à rapprocher de l'épidémie des primo-infections virales universelles en fonction de l'âge à savoir que le pic d'incidence de l'infection à EBV se situe entre 2 et 7 ans, la prévalence d'une immunisation à CMV est de 15 à 18% chez les enfants d'âge préscolaire gardés au domicile et de 26 à 55% chez ceux gardés en collectivité. Le pic de séroprévalence des adénovirus de type 1 se situe vers 4 ans, celui des adénovirus de type 2 vers 3ans, celui des

adénovirus de type 4 vers 5ans et celui des adénovirus de type 5 entre 3 et 6 ans. Quarante-cinq pourcents des enfants japonais présentent des anticorps anti-HHV7 entre 1 et 2 ans puis ce taux augmente progressivement pour atteindre 60% vers l'âge de 11-13ans (2)

Cette simultanéité suggère que des primo infections virales pourraient être les agents environnementaux qui déclenchent la maladie lorsqu'un fond génétique spécifique est présent.

Nephrovir, une étude épidémiologique prospective dans la région parisienne portant sur 164 patients et 233 témoins retrouve une prévalence significativement plus importante de l'EBV, du CMV et de l'HHV7 chez les enfants porteurs de SNI (12). En effet, l'ADN de l'EBV était retrouvé chez 50,8% des patients contre 29,1% des témoins ($p=0,02$) avec des IgM anti-VCA, témoins d'une infection récente ou d'une réactivation, positifs chez 16,9% des patients contre 7,1% des témoins ($p=0,02$) alors qu'il n'y avait pas de différence significative pour les IgG. Les IgM anti-CMV étaient présents chez 11,3% des patients contre 3,6% des témoins ($p=0,01$) alors qu'il n'y avait pas de différence significative pour les IgG non plus.

Même si le syndrome néphrotique idiopathique est, par définition, sans cause retrouvée, on retrouve souvent dans les jours précédents la poussée initiale ou les rechutes, un épisode infectieux aigu ou allergique.

L'association entre le SNI et le terrain atopique est décrite dans de nombreuses études (13). Le SNI est parfois précipité par une réaction allergique et a été associé à la fois aux pneumallergènes et aux allergènes alimentaires. Une étude chinoise (14) portant sur 1340 enfants chez qui un diagnostic de SNI venait d'être posé et 5360 témoins, pour lesquels les incidences des conjonctivites allergiques, des rhinites allergiques, de la dermatite atopique et de l'asthme ont été calculées montre que l'incidence des 4 maladies était plus importante dans le groupe avec SNI et décroît avec l'âge dans les deux cohortes. Le lien entre les deux est cependant difficile à établir, il semblerait que ce soit le système immunitaire sous jacent qui prédispose aux deux maladies plutôt qu'un lien pathogénique direct entre les deux (13).

Les données épidémiologiques apportent donc des informations qui permettent de suggérer que le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant est un modèle de maladie de l'interaction gène-environnement (2).

2. Physiopathologie

Le syndrome néphrotique idiopathique fait partie de l'entité des maladies glomérulaires correspondant à un dysfonctionnement de la barrière de filtration glomérulaire.

2.1 Rappels anatomiques :

Le corpuscule de Malpighi comporte le glomérule (vasculaire) et les deux feuillets (pariétal et viscéral) de la capsule de Bowman limitant autour du glomérule la chambre de filtration contenant l'urine primitive qui résulte d'une ultrafiltration et qui s'écoule par le pôle urinaire vers le tube contourné proximal (15).

La chambre de filtration est limitée par la capsule de Bowman. Ses deux feuillets, pariétal et viscéral, se réfléchissent l'un dans l'autre au niveau du pôle vasculaire du glomérule.

- Le feuillet pariétal, fait d'un épithélium pavimenteux simple reposant sur une membrane basale située vers l'extérieur, se continue avec l'épithélium du début du tube contourné proximal.
- Le feuillet viscéral est fait d'une couche discontinue de cellules appelées podocytes qui émettent de nombreux prolongements cytoplasmiques d'où se détache une multitude de fines digitations (« pieds des podocytes » ou pédicelles). Celles-ci s'appliquent, en s'intriquant les unes avec les autres, sur la face externe de la membrane basale des capillaires.

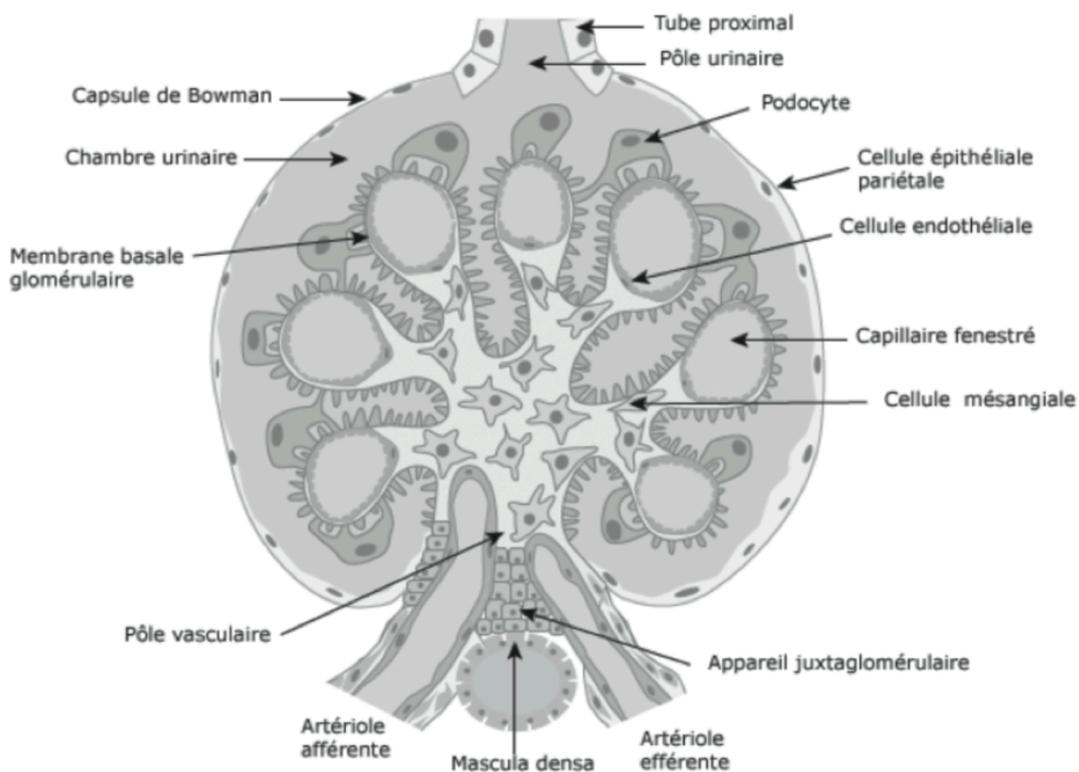


Figure 1: Schéma de la structure glomérulaire normale.
 Source : Collège des Enseignants de Médecine Interne (Thomas Hanslik, Adrien Flahault)

L'artériole glomérulaire afférente aborde le glomérule par son pôle vasculaire et se résout en 5 ou 6 artérioles qui donnent naissance à une vingtaine d'anses capillaires. Celles-ci sont finalement reprises par l'artériole glomérulaire efférente, de diamètre plus faible que l'artériole afférente, qui quitte le glomérule au niveau de son pôle vasculaire.

Ces anses capillaires sont constituées par trois types d'éléments :

- Les cellules endothéliales des capillaires percées de pores.
- La membrane basale, en continuité avec celle de l'endothélium des artérioles afférente et efférente du glomérule, épaisse, continue et avec la particularité de s'organiser entre les anses capillaires.
- Les cellules mésangiales, situées à l'intérieur entre les cellules endothéliales des capillaires de l'anse et qui ont des fonctions contractiles répondant à différents médiateurs ainsi qu'une fonction de phagocytose.

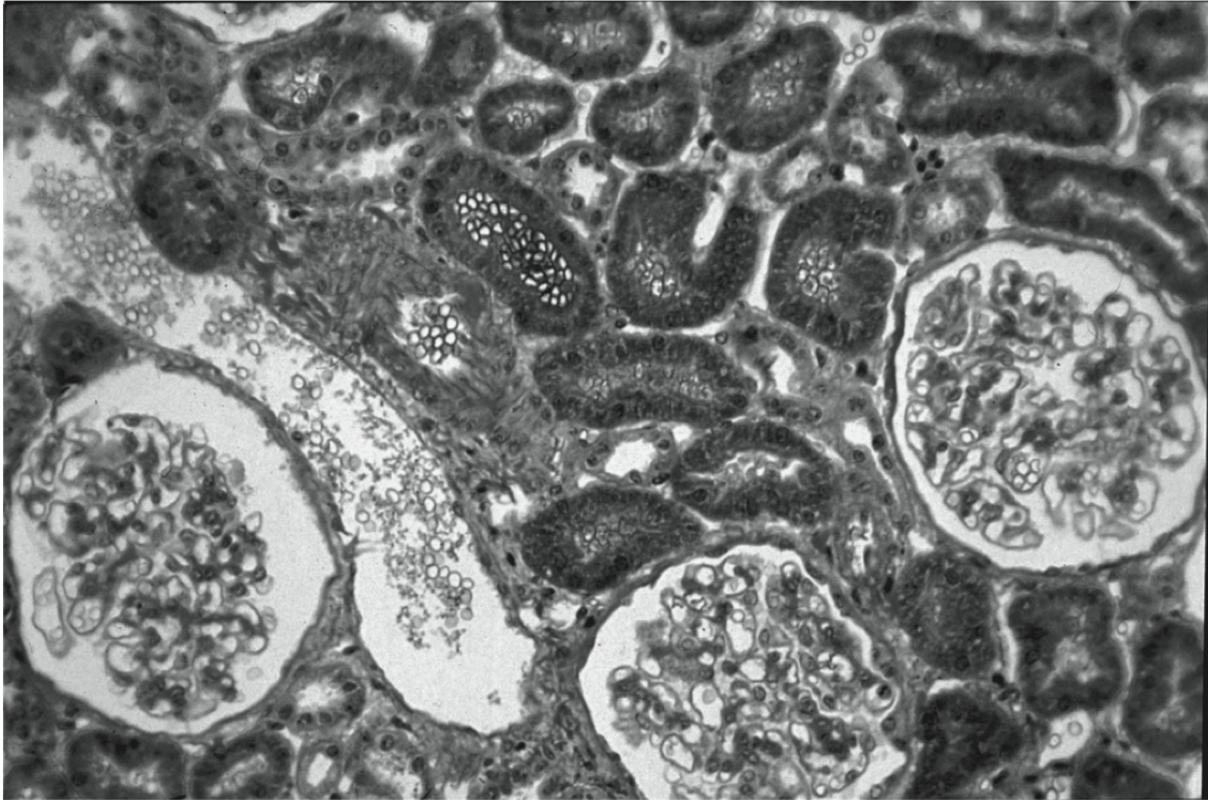


Figure 2: Glomérules normaux en microscopie optique

Source : Néphrologie et troubles hydro-électrolytiques. Néphropathies glomérulaires. Peraldi Marie-Noëlle

La membrane basale glomérulaire est épaisse (250 à 400u) et constituée d'une couche dense centrale (lamina densa) et de deux couches claires (les lamina rara). Elle provient de la fusion des membranes basales épithéliale et endothéliale.

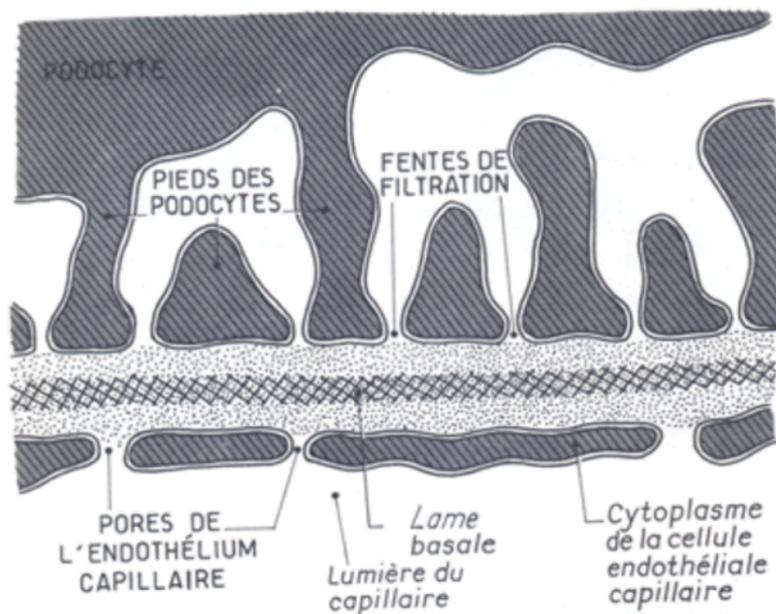


Figure 3: Schéma de l'aspect ultra structural à fort grossissement des relations entre endothélium capillaire, lame basale et pieds des podocytes dans un glomérule.

Source : Collège universitaire des enseignants de néphrologie

La barrière de filtration glomérulaire est donc constituée de (1):

- L'endothélium capillaire fenêtré (pores) chargé négativement à sa surface du fait de la présence d'une glycoprotéine de surface polyanionique régulant l'accès des molécules. Il n'y a par contre à ce niveau aucune restriction de taille.
- La membrane basale, assemblage de glycoprotéines qui, d'une part agit comme tamis moléculaire retenant les protéines de poids moléculaire supérieur à celui de l'albumine (68000 dalton), et d'autre part agit sélectivement selon les charges des protéines du fait de la présence de charges anioniques.
- Les cellules épithéliales viscérales appelées podocytes qui sont des cellules polarisées baignant dans le filtrat de l'espace de Bowman et qui sont ancrés à la membrane basale par des expansions membrano-cytoplasmiques appelées pédicelles (ou pieds des podocytes) à l'origine d'interdigitations extrêmement fines recouvertes de diagrammes de fente. Les podocytes jouent également leur rôle dans le maintien de l'architecture normale des flocculi.

Normalement la barrière de filtration glomérulaire est extrêmement efficace puisqu'elle empêche pratiquement tout le passage des protéines de poids moléculaire supérieur à 60 Kilo Dalton (KD). Ainsi pour l'albumine, une protéine chargée négativement d'environ 60 KD, la concentration d'albumine dans l'urine primitive est inférieure à 5 mg/L contre 40 g/L dans le plasma. Malgré cette concentration extrêmement faible dans l'urine primitive et compte tenu d'une ultrafiltration importante de 180 litres par jour, la quantité d'albumine passant le filtre glomérulaire est d'environ 1 g par jour. Cette albumine présente dans l'urine primitive n'apparaît cependant pas dans l'urine définitive en raison d'une réabsorption tubulaire très intense à plus de 99 % au niveau du tube contourné proximal. Cette réabsorption fait appel à différents processus d'absorption : endocytose, puis catabolisme intracellulaire mais tous ces processus sont saturables.

2.2 La barrière de filtration glomérulaire dans le syndrome néphrotique idiopathique :

Le syndrome néphrotique idiopathique est secondaire à l'augmentation de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire aux protéines plasmatiques qui s'explique par plusieurs facteurs.

Le facteur essentiel est la perte des charges anioniques de la membrane basale glomérulaire par perturbation de l'organisation des protéoglycans à héparane sulfate par des anticorps spécifiques. La désorganisation spécifique des diagrammes de fente par les anticorps dirigés contre le domaine cellulaire de la néphrine joue également son rôle (16).

On retrouve aussi un effacement des pédicelles avec désorganisation du cytosquelette, constamment observé en microscopie électronique dans les syndromes néphrotiques qui suggère le rôle crucial du podocyte dans le développement du syndrome néphrotique, soit comme la cible d'un facteur circulant de perméabilité glomérulaire, soit comme siège d'altérations de composants structuraux du podocyte (1).

De nombreux progrès ont été accomplis dans la compréhension de l'architecture moléculaire du podocyte grâce à l'identification de plusieurs gènes dont les mutations sont associées à la survenue d'un syndrome néphrotique cortico-résistant.

Tableau I: Syndromes d'origine génétique (1)

Nom du gène	Syndrome associé	Chromosomique localisation	Type de transmission	Caractéristiques cliniques	Relation structure/fonction
Néphrine (NPHS1)	Syndrome néphrotique congénital de type finlandais	19q13	Autosomique récessif	Protéinurie massive débutant avant la naissance (hydramnios)	Protéine d'adhésion transmembranaire localisée dans le diaphragme de fente
Podocine (NPHS2)	Syndrome néphrotique corticorésistant	1q25-q31	Autosomique récessif	Protéinurie survenant entre 3 mois et 5 ans, parfois chez l'adulte avec progression vers l'insuffisance rénale	Protéine structurale impliquée dans la voie de signalisation de la néphrine
Alpha-actinine4 (FSGS1)	Hyalinose segmentaire et focale héréditaire	19q13	Autosomique dominant	Âge d'apparition et sévérité variable Progression vers l'insuffisance rénale	Protéine du cytosquelette
Canal calcique <i>Trpc6</i> (<i>transient receptor potential cation channel</i> -FSGS2)	Hyalinose segmentaire et focale héréditaire	11q21-22	Autosomique dominant	Protéinurie sévère apparaissant à l'âge adulte avec progression vers l'insuffisance rénale dans 60 % des cas	Canal calcique qui interagit avec la plateforme de signalisation diaphragme de fente
Protéine associée à CD2 (FSGS3)	Hyalinose segmentaire et focale	6p12	Autosomique récessif	Hyalinose segmentaire et focale	Protéine interagissant avec le domaine cytoplasmique de la néphrine
Phospholipase C epsilon 1 (PLce1-NPHS3)	Hyalinose segmentaire et focale	10q23-q24	Autosomique récessif	Hyalinose segmentaire et focale d'apparition précoce avec rapide progression vers l'insuffisance rénale	Phospholipase catalysant l'hydrolyse des polyphosphoinositides Rôle important dans la signalisation proximale

Les travaux qui ont découlés de l'étude de ces gènes ont permis de concevoir une approche fonctionnelle du podocyte qui met en évidence le rôle central du cytosquelette podocytaire qui interagit d'une part, avec le diaphragme de fente et, d'autre part, avec le domaine basal qui permet l'ancrage de la cellule à la membrane basale glomérulaire. Tout processus qui interfère avec cette interconnexion dynamique est susceptible d'altérer le fonctionnement de la barrière de filtration et d'induire une protéinurie (1).

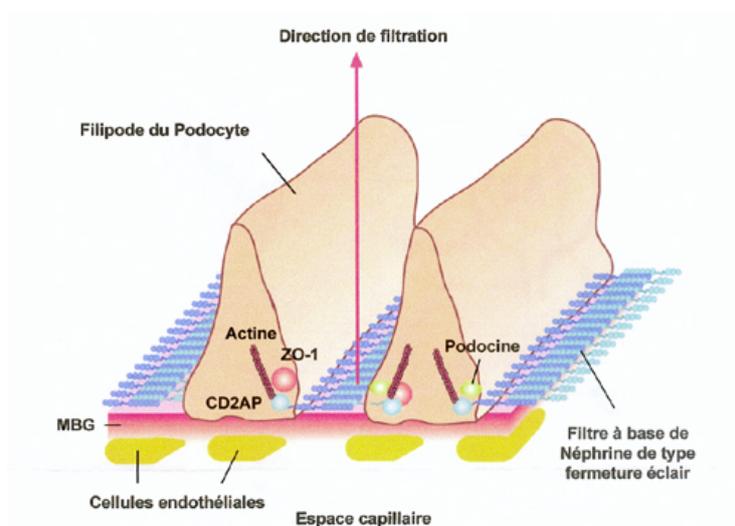


Figure 4: Modèle de la structure moléculaire de la barrière de filtration glomérulaire selon le Professeur Karl Tryggvason

Outre ces formes génétiques, il s'agit d'une maladie du système immunitaire dont le rein est la cible unique et dont l'originalité est l'absence de réaction inflammatoire (16).

Quelques arguments cliniques et expérimentaux (17) permettent de supposer la présence d'un facteur de perméabilité circulant :

- La transplantation de reins de donneurs atteints de SNI, chez les receveurs indemnes de cette maladie entraîne la disparition du syndrome néphrotique en moins d'une semaine.
- La récurrence du syndrome néphrotique après transplantation rénale.
- Les échanges plasmatiques réalisés de façon exceptionnelle chez les patients en poussée résistants au traitement peuvent conduire à des rémissions ponctuelles, suggérant que le facteur pathologique est présent dans le sang périphérique.
- Les surnageants de lymphocytes T périphériques isolés chez des patients atteints de SNI et activés in vitro ainsi que le plasma prélevé au cours des rechutes ou lors des récurrences après transplantation rénale sont capable d'induire une protéinurie chez le rat.
- La transmission materno-foetale transitoire du syndrome néphrotique.

Les études physiopathologiques des formes cortico-sensibles ont été quasi exclusivement centrées sur les perturbations immunologiques. Les principales hypothèses pathogéniques actuelles sont (1):

- La perturbation des fonctions lymphocytaires avec une inhibition de l'hypersensibilité retardée, une hyporéactivité cellulaire aux mitogènes et une polarisation T helper contrariée en lien avec des anomalies de distribution des cytokines et des voies de signalisation.

- Les anomalies du phénotype
 - Déséquilibre de la répartition T CD4+/TCD8+ au profit des lymphocytes T CD8+
 - Augmentation des LT CD4+ exprimant le marqueur CD25
 - Augmentation des LT CD4+ et CD8+ mémoires exprimant le marqueur CD45RO

- La perturbation des fonctions lymphocytaires B
 - Expansion de la population lymphocytaire B au cours des poussées
 - Diminution des taux d'immunoglobulines qui ne peut être expliquée par la seule fuite urinaire car elle n'affecte que certaines fractions d'IgG, ce qui suggère des anomalies de la coopération T/B au cours du SNI.

Ces observations peuvent contribuer à la compréhension de l'effet bénéfique potentiel du traitement par des anticorps anti-CD20 pour certaines formes de SNI.

3. Signes cliniques et biologiques

3.1. Aspects cliniques :

La circonstance de découverte du syndrome néphrotique idiopathique la plus fréquente est la constitution brutale d'un syndrome œdémateux (18). Il s'agit classiquement d'œdèmes périphériques palpébraux ou déclives (blancs, mous, indolores, gardant les marques de pression) mais il peut également y avoir des épanchements des séreuses (ascite, hydrocèle, épanchement pleural ou péricardique) voire un tableau d'anasarque.

On peut également observer des douleurs abdominales en cas de poussée importante avec constitution rapide d'une ascite (19) qui ne doivent pas être négligées et doivent faire éliminer une complication infectieuse à type de péritonite, pancréatite ou un accident thrombotique.

Il peut y avoir une hypertension artérielle de façon transitoire en raison d'une stimulation du système rénine-angiotensine ou d'une rétention hydro-sodée.

Il n'est pas rare que le syndrome néphrotique idiopathique soit découvert lors d'un examen d'urines systématique mettant en évidence une protéinurie. Enfin, le syndrome néphrotique idiopathique peut être révélé par une complication, en particulier infectieuse ou thromboembolique.

La constitution des œdèmes a été pendant longtemps exclusivement rapportée à la rétention hydro sodée résultant de la baisse de la pression oncotique entraînant une fuite dans le secteur extravasculaire avec expansion de l'espace interstitiel, hypovolémie, hyperaldostéronisme et abaissement de l'excrétion urinaire de sodium (16). En effet, l'enfant prend du poids du fait de la rétention de sel et d'eau, mais il est paradoxalement en déplétion volémique intravasculaire, parfois sévère allant jusqu'au choc hypovolémique en cas de chute brutale de l'albuminémie. Ce tableau se manifeste alors par des douleurs abdominales, des extrémités froides et une hypotension (18).

Devant certains faits cliniques non expliqués par cette théorie, certains auteurs avaient proposés un schéma physiopathologique opposé avec un dysfonctionnement tubulaire primitif avec réabsorption excessive de sodium puis d'une expansion volémique qui alimente le transfert de liquide vers le secteur interstitiel et la formation d'œdèmes (16).

Les faits cliniques et expérimentaux montrent cependant que ni la constitution ou la résolution des œdèmes ni la rétention rénale de sodium ne sont déterminés par la volémie mais plutôt que la variabilité du statut volémique est une résultante aléatoire de l'équilibre entre la fuite interstitielle de fluide et le gain de fluide lié à la réabsorption rénale excessive de sodium (16).

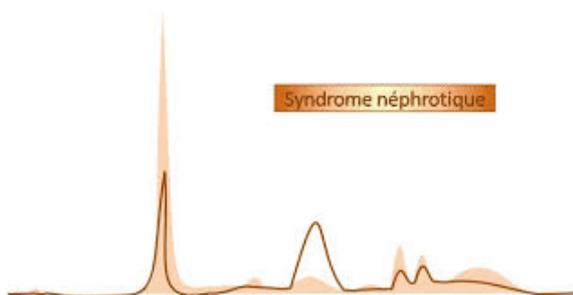
Les mécanismes de constitution de ces œdèmes sont complexes et font intervenir plusieurs éléments (20):

- Diminution de la pression oncotique avec déséquilibre de la loi de Starling
- Trouble primaire de l'étanchéité endothéliale avec augmentation de la conductivité hydraulique par dysfonction des jonctions intercellulaires
- Perturbation du coefficient de saturation des macromolécules
- Excès de réabsorption active de sodium dans la partie corticale du tube collecteur
- Défaillance de la sécrétion de sodium dans la partie médullaire interne

3.2 Eléments biologiques :

Le syndrome néphrotique idiopathique est défini par un ensemble de signes biologiques secondaires à une protéinurie suffisamment abondante pour entraîner des perturbations plasmatiques (21). Il associe une protéinurie supérieure à 50mg/kg/j et une albuminémie inférieure à 30g/L (et une protidémie <50g/L). Pour les enfants pour lesquels il est difficile d'obtenir un recueil des urines des 24h, on peut utiliser le rapport protéinurie sur créatininurie qui est supérieur à 200mg/mmol dans le SNI (19).

Les perturbations plasmatiques sont secondaires à la fuite urinaire d'albumine. L'albuminurie s'accompagne d'une hypoalbuminémie lorsque la synthèse hépatique n'est plus suffisante pour compenser la fuite urinaire. L'hypoalbuminémie s'accompagne d'une hypoprotidémie (21).



Le profil électrophorétique retrouve l'hypoalbuminémie et une diminution de l'ensemble des globulines sauf les α -2 macroglobulines et les β lipoprotéines responsable d'un pic en α -2

On retrouve également à un moindre degré, une augmentation des bêtaglobulines, tandis que le taux des gammaglobulines est variable en fonction de la cause du syndrome néphrotique. Au cours du syndrome néphrotique idiopathique, le taux des IgG est très diminué, celui des IgA discrètement diminué et celui des IgM augmenté (19). L'augmentation des α -2 globulines est secondaire à l'augmentation de leur synthèse hépatique. Cette augmentation explique au moins partiellement l'augmentation du taux des lipides plasmatiques, en particulier celle du cholestérol (21).

En effet, les concentrations plasmatiques de cholestérol et de phospholipides augmentent précocement au cours du SNI et s'aggravent avec sa sévérité (22). Classiquement, on retrouve :

- Une augmentation des lipoprotéines de faible densité (LDL)
- Une augmentation des lipoprotéines de très faible densité (VLDL)
- Une augmentation des lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL)
- Pas de modification ou diminution ou très faible augmentation des lipoprotéines de forte densité (HDL) mais anomalies qualitatives potentiellement athérogènes
- Une augmentation de la Lipoprotéine a (Lpa)
- Des modifications qualitatives du bilan lipidique avec modification du rapport LDL/HDL

Ces anomalies sont liées à plusieurs mécanismes (19,22):

- Augmentation de la synthèse hépatique de cholestérol, triglycérides et lipoprotéines
- Réduction du catabolisme des chylomicrons et des VLDL secondaire à une diminution de l'activité de la lipoprotéine-lipase
- Diminution des récepteurs des LDL
- Modification de la perm sélectivité de la membrane glomérulaire avec augmentation de la fuite urinaire des HDL

Une insuffisance rénale peut accompagner un syndrome néphrotique idiopathique. Elle est le plus souvent fonctionnelle à la phase initiale, secondaire surtout à l'hypovolémie. Dans ces cas, on peut être conduit à proposer une perfusion d'albumine, mais l'effet n'est que transitoire car l'albumine perfusée est rapidement éliminée dans les urines. Dans d'autres cas, l'insuffisance rénale est organique en raison de l'importance des lésions glomérulaires mais sans rapport direct avec le syndrome néphrotique (21).

Le syndrome néphrotique idiopathique est responsable d'un état d'hypercoagulabilité où interviennent plusieurs facteurs :

- La thrombocytose
- L'augmentation de la synthèse hépatique de certains facteurs de la coagulation (facteurs I, VII, VIII, X) et d'inhibiteurs de la fibrinolyse
- La diminution de certaines protéines plasmatiques du fait de leur fuite urinaire (facteurs IX, XI, XII, antithrombine III qui est le cofacteur de l'héparine)

Ces perturbations expliquent le risque important de complications thromboemboliques augmenté par l'immobilisation (le repos n'est pas indiqué chez l'enfant néphrotique, bien au contraire) et l'utilisation de diurétiques qui aggravent l'hypovolémie (21).

Le SNI s'accompagne également de troubles hydro électrolytiques. La natrémie est souvent normale mais peut être modérément abaissée, artificiellement du fait de l'hyperlipémie. En cas de surcharge hydrique plus marquée que la surcharge sodée, l'hyponatrémie est franche et peut entraîner des céphalées et des convulsions du fait de l'œdème cérébral. Il faut alors restreindre les apports hydriques. Un collapsus par hypovolémie brutale peut alors survenir par déplétion hydro-sodée importante induite par les diurétiques, mais peut également s'observer lors d'une poussée de syndrome néphrotique. Cela peut être l'indication d'une perfusion d'albumine. Il existe dans ce cas des signes d'hémoconcentration avec une augmentation du taux d'hémoglobine et d'hématocrite.

La kaliémie peut être augmentée si une insuffisance rénale avec oligurie est présente à la phase initiale. La calcémie est également faussement abaissée du fait de l'hypoprotidémie mais la calcémie ionisée peut finir par diminuer également en cas de chronicisation du fait de la fuite urinaire de 25-OH-Vitamine D (19,21).

4. Formes histologiques

Dans le SNI, on distingue classiquement trois variantes histologiques (4):

- Les lésions glomérulaires minimales (LGM)
- La hyalinose segmentaire et focale (HSF)
- La prolifération mésangiale diffuse (PMD)

La place de la ponction biopsie rénale est cependant limitée dans le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant, elle n'est indiquée qu'en cas d'absence de réponse à la corticothérapie ou en cas de situation atypique d'emblée : âge inférieur à 2 ans ou supérieur à 10 ans, hématurie macroscopique, insuffisance rénale d'allure organique, suspicion de maladie dysimmunitaire avec signes extrarénaux.

4.1 Les lésions glomérulaires minimales :

Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales représente 75% des syndromes néphrotiques de l'enfant et 10 à 15% de ceux de l'adulte.

Il est caractérisé par (23):

- Des glomérules normaux ou très modérément altérés en microscopie optique
- Une absence de dépôts en immunofluorescence (ou parfois des dépôts aspécifiques d'IgM et de C3)
- Des lésions épithéliales diffuses avec effacement ou fusion des pédicelles en microscopie électronique

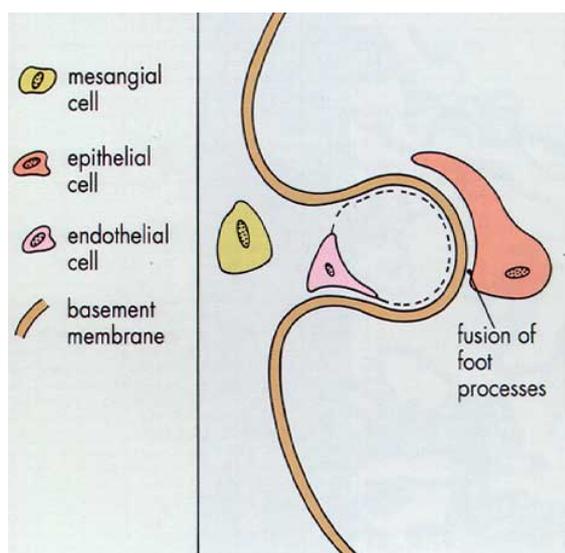


Figure 5 : Schéma représentant une lésion glomérulaire minimale
Source : Nephrohus, Thierry Hannedouche, 1999

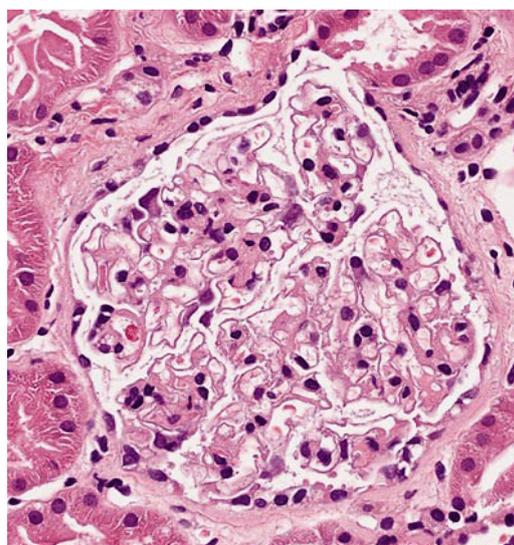


Figure 6 : Glomérule normal en microscopie optique
Source : Dominique Guerrot, 2012

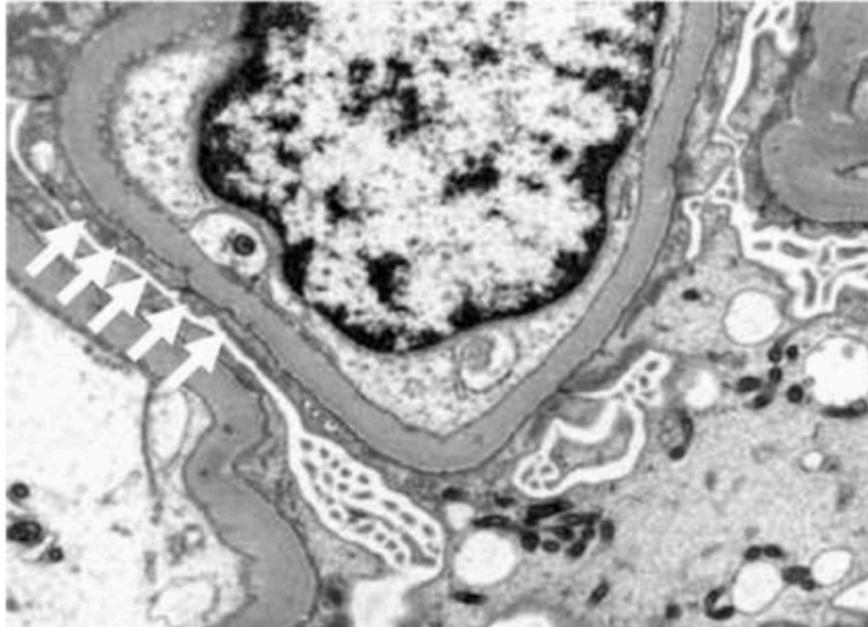
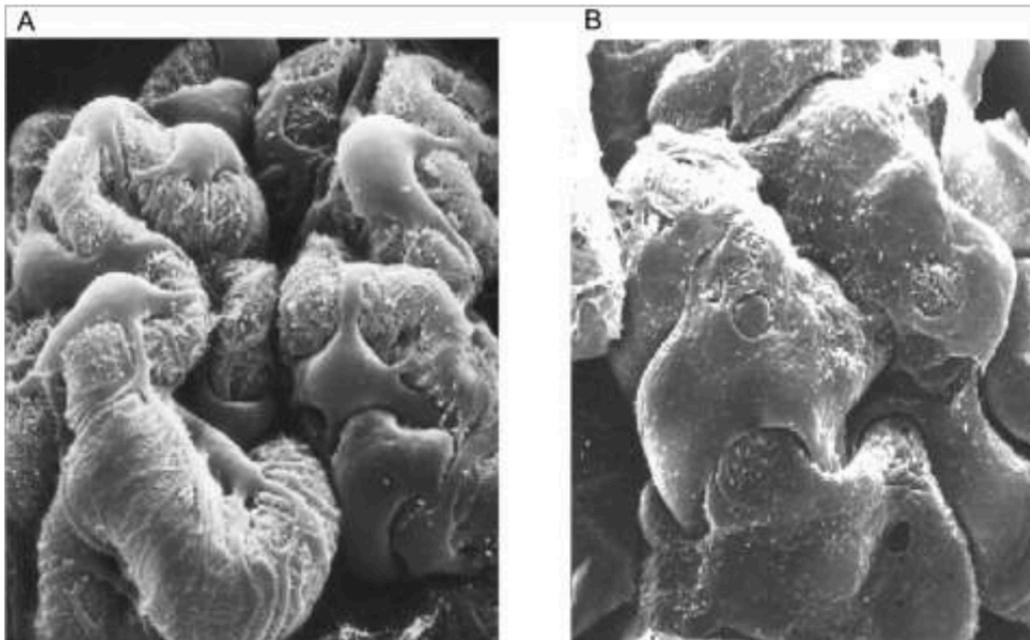


Figure 7: Représentation en microscopie électronique à transmission de la barrière de filtration glomérulaire d'un patient présentant un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales. Les flèches indiquent l'effacement des pédicelles. (Mathieson 2004)



(23)

Figure 8: Représentation en microscopie électronique à balayage des fentes de filtration glomérulaire d'un sujet sain (A) et d'un patient présentant un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (B)

4.2 La hyalinose segmentaire et focale :

Elle représente 10 à 15 % des syndromes néphrotiques de l'enfant et 15 à 20 % des syndromes néphrotiques de l'adulte. Sa prévalence semble avoir augmenté au cours des années probablement en partie du fait de l'identification de nouveaux variants histologiques (24,25). Sa prévalence est deux à quatre fois supérieure dans les populations noires et hispaniques par rapport aux populations caucasiennes (26).

- En microscopie optique, il existe des dépôts hyalins et des lésions de sclérose focale (dans certains glomérules) et segmentaire (seulement une partie du glomérule est touchée) prédominant au début sur les glomérules du cortex profond. Ces lésions correspondent à un épaissement de la matrice extracellulaire du mésangium et une adhésion du peloton vasculaire à la capsule de Bowman (synéchies floculo-capsulaires).
- En microscopie électronique, une ou deux anses capillaires glomérulaires sont affaissées et contiennent des cellules chargées de graisse (lipophages) et/ou des dépôts de lipoprotéines. En regard de ces anses capillaires collabées, les podocytes sont vacuolisés (27). Ils perdent alors leur caractère adhésif et se détachent de la membrane basale glomérulaire. Les podocytes lésés ne sont pas remplacés (28) et laissent place à des aires de membrane basale glomérulaire dénudées. Celles-ci vont alors s'attacher aux cellules épithéliales pariétales de la capsule de Bowman ce qui conduit à l'adhésion du peloton capillaire à la capsule de Bowman. Selon certains auteurs, ces zones de synéchies permettraient la fuite des protéines plasmatiques vers l'espace péri-tubulaire où elles stimuleraient les fibroblastes pour donner lieu à une fibrose péri-glomérulaire et tubulo-interstitielle.
- En immunofluorescence, on note la présence de quelques dépôts d'IgM et de C3 dans les lésions segmentaires.

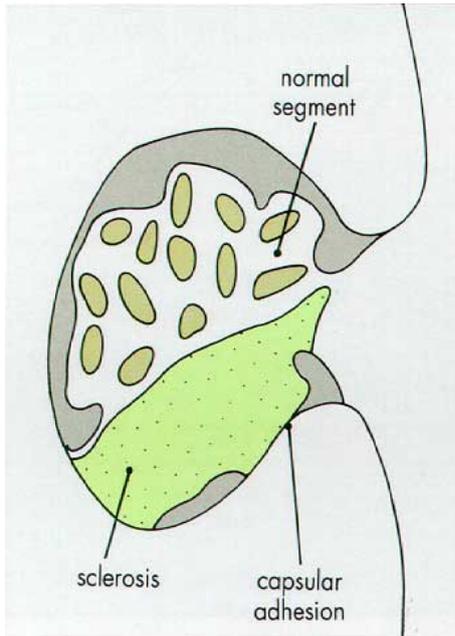


Figure 9: Schéma représentant la hyalinose segmentaire et focale
 Source : Nephrohus, Thierry Hannedouche, 1999

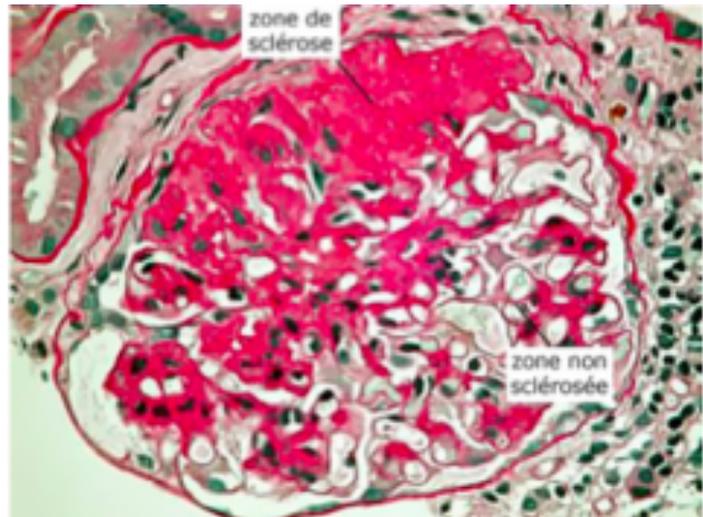


Figure 10: Hyalinose segmentaire et focale en microscopie optique
 Source : Nephrohus, Thierry Hannedouche, 1999

Selon certains auteurs, les LGM et l'HFS sont deux entités distinctes (23) alors que pour d'autres, l'HFS serait l'évolution des LGM (29).

4.3 La prolifération mésangiale diffuse :

Elle représente environ 7,5% des syndromes néphrotiques de l'enfant (30) et est caractérisée par la prolifération des cellules mésangiales avec plus de trois noyaux par axe mésangial sur une coupe de 3µm d'épaisseur (31)

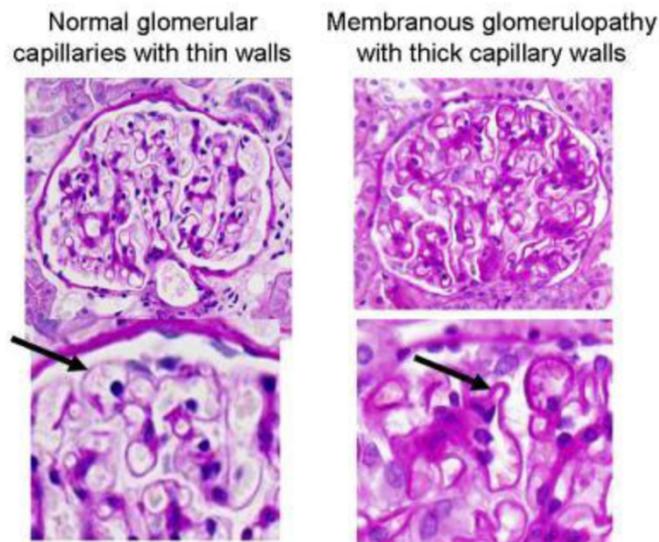


Figure 11 : Prolifération mésangiale diffuse en microscopie optique
 Source : UNC Kidney Center

5. Complications

La protéinurie massive qui caractérise le syndrome néphrotique idiopathique est à l'origine de nombreuses complications dont la physiopathologie est complexe (22).

5.1 L'insuffisance rénale aigue :

La fonction rénale est habituellement normale, mais une réduction de la filtration glomérulaire peut être observée en raison d'une hypovolémie, d'un accident septique ou thromboembolique. Dans certains cas, en fonction du degré de fusion des pédicelles des podocytes, le débit de filtration glomérulaire peut être diminué de façon transitoire.

Enfin, on peut retrouver une insuffisance rénale en cas de thrombose bilatérale des veines rénales (32).

Selon une étude rétrospective, publiée en 2013 aux USA sur une large cohorte, 8,5% des enfants hospitalisés pour SNI présentaient une insuffisance rénale aigue en 2009 (33). Certains enfants peuvent avoir besoin de dialyse de façon temporaire. Dans ces cas, les biopsies retrouvent le plus souvent des lésions de nécrose tubulaire aigue (34).

5.2 Les infections bactériennes :

Les infections bactériennes sont fréquentes chez les patients ayant un syndrome néphrotique (32). Dix-sept pourcents des patients hospitalisés pour SNI présentaient une complication infectieuse avec un taux stable entre 2000 et 2009 (33). Elles comprennent, la péritonite primaire (sans lésion digestive), le plus souvent à streptococcus pneumoniae mais d'autres micro-organismes peuvent être en cause (Escherichia coli (E. coli), streptocoque de groupe B, Haemophilus influenzae ou d'autres germes Gram négatif). En dehors de la péritonite, les patients peuvent développer une pyélonéphrite (surtout à E-coli), une ostéomyélite, une méningite (streptococcus pneumoniae), une pneumonie ou une cellulite (Staphylococcus aureus, Klebsielle pneumoniae, E-coli et même Mycoplasma pneumoniae). Les cellulites sont souvent favorisées par le maintien de perfusions veineuses (32,35).

La péritonite était la complication infectieuse la plus fréquente. Elle semble maintenant dépassée par les pneumopathies (33) mais ceci varie selon les études (36). Une récente étude réalisée à Taiwan montre un taux très élevé d'infections pulmonaires (37)

Plusieurs facteurs expliquent la susceptibilité aux infections bactériennes (32) :

- La diminution du taux des IgG
- La fuite urinaire du facteur B (cofacteur du C3b de la voie alterne du complément qui joue un rôle important dans l'opsonisation des bactéries comme le pneumocoque)
- Les altérations des fonctions des lymphocytes T.

Les infections virales sont souvent un facteur déclenchant d'une rechute de syndrome néphrotique cortico-sensible (32).

La varicelle et la rougeole peuvent être particulièrement sévères lorsque l'enfant traité pour son SNI reçoit une corticothérapie ou un immunosuppresseur, et même parfois mortelles. Les signes en sont parfois inhabituels (avant les lésions cutané-muqueuses) avec détresse respiratoire (pneumonie), convulsions (encéphalite), coma, nécrose rétinienne aiguë, iléus réactionnel, hépatite fulminante, pancréatite ou forme cutanée atypique (35).

5.3 Les complications thromboemboliques :

L'incidence des accidents thromboemboliques chez les enfants avec un SNI est élevée. Ceux-ci compliquent 1,8 à 5% des syndromes néphrotiques selon les séries (33). On retrouve notamment des thromboses de la veine rénale qui prédominent dans leur forme asymptomatique (dont le diagnostic est fortuit sur une échographie-doppler ou une autre imagerie) plutôt que dans leur forme symptomatique (qui se diagnostique sur une douleur lombaire ou une hématurie macroscopique, une aggravation rapide de la fonction rénale ou du débit de protéinurie). L'échographie Doppler montre une augmentation de la taille d'un ou des deux reins et l'absence de flux sanguin dans la veine rénale (22). En cas de thrombose de la veine rénale, le risque d'embolie pulmonaire est important (38). Les embolies pulmonaires sont sous diagnostiquées comme le montre une étude pour laquelle une scintigraphie pulmonaire a été effectuée à titre systématique chez des enfants présentant une néphrose cortico-dépendante : 28 % d'entre eux présentaient des images compatibles avec une thrombose récente et 39%, des séquelles de

thrombose ancienne (39). Il faut suspecter une embolie pulmonaire en cas de signes respiratoires ou d'anomalies cardiaques, de douleurs abdominales inexplicées. Le diagnostic peut être confirmé par une scintigraphie pulmonaire ou une angiographie s'il existe un épanchement pleural rendant la scintigraphie non interprétable (32).

La survenue de troubles neurologiques doit faire suspecter une thrombose cérébrale ou du sinus longitudinal supérieur (40).

Les thromboses des veines périphériques sont fréquentes avec une incidence estimée à 12%. Des thromboses veineuses de siège inhabituel et artérielles ont été décrites (41,42).

5.4 Les complications cardio-vasculaires :

Les enfants présentant un syndrome néphrotique idiopathique ont un risque cardio-vasculaire plus élevé comme le montre une étude qui a évalué la présence des maladies cardio-vasculaires infra-cliniques et leurs facteurs de risque chez 37 enfants atteints de syndrome néphrotique (43). Ceci s'explique par les nombreux facteurs de risque cardio-vasculaires chez ces enfants à savoir l'hypercoagulabilité, l'hyperlipidémie, l'anémie, l'hypertension artérielle, le stress et le traitement prolongé par corticoïdes.

5.5 Malnutrition, troubles de la croissance et autres carences :

La fuite urinaire des protéines peut être responsable à long terme d'un état de malnutrition avec fonte musculaire et d'un trouble de la croissance staturale (32). Un retard de croissance staturale est souvent observé chez les enfants présentant un syndrome néphrotique prolongé. Ce trouble de croissance est en partie secondaire à la fuite urinaire de certaines hormones.

En effet, de nombreuses protéines de liaison sont éliminées dans l'urine au cours du SNI ce qui entraîne une diminution plasmatique de nombreux ions, vitamines, hormones et médicaments (22).

La fuite de thyroxine binding globulin est responsable d'une hypothyroïdie que l'on peut corriger par un traitement substitutif (44). La fuite de protéines porteuses explique également les taux bas d'insuline growth factor 1 et 2 (IGF1 et IGF2).

La perte de cholécalférol binding protein peut conduire à un déficit en vitamine D avec hyperparathyroïdie secondaire voire une ostéoporose.

L'augmentation de l'excrétion de la transferrine peut entraîner une anémie microcytaire hypochrome résistante au fer.

On retrouve également une fuite urinaire des protéines de liaisons de certains métaux entraînant des déficits notamment en cuivre et en zinc.

De nombreux médicaments sont liés à l'albumine. L'hypoalbuminémie diminue le nombre de sites de liaisons disponibles et augmente la fraction de médicament libre actif circulant ce qui peut devenir toxique (22).

5.6 Les effets adverses de la corticothérapie :

Le traitement du syndrome néphrotique idiopathique va nécessiter une corticothérapie prolongée qui oblige à utiliser des mesures hygiéno-diététiques et des traitements adjuvants pour limiter les complications suivantes (45):

- Prise de poids
- Hypertriglycéridémie avec répartition androïde du tissu adipeux
- Intolérance glucidique
- Hypercatabolisme protéidique responsable de l'ostéopénie et des vergetures
- Ostéopénie et ostéoporose (46)
- Arrêt de la croissance staturale avec un arrêt de maturation de l'âge osseux ce qui peut permettre dans certains cas un rattrapage de la croissance après l'arrêt de la corticothérapie (47)
- La susceptibilité aux infections
- Excitation psychique : insomnie, agitation
- Cataracte ou glaucome

La survenue de ces complications devra faire discuter l'introduction de traitements de deuxième ligne pour pouvoir diminuer voire arrêter la corticothérapie.

6. Le traitement du syndrome néphrotique idiopathique

Les recommandations actuelles concernant le traitement du syndrome néphrotique idiopathique chez l'enfant sont celles de la société française de néphrologie pédiatrique, reprises récemment par le protocole national de soin du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant de la Haute Autorité de Santé (48).

6.1 Traitement symptomatique :

6.1.1 Les mesures hygiéno-diététiques :

- Régime restreint en sel à maintenir jusqu'à la rémission et à reprendre à chaque poussée avec hypo albuminémie <30g/L
 - o Apport sodé <35mg/kg/j ou 1mmol/kg/j sans dépasser 30 à 40mmol/j
 - o doit être progressivement levé à la baisse de la corticothérapie
- Restriction hydrique seulement si natrémie <130mmol/L
- Apport protidique entre 1 à 2g/kg/j soit normale pour l'âge (49)
- Apport en calcium et vitamine D suffisant
- Régime pauvre en sucres et pauvre en graisses (la corticothérapie induit une perte de la satiété pouvant aboutir à une prise de poids rapide et peu harmonieuse) :
 - o Suppression des sucres rapides
 - o Eviter les aliments riches en graisse

6.1.2 Les perfusions d'albumine :

Les indications sont exceptionnelles :

- Hypovolémie symptomatique
- Présence d'œdèmes ou épanchement avec retentissement sur les fonctions vitales

L'albumine est un substitut du plasma, il y a donc un risque de réaction allergique et d'hypertension artérielle qui nécessite une administration et une surveillance particulière. En

cas d'hypovolémie avec choc hypovolémique, un remplissage à l'albumine à 4% (1g/kg) peut être indiqué. Dans les autres cas, la perfusion doit être lente sur 3-4h à la dose de 1g/kg d'albumine à 20%, sous contrôle de la pression artérielle. En cas d'inflation menaçante (mais pas en cas d'hypovolémie), la perfusion d'albumine peut être suivie de l'administration de diurétiques au milieu et/ou à la fin de la perfusion d'albumine (50).

6.1.3 Les diurétiques :

Ils doivent être utilisés avec prudence en cas d'œdèmes ou d'épanchements très importants ayant un retentissement clinique. Le risque est qu'en aggravant l'hypovolémie, ils peuvent exposer aux complications thromboemboliques. Les diurétiques utilisés sont le furosémide à 1 à 2mg/kg, l'amiloride à 0,5 à 0,7 mg/kg et l'aldactone à 5mg/kg. Il faut surveiller la kaliémie et l'apparition de signes cliniques et biologiques d'hypovolémie. L'utilisation de l'amiloride et de l'aldactone est contre-indiquée en cas d'altération de la fonction rénale. Il est recommandé d'hospitaliser l'enfant et de corriger une éventuelle hypovolémie par perfusion d'albumine avant d'utiliser les diurétiques.

6.1.4 Prévention et traitement des thromboses :

6.1.4.1 Mesures générales :

- Favoriser la mobilisation quotidienne et éviter le repos au lit
- Corriger une hypovolémie
- Proscrire les ponctions artérielles ou de veines profondes
- Eviter de laisser en place des perfusions veineuses même périphériques y compris les cathéters obturés et éviter les perfusions inutiles
- Proscrire les cathéters centraux
- Eviter l'usage de diurétiques
- Prescrire les bas de contention chez les patients pubères

6.1.4.2 Traitements antiagrégant et anticoagulants :

Il n'existe aucun consensus à ce jour.

Pour certains, seuls les syndromes néphrotiques majeurs avec anasarque justifient un traitement préventif anticoagulant. Pour les formes modérées, il peut être proposé un traitement antiagrégant par aspirine voire même une abstention thérapeutique sous surveillance clinique attentive.

Pour d'autres auteurs, la présence d'une au moins des anomalies suivantes représente un facteur de risque de complications thrombotiques justifiant un traitement anticoagulant :

- Albuminémie < 20 g/L
- Fibrinogène > 6 g/L
- Antithrombine III < 70 %
- D-dimères > 1000 ng/mL

En cas de décision de traitement, à titre indicatif :

- Antiagrégant (acétylsalicylate de lysine) : 3 à 5 mg/kg/j
- Anticoagulant :
 - Dans une forme classique de SNI de l'enfant (rémission attendue en 8 à 15 j) le traitement par anti-vitamine K (AVK) n'est pas indiqué du fait de l'impossibilité de l'équilibrer en moins de 15 jours. Une HBPM (héparine de bas poids moléculaire) avec monitoring de l'anti-Xa peut être justifiée (objectif d'anticoagulation préventive forte (anti Xa : 0.3-0.5))
 - Secondairement, en l'absence de rémission, un relais progressif par AVK peut être institué jusqu'à obtention de l'INR souhaité (2 et 3) à poursuivre jusqu'à obtention d'une albuminémie supérieure à 20 g/l. Une surveillance INR accrue est nécessaire en début de traitement. Ultérieurement, si le traitement est poursuivi (forme cortico-résistantes) la surveillance peut être réalisée à domicile à l'aide d'un dispositif d'auto-mesure (Coagu-check®).
 - Arrêt : Le traitement sera arrêté après rémission

6.1.5 Les antihypertenseurs :

En cas d'HTA (rare dans les formes cortico-sensibles), toutes les classes d'antihypertenseurs sont utilisables sauf contre-indication. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) sont utilisés pour diminuer le débit de la protéinurie en cas d'échec des traitements spécifiques. Ils ne sont donc pas prescrits pour cette indication dans les formes cortico-sensibles.

6.1.6 Les hypolipidémiants :

Il n'y a pas d'indication à la phase initiale du traitement et dans les formes cortico-sensibles. Dans le cadre d'un syndrome néphrotique réfractaire, il n'existe pas d'étude contrôlée démontrant la tolérance et les effets bénéfiques d'un traitement hypolipédiant par statines. Les données disponibles chez l'adulte suggèrent néanmoins qu'il peut être envisagé chez l'enfant présentant une hyperlipidémie (hors AMM). Un bilan hépatique et un dosage des enzymes musculaires (CPK) seront réalisés lors de la mise en route du traitement et au cours du suivi. Dans tous les cas, la prévention des facteurs de risque cardiovasculaires généraux devra être réalisée chez les enfants et adolescents avec syndrome néphrotique réfractaire.

6.1.7 Infections et vaccinations :

6.1.7.1 Les infections bactériennes :

Lors des poussées, les complications bactériennes fréquentes du syndrome néphrotique idiopathique sont les péritonites, les ostéomyélites et les méningites (à pneumocoque et à germes encapsulés). Il n'y a pas d'indication à une antibiothérapie systématique en cas de poussée. La prescription d'une antibiothérapie doit se faire uniquement en cas d'infection déclarée.

En cas de rechute du syndrome néphrotique contemporaine d'une infection, il est recommandé de traiter celle-ci et d'attendre quelques jours avant de reprendre un traitement par corticoïdes à forte dose. La guérison de l'infection suffit parfois à entraîner une rémission.

6.1.7.2 Les infections virales :

La Varicelle

Prévention vaccinale : En l'absence d'antécédent de varicelle maladie, il est nécessaire de contrôler le taux des anticorps anti-varicelle. Si le taux n'est pas protecteur, il faut envisager la vaccination lorsque la corticothérapie est administrée sur un mode discontinu, un jour sur deux, chez un enfant en rémission. La vaccination n'est pas recommandée sous corticoïde à forte dose ou autres immunosuppresseurs.

Alternative : la vaccination de l'entourage proche peut être proposée en l'absence de varicelle maladie.

Contage : Au vu de la littérature, il est recommandé en cas de contage chez un enfant non protégé, de prescrire de l'aciclovir per os, 10 mg/kg 3 fois par jour à débiter 7 jours après le contage pour une durée de 7 à 10 jours

Application :

- Chez l'enfant de plus de 6 ans la dose per os recommandée est de 200 mg x 4 /j
- Chez l'enfant de plus de 12 ans, le valaciclovir peut être proposé
- Chez l'enfant sous fortes doses de corticoïdes, inhibiteur des calcineurines (Ciclosporine ou Tacrolimus) ou mycophénolate mofétil, des immunoglobulines spécifiques antivarielle (VARITECT®) peuvent être obtenues sur ATU (de cohorte) pour un traitement dans les 48-96h suivant le contage.

Varicelle maladie : En cas de varicelle déclarée, on discutera en fonction de la gravité et du degré d'immunosuppression, l'aciclovir PO (faible absorption) ou IV

L'Herpès

En cas de poussées sous corticothérapie ou immunosuppresseur, un traitement par aciclovir per os est recommandé.

6.1.7.3 Les vaccinations :

Le respect du calendrier vaccinal doit être la règle dans la mesure du possible mais il peut être modifié en cas de poussées, de rechutes fréquentes ou de cortico-dépendance. Les vaccinations (hors vaccins vivants) seront proposées préférentiellement pendant les périodes de rémission stable sans traitement ou avec une corticothérapie $<15\text{mg}/\text{m}^2$ par prise mais ils peuvent être réalisés sous pleine dose.

La vaccination anti-pneumococcique

La vaccination anti-pneumococcique est à proposer de façon systématique dès que possible en suivant les recommandations du calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales du Ministère de la Santé :

- Pour les enfants de moins de 24 mois : schéma vaccinal anti-pneumococcique 13 valences avec à partir de 2 ans, proposition du vaccin polysidique 23 valent.
- Pour les enfants âgés de 2 ans à moins de 5 ans :
 - Non vaccinés antérieurement avec le vaccin conjugué 13-valent : deux doses de vaccin conjugué 13-valent à deux mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin 13- valent.
 - Vaccinés avant l'âge de 24 mois avec le vaccin conjugué 13- valent : une dose de vaccin poly-osidique 23-valent.
- Pour les enfants de plus de 5 ans : réaliser une dose de vaccin conjugué 13-valent puis 2 mois après une dose de vaccin polysidique 23 valent

La vaccination contre la rougeole

En l'absence d'antécédent rougeoleux ou de vaccination complète, le statut vaccinal doit être contrôlé dès la première poussée, pour mise à jour du calendrier vaccinal avant l'indication d'un éventuel immunosuppresseur, qui contre-indiquerait par la suite les vaccins vivants en suivant les recommandations vaccinales en lien avec la corticothérapie.

La vaccination contre la grippe

Elle est recommandée chaque année. Celle de l'entourage peut être proposée.

Situations particulières

En cas de voyage envisagé à l'étranger, certaines vaccinations préalables ne pourront plus être réalisées sous traitement immunosuppresseur notamment le vaccin contre la fièvre jaune. Une consultation spécifique pour avis aux voyageurs peut être proposée.

6.2 Traitements spécifiques

6.2.1 Traitement de l'épisode initial

Il est nécessaire de traiter toute infection avant de débiter la corticothérapie. Lorsque le tableau clinique est modéré, il est possible de retarder de quelques jours le début de la corticothérapie en espérant une rémission spontanée de la protéinurie. Le traitement symptomatique doit être, lui, mis en place d'emblée.

Le schéma thérapeutique adopté par la Société de Néphrologie Pédiatrique consiste en l'administration de prednisone à la dose de 60 mg/m²/jour, en 1 à 2 prises, avec un maximum de 60 mg/jour. La protéinurie disparaît généralement entre le 8^{ème} et le 15^{ème} jour de traitement. Le traitement est poursuivi pour 30 jours à cette posologie.

En cas de rémission, la prednisone est poursuivie sous forme discontinue et le schéma de décroissance est le suivant :

- 60 mg/m² un jour sur deux, en une prise matinale (60 mg 1j/2 au maximum) pendant deux mois
- Puis la dose est diminuée par pallier de 15 mg/m² tous les 15 jours pour une durée totale de quatre mois et demi.

Pour les enfants de moins de 5 ans qui ont des difficultés à avaler les comprimés, la prednisone peut être remplacée par la prednisolone même si la prednisone doit être préférée de par son caractère moins freinateur sur la croissance staturale.

Chez les enfants où l'adhésion à la corticothérapie est mauvaise, un traitement par corticoïde retard par voie injectable (Kenacort®) peut être discuté.

Si la protéinurie persiste à l'issue des quatre premières semaines de traitement, trois perfusions de méthylprednisolone à la dose de 1g/1,73m² sont effectuées, à 48 heures d'intervalle. Ces perfusions sont réalisées en milieu hospitalier sur une durée de 4 à 6 heures sous contrôle de la pression artérielle et du rythme cardiaque du fait du risque de bradycardie. La corticothérapie orale est poursuivie à pleine dose entre les perfusions. La cortico-résistance est alors définie par la persistance de la protéinurie néphrotique 8 jours après les perfusions.

D'autres protocoles de sociétés savantes et de récentes publications pourraient faire proposer des protocoles plus courts dans les formes rapidement cortico-sensibles (51). A l'inverse, certains auteurs proposent l'adjonction d'autres traitements lors de la poussée initiale pour les 80% des enfants qui rechutent ou les 50% qui sont cortico-dépendants dans la première année d'évolution de la maladie. Des études supplémentaires sont requises.

6.2.2 Traitement des rechutes

Une protéinurie transitoire non néphrotique peut survenir notamment à l'occasion d'un épisode infectieux. En l'absence de prise de poids ou d'hypoalbuminémie, il est possible d'attendre une rémission spontanée. Chez un enfant sous une corticothérapie alternée, il est également possible de prescrire une corticothérapie quotidienne jusqu'à la guérison de l'épisode infectieux à la même posologie que celle qu'il recevait de manière discontinue.

En cas de rechutes, la prise en charge sera modulée en fonction du type de rechute.

1ère Rechute survenant plus de trois mois après arrêt du traitement

De nombreux paramètres peuvent influencer la réponse thérapeutique. Si on décide d'une reprise de la corticothérapie à pleine dose, le schéma de la poussée initiale (soit une corticothérapie de 4 mois ½) peut être proposé. Une alternative avec une décroissance plus rapide par rapport au traitement initial peut alors être proposée selon le schéma suivant :

- Prednisone, 60 mg/m² par jour à poursuivre 6 jours après disparition de la protéinurie
- Puis 60 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis 45 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis 30 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis 15 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis arrêt

Certaines publications récentes proposent des attitudes différentes selon le délai de survenue et l'intensité de la rechute : maintien d'une corticothérapie alternée pour des durées plus longues ou adjonction d'un autre thérapeutique pour permettre le sevrage des corticoïdes. Des études sont nécessaires pour confirmer ces propositions.

1^{ère} Rechute survenant lors de la décroissance de la corticothérapie ou moins de trois mois après son arrêt

Si la protéinurie redevient positive lors d'un épisode infectieux banal chez un patient sous corticothérapie à dose alternée, on peut proposer dans un premier temps de repasser à la même posologie de façon quotidienne en attendant la résolution de l'épisode infectieux. En dehors d'un contexte infectieux ou en cas d'échec de l'attitude précédente, l'attitude classique est de reprendre le schéma de corticothérapie suivant :

- Prednisone, 60 mg/m² par jour à poursuivre 6 jours après disparition de la protéinurie
- Puis 60 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis 45 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis 30 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis 15 mg/m² un jour sur deux pendant 12 à 18 mois ou à une dose légèrement supérieure au palier auquel la rechute est survenue.

Ici encore, des publications récentes proposent dans ce cas l'adjonction d'une autre thérapeutique pour permettre un sevrage plus rapide des corticoïdes mais des études sont requises pour préciser ce point.

Traitement des rechutes suivantes

Selon le niveau de corticothérapie pour lequel la rechute est survenue, la dose d'attaque peut être moindre et la décroissance de la corticothérapie plus rapide pour arriver plus vite au-dessus du seuil de la dernière rechute. Au cours de l'application du protocole de corticothérapie discontinuée prolongée, lorsque la dose de prednisone nécessaire pour maintenir la rémission est élevée, il peut apparaître des complications de la corticothérapie. Il faut alors envisager le recours à d'autres traitements.

6.2.3 : Les traitements de seconde ligne

Aucune stratégie fondée sur un niveau de preuve suffisant ne peut être proposée. Les arguments du choix intégreront le niveau de cortico-dépendance, l'âge du patient, la faisabilité pour le patient de la surveillance nécessaire et les risques de chacune de ces thérapeutiques. Plusieurs classes médicamenteuses peuvent être considérées et l'association de plusieurs molécules à visée synergique peut nécessiter une adaptation des posologies et une surveillance spécifique.

6.2.3.1 *Le Lévamisole*

Il est actuellement proposé après la troisième poussée ou lorsque le niveau de cortico-dépendance dépasse 15 mg/m², un jour sur deux mais reste modéré. Ce traitement est alors efficace dans environ 50 à 75% des cas. Après deux mois, la corticothérapie est progressivement diminuée. En l'absence d'efficacité, le traitement est arrêté au bout de 6 mois. Il peut aussi être proposé en association avec d'autres thérapeutiques.

La posologie recommandée est de 2,5 mg/kg, un jour sur deux. Le médicament peut être obtenu sur ATU (autorisation temporaire d'utilisation accordée par l'ANSM à titre nominatif).

De nombreux effets secondaires ont été imputés à ce traitement mais sont rarement observés parmi lesquels HTAP, agranulocytose, vascularite et effets neurologiques. Une numération formule sanguine doit être faite mensuellement et devant tout épisode infectieux sévère du fait du risque de neutropénie, réversible après l'arrêt.

6.2.3.2 *Le Mycophénolate Mofétil (prescription hors AMM)*

Selon certaines études, le mycophénolate mofétil (MMF) est efficace dans la néphrose cortico-dépendante en permettant de diminuer le degré de cortico-dépendance, voire d'arrêter la corticothérapie.

Il se prescrit en deux prises quotidiennes espacées idéalement de 12 heures. Débuté à la dose de 600 mg/m²/j avec une augmentation progressive à 1,2 g/m²/j, il permet de diminuer la corticothérapie. Cependant, la majorité des patients rechutent après arrêt du traitement. Il existe une variabilité interindividuelle pouvant nécessiter une mesure d'une aire sous la courbe (AUC) pour trouver la posologie adéquate pour le patient.

Ce traitement peut être responsable de troubles digestifs après la prise médicamenteuse pouvant être prévenus par une introduction progressive du traitement, la prise du médicament pendant les repas et un contrôle de l'AUC.

Une surveillance pendant toute la durée du traitement est nécessaire, tant sur le plan clinique que biologique. Celle-ci consiste en une surveillance du bilan hépatique et de la numération formule sanguine au minimum tous les 3 mois et en cas de symptômes. Le risque d'infections opportunistes est possible.

6.2.3.3 Les inhibiteurs des calcineurines

La Ciclosporine

Les études ont montré que la ciclosporine permet de maintenir une rémission malgré l'arrêt de la corticothérapie dans 85% des cas. Néanmoins, des rechutes surviennent dans la grande majorité des cas lors de la décroissance du traitement ou après son arrêt.

La ciclosporine est prescrite à la dose initiale de $150 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ en deux prises matin et soir à heures régulières, en dehors des heures de repas. Du fait d'une grande variabilité interindividuelle, la dose est à adapter en fonction des dosages sanguins. A titre indicatif, des taux résiduels de 140 à 200 $\mu\text{g/L}$ peuvent être proposés en début de traitement puis une décroissance progressive pour essayer de garder le patient en rémission avec des résiduels inférieurs à 100 $\mu\text{g/L}$.

Le traitement par ciclosporine nécessite une surveillance étroite avec le suivi de la pression artérielle, de la fonction hépatique, de la numération formule sanguine, de la fonction rénale et de la kaliémie (surtout en cas de traitement associé par des inhibiteurs du système rénine angiotensine).

La ciclosporine peut également entraîner des effets secondaires esthétiques : hypertrichose, hypertrophie gingivale.

Les patients doivent être prévenus de l'interférence possible avec le pamplemousse, l'orange sanguine, la grenade et le Millepertuis ou certains médicaments, notamment les macrolides, l'érythromycine ou certains anticonvulsivants.

Des lésions histologiques de néphrotoxicité avec des travées de fibrose interstitielle et de tubes atrophiques peuvent se développer sans altération de la fonction rénale. Une biopsie rénale de contrôle peut être réalisée en cas de traitement prolongé au-delà de 18 à 24 mois.

Le Tacrolimus (hors AMM)

Le tacrolimus donne des résultats comparables. L'utilisation de formes retard permet un traitement en une prise quotidienne. Il est prescrit à la dose initiale de 0,2 mg/kg/jour en deux prises matin et soir à heures régulières et en dehors des heures de repas. Du fait d'une grande variabilité interindividuelle, la dose sera à adapter en fonction des dosages sanguins. A titre indicatif, en début de traitement un taux résiduel de 6 à 10 µg/L est recherché puis un taux plus bas entre 3 et 6 µg/L peut être proposé en phase d'entretien.

La même surveillance clinique et biologique qu'un traitement par ciclosporine est nécessaire. Le tacrolimus n'induit pas d'hirsutisme et moins d'hypertrophie gingivale que la ciclosporine mais un risque de diabète induit est possible.

6.2.3.4 Le Rituximab (anticorps anti CD20) (hors AMM)

D'usage plus récent dans la néphrose cortico-dépendante dont il augmente la durée de rémission, sa place dans l'arsenal thérapeutique reste encore à définir. Initialement proposé en dernière ligne thérapeutique après échec des autres prises en charge, il semble au vu d'études récentes qu'on puisse le proposer plus précocement dans l'escalade thérapeutique et notamment comme alternative aux anticalcineurines utilisées de façon prolongée. Des études supplémentaires sont requises.

La prescription et l'administration se font en milieu hospitalier à la dose de 375 mg/m² de surface corporelle à administrer par une perfusion à débit progressif. Le nombre de doses et leur fréquence ne sont pas définis de manière consensuelle.

La recherche de tout foyer infectieux (notamment respiratoire), une numération formule sanguine, la vérification de l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B et une mesure du taux d'immunoglobulines est recommandée avant l'initiation d'un traitement par rituximab.

Lors de la perfusion, du fait du risque de relargage de cytokines, il est nécessaire de réaliser une surveillance attentive de la température et un monitoring cardio-respiratoire. Le suivi au long cours nécessite une surveillance du risque infectieux et une surveillance hématologique régulières jusqu'à au moins 6 mois post perfusion devant le risque de neutropénie. Une substitution en immunoglobulines peut être nécessaire en cas d'hypogammaglobulinémie secondaire.

6.2.3.5 *Les agents alkylants*

Longtemps utilisés avec une efficacité de rémission de 40-50% à un an et 35% à 2 ans, ils sont maintenant réservés à des cas particuliers et ne sont plus prescrits de façon courante du fait de leur toxicité potentielle. Le plus utilisé est le cyclophosphamide (le chlorambucil peut également être proposé). Le traitement par cyclophosphamide per os est prescrit sur 10-12 semaines pour une dose cumulée de 160 mg/kg (soit environ 2 g/kg/j). D'autres indications, posologies et voies sont possibles.

Les parents doivent être informés du risque infectieux, du risque de gonadotoxicité et du risque de perte de cheveux (rare à cette dose).

Un contrôle régulier de la numération formule sanguine est nécessaire (par exemple 1 fois par semaine pendant un mois puis tous les mois) et le traitement doit être transitoirement interrompu si le taux de polynucléaires est inférieur à 2000/mm³, celui de lymphocytes à 800/mm³ ou celui de plaquettes à 100000/mm³.

6.2.3.6 *Autres options thérapeutiques*

Des publications récentes sur des nombres limités de patients souffrant de formes de néphroses résistantes aux autres traitements, font état de l'efficacité d'autres options thérapeutiques comme :

- Le couplage Rituximab/Immunoglobulines
- Les techniques d'échanges plasmatiques ou d'immunoabsorption
- L'utilisation de traitements dirigés contre certaines cytokines inflammatoires.

D'autres études sont requises pour préciser leur place éventuelle dans la prise en charge du syndrome néphrotique.

6.2.4 Prise en charge du syndrome néphrotique cortico-résistant

En cas de syndrome néphrotique cortico-résistant (SNCR), une biopsie rénale est indiquée afin de confirmer qu'il s'agit d'un syndrome néphrotique idiopathique et le distinguer du syndrome néphrotique résultant d'une autre maladie glomérulaire. Une étude génétique sera réalisée à la recherche de mutations de certains gènes, ceci d'autant plus qu'il existe une consanguinité chez les parents. Si une anomalie génétique est retrouvée, seul un traitement symptomatique à visée antiprotéinurique est indiqué car les immunosuppresseurs n'ont pas d'effets bénéfiques.

Si aucune anomalie génétique n'est retrouvée, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur l'approche thérapeutique, le traitement proposé consiste habituellement en l'association d'un anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus (prescription hors AMM)) et de prednisone. L'intérêt des agents alkylants ou du MMF n'est pas démontré.

Le traitement symptomatique doit être élargi à la prise en charge des complications d'un syndrome néphrotique chronique.

7. Évolution et facteurs pronostics

Le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant est globalement de bon pronostic mais il s'agit d'une maladie chronique nécessitant un traitement immunosuppresseur prolongé et dont l'évolution peut être marquée par la survenue de complications qu'elles soient liées à la maladie elle-même ou aux traitements au long cours.

Le meilleur facteur prédictif du bon pronostic rénal est la réponse initiale à la corticothérapie (18). On estime que 85 à 90% des enfants atteints sont cortico-sensibles et 10 à 15% sont cortico-résistants selon les études. Parmi les enfants cortico-sensibles, 30% ne feront qu'une seule poussée et 70% vont présenter une ou plusieurs rechutes. Dix à 20% rechutent plusieurs mois après l'arrêt de la corticothérapie et ne feront que deux ou trois poussées (52). La fréquence des rechutes diminue avec le temps et 8 ans après, une étude a montré que 80% des patients ne rechutaient plus (53).

Quarante à 50% des patients cortico-sensibles évoluent vers la cortico-dépendance justifiant parfois l'utilisation de traitements de deuxième ligne (52). Les facteurs associés à la

cortico-dépendance sont le jeune âge au diagnostic (54), le délai de réponse à la corticothérapie et la nécessité de recourir à des injections de méthylprednisolone (55–57).

Chez les patients cortico-résistants, le pronostic est plus réservé devant la difficulté de mise en rémission du syndrome néphrotique. Certains sont réfractaires à plusieurs lignes de traitement et évoluent vers l'insuffisance rénale chronique et la dialyse. Avec un recul de 5 à 25 ans, 50% des patients évoluent vers l'insuffisance rénale terminale (IRT).

L'IRT est plus fréquente en cas de hyalinose segmentaire et focale ou de prolifération mésangiale diffuse par rapport aux lésions glomérulaires minimales. L'évolution est moins favorable chez les enfants noirs américains que les enfants d'origine caucasienne. La plupart des SNCR liés à des mutations génétiques évoluent vers l'IRT dans des délais variables (58)

8. La population réunionnaise

8.1 Histoire, peuplement et diversité ethnique :

La Réunion est une île française de l'océan indien faisant partie de l'archipel des Mascareignes qui se situe à près de 10000kms de la métropole. Initialement vierge de peuplement, elle est découverte au XVIème siècle et devient française en 1638 pour devenir une colonie de rendement à la suite de l'introduction des plants de café en 1716 (59).

La société réunionnaise est marquée par sa diversité ethnoculturelle. En effet, les multiples brassages, intervenus à différents moments de l'histoire de La Réunion, lui confère un métissage exceptionnel (60).

Les colons de phénotype blanc arrivent sur l'île avec pour mission de la mettre en valeur et font venir des esclaves malgaches et africains. Ces esclaves ou « Cafres » ont un caractère composite au plan phénotypique qui résulte à la fois de la grande diversité des provenances géographiques et du métissage avec les autres communautés par la suite.

Les « Chinois », originaires principalement des provinces du Fujiang et du Guangdong, et les « Malbars », premiers indiens en provenance de la côte de Malabar, arrivèrent dans l'île après l'abolition de l'esclavage en tant qu'engagés. Le terme Malbars a ensuite été attribué, par

extension, aux autres indiens venus plus tard, cette fois ci du sud de l'inde, principalement du pays Tamoul.

Les « Z'arabes » désignent les Indiens provenant de la région du Gujarat, au nord-est de l'Inde, arrivés dans la moitié du XIXème siècle, dans le but de prospector les possibilités commerciales.

Les « Z'oreils » désignent les métropolitains qui sont arrivés en masse depuis l'établissement de la départementalisation en 1946.

La population créole est donc issue d'un métissage difficilement classifiable qui lui confère une grande diversité au plan phénotypique.

La Réunion est aujourd'hui le département d'outre-mer le plus peuplé avec un peu moins de 900000 habitants dont 80% vivent sur les côtes littorales. Elle est caractérisée par un fort dynamisme démographique, avec un accroissement de 2% de la population par an.

8.2 Particularités métaboliques :

L'île de la Réunion compte une forte prévalence d'anomalies métaboliques et plus particulièrement de diabète. Cette forte prévalence est à relier avant tout à l'évolution rapide des modes de vie dans les dernières décennies. L'île a subi des transformations majeures de société depuis la départementalisation. Parallèlement aux progrès socio-sanitaires, l'espérance de vie a considérablement progressé mais ce bouleversement sociétal a vu apparaître des « maladies de la civilisation » comme le diabète et l'obésité. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer cette forte prévalence. La première serait une prédisposition génétique ou hypothèse du "génotype de l'épargne" selon laquelle les ancêtres qui arrivaient sur cette île après de longs voyages devaient être ceux qui avaient le plus de graisse au départ pour résister. Les individus génétiquement capables de stocker davantage de graisses se trouvaient sans doute favorisés, surmontant mieux les nombreuses famines qu'a connues la population réunionnaise par le passé. Mais les populations actuelles qui ont reçu en héritage ces gènes sélectionnés, autrefois protecteurs, sont confrontées aujourd'hui à la surconsommation et à la sédentarisation et développent donc un diabète. Mais cette hypothèse n'explique pas l'explosion récente des anomalies métaboliques à la Réunion comme dans le monde. La population de la Réunion est multiethnique, et le métissage est important. Surtout, plus que l'origine ethnique, la classe

socio-économique est un facteur prédominant de risque d'obésité et de diabète. En fait, il est fort probable qu'il y ait une intrication entre un génotype ancien et les facteurs modernes d'environnement (notamment la diminution de l'activité physique et l'alimentation à densité énergétique élevée). Ainsi, en 2001, 50% des adultes à la Réunion présentent une surcharge pondérale et 10% des hommes, 20 à 30% des femmes selon l'âge, une obésité (données REDIA). La relation causale entre masse grasse viscérale, anomalies métaboliques, et diabète est maintenant établie. L'obésité abdominale, définie par l'excès de masse grasse abdominale, évaluée sur le tour de taille, est présente chez 18% des hommes, et 38% des femmes de plus de 30 ans. Chez les patients diabétiques, ces proportions atteignent 48% des hommes et 84 % des femmes de plus de 30 ans. Les autres éléments du syndrome métabolique sont également fréquents à la Réunion : anomalies lipidiques (40%), et HTA (35 % des adultes non diabétiques).

II. Mon étude

1. Justification de l'étude et objectifs

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est la maladie glomérulaire la plus fréquente de l'enfant et il fait l'objet de nombreuses études rapportées dans la littérature dans différents pays. Malgré ça, cette maladie soulève toujours de nombreuses interrogations en termes de physiopathologie, d'évolutivité et de possibilités thérapeutiques et on retrouve paradoxalement très peu d'études en population décrivant l'évolution globale de ces enfants.

L'objectif principal de notre étude était donc de documenter pour la première fois l'incidence, la prévalence et la présentation clinique des enfants atteints de SNI à la Réunion.

Nous observons dans notre pratique, une difficulté particulière à la prise en charge des enfants atteints de SNI à la Réunion avec la nécessité de recourir à de nombreux immunosuppresseurs. Cette pathologie pose souvent soucis aux pédiatres en terme d'évolutivité et les éléments pronostics préjugant de cette évolutivité sont encore mal connus. Le syndrome néphrotique idiopathique est en effet considéré comme une maladie de bon pronostic mais ceci dépend beaucoup de la réponse initiale à la corticothérapie. Certains enfants présentent en effet de nombreuses rechutes et leur parcours est parfois marqué par des complications pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale terminale.

De plus, la thérapeutique évolue sans cesse et de nombreux progrès ont été fait en ce qui concerne les traitements immunosuppresseurs de seconde ligne ; mais aucun consensus n'est disponible concernant la séquence thérapeutique de ces traitements du fait de l'absence d'études contrôlées. Ces traitements sont d'autant plus importants dans notre population que la prévalence des désordres métaboliques à La Réunion rend l'utilisation des corticoïdes au long cours difficile devant le risque de survenue des effets secondaires.

Les objectifs secondaires de notre étude étaient donc d'apprécier l'évolutivité et d'analyser la prise en charge thérapeutique. Pour cela, nous avons d'abord cherché à identifier les facteurs associés à la cortico-dépendance, les facteurs associés à la cortico-résistance, et ceux associés au mauvais pronostic (défini par le critère composite : syndrome néphrotique (SN) impur au diagnostic, cortico-dépendance ou recours à un immunosuppresseur), puis nous

avons cherché à identifier les facteurs associés au délai de mise sous traitement immunosuppresseur.

A ces fins, nous disposons des données de la thèse du Dr Ernould soutenue en 2008 (61). Celle-ci avait pour objectif d'évaluer l'incidence annuelle et la prévalence du SNI de l'enfant de moins de 15 ans en Gironde. Dans un second temps, après avoir étudié nos données locales, nous avons cherché à comparer les données de notre file active à celle de la file active de Gironde.

2. Patients et méthode :

2.1 Schéma d'étude et population :

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique avec suivi longitudinal portant sur les patients âgés de moins de 16 ans pour lesquels un diagnostic de syndrome néphrotique idiopathique a été posé entre le 1^{er} Janvier 2002 et le 31 Décembre 2012 à la Réunion.

Le recueil de données a été effectué dans les 4 principaux centres hospitaliers de l'île, à savoir le CHU Felix Guyon à St Denis, le CHU Sud Réunion à St Pierre, le Centre Hospitalier Gabriel Martin à St Paul et le Groupe Hospitalier Est Réunion à St Benoît. Pour les premières années, certains enfants ont été suivis à l'Hôpital d'Enfants de Saint Denis, leurs comptes rendus ont été récupérés. Afin d'assurer un maximum d'exhaustivité, les pédiatres de ville ont été contactés par téléphone ainsi que quelques médecins généralistes mais aucun de ceux ayant répondu n'ont suivi de syndrome néphrotique sans au moins un passage hospitalier.

Les patients inclus dans l'étude ont été retrouvés à partir des listes des patients suivis en néphrologie pédiatriques recoupées avec les données du DIM de chaque centre hospitalier à l'aide du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

Les critères d'exclusion étaient :

- Les syndromes néphrotiques congénitaux ou secondaires.
- Les patients avec des données insuffisantes pour l'étude.
- Les patients n'habitant pas La Réunion au moment de leur diagnostic
- Les patients transférés de Mayotte pour avis ou prise en charge

2.2 Recueil des données :

Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers médicaux informatisés et manuscrits des patients à partir d'un tableau reprenant les éléments nécessaires à l'étude (Annexe 1). Ceux-ci comportaient des données à la fois démographiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutives. Dans le but d'avoir un recul d'au moins trois ans, le recueil a été effectué jusqu'au 31/12/2015.

2.3 Définitions :

Afin de pouvoir comparer les données avec les données de l'étude semblable réalisée dans le département de la Gironde, les définitions utilisées sont les mêmes à savoir :

- Syndrome néphrotique impur :

Un syndrome néphrotique impur était défini par la présence au diagnostic d'une hématurie macroscopique, d'une hypertension artérielle ou d'une insuffisance rénale organique

- Cortico-sensibilité :

La cortico-sensibilité était définie par la rémission complète avec disparition de la protéinurie à l'issue des quatre semaines de traitement ou après les bolus de méthylprednisolone.

- Cortico-résistance :
La cortico-résistance était définie par l'absence de rémission à la fin des quatre semaines de traitement et huit jours après les bolus de méthylprednisolone.
- Rechute :
Une rechute était définie par une protéinurie associée à un syndrome néphrotique clinique ou biologique, nécessitant une reprise de la corticothérapie ou une adaptation du traitement immunosuppresseur.
- Cortico-dépendance :
La cortico-dépendance était définie par deux rechutes sous corticothérapie, ou 15 jours suivant son arrêt.
- Rechuteurs fréquents :
Les rechuteurs fréquents étaient des patients qui ont présenté deux rechutes en 6 mois après l'arrêt du traitement, ou trois rechutes en un an.
- Syndrome néphrotique de mauvais pronostic :
Le syndrome néphrotique de mauvais pronostic a été défini par une cortico-dépendance ou le recours à un traitement immunosuppresseur (61).

2.4 Analyse statistique :

Les données qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de proportions (%). Les données continues en termes de moyennes et d'intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ou de médianes et d'espaces interquartiles.

Les syndromes néphrotiques cortico-sensibles ont été distingués selon leur profil évolutif en SN cortico-sensibles non cortico-dépendants, SN cortico-dépendants, et SN cortico-résistants secondaires.

Les caractéristiques associées aux SN cortico-sensibles non cortico-dépendants et aux SN cortico-dépendants ont été comparées pour les proportions à l'aide de tests du chi² ou de

Fisher exact, pour les données continues à l'aide de tests du Student ou de Mann-Whitney, selon les conditions usuelles des tests.

Les facteurs associés à la cortico-dépendance, les facteurs associés à la cortico-résistance et ceux associés au SN de mauvais pronostic ont été étudiés en analyses bivariées et en analyse multivariées à l'aide de modèles de régression de Poisson adaptés au traitement des données binaires afin de pouvoir estimer directement les risques relatifs (mesure d'association d'intérêt) dans ce schéma de cohorte (62).

Le délai de mise sous traitement immunosuppresseur a été modélisé par une analyse des courbes de survie de Kaplan-Meier. La survie a été comparée à l'aide des tests du Log-Rank qui permettent d'estimer l'écart des courbes de survie, prises dans leur totalité.

Les facteurs associés au délai de mise sous traitement immunosuppresseur, variable à expliquer binaire (oui/non) de nature temps-dépendante, ont été étudiés à l'aide d'un modèle des risques proportionnels de Cox estimant le risque relatif (hazard ratio) sous l'hypothèse des risques proportionnels. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée à l'aide du test des résidus remis à l'échelle de Schoenfeld. Dans ce modèle, l'âge au diagnostic a été pris comme variable continue, le délai de première rémission comme variable dichotomique (au seuil de 14 jours), le délai de première rechute à la fois comme variable continue (part fixe du modèle) et comme variable temps-dépendante (part aléatoire du modèle). Des polynômes fractionnels du plus faible degré possible ont été utilisés quand la relation entre le délai de mise sous immunosuppresseur et la variable continue n'était pas linéaire (63).

Ces analyses ont été réalisées par le Dr Gérardin, pédiatre-épidémiologiste au CIC de la Réunion sous le logiciel Stata v13.1 (StataCorp, College Station, Texas, US). Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme statistiquement significative.

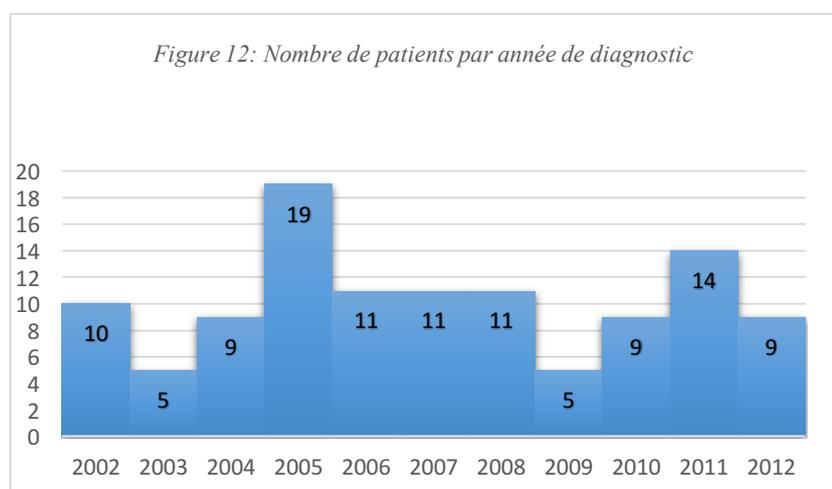
3. Résultats

3.1 Description de la population de l'étude

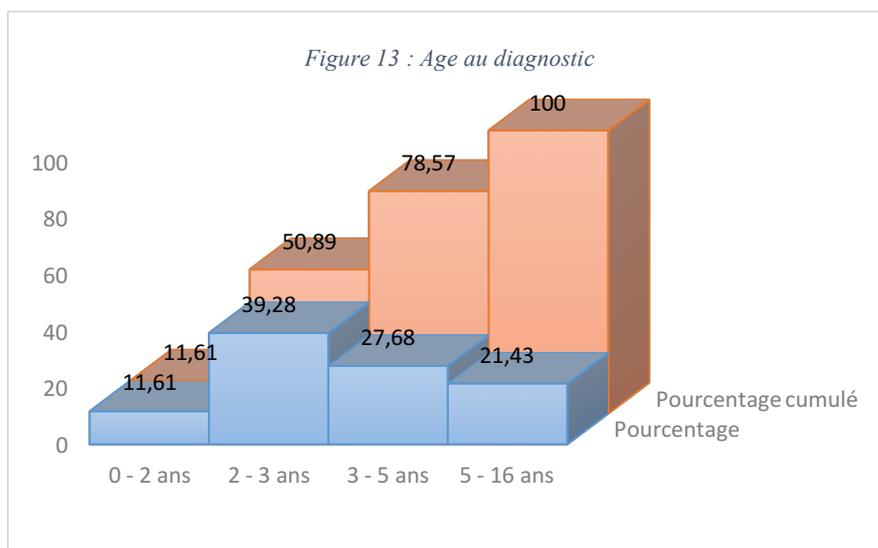
3.1.1 Caractéristiques démographiques

Au total, 113 patients pour lesquels un diagnostic de syndrome néphrotique idiopathique a été posé ont été inclus sur la période d'étude. L'un d'entre eux a été exclu secondairement devant des données insuffisantes pour l'étude (rémission spontanée sans traitement instauré).

Les diagnostics ont été répartis en fonction des années de la façon suivante :



Dans notre cohorte, le sex-ratio est à 1,4 en faveur des garçons et l'âge médian au diagnostic est de 3,0 ans [interquartile 2,4 – 4,8] avec une étendue de 1,1 à 15,9 ans.



3.1.2 Incidence du SNI à La Réunion

L'incidence annuelle du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant à la Réunion a été calculée chez les enfants de moins de 15 ans, nés à La Réunion, pour chaque année de 2002 à 2012, puis en moyenne sur la période 2002-2012. Elle est représentée dans le tableau II.

Tableau II : Incidence du syndrome néphrotique idiopathique à La Réunion, 2002-2012

Année	Nouveaux cas	Enfants de moins de 15ans	Taux d'incidence (x100000)
2002	10	206 035	4,4
2003	5	207 046	2,4
2004	9	207 358	4,3
2005	19	207 669	9,1
2006	11	207 019	5,3
2007	11	208 293	4,8
2008	11	208 916	5,3
2009	5	208 802	2,4
2010	8	208 302	4,3
2011	13	206 036	5,3
2012	9	205 035	4,4
2002-12	10	207 319	4,7

Sur la totalité de la période d'étude, La Réunion compte en moyenne 791 812 habitants dont 207 319 enfants âgés de moins de 15 ans soit 26%. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués annuellement en moyenne était de 10, soit un taux d'incidence annuelle moyenne du syndrome néphrotique idiopathique de 4,7/100000 (intervalle de confiance à 95% : 1,4-7,0/100000).

3.1.3 Prévalence du SNI à La Réunion

La prévalence du SNI au 31 décembre 2015 était de 16,1 pour 100000.

3.1.4 Répartition des syndromes néphrotiques idiopathiques sur l'île

Quatre enfants sont nés en métropole, un à Mayotte, un à Madagascar et un au Soudan. Quatorze enfants n'avaient pas leur lieu de naissance renseigné dans leur dossier. Les autres sont nés à la Réunion. Leur lieu de naissance est représenté sur la figure n°14.

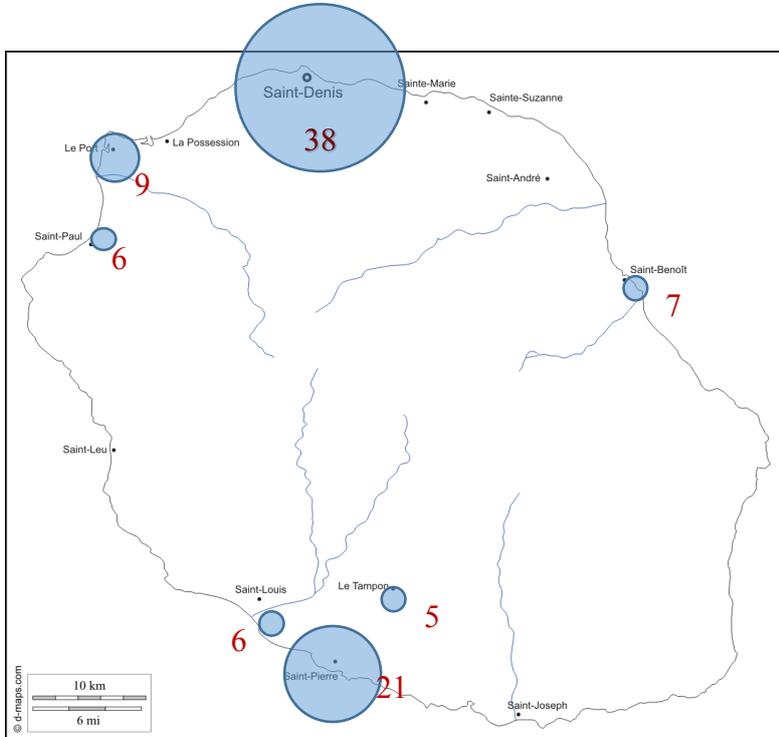


Figure 14 : Carte de répartition des syndromes néphrotiques idiopathiques en fonction de leur lieu de naissance

Tous les enfants inclus dans l'étude habitaient La Réunion au moment du diagnostic, leur lieu de vie est représenté sur la figure n°15.

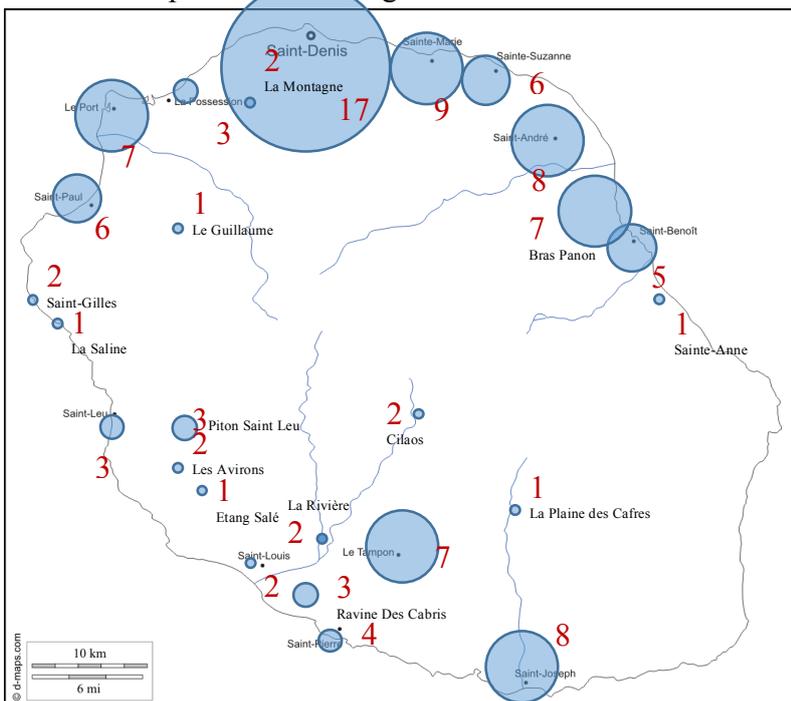


Figure 15 : Carte de répartition des syndromes néphrotiques idiopathiques en fonction de leur lieu de vie

3.1.5 Caractéristiques cliniques de la population

Tableau III : Caractéristiques de la population

Items	Effectif n=112	Pourcentage 100%
Sexe		
- Garçon	66	58,93
- Fille	46	41,07
Age au diagnostic		
- 0-2 ans	13	11,61
- 2-3 ans	44	39,28
- 3-5 ans	31	27,68
- 5-16 ans	24	21,43
Antécédents personnels		
- Aucun	78	69,64
- Asthme et atopie	18	16,07
- Autres	11	9,82
- Asthme et atopie + autres*	5	4,46
Antécédents familiaux		
- Aucun	81	72,32
- Syndrome néphrotique	4	3,57
- Autre néphropathie	7	6,25
- Immuno-allergique	9	8,04
- Sans lien avec le rein	11	9,82
Centre Hospitalier de Suivi		
- CHU Félix Guyon (Saint-Denis)	63	56,25
- CHU Sud Réunion (Saint-Pierre)	35	31,25
- CHUFG/CHUSR	1	0,89
- CH Gabriel Martin (Saint-Paul)	4	3,58
- CHUFG/CHGM	7	6,25
- Groupe Hospitalier Est Réunion (Saint-Benoit)	1	0,89
- CHUFG/GHER	1	0,89
- Suivi extrahospitalier	0	0,00
Type de Syndrome Néphrotique		
- Pur	106	94,64
- Impur avec hématurie	4	3,57
- Impur avec HTA	2	1,79
- Impur avec insuffisance rénale	0	0,00

(* enfants ayant des antécédents d'asthme ou atopie en plus d'autres antécédents non détaillés)

3.1.6 Caractéristiques histologiques

Dans notre étude, 32 patients (28,32%) ont eu au moins une ponction biopsie rénale (PBR).

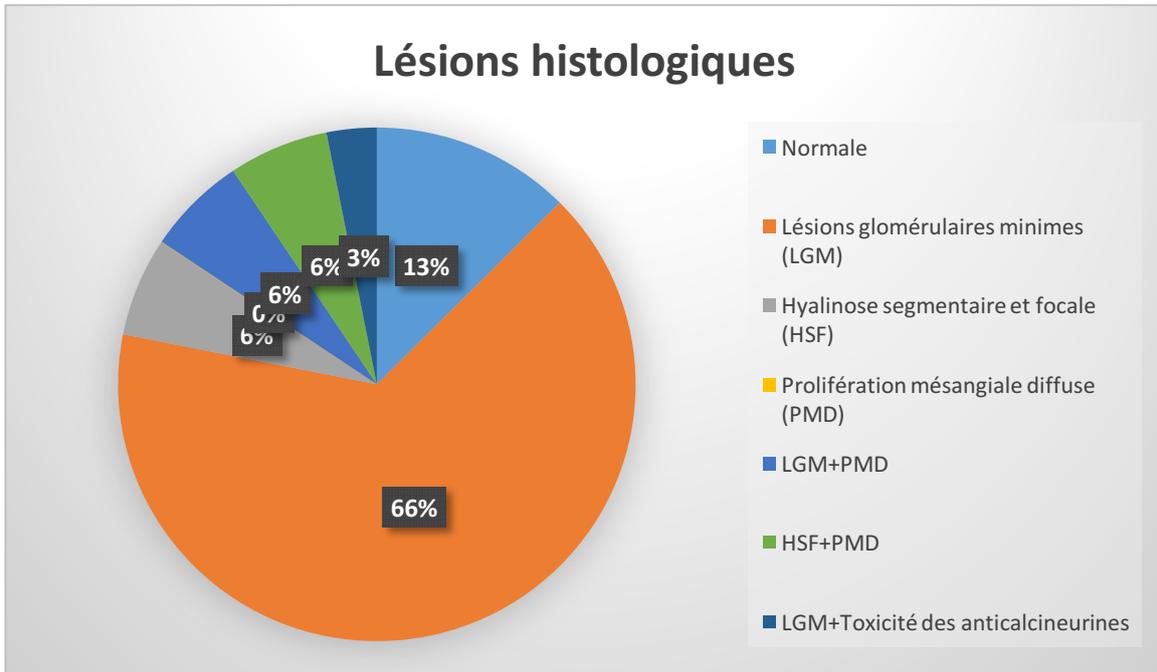


Figure 16 : Résultats de la première ponction biopsie rénale

Des dépôts aspécifiques ont également été retrouvés chez 20 d'entre eux.

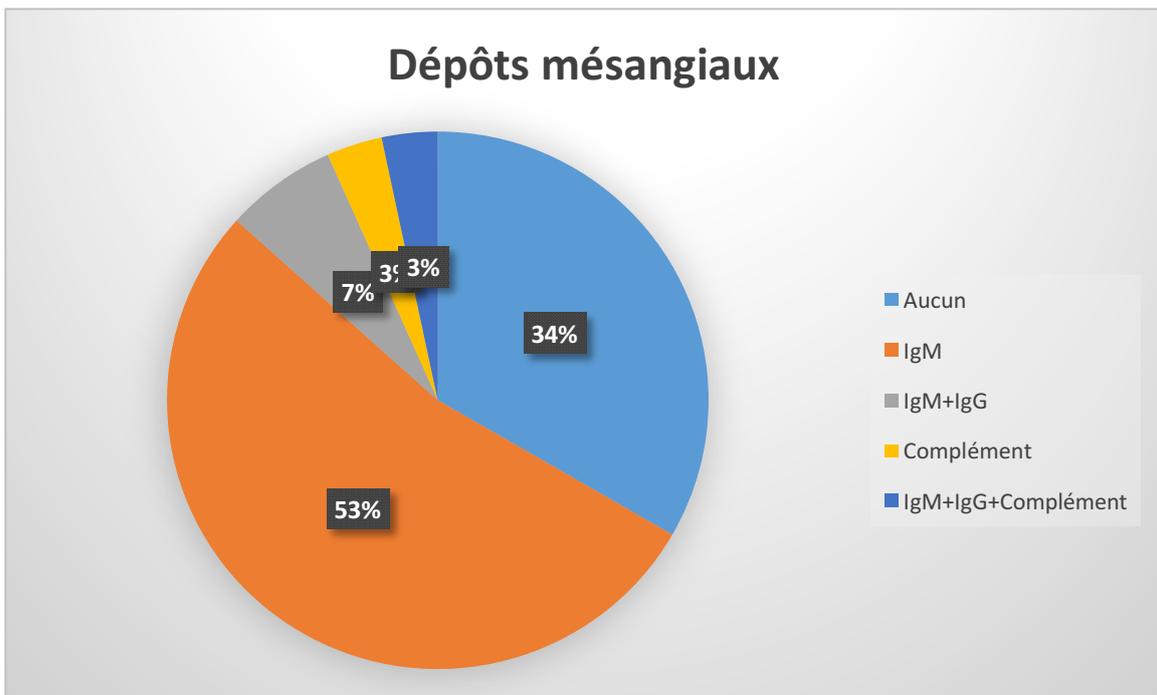


Figure 17 : Représentation des dépôts présents sur la 1^{ère} ponction biopsie rénale

Seize patients ont eu besoin d'une deuxième PBR et quatre patients d'une troisième. L'évolution histologique est représentée dans le tableau IV.

Tableau IV : Evolution histologique des patients ayant eu plusieurs ponctions biopsies rénales

Année PBR 1	Histologie	Année PBR 2	Histologie	Année PBR 3	Histologie
2002	LGM	2004	HSF	2012	LGM
2002	LGM	2009	Ininterprétable	2010	HSF Toxicité des anticalcineurines
2004	LGM	2010	LGM	2015	Normale
2005	LGM	2010	Toxicité des anticalcineurines	2013	LGM
2002	LGM	2009	Normale		
2003	LGM	2004	LGM Toxicité des anticalcineurines		
2003	LGM PMD	2013	Toxicité des anticalcineurines		
2004	LGM	2010	Normale		
2004	LGM	2011	LGM		
2005	HSF	2010	LGM		
2005	Normale	2010	LGM		
2005	LGM	2007	LGM		
2006	LGM	2012	LGM		
2008	LGM	2011	HSF		
2009	LGM	2012	LGM		
2010	LGM	2013	LGM		

3.2 Suivi et réponse à la corticothérapie

Nos patients ont été suivis pendant un délai médian de 67,8 mois (5,7ans) [interquartile 38,8-117,8] avec une étendue de 0,3 à 164,8 mois.

Au diagnostic, 88% des patients sont cortico-sensibles et 12% sont cortico-résistants. Les bolus de methylprednisolone ont été nécessaires chez 31 patients (27,7%) pour déterminer ce statut. Le délai médian de rémission est de 10 jours [interquartile 7-22].

Parmi les patients cortico-sensibles, cinq deviendront cortico-résistants secondairement dont 3 en passant par une phase de cortico-dépendance. Soixante-patients seront cortico-dépendants soit 53,6% de la cohorte de SNI et 60,6% des cortico-sensibles.

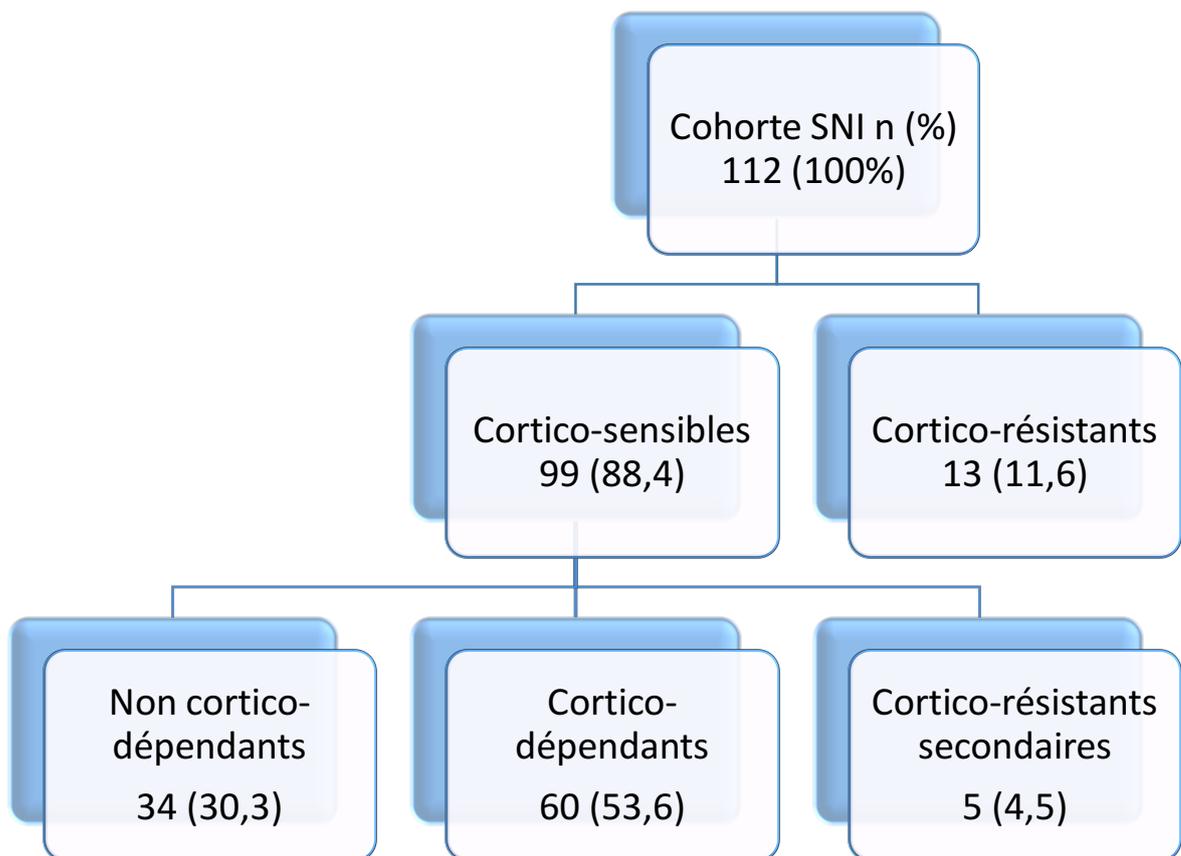


Figure 18 : Réponse à la corticothérapie de la cohorte de syndromes néphrotiques idiopathiques

Caractéristiques des patients en fonction de leur réponse à la corticothérapie :

Tableau V : Caractéristiques de la population en fonction de la réponse à la corticothérapie

Caractéristiques	SNCS non CD (n=34)	SNCS CD (n=60)	SNCR (n=18)	Significativité
Sexe masculin, n (%)	19 (55,9)	38 (63,3)	9 (50)	0,55
Age moyen au diagnostic, moyenne (IC 95%)	4,7 (3,5-5,8)	3,9 (3,3-4,6)	4,4 (2,2-6,6)	-
Antécédents personnels, n (%)				
- Aucun	26 (76,5)	39(65,0)	13 (72,2)	0,82
- Asthme et atopie	5 (14,7)	10 (16,7)	3 (16,7)	
- Autres	2 (5,9)	7 (11,7)	2 (11,1)	
- Asthme ou atopie et autres	1 (2,9)	4 (6,6)	0 (0,0)	
Antécédents familiaux, n (%)				
- Aucun	31 (91,3)	39 (65,0)	11 (61,1)	0,07
- SN	1 (2,9)	1 (1,7)	2 (11,1)	
- Autre néphropathie	1 (2,9)	4 (6,6)	2 (11,1)	
- Immuno-allergique	1 (2,9)	7 (11,7)	1 (5,6)	
- Autres	0 (0,0)	9 (15,0)	2 (11,1)	
Type de SNI, n (%)				
- SN pur	31 (91,2)	60 (100,0)	15 (83,3)	0,01
- SN impur	3 (8,8)	0 (0,0)	3 (16,7)	
Histologie, n (%)	1 (2,9)	13 (21,7)	18 (100)	0,086
- Normale ou LGM	0 (0,0)	11 (18,3)	14 (77,8)	
- Autre	1 (2,9)	2 (3,3)	4 (22,2)	

SNCS non CD : Syndrome néphrotique cortico-sensible non cortico-dépendant

SNCS CD : Syndrome néphrotique cortico-sensible cortico-dépendant

SNCR : Syndrome néphrotique cortico-résistant

3.2.1 Evolution de l'ensemble de la cohorte de SNI

La durée médiane de la première corticothérapie est de 5 mois [interquartile 4,5-6,9] et la corticothérapie a pu être arrêtée après la première poussée chez 63 patients (57,80%). La rémission n'a jamais pu être obtenue chez 4 patients cortico-résistants. Parmi les autres, 22 patients (19,6%) ne feront qu'une poussée et 86 (76,8%) feront au moins une rechute. Le nombre de rechutes par patient est représenté dans la figure 19.

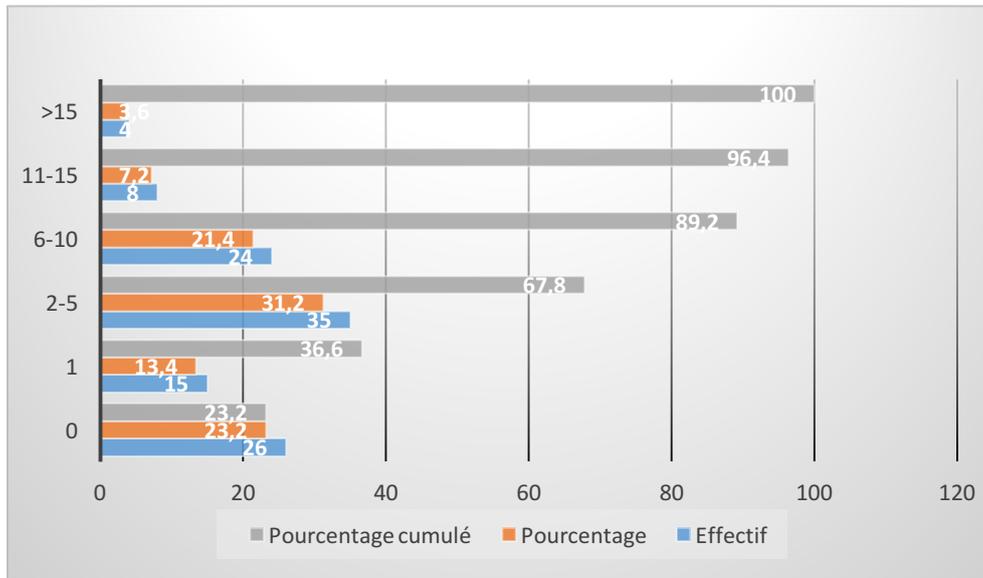


Figure 19 : Nombre de rechutes par patient au cours de la période de suivi

Le nombre médian de rechutes est de trois [interquartile 1- 6] avec une étendue de 0 à 34 rechutes. Le nombre médian de rechutes par an est de 0,5 [interquartile 0,1- 0,9]. Le délai médian de survenue de la première rechute est de 4,3 mois [interquartile 2,1 – 9,1] et l'âge moyen de la dernière rechute est de 7,9 ans (+/- 4,3 ans).

Aux dernières nouvelles, la corticothérapie a pu être arrêtée chez 90% des patients de l'étude mais 42% sont toujours sous immunosuppresseurs. La durée médiane de corticothérapie est de 28,7 mois [interquartile 13,1- 69,1] avec un recul médian de 24,3 mois depuis l'arrêt [interquartile 11,6- 47,8].

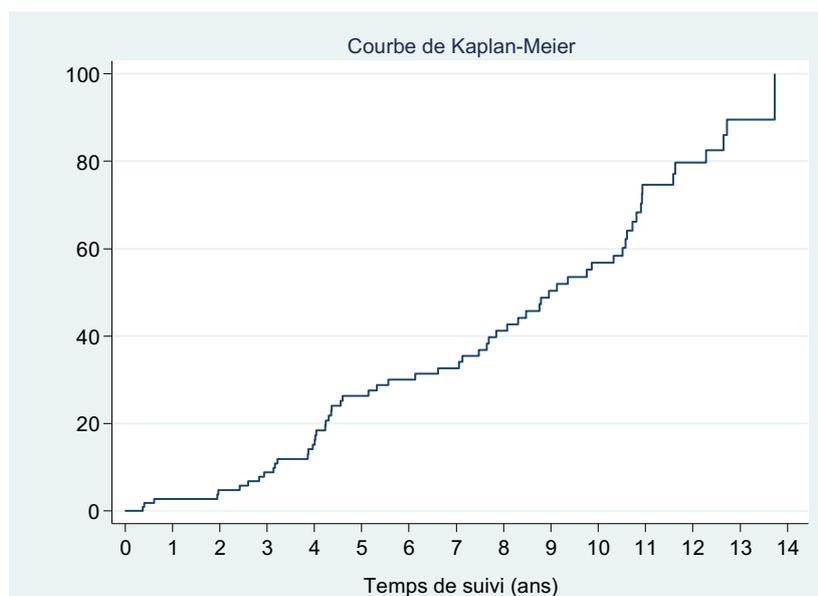


Figure 20 : Courbe représentant le pourcentage cumulé des patients sans protéinurie en fonction de la durée de suivi

Un traitement immunosuppresseur de deuxième ligne (IS) a été nécessaire chez 76 patients soit 67,9% de la cohorte des SNI.

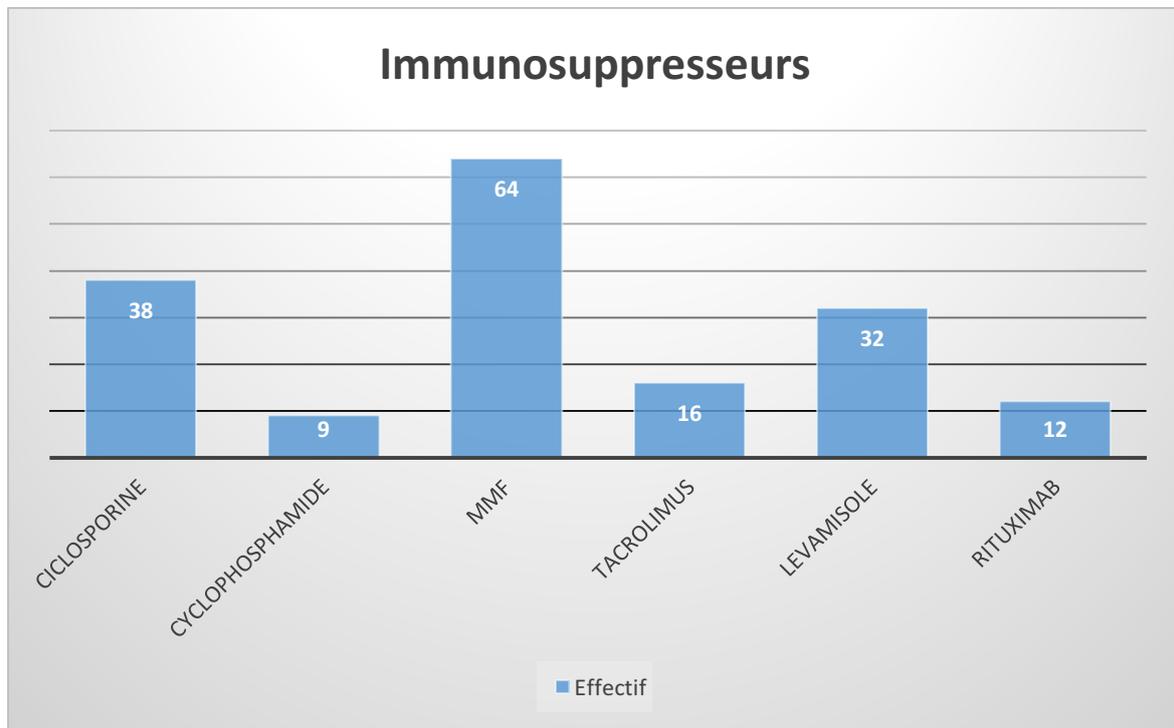


Figure 21 : Utilisation des immunosuppresseurs de 2^{ème} ligne dans la cohorte de syndromes néphrotiques idiopathiques

Sur les 64 patients ayant reçu du mycophénolate mofétil (MMF), quatre ont présenté une leucopénie et un seul des troubles digestifs ayant nécessité l'arrêt du traitement. Certains ont présenté quelques troubles digestifs résolutifs après la période d'instauration. Il a donc été bien toléré dans 92,2% des cas. L'AUC médian est de 50h.mg/L [interquartile 40-59].

Pour la ciclosporine, la dose d'instauration médiane est de 6,7 mg/kg [interquartile 5,8-7,7] avec un c0 médian à 131 ng/mL [interquartile 65-176]

Le c0 médian du tacrolimus est de 6 ng/mL [interquartile 5,8-7,7]

Dans notre étude, 12 patients ont reçu du rituximab (RTX) en dernière ligne de traitement. La première injection sur la période d'étude a eu lieu en juin 2011. Toutes les injections ont été réalisées à la posologie de 375mg/m². Le profil des patients ayant reçu du RTX est décrit dans le tableau VI.

Tableau VI : Caractéristiques des patients ayant reçu du rituximab

Date diagnostic	Date RTX	Réponse à la corticothérapie	Traitements reçus avant	Nb injections initiales	Nb Ré-injections	Durée déplétion CD 19	Traitement de relais
2003	2013	Cortico-dépendant	Levamisole MMF Ciclosporine	2	2	6-9 mois	MMF
2002	2014	Cortico-résistant	Ciclosporine MMF Tacrolimus	2	3	6-9 mois	Tacrolimus
2004	2015	Cortico-résistant secondaire	Ciclosporine MMF Levamisole	1	0	Recul insuffisant	Recul insuffisant
2009	2013	Cortico-résistant	Ciclosporine MMF	4	3	3-6 mois	Ciclosporine MMF
2005	2011	Cortico-résistant	Ciclosporine MMF	4	1	6-9 mois	Levamisole MMF
2005	2011	Cortico-résistant	Ciclosporine MMF	4	5	3-6 mois	Levamisole MMF
2005	2014	Cortico-dépendant	Levamisole Ciclosporine MMF	2	2	3-6 mois	MMF Ciclosporine
2010	2013	Cortico-résistant	Ciclosporine Tacrolimus MMF	2	2	3-6 mois	MMF Tacrolimus
2011	2015	Cortico-résistant	MMF Tacrolimus	2	2	6-9 mois	
2011	2012	Cortico-résistant	Ciclosporine	2	2	6-9 mois	MMF
2004	2012	Cortico-dépendant	Cyclophosphamide Tacrolimus MMF	4	3	9-12 mois	Tacrolimus MMF Levamisole
2002	2011	Cortico-résistant secondaire	Tacrolimus MMF Ciclosporine	4	3	9-12 mois	MMF Levamisole

Aux dernières nouvelles, trente quatre patients (30,4%) sont en rémission sans traitement depuis plus de 12 mois.

Trois patients ont atteint l'âge adulte à la fin de l'étude. L'un d'entre eux présente une forme cortico et ciclo-résistante sous traitement symptomatique avec une créatininémie de base aux alentours de 200µmol/L. L'un est en rémission sans traitement depuis 4 ans après 5 rechutes traitées par corticothérapie sans traitement de seconde ligne. Le dernier est en rémission sans traitement depuis 2 ans après ciclosporine, MMF et rituximab en traitement d'une forme cortico-résistante.

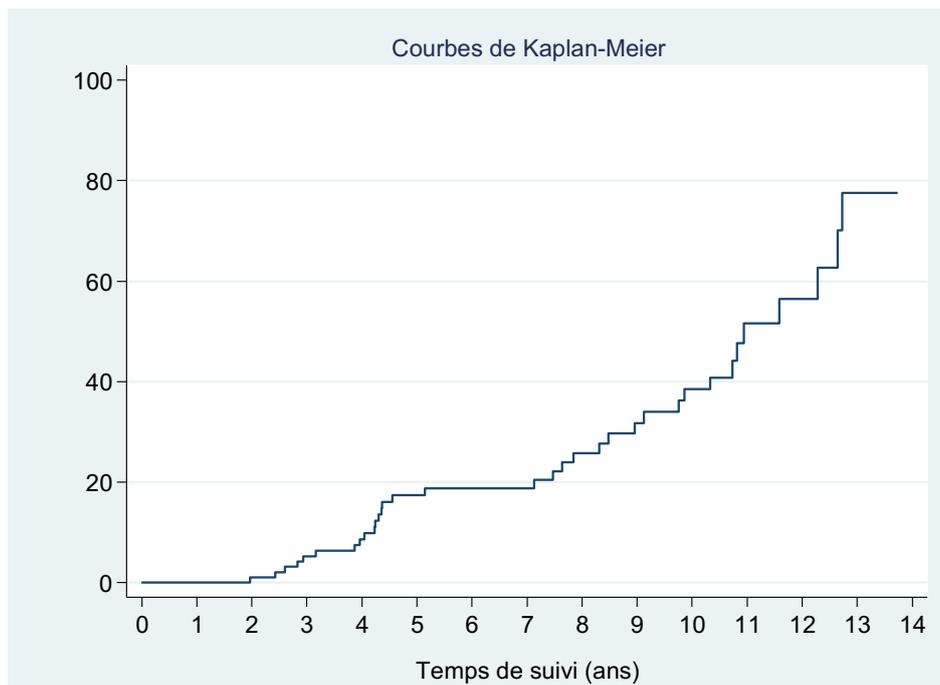


Figure 22 : Courbe représentant le pourcentage cumulé de patients en rémission sans traitement depuis plus de 12 mois en fonction de la durée de suivi.

3.2.2 Evolution des patients cortico-sensibles non cortico-dépendants

Trente quatre patients (30,3%) sont cortico-sensibles non cortico-dépendants. Leur durée moyenne de suivi est de 4,2 ans (+/- 3,6 ans). Le nombre moyen de rechutes de ces patients est de 1 (+/- 1) avec un âge moyen de 6,8 ans (+/- 4,2 ans) à la dernière poussée.

La corticothérapie a pu être arrêtée chez 100% des patients avec un recul moyen de 30,3 mois (+/- 39,3 mois) depuis l'arrêt. Pour un des patients, la corticothérapie a été arrêtée il y a moins de 12 mois. Le suivi de 15 patients (44,1%) a été interrompu moins d'un an après l'arrêt des corticoïdes et ces patients n'ont jamais consulté à l'hôpital depuis. Quatre patients dont celui pour lequel les corticoïdes ont été arrêtés depuis moins d'un an, ont nécessité des immunosuppresseurs du fait de rechutes fréquentes ou précoces. L'un d'entre eux n'a reçu que du mycophénolate mofétil (MMF), un autre a reçu du levamisole puis du MMF, un autre du MMF puis du tacrolimus et le dernier de la ciclosporine puis du MMF. Tous les quatre sont toujours sous MMF aux dernières nouvelles.

Tous les autres (44,1%) sont en rémission sans traitement depuis plus d'un an aux dernières nouvelles.

3.2.3 Evolution des patients cortico-sensibles cortico-dépendants

Soixante patients sont cortico-sensibles cortico-dépendants. Leur durée moyenne de suivi est de 6,8 ans (+/- 3,2 ans). Le nombre moyen de rechute est de 5,8 (+/- 5,5) avec un âge moyen de 7,8 ans (+/- 4,3 ans) à la dernière rechute. La corticothérapie a pu être arrêtée chez 54 patients (90%) aux dernières nouvelles avec un recul moyen de 35,6 mois (+/- 26,5 mois) depuis l'arrêt. Leurs caractéristiques par rapport aux patients cortico-sensibles non cortico-dépendants sont représentées dans le tableau VII.

Tableau VII : Caractéristiques des patients cortico-dépendants versus non cortico-dépendants parmi les cortico-sensibles

Caractéristiques	Cortico-dépendants	Non cortico-dépendants	Significativité (p)
Effectif, n (%)	60 (100%)	34 (100%)	-
Age au diagnostic moyenne (IC 95%)	3,9 (3,3-4,6)	4,7 (3,5-5,8)	0,218
Sexe masculin, n (%)	38 (63,3)	19 (55,9)	-
Histologie, n (%)	13 (21,7)	1 (2,9)	0,047
- LGM, n (% PBR)	11 (84,6)	1 (100,0)	
- Autres, n (% PBR)	2 (15,4)	0 (0,0)	
Rechute < 4mois, n (%)	27 (50,9)	3 (18,7)	0,023
Délai de rémission <10jours, n (%)	28 (48,3)	25 (73,5)	0,018
Délai de rémission <14 jours, n (%)	39 (67,2)	29 (85,3)	0,057

En analyse bivariée, le délai de première rechute < 4 mois et le délai de rémission > 10 jours sont significativement liés à la cortico-dépendance ultérieure.

En analyse multivariée, les antécédents familiaux de néphropathie et le délai de la première rechute sont prédictifs de la cortico-dépendance ultérieure.

Parmi les patients cortico-dépendants, cinquante-quatre (90%) ont nécessité un traitement de seconde ligne, trente-quatre (63,3%) ont eu besoin d'un deuxième, douze (20%) d'un troisième et 5 (8,3%) d'un quatrième. Les différents traitements de seconde ligne utilisés sont représentés dans la figure 23 en fonction de leur ordre de prescription.

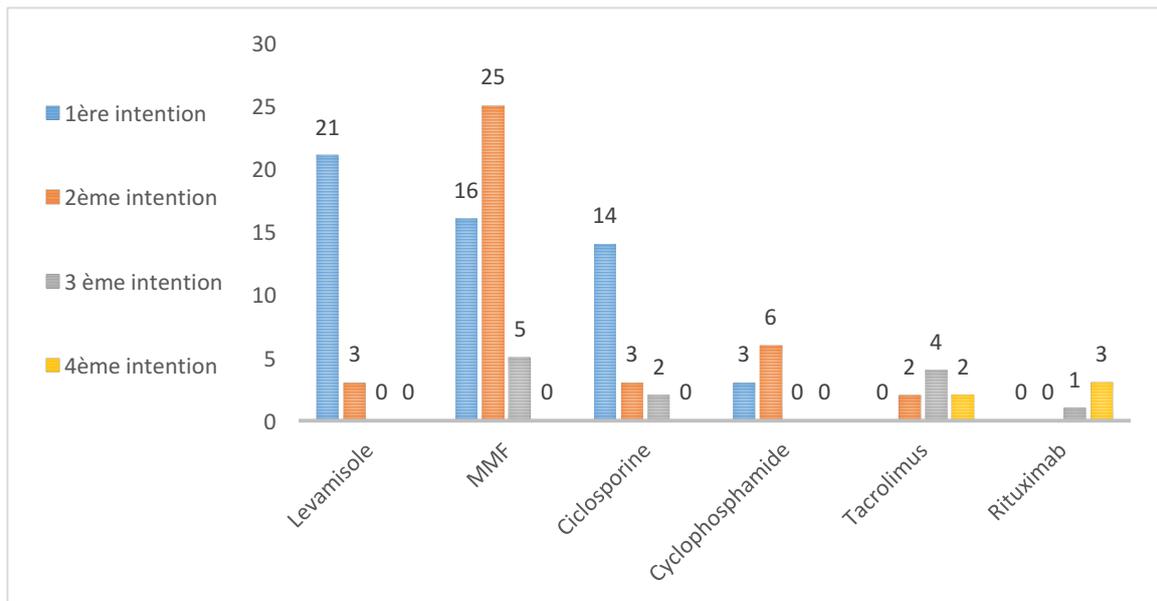


Figure 23 : Recours aux immunosuppresseurs de 2^{ème} ligne des patients cortico-dépendants avec leur ordre de prescription

Le délai moyen de mise sous traitement de 2^{ème} ligne des patients cortico-dépendants est de 12,9 mois [IC 95% : 8,9-16,8] avec un âge moyen de début de 4,7 ans [IC 95% : 3,9-5,4]. Le délai moyen d'instauration du traitement de 2^{ème} intention par rapport au premier est de 13,1 mois [IC 95% : 9,1-17,1]. Le délai moyen d'instauration du traitement de 3^{ème} intention par rapport au deuxième est de 25,1 mois [IC95% : 13,5-36,6]. Le délai moyen d'instauration du traitement de 4^{ème} intention par rapport au troisième est de 34,1 mois [IC 95% : 15,2-52,9].

Aux dernières nouvelles, 3 patients (5%) ne sont pas en rémission, 6 patients (10%) sont toujours sous corticothérapie et 30 patients (50%) sont toujours sous immunosuppresseurs.

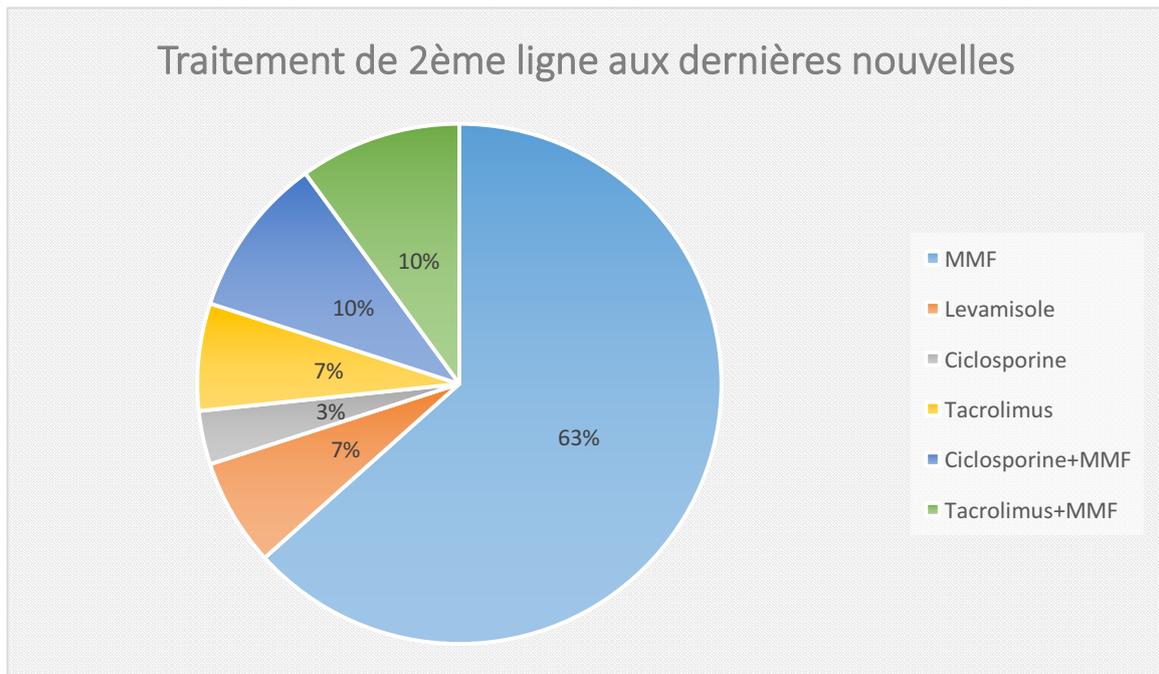


Figure 24 : Traitement de 2^{ème} ligne aux dernières nouvelles des patients cortico-dépendants

Pour les enfants qui ont arrêté les immunosuppresseurs, le délai moyen entre le diagnostic et l'arrêt des traitements est de 50 mois [IC 95% : 38-62].

La durée moyenne du traitement immunosuppresseur calculée à partir de la date d'instauration du premier immunosuppresseur et la date d'arrêt ou la date des dernières nouvelles pour ceux chez qui on ne les a pas arrêté est de 60,5 mois [IC 95% :50,7-73,2]

L'âge moyen d'arrêt des immunosuppresseurs est de 7,7 ans [IC95% 6,3-9,2].

Quatorze patients (23,3%) sont en rémission sans traitement depuis plus de 12 mois aux dernières nouvelles. Le recul moyen par rapport à l'arrêt de tout traitement est de 48,8 mois [IC 95% : 31,4-66,1].

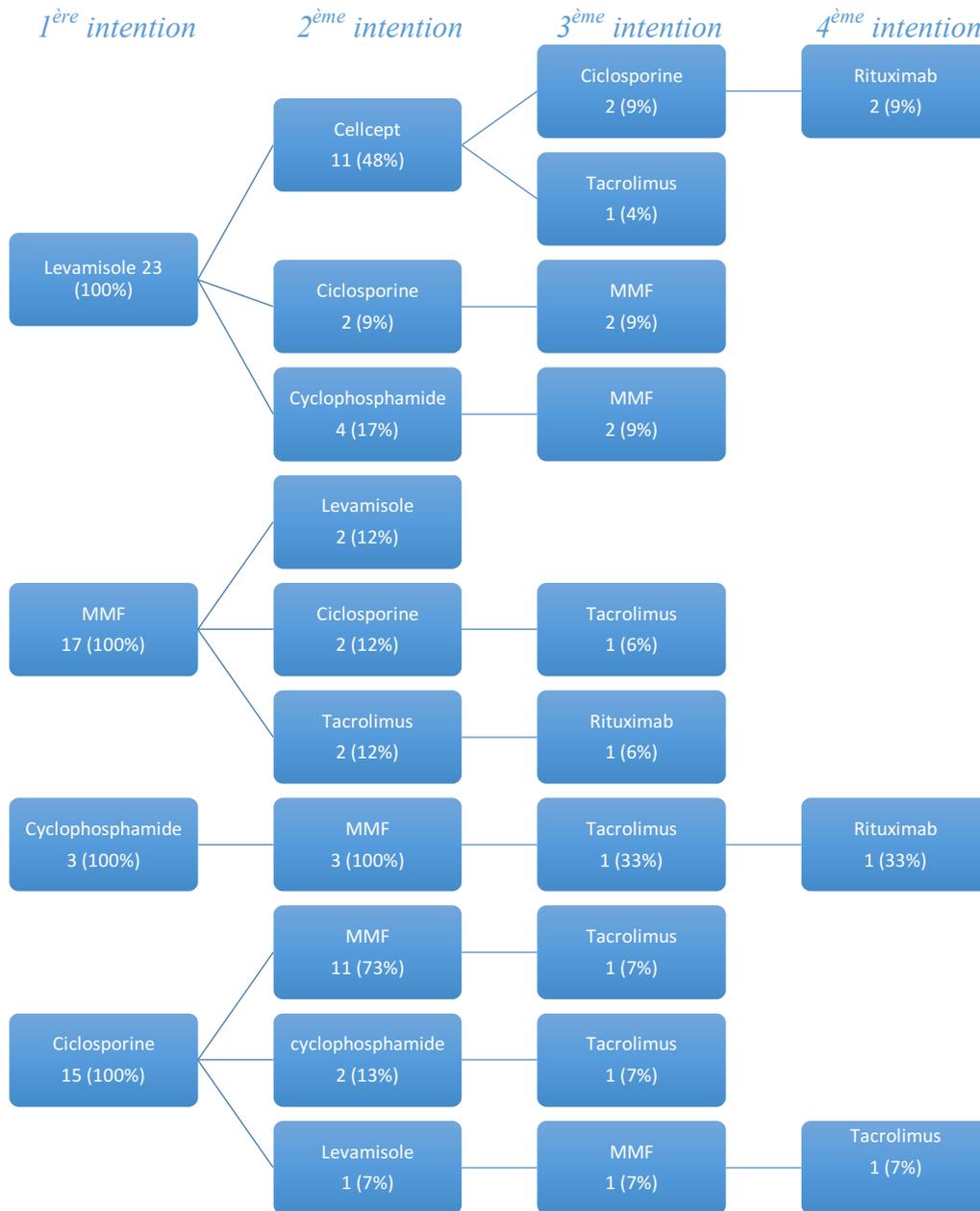


Figure 25 : Séquence thérapeutique des immunosuppresseurs de 2^{ème} ligne chez les patients cortico-sensibles cortico-dépendants ou non

3.2.4 Evolution des patients cortico-résistants

Dix-huit patients sont cortico-résistants, 13 d'emblée et 5 après une phase de cortico-sensibilité. Le facteur associé à la cortico-résistance en analyse bivariée est l'âge au diagnostic inférieur à deux ans. En analyse multivariée, les facteurs associés à la cortico-résistance sont l'âge au diagnostic inférieur à 2 ans et les antécédents familiaux de néphropathie ou de diabète. A noter que les antécédents immuno-allergiques sont protecteurs.

Leur durée moyenne de suivi est de 8,9 ans (+/- 3,7 ans). Le nombre moyen de rechutes est de 6,1 (+/- 5,9) avec un âge moyen de 10,1 ans (+/- 3,7 ans) à la dernière poussée. Tous les patients cortico-résistants ont été mis sous immunosuppresseurs. L'âge moyen du début de traitement immunosuppresseur est de 4,8 ans [IC 95% : 2,6-6,9]. Le délai moyen de mise sous immunosuppresseur par rapport au diagnostic est de 4,5 mois [IC 95% : 2,2-6,7].

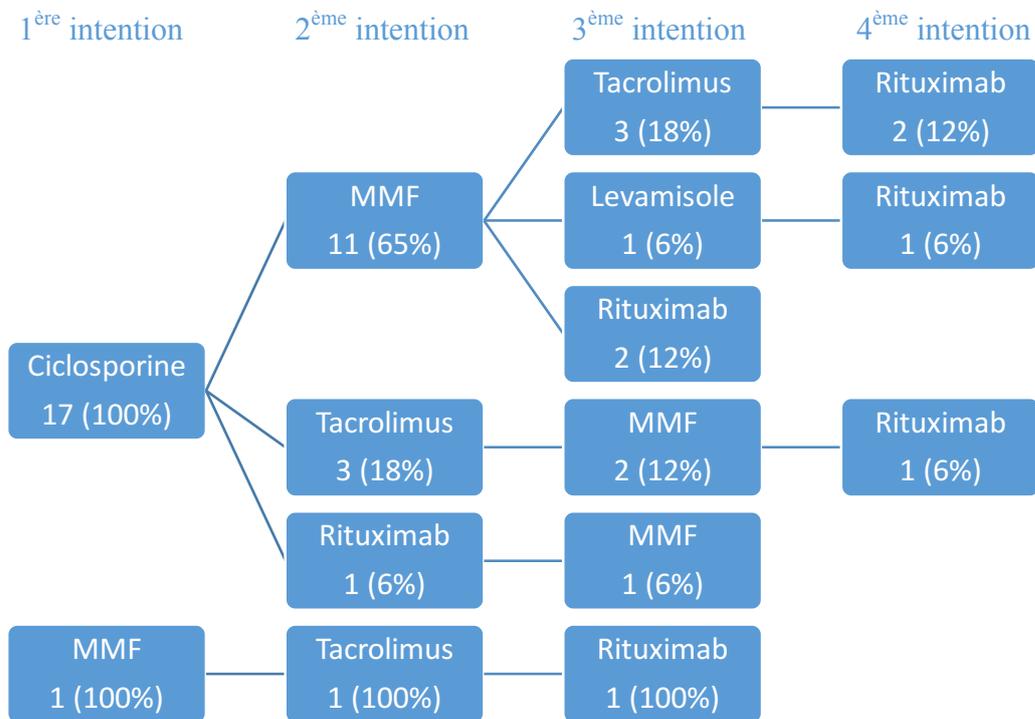


Figure 26 : Séquence thérapeutique des immunosuppresseurs de 2^{ème} ligne chez les patients cortico-résistants

Le délai moyen d'instauration du traitement de 2^{ème} intention par rapport au premier est de 33,9 mois [IC 95% : 17,7-50,2]. Le délai moyen d'instauration du traitement de 3^{ème} intention par rapport au deuxième est de 24,3 mois [IC95% : 11,8-36,8] Le délai moyen d'instauration du traitement de 4^{ème} intention par rapport au troisième est de 38,4 mois [IC 95% : 5,4-71,5]

La corticothérapie a pu être arrêtée chez 14 patients (77,8%) aux dernières nouvelles avec un recul moyen de 32,4 mois (+/- 26,4 mois) depuis l'arrêt. La durée moyenne de corticothérapie est de 66,3 mois [IC 95% : 41,0-91,5]

Les immunosuppresseurs ont été arrêtés chez 6 patients à un âge moyen de 10,9 ans [IC 95% 3,2-18,8] et dans un délai moyen de 46 mois par rapport au diagnostic.

La durée moyenne du traitement immunosuppresseur calculée depuis le diagnostic jusqu'à la date d'arrêt ou la date des dernières nouvelles est de 98 mois [IC 95% : 69,4-126,6].

Les caractéristiques et l'évolution des patients cortico-résistants sont présentées dans les tableaux VIII et IX.

Tableau VIII : Caractéristiques des patients cortico-résistants d'emblée

<u>Année</u> <u>Diagnostic</u>	<u>Age</u> <u>Diagnostic</u>	<u>Histologie</u>	<u>Durée</u> <u>Suivi</u> <u>en mois</u>	<u>Date dernière</u> <u>rémission</u>	<u>Délai depuis</u> <u>arrêt</u> <u>Corticoïdes</u>	<u>Date</u> <u>arrêt IS</u>	<u>IS aux dernières</u> <u>nouvelles</u>	<u>Clairance</u> <u>dernières</u> <u>nouvelles</u>	<u>Remarques</u>	
1	2002	3,5	LGM	162	Non renseigné	6 mois	-	Tacrolimus	129	
2	2005	2,2	LGM	124	08/2015	1 mois	-	Ciclosporine MMF	125	
3	2005	1,9	HSF	129	12/2015	-	-	MMF	143	
4	2007	1,1	HSF PMD	51	-	25 mois	06/2008	-	Dialyse	Ciclorésistance Décès
5	2009	1,4	LGM	60	07/2013	12mois	-	Ciclosporine MMF	209	
6	2005	2,5	LGM	126	Non renseigné	48 mois	-	Levamisole	175	
7	2012	4,9	LGM	36	-	4 mois	-	Tacrolimus MMF	151	
8	2005	2,1	LGM	131	06/2011	51 mois	-	Levamisole	Non renseigné	
9	2010	10,2	LGM	66	11/2013	16 mois	-	Tacrolimus	130	
10	2011	9,8	LGM PMD	56	05/2015	15 mois	08/2015	-	177	
11	2002	4,7	LGM	140	Après transplantation	-	-	Tacrolimus MMF	45	Ciclorésistance Transplanté
12	2008	14	LGM	86	-	76mois	08/2009	-	37	Ciclorésistance
13	2011	15,9	HSF PMD	46	-	32 mois	07/2013	-	209	

Tableau IX : Caractéristiques des patients cortico-résistants secondaires

<u>Année</u> <u>Diagnostic</u>	<u>Age</u> <u>Diagnostic</u>	<u>Histologie</u>	<u>Durée</u> <u>Suivi en</u> <u>mois</u>	<u>Date</u> <u>dernière</u> <u>rémission</u>	<u>Délai arrêt</u> <u>Corticoïdes</u>	<u>Date arrêt</u> <u>IS</u>	<u>IS aux</u> <u>dernières</u> <u>nouvelles</u>	<u>Clairance</u> <u>dernières</u> <u>nouvelles</u>	<u>Remarques</u>	
1	2002	1,6	LGM	165	09/2015	85 mois	-	MMF	163	
2	2004	2,4	LGM	139	04/2015	-	-	Ciclosporine MMF	195	
3	2004	1,9	LGM	134	10/2015	-	-	Ciclosporine MMF	135	
4	2005	2,6	Normale	48	01/2008	16 mois	06/2008	-	257	
5	2002	2,2	LGM	152	12/2011	37 mois	09/2014	-	Non renseigné	

3.2.5 Facteurs associés au syndrome néphrotique de mauvais pronostic

Les enfants ayant un syndrome néphrotique impur, cortico-dépendants ou nécessitant des immunosuppresseurs ont été regroupés dans le groupe des syndromes néphrotiques de mauvais pronostic. Notre cohorte de syndromes néphrotiques idiopathiques en compte 84 soit 75%. Leurs caractéristiques par rapport aux autres sont représentées dans le tableau X ainsi que leur évolution.

Tableau X : Caractéristiques des syndromes néphrotiques idiopathiques considérés de mauvais pronostic

	Bon pronostic	Mauvais pronostic	Significativité
Sexe masculin, n (%)	16 (57,2)	50 (59,5)	0,824
Age au diagnostic, moyenne (IC 95%)	4,9 (3,5-6,2)	4,0 (3,4-4,6)	0,181
Durée de suivi en mois, moyenne (IC 95%)	40,3 (25,5-55,0)	87,6 (78,7-96,4)	<0,001
Antécédents personnels, n (%)			
- Aucun	21 (75)	57 (67,9)	
- Asthme et atopie	4 (14,3)	14 (16,7)	0,904
- Autre	2 (7,1)	9 (10,7)	
- Asthme et atopie et autres	1 (3,6)	4 (4,7)	
Antécédents familiaux, n (%)			
- Aucun	27 (96,4)	54 (64,3)	
- Syndrome néphrotique	0 (0,0)	4 (4,8)	0,022
- Autre néphropathie	1 (3,6)	6 (7,2)	
- Immuno-allergique	0 (0,0)	9 (10,7)	
- Sans lien avec le rein	0 (0,0)	11 (13,1)	
Histologie, n (%)			
- Normale ou LGM	0	25 (29,8)	0,055
- Autre	1 (3,6)	6 (7,1)	
Recours au bolus de corticoïdes, n (%)	1 (3,6)	30 (35,7)	0,001
Délai de rémission > 14 jours, n (%)	3 (10,7)	33 (42,3)	0,002
Durée de 1^{ère} corticothérapie en mois	5,4 (3,8-7,0)	9,2 (6,7-11,6)	0,027
<i>Moyenne (IC 95%)</i>			
Délai de 1^{ère} rechute en mois	24,1 (3,1-45,1)	8,8 (5,4-12,3)	0,009
<i>Moyenne (IC 95%)</i>			
Arrêt des corticoïdes aux dernières nouvelles (DN), n (%)	26 (100)	73 (86,9)	0,052
Durée de corticothérapie en mois	17,2 (7,5-26,8)	51,3 (43,1-59,6)	<0,001
<i>Moyenne (IC 95%)</i>			
Recul depuis l'arrêt en mois	26,1 (12,1-40,2)	36,1 (29,3-42,9)	0,160
<i>Moyenne (IC 95%)</i>			
Clairance en fin de traitement	167,5 (147,9-187,2)	147,3 (137,7-156,9)	0,044
Rémission > 12 mois sans traitement aux DN, n (%)	13 (46,4)	21 (25,0)	0,033

Les antécédents familiaux de syndrome néphrotique, néphropathie ou terrain immuno-allergique sont liés au mauvais pronostic. La nécessité de recours aux bolus de méthylprednisolone préjuge de l'évolution péjorative ultérieure. Le délai de rémission supérieur à 14 jours est significativement lié au mauvais pronostic ainsi que le délai de première rechute et la durée de la première corticothérapie. Les analyses multivariées par modèle de poisson retiennent les antécédents familiaux et le délai de rémission supérieur à 14 jours ou le recours aux bolus de méthylprednisolone comme facteurs pronostics majeurs. L'âge inférieur à deux ans est à la limite de la significativité.

3.2.6 Analyse du recours au traitement immunosuppresseur toute réponse aux corticoïdes confondues

La survie sans immunosuppresseurs selon certaines caractéristiques en analyse univariée est représentée par les courbes sous jacentes.

Survie sans immunosuppresseur en fonction de l'âge au diagnostic :

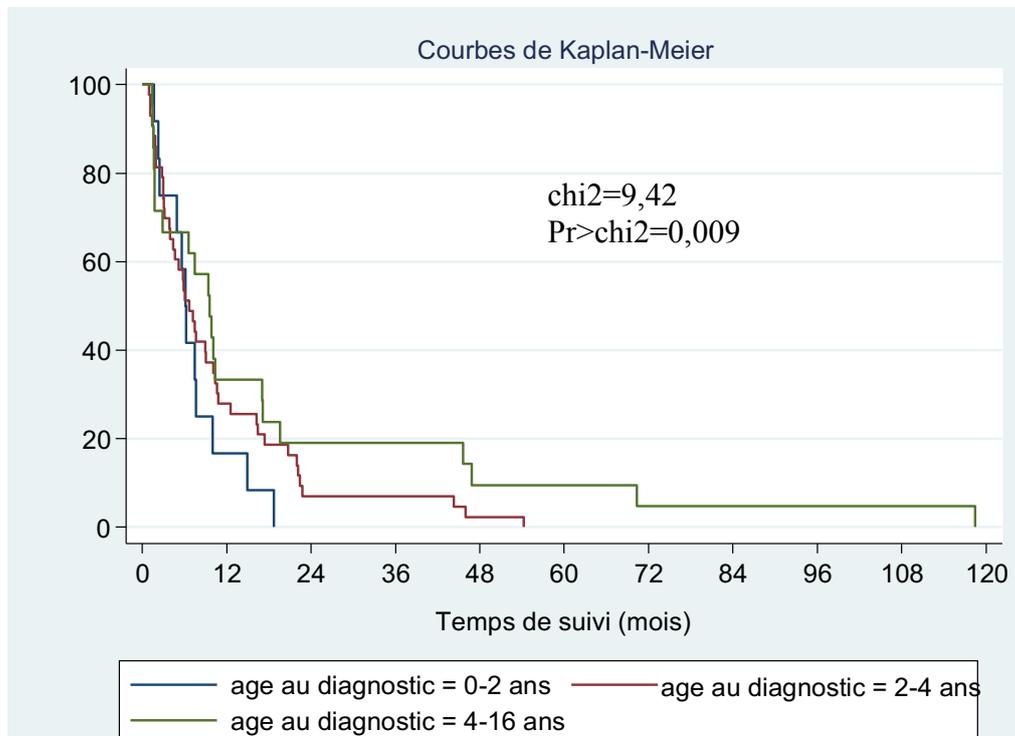


Figure 27 : Courbe de survie sans immunosuppresseurs en fonction de l'âge au diagnostic

Survie sans immunosuppresseur en fonction de la nécessité ou non de bolus de corticoïdes :

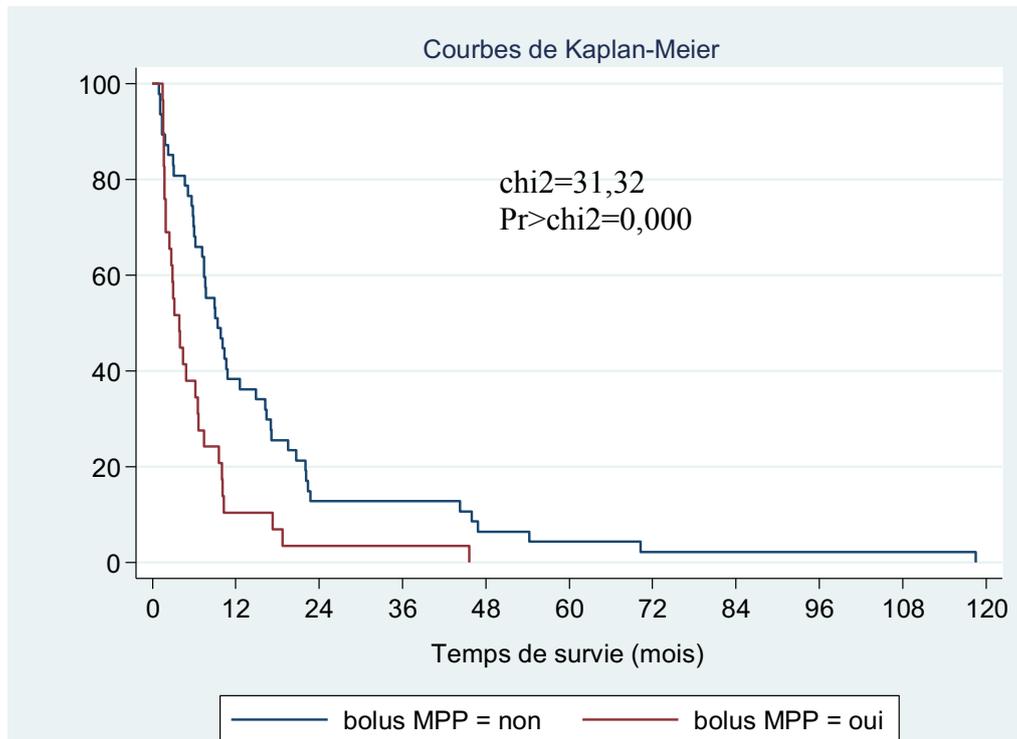


Figure 28 : Courbe de survie sans immunosuppresseurs en fonction du recours aux bolus de méthylprednisolone ou non

Survie sans immunosuppresseur en fonction du délai de première rémission :

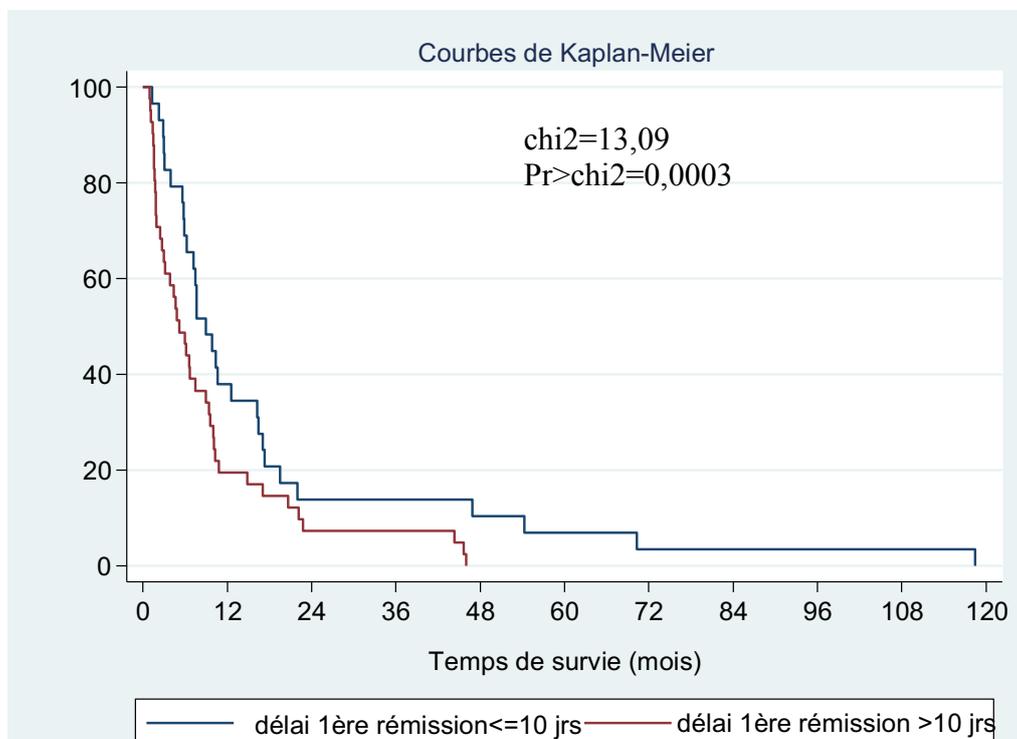


Figure 29 : Courbe de survie sans immunosuppresseurs en fonction de la rémission ou non à 10 jours

Le délai de rémission dichotomisé à 14 jours est significatif également ($p < 0,001$)

Survie sans immunosuppresseurs en fonction du délai de première rechute :

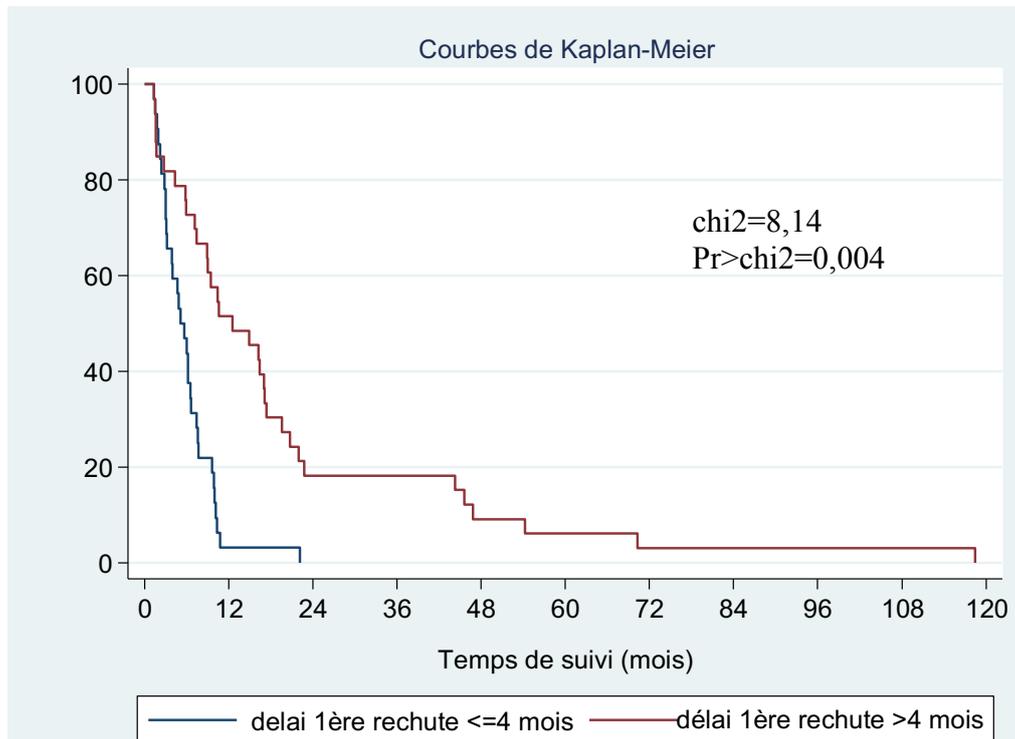


Figure 30 : Courbe de survie sans immunosuppresseurs en fonction du délai de première rechute

Survie sans immunosuppresseurs en fonction de la durée de la première corticothérapie :

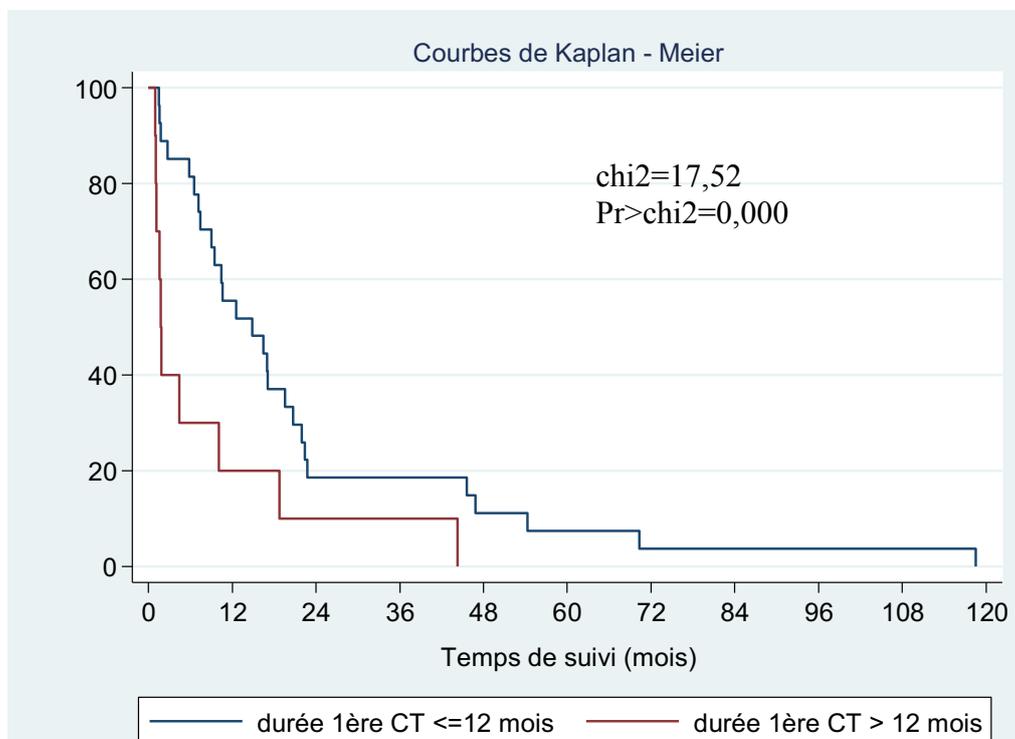


Figure 31 : Courbe de survie sans immunosuppresseurs en fonction de la durée de la 1^{ère} corticothérapie

3.2.7 Identification des facteurs prédisposant à la nécessité de traitement immunosuppresseurs en analyse multivariée selon le modèle de Cox

Tableau XI : Facteurs prédictifs du recours aux immunosuppresseurs de 2^{ème} ligne par régression de modèle de Cox

	Hazard Ratio	Intervalle de confiance à 95%	P
Age au diagnostic	0,9	0,8-1,0	0,045
Antécédents familiaux			
- Syndrome néphrotique	1,6	0,5-5,4	0,423
- Autres néphropathie	0,5	0,2-1,5	0,238
- Immuno-allergique	2,6	1,2-5,9	0,020
- Sans lien avec le rein	0,8	0,4-1,8	0,593
Recours aux bolus de corticoïdes	2,6	1,4-5,1	0,004
Délai de rémission > 14 jours	2,6	1,4-4,8	0,002
Délai de 1^{ère} rechute	1,0	0,9-1,0	0,010

Les facteurs pré-disposants à la mise sous immunosuppresseurs identifiés par le modèle de Cox sont l'âge au diagnostic, plus l'âge augmente et moins on a de chance d'avoir besoin d'immunosuppresseurs, les antécédents familiaux immuno-allergiques et le recours au bolus de corticoïdes ou le délai de rémission de plus de 14 jours. Le délai de première rechute intervient également, plus la rechute survient tardivement et moins on a de chance d'être sous immunosuppresseurs.

3.3 Complications

Vingt-sept patients de l'étude (24,1%) ont présenté au moins une complication et 6 en ont fait plusieurs. Parmi eux, deux sont cortico-sensibles et ont fait respectivement une péritonite et une pneumopathie bactérienne, cinq sont cortico-résistants et tous les autres sont cortico-dépendants. Le tableau XII reprend les complications présentées par les patients. Les complications infectieuses sont les plus fréquentes.

Tableau XII : Complications survenues dans la cohorte de syndromes néphrotiques idiopathiques

Complications	Effectifs
Infectieuse :	
- Péritonite	7
- Pneumopathie	14
- Tuberculose	1
- Myocardite	1
- Cellulite	3
- Méningite	0
Thrombose	1
Choc hypovolémique	6
Complication psychiatrique	1
Hypothyroïdie	1
HTIC	1

L'enfant ayant fait la myocardite aiguë est décédé rapidement après son arrivée à l'hôpital. Ce patient était cortico-sensible cortico-dépendant sous MMF au moment du décès, instauré 3 ans avant en relais de la ciclosporine qui avait pu être arrêtée 2,5 ans avant. La dernière rechute remontait à 4 ans avant le décès avec un arrêt des corticoïdes 1,5 ans avant.

Complications liées à la corticothérapie :

Des complications liées au traitement par corticoïdes ont été retrouvées chez 43 patients de l'étude soit 38,4%. Les complications retrouvées sont décrites dans le tableau XIII.

Tableau XIII : Complications liées à la corticothérapie

Complications	Effectifs
Syndrome de cushing	33
Retard de croissance	7
Ostéopénie	10
Complication oculaire	3
HTA	4
Diabète	1

La différence de taille moyenne entre le diagnostic et les dernières nouvelles est de $-0,36$ déviation standard (DS). Trois patients (2,7%) ont une taille $< -2,5$ DS aux dernières nouvelles. La différence d'Indice de masse corporelle (IMC) moyenne est de $0,14$ DS avec 15 patients (13,4 %) ayant un IMC $> 2,5$ DS aux dernières nouvelles.

Une ostéodensitométrie a été pratiquée chez 40 patients (35,7%) avec un Z-Score moyen à $-0,8$. Trois patients ont une ostéoporose aux dernières nouvelles.

Evolution de la fonction rénale aux dernières nouvelles :

Le taux de créatinine médian aux dernières nouvelles est de 44,5 μ mol/L [interquartile 35- 55] avec une clairance médiane à 144,3 [interquartile 128,5- 174,6].

Trois enfants ont une clairance aux dernières nouvelles <90mL/min dont les caractéristiques sont présentées dans le tableau XIV.

Tableau XIV : Caractéristiques des trois patients en insuffisance rénale aux dernières nouvelles

Date de diagnostic	Age	Sexe	SNI	Histologie	Réponse aux corticoïdes	Traitement	Créatinine	Clairance	Evolution
2007	1,1	M	Pur	HSF+PMD	Cortico-résistant	Ciclosporine	416	Dialyse depuis 03/2011	Bi-néphrectomie 06/2011 Décès 10/2011
2002	4,7	M	Impur	LGM	Cortico-résistant	Ciclosporine	176	Dialyse péritonéale 12/2008	Transplantation 07/2009
2008	14	F	Pur	LGM	Cortico-résistant	Ciclosporine Tacrolimus	198	37,4	Traitement symptomatique depuis 2009

La rémission n'a pu être obtenue qu'après transplantation pour l'enfant ayant bénéficié d'une greffe, elle n'a pu être obtenue pour aucun des deux autres.

Le patient transplanté a une évolution satisfaisante avec un bilan post-greffe à 3ans ne retrouvant pas de protéinurie. La créatinine de base est aux alentours de 120 μ mol/L. L'enfant a quitté la Réunion, la dernière consultation date du 13/05/2013.

Le patient décédé était en insuffisance rénale terminale avec une dialyse 6 jours par semaine au moment de son hospitalisation. Son syndrome néphrotique était cortico-résistant et ciclo-résistant traité symptomatiquement. Il a été hospitalisé dans un contexte de gastro-entérite avec hypokaliémie et acidose métabolique majeure. Malgré la réanimation avec hémofiltration, il fera deux arrêts cardio-respiratoires sur troubles du rythme probables.

L'autre patient présente une maladie rénale chronique secondaire à un syndrome néphrotique cortico et ciclo-résistant sous traitement symptomatique. Sa créatinine de base est à 200 μ mol/L

3.4 Comparaison avec la Gironde

Nos résultats ont été comparés à ceux de La Gironde présentés dans la thèse du Dr Ernould en 2008 (61)

3.4.1 Caractéristiques des populations

Tableau XV : Comparatifs des caractéristiques des populations de syndromes néphrotiques idiopathiques de La Réunion et de La Gironde

Items	Réunion	Gironde	Total	Significativité
	112 (100%)	130 (100%)	242 (100%)	
Sexe, n (%)				
- Garçon	66 (58,9)	87 (66,9)	153 (63,2)	
- Fille	46 (41,1)	43 (33,1)	89 (36,8)	
Age diagnostic médiane (étendue)	3,0 (1,1-15,9)	3,5 (0,6-13,9)	3,1 (0,6-15,9)	
- 0-2 ans, n (%)	13 (11,6)	30 (23,1)	43 (17,8)	0,001
- 2-3 ans, n (%)	44 (39,3)	25 (19,2)	69 (28,5)	
- 3-5 ans, n (%)	31 (27,7)	32 (24,6)	63 (26,0)	
- 5-16 ans, n (%)	24 (21,4)	43 (33,1)	67 (27,7)	
Antécédents personnels, n (%)				
- Aucun	78 (69,6)	80 (61,6)	158 (65,3)	0,131
- Asthme et atopie	18 (16,1)	35 (26,9)	53 (22,0)	
- Autres	11 (9,8)	13 (10)	24 (9,9)	
- Asthme et atopie + autres	5 (4,5)	2 (1,5)	7 (2,8)	
Antécédents familiaux, n (%)				
- Aucun	81 (72,3)	84 (64,6)	165 (68,2)	0,03
- Syndrome néphrotique	4 (3,6)	4 (3,1)	8 (3,3)	
- Autre néphropathie	7 (6,3)	9 (6,9)	16 (6,6)	
- Immuno-allergique	9 (8,0)	20 (15,4)	29 (12,0)	
- Sans lien avec le rein	11 (9,8)	7 (5,4)	18 (7,4)	
- Non renseigné	0 (0,0)	6 (4,6)	2 (2,5)	
Type de Syndrome Néphrotique				
- Pur, n (%)	106 (94,6)	119 (91,5)	225 (93,0)	0,346
- Impur, n (%)	6 (5,4)	11 (8,5)	17 (7,0)	
Histologie, n (%)				
- Normale/LGM, n (% des PBR)	32 (28,6)	81 (62,3)	113 (46,7)	0,054
- Autres, n (% des PBR)	25 (78,1)	74 (91,4)	99 (87,6)	
- Autres, n (% des PBR)	7 (21,9)	7 (8,6)	14 (12,4)	

Les âges au diagnostic diffèrent entre les deux régions, La Gironde compte plus de patients <2ans et >5ans alors que la Réunion compte plus de patients entre les deux âges. La ponction biopsie rénale a été pratiquée 2,5 fois plus en Gironde qu'à la Réunion mais la proportion d'histologie grave par rapport au nombre de PBR est plus importante à la Réunion.

3.4.2 Incidence

Sur les années communes aux deux études, la Gironde compte en moyenne 236 975 enfants de moins de 15 ans et la Réunion 207 025. Le taux d'incidence moyen sur ces 5 ans est de 2,4 pour 100 000 en Gironde et 5,1 pour 100 000 à la Réunion. L'incidence est donc 2,1 fois plus importante à la Réunion. Les taux par année sont représentés dans le tableau XVI.

Tableau XVI : Incidences du SNI à La Réunion et en Gironde

Année	Taux d'incidence Réunion (x100000)	Taux d'incidence Gironde (x100000)
2002	4,4	3,0
2003	2,4	3,0
2004	4,3	2,1
2005	9,1	2,5
2006	5,3	1,7

Sur la durée totale des deux études, l'incidence médiane en Gironde de 1995 à 2006 est de 2,2/100000 et l'incidence médiane à la Réunion de 2002 à 2012 est de 4,9/100000.

3.4.3 Réponse à la corticothérapie

Tableau XVII : Comparaison de la réponse à la corticothérapie entre les deux populations

Réponse à la corticothérapie	Réunion	Gironde	Total
SNI cortico-sensible, n (%)	34 (30,3)	36 (27,7)	70 (28,9)
SNI cortico-dépendant, n (%)	60 (53,6)	73 (56,1)	133 (55,0)
SNI cortico-résistant primaire, n (%)	13 (11,6)	14 (10,8)	27 (11,2)
SNI cortico-résistant secondaire, n (%)	5 (4,5)	7 (5,4)	12 (4,9)

On retrouve une proportion semblable de syndrome néphrotique idiopathique de mauvais pronostic dans les deux populations.

3.4.4 Evolution

Tableau XVIII : Comparaison de l'évolution des deux cohortes de syndromes néphrotiques idiopathiques

	Réunion	Gironde	Total	Significativité
Age au diagnostic Moyenne (IC 95%)	4,22 (3,64-4,80)	4,48 (3,97-4,99)	-	0,505
Durée de suivi en mois Moyenne (IC 95%)	76 (67-84)	79 (69-90)	-	0,602
Nombre de rechute Moyenne (IC 95%)	4,4 (3,4-5,4)	4,5 (3,5-5,5)	-	0,857
Nécessité d'immunosuppresseur, n (%)	76 (67,9)	81 (62,3)	158 (65,3)	0,294
Arrêt des corticoïdes aux dernières nouvelles, n (%)	99 (90)	61 (46,9)	160 (66,7)	<0,001
Recul depuis l'arrêt en mois Moyenne (IC 95%)	33 (27-40)	66 (53-80)	-	<0,001
Durée de corticothérapie en mois, moyenne (IC 95%)	42 (35-49)	45 (33-58)	-	0,650
Rémission sans traitement >12mois, n (%)	34 (30,4)	45 (34,6)	79 (32,6)	0,481
Créatinine aux DN en $\mu\text{mol/L}$ Moyenne (IC 95%)	51 (43,61)	43 (38-49)	-	0,100
Clairance aux DN Moyenne (IC 95%)	152 (144-161)	170 (161-180)	-	0,008

L'arrêt des corticoïdes aux dernières nouvelles est plus fréquent à La Réunion mais le recul depuis l'arrêt des corticoïdes est plus important en Gironde alors que la durée de suivi et la durée de corticothérapie sont semblables.

La clairance aux dernières nouvelles est significativement plus basse à la Réunion.

3.4.5 Utilisation des immunosuppresseurs

Tableau XIX : Comparaison de l'utilisation des immunosuppresseurs dans les deux cohortes

Immunosuppresseur	Réunion n=112 (100%)	Gironde n=130 (100%)	Total n=242 (100%)	Significativité
Ciclosporine	38 (33,9)	49 (37,7)	87 (35,9)	0,543
Cyclophosphamide	9 (8,0)	46 (35,4)	55 (22,7)	<0,001
MMF	64 (57,1)	25 (19,2)	89 (36,8)	<0,001
Tacrolimus	16 (14,3)	7 (5,4)	23 (9,5)	0,019
Levamisole	32 (28,6)	8 (6,2)	40 (16,5)	<0,001
Rituximab	12 (10,7)	2 (1,5)	14 (5,8)	<0,001
Caryolysine	0 (0,0)	16 (12,3)	16 (6,6)	<0,001

Les périodes d'étude différant, la caryolysine n'est utilisée qu'en Gironde. Le MMF, le levamisole, le tacrolimus et le rituximab sont plus utilisés à La Réunion alors que le cyclophosphamide l'est plus en Gironde. L'utilisation de la ciclosporine est semblable dans les deux populations.

3.4.6 Complications

Tableau XX : Comparaison de la survenue des complications dans les deux cohortes

Complications	Réunion	Gironde	Total	Significativité
Péritonite, n (%)	7 (6,3)	3 (2,3)	10 (4,1)	0,124
Pneumopathie, n (%)	14 (12,5)	2 (1,5)	16 (6,6)	0,001
Tuberculose, n (%)	1 (0,9)	2 (1,5)	3 (1,2)	0,651
Cellulite, n (%)	3 (2,7)	0 (0,0)	3 (1,2)	0,060
Myocardite, n (%)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,4)	0,280
Thrombose, n (%)	1 (0,9)	2 (1,5)	3 (1,2)	0,651
Choc hypovolémique, n (%)	6 (5,4)	2 (1,5)	8 (3,3)	0,098
Complication psychiatrique, n (%)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,4)	0,280
Hypothyroïdie, n (%)	1 (0,9)	1 (0,8)	2 (0,8)	0,916
Complications de la corticothérapie	43 (38,4)	15 (11,5)	58 (24,0)	<0,001

Les pneumopathies sont significativement plus importantes à La Réunion et on observe une tendance non significative de cellulites plus fréquentes à La Réunion. Les complications des corticoïdes sont nettement plus fréquentes à La Réunion.

4. Discussion

Comme l'étude réalisée en Gironde, cette étude est une des rares études en population portant sur le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant en territoire français et elle est la première en département d'outre-mer. Elle décrit l'évolution globale de l'ensemble de la cohorte de SNI et non pas en fonction de leur profil histologique ou de leur réponse à la corticothérapie comme de nombreuses études l'ont fait jusqu'à présent.

4.1 Epidémiologie

L'incidence du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant à La Réunion est de 4,7 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans en moyenne sur les 11 ans de la période d'étude. Elle est globalement stable comme le décrit la littérature (2) mais notre étude ne porte que sur une décennie. Nous remarquons par contre un pic d'incidence pour l'année 2005 et les quelques années suivantes faisant supposer l'intervention d'un facteur environnemental supplémentaire cette année là. L'année 2005 correspond au début de l'épidémie de Chikungunya sur l'île mais nos données sur le sujet sont insuffisantes pour en tirer des conclusions. L'incidence du SNI à La Réunion est plus de deux fois plus élevée que celle de la Gironde (61,64). Quand on reprend les différentes études épidémiologiques du syndrome néphrotique dans la littérature, l'incidence annuelle varie entre 2 et 3,7 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans (2). Cette différence peut s'expliquer notamment par la variabilité ethnique du syndrome néphrotique et le caractère multiethnique de la population réunionnaise. En effet, dans les différentes études reprises par Chanchlani et al dans son article sur les différences ethniques dans le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant, on retrouve une nette disparité dans l'incidence faisant suspecter l'influence de l'origine ethnique. Les asiatiques, en particulier du sud, ont une incidence plus élevée allant de 7,4 à 16,9 si on les compare aux européens. Il en est de même pour les patients d'origine africaine et les ceux originaires du Moyen-Orient (5,10,65). Cette revue de la littérature, publiée en Avril 2016, reprend un certain nombre de registres de différents pays et retrouve une incidence moyenne identique à la notre. Nous n'avons pas pu recueillir les origines ethniques des patients dans notre recueil du fait de l'absence de cette information dans les dossiers médicaux pour étoffer cette hypothèse mais les taux d'incidence semble correspondre aux taux des populations multiethniques comme la notre.

La prévalence de notre étude est identique à celle décrite dans la littérature à savoir 16/100000 (4).

Concernant la répartition géographique des cas sur l'île on remarque, en ce qui concerne le lieu de naissance, que la majorité des patients (60 enfants) sont nés dans le nord ou l'est dont 38 à Saint-Denis contre 21 pour Saint-Pierre alors que la maternité de Saint-Pierre compte plus de naissance par an. De plus, concernant les lieux de vie, on voit un pic de patients vivant à Saint-Denis et dans le nord-est en général comparé aux autres endroits de l'île. Ceci va dans le sens de certaines études qui retrouvent une concentration des cas dans certains centres urbains (2). Mais la différence Nord/Sud fait poser la question de l'intervention de facteurs environnementaux supplémentaires. Au 1^{er} janvier 2016 sur les registres de l'Insee, l'arrondissement de Saint-Denis compte 197 256 habitants et l'arrondissement de Saint-Pierre compte 301 121 habitants. La différence ne semble donc pas liée à la différence des bassins de population.

Le rôle de facteurs environnementaux tels que les infections virales a été rapporté dans de nombreuses études (12). L'incidence élevée du SNI dans notre cohorte et la disparité géographique sur l'île va dans ce sens. Plusieurs études rapportent le rôle de l'environnement (infections virales (66), exposition à certains allergènes (67), à certains métaux ou pesticides (68)...) voire même des caractéristiques sociodémographiques comme le statut économique et la structure familiale (69) dans la variabilité de l'incidence. L'étude INSIGHT au Canada recueille actuellement, en plus des données cliniques, pour chaque enfant atteint de SNI et ses parents, les caractéristiques démographiques, l'origine ethnique, le déroulement de la grossesse et de la naissance, les antécédents familiaux, les allergies, les comorbidités (épisodes fébriles, infections virales...), les médicaments, la qualité de vie, l'environnement familial et d'autres choses encore. Le but de cette étude est d'essayer de décrire l'interaction entre ces facteurs environnementaux, sociodémographiques, cliniques, génétiques et la prédisposition à la maladie et son évolution, pour pouvoir revoir les stratégies de traitement en fonction de la présentation clinique initiale (70).

Concernant les antécédents, dans la grande majorité des cas, les enfants n'ont pas d'antécédents que ce soit à La Réunion ou en Gironde. On remarque cependant une tendance non significative d'association avec l'asthme et l'atopie en Gironde plus importante qu'à La Réunion alors que la prévalence de l'asthme est plus importante à la Réunion. Le taux de

prévalence de l'asthme à La Réunion est estimée entre 12 et 13 % contre 8,7% en métropole (71). Cette association est décrite dans la littérature à de nombreuses reprises (13,72,73) mais on ne la retrouve pas dans la notre.

Notre étude montre par contre une association entre le syndrome néphrotique idiopathique et les antécédents familiaux de SNI ou d'autres néphropathies. Les études génétiques portant sur le SNI sont maintenant nombreuses et ont permis la compréhension de certains facteurs pathogéniques (74). La découverte des gènes NPHS1 et NPHS2 dans le syndrome néphrotique congénital a conduit à d'autres recherches et aujourd'hui plus de 45 gènes sont associés à des formes monogéniques de syndrome néphrotique. Ces gènes n'ont été retrouvés que chez 20 à 30% des cas héréditaires et 10 à 20% des cas sporadiques (65). Les progrès des analyses génétiques mettent en évidence un polymorphisme d'expression de plus en plus important. Les différences ethniques dans l'épidémiologie du SNI va aussi dans le sens d'un risque génétique. Par exemple, une étude américaine montre que les afro-américains ont un risque de 7,5% d'insuffisance rénale terminale contre 2% pour les américains d'origine européenne (75). Ceci peut cependant être nuancé par le fait que ces patients consultent peut-être plus tard que les autres. D'autres études rapportent des variantes dans le codage de certains HLA et notamment l'HLA-DQA1 (76–78) associées au SNI cortico-sensible.

Outre les formes familiales de syndromes néphrotiques cortico-résistants, les études portant sur les formes familiales de syndromes néphrotiques idiopathiques cortico-sensibles sont rares (11). Un locus a pu être identifié à la suite d'un séquençage génomique réalisé chez 11 familles en Allemagne dont une avec consanguinité (79). Landau et al, dans une autre étude réalisée en Israël dans la population Bédouine avec un fort taux de consanguinité montre une incidence plus élevée du syndrome néphrotique idiopathique cortico-sensible dans la population bédouine que dans le reste de la population avec plusieurs familles comptant plusieurs cas. Ces cas n'étaient liés à aucun locus chromosomique ni aucun gène déjà connu pour être associé au syndrome néphrotique. Cette étude suggère une susceptibilité génétique exposant les populations avec des hauts taux de consanguinité à une incidence plus élevée de syndrome néphrotique idiopathique cortico-sensible (80). L'isolement de l'île de La Réunion pendant longtemps implique un taux de consanguinité important ce qui a dû participer à la sélection d'un certain nombre de gènes comme le montre le fort taux de maladies génétiques récessives sur l'île et le taux de syndrome néphrotique congénitaux. Bérody et al, dans une étude multicentrique sur le syndrome néphrotique congénital en France, retrouve 55 cas entre 2000 et 2014 parmi lesquels 6 patients sont d'origine réunionnaise alors que 15 sont d'origine

métropolitaine. Les autres patients sont en grande majorité d'origine maghrébine ou du Moyen-Orient. On note également 5 patients originaires d'autres îles de la zone Océan-Indien. Parmi les patients réunionnais, aucun gènes connus pour être associé au syndrome néphrotique congénital n'a été retrouvé chez deux d'entre eux.

L'âge médian au diagnostic est semblable à celui de la Gironde et aux données de la littérature. Le syndrome néphrotique idiopathique touche préférentiellement les enfants âgés de 2 à 10 ans avec un âge au diagnostic médian de 3,4 ans (57). Nous remarquons cependant en comparant les deux populations que nous avons plus d'enfant entre 2 et 5 ans alors qu'en Gironde on en trouve plus en dessous de 2 ans et au dessus de 5 ans.

Le sexe ratio diffère également, il est à 1,4 dans notre étude en faveur des garçons contre 2 en Gironde. Dans la littérature, le sex-ratio est souvent de 2 garçons pour une fille mais diffère selon la localisation géographique sans prépondérance masculine à certains endroits (2).

4.2 Histologie

Seulement 32 enfants de notre étude (28,6%) ont eu une ponction biopsie rénale (PBR) contre 81 (62,3%) en Gironde mais les années d'étude diffèrent et l'étude de Gironde a été réalisée dans un service spécialisé avec un tiers de patients venant d'autres départements pour avis avec donc des formes plus graves. De plus, la tranche d'âge de 0 à 2 ans qui comprend les enfants nécessitant une PBR est plus importante en Gironde. Une étude de l'ISKD portant sur 521 enfants de différents pays ayant eu une PBR retrouvait 76,6% de LGM, 6,9% d'HSF et 7,5% de PMD (30). Dans notre étude, les données sont semblables : 13% des premières PBR étaient normales, 66% présentaient des LGM seules, 6% des LGM associées à la PMD, 6% de la HSF, 6% de la HSF associée à la PMD. 3 % montraient des lésions de toxicité aux calcineurines en plus de LGM. Ce qui correspond à 21% d'histologies graves contre 8,6% en Gironde. Ceci peut s'expliquer également par la différence ethnique entre les formes histologiques. En effet plusieurs études retrouvent des proportions plus élevées de HSF dans les populations noires (9,81) avec une évolution péjorative et plus d'évolutions vers l'insuffisance rénale terminale (65). C'est aussi l'impression que nous avons dans notre pratique avec les patients originaires de Mayotte ou des Comores. Mais encore une fois, ceci est à nuancer par le fait que ces patients consultent peut-être plus tard et ont donc déjà une maladie

évoluée au début de la prise en charge. Un nouveau travail portant sur ces patients serait intéressant mais se poserait le problème d'exhaustivité des données compte tenu du suivi variable de ces enfants, des difficultés d'accès aux dossiers médicaux et de l'absence de consultation pour les formes non graves. Ces patients ont été exclus de notre étude pour ces différentes raisons.

En ce qui concerne l'évolution histologique, notre cohorte est trop petite pour en tirer des conclusions compte tenu du faible taux de PBR. On peut cependant compter deux patients qui avaient des LGM sur la première biopsie et qui ont de l'HSF sur la deuxième et un troisième qui avait des LGM sur la première biopsie et qui a de l'HSF sur la troisième. Ceci va dans le sens de l'hypothèse selon laquelle la HSF serait l'évolution naturelle des LGM (29).

4.3 Evolution de la maladie et facteurs prédictifs

Nous avons débuté notre étude en 2002, date d'élaboration du protocole national de soins du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant qui codifiait la prise en charge de ces patients. Toutes les études concordent à dire que le pronostic évolutif de la maladie dépend en grande partie de leur réponse à la corticothérapie (18).

La réponse à la corticothérapie initiale des patients de notre étude est semblable aux données de la littérature. Niaudet et al décrivent que plus de 80% des patients sont cortico-sensibles (52). Quatre-vingt huit pourcents des patients de notre étude sont cortico-sensibles contre 12% de cortico-résistants. Les facteurs liés à la cortico-résistance sont l'âge inférieur à deux ans et les antécédents familiaux de néphropathie. En Gironde, les syndromes néphrotiques impurs étaient associés à une cortico-résistance ultérieure ce qui n'est pas le cas dans notre étude car nous retrouvons la même proportion de syndromes néphrotiques impurs dans les deux catégories. Cependant nos effectifs sont faibles et ne permettent pas d'en tirer des conclusions. Dans la littérature, les facteurs associés à la cortico-résistance sont l'âge au diagnostic inférieur à 1 an, le diagnostic à la puberté ou le SNI impur au diagnostic (82–84). Ces facteurs font maintenant partie des indications de PBR.

Ce statut de réponse à la corticothérapie peut évoluer au cours de la prise en charge et c'est pourquoi, il est préconisé de tester la cortico-sensibilité de nombreuses fois au cours de la prise en charge même en cas de cortico-résistance. Dans notre étude, 5 patients cortico-sensibles

sont devenus cortico-résistants par la suite, leur évolution est proche de celle des cortico-résistants d'emblée et la distinction n'a pas été faite pour ce travail.

Parmi les patients cortico-sensibles, 60,6% sont devenus cortico-dépendants par la suite. En Gironde ce taux est semblable à 62,9% mais il y a une surreprésentation des patients graves dans leur cohorte. Une étude réalisée par la même équipe publiée en 2011 et supprimant ce biais de sélection retrouve 56,6% de cortico-dépendance chez les patients cortico-sensibles (64). Ces données sont compatibles avec la littérature qui retrouve un taux de cortico-dépendance aux alentours de 50% (52).

Les facteurs prédictifs de la cortico-dépendance dans notre étude sont le délai de survenue de la première rechute < 4 mois et le délai de 1^{ère} rémission >10 jours (seuils définis à partir des délais médians de l'étude). En analyse multivariée, les antécédents familiaux de néphropathie et le délai de première rechute sont associés à la cortico-dépendance. En Gironde, le petit âge au diagnostic et le délai de survenue de la première rechute < 6 mois ont été associés à la cortico-dépendance. Dans l'article du Dr Ernould (64), les facteurs associés à la cortico-dépendance étaient l'âge au diagnostic inférieur à 3 ans, le sexe masculin, le délai de rémission de la protéinurie et la nécessité de bolus de méthylprednisolone en analyse univariée. En analyse multivariée, le seul facteur pronostic était le délai de rémission > 14 jours. Ces données sont compatibles avec la littérature, ces facteurs ont déjà été identifiés par plusieurs auteurs. En effet, le délai de rémission est associé à la cortico-dépendance dans certaines études mais le délai choisi pour le cut-off n'est pas toujours le même. Certains parlent d'un délai supérieur à 20 jours (56), d'autres à 14 jours (64), d'autres à 9 jours (57). Dans notre étude, nous avons testé un cut-off à 10 jours et un à 14 jours, les deux sont significativement associés à une cortico-dépendance ultérieure en analyse bivariée mais seul le délai > 14 jours reste significatif en analyse multivariée. La valeur pronostique du recours aux bolus de corticoïdes avait déjà été identifiée (56), de même que le délai de première rechute (53).

Compte tenu de l'évolution du statut de réponse à la corticothérapie chez les enfants atteints de SNI au cours de leur prise en charge, nous avons regroupé les patients avec les syndromes néphrotiques de mauvais pronostic sous une seule entité pour en apprécier les facteurs pronostics. Les facteurs associés au syndrome néphrotique de mauvais pronostic en analyse multivariée sont les antécédents familiaux de néphropathie, le délai de rémission > 14 jours ou la nécessité de bolus de méthylprednisolone. L'âge inférieur à deux ans est à la limite de la significativité. Ces facteurs pourraient permettre de repérer les patients nécessitant la mise sous immunosuppresseurs plus tôt pour optimiser leur prise en charge. Ceci rejoint l'étude du

Dr Harambat sur la prédiction de la nécessité de mise sous immunosuppresseurs dans le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant et qui retrouve également le délai de mise en rémission mais cette fois-ci > 9 jours comme facteur prédictif de la mise sous immunosuppresseurs (57).

Au dernières nouvelles, la corticothérapie a pu être arrêtée chez 90% des patients mais 42% sont toujours sous immunosuppresseurs et seulement 34 patients (30,4%) sont en rémission sans traitement depuis plus de 12 mois et ceci après une durée médiane de suivi de trois ans. En Gironde, la corticothérapie a été arrêtée chez 61 patients aux dernières nouvelles soit 46,9%. Cette différence s'explique en partie parce que le recul n'est pas suffisant pour permettre l'arrêt sur les derniers diagnostics, certains enfants ont été diagnostiqués en 2007 pour un arrêt de recueil au 1^{er} janvier 2008. Quarante-et-un patients de la cohorte de Gironde ont eu besoin d'immunosuppresseurs de seconde ligne soit 62,3% contre 67,9% dans notre cohorte. La rémission sans traitement depuis plus de 12 mois a pu être obtenue chez 45 patients soit 34,6% après un recul médian de 3 ans comme dans notre étude. La durée moyenne du traitement immunosuppresseur de 2^{ème} ligne dans notre étude est de 60,5 mois chez les patients cortico-dépendants avec un âge moyen d'arrêt à 7,7 ans et de 98 mois chez les patients cortico-résistants avec un âge moyen d'arrêt de 10,9 ans. Cette donnée n'est pas disponible dans le recueil réalisé en Gironde, nous n'avons donc pas pu établir de comparatif.

Notre étude ne présente pas assez de recul pour tirer des conclusions sur l'évolution à l'âge adulte. Le pourcentage de patients qui rechutent à l'âge adulte dans la littérature est variable selon les études allant de 5,5 à 42% (52,85). Les facteurs de risque de rechutes à l'âge adulte sont le nombre de rechutes et la nécessité de recourir à plusieurs immunosuppresseurs. En Gironde, 8% des patients rechutent encore à l'âge adulte. Dans notre étude, 3 patients ont atteint l'âge adulte, deux sont en rémission depuis 2 et 4 ans, le dernier présente une forme cortico et ciclo-résistante pour laquelle la rémission n'a jamais pu être obtenue avec une créatinine de base aux alentours de 200 μ mol/L. Il serait intéressant de poursuivre le suivi de notre cohorte jusqu'à l'âge adulte pour pouvoir apprécier l'évolutivité.

4.4 Utilisation des traitements immunosuppresseurs de 2^{ème} ligne

Les indications d'un traitement immunosuppresseur de seconde ligne sont claires à ce jour mais la séquence thérapeutique précisant leur ordre de prescription est toujours mal codifiée et les habitudes sont différentes selon les équipes. Un traitement de seconde ligne a été utilisé chez 76 (67,9%) de nos patients. Ceci correspond à 90% des patients cortico-dépendants ou rechuteurs fréquents. En Gironde, le traitement de seconde ligne a été prescrit 62,3% de leurs patients et chez 82% des patients cortico-dépendants ou rechuteurs fréquents.

Nous remarquons une nette différence dans la prescription des immunosuppresseurs de deuxième ligne entre les deux études. Ceci est à rapprocher du fait que notre base de données est plus récente et témoigne des progrès rapides qui ont été réalisés sur la prise en charge des SNI pour lesquels le traitement par corticoïdes est insuffisant.

La chlormétine utilisée chez 12 patients de la cohorte girondine n'a pas du tout été utilisée dans la notre. A noter que le dernier patient ayant reçu ce traitement avait été diagnostiqué en 2002, date du début de notre étude.

Le cyclophosphamide (CP) a été utilisé chez 9 patients (8%) dans notre cohorte contre 46 (35,4%) en Gironde. La dernière utilisation du cyclophosphamide de notre série date de 2009. Il n'a pas suffi pour les trois patients chez qui il a été utilisé en première intention et sur les 6 patients pour lesquels il a été utilisé en 2^{ème} intention, 3 ont nécessité un traitement de 3^{ème} intention. En Gironde, il avait été l'unique traitement chez 17 patients. Le cyclophosphamide est utilisé depuis 1960 avec un taux de rémission à long terme dans les premières études allant jusqu'à 67% ce qui n'a pas été confirmé dans les études suivantes (86). La sélection des patients sujets à recevoir du CP est la raison de la divergence des résultats. Des études récentes retrouvent des facteurs pronostics liés au succès du CP à savoir l'âge et le seuil de cortico-dépendance (87). Un article écrit par le Dr Harambat et son équipe publié en 2012 (88) précise la place du cyclophosphamide dans l'arsenal thérapeutique du SNI. Il gardait alors une place devant son caractère peu onéreux, facilement disponible et duquel on peut attendre un taux de rémission d'au moins 30% après 2 ans. Cette efficacité pourrait être optimisée par une meilleure sélection des patients susceptibles de bénéficier le plus de ce traitement (enfants plus âgés, posologie seuil de corticoïdes relativement peu élevée). Cependant, il s'accompagne de

nombreux effets secondaires et l'efficacité à long terme est limitée (89). De plus, les résultats prometteurs du mycophénolate mofétil chez les enfants avec SNI cortico-dépendant ayant le même profil et sa moindre toxicité en font une alternative intéressante et de nombreux cliniciens le prescrivent maintenant plus facilement. Le cyclophosphamide est donc à ce jour réservé à des situations particulières et n'est plus prescrit en pratique courante dans le SNI (48).

Le levamisole a été utilisé en première intention chez 23 des patients cortico-sensibles, il a suffi chez 6 patients. Onze ont eu du MMF en 2^{ème} intention ce qui a suffi chez 8 d'entre eux, les autres ont nécessité des anticalcineurines. Il a été utilisé en 2^{ème} intention chez 3 patients, 2 après MMF pour lesquels l'association a suffi et un après la ciclosporine ayant nécessité du MMF à la suite. Le levamisole a été utilisé en 3^{ème} intention chez un patient cortico-résistant mais n'a pas suffi. Il a également été utilisé en traitement de relais du rituximab chez 4 patients. En Gironde, le levamisole a été utilisé chez 8 patients. Ceci va dans le sens du fait qu'aujourd'hui l'utilisation du levamisole est controversée, certaines équipes l'utilisent beaucoup et d'autres pas du tout. Si il a été utilisé en première ligne depuis plus de 20 ans, son mode d'action n'est pas tout à fait connu (86). Son efficacité a cependant été démontrée à plusieurs reprises (90,91) ciblant les enfants avec des seuils de cortico-dépendance bas. Les effets secondaires du levamisole sont modérés incluant les symptômes digestifs, les rashes et vascularites cutanés et les neutropénies. Récemment les conditions d'obtention du levamisole sont contraignantes et nécessitent une demande d'autorisation temporaire d'administration nominative (92) limitant probablement son utilisation.

Le mycophénolate mofétil (MMF) a été beaucoup utilisé dans notre étude, sa première utilisation dans notre cohorte date du 1^{er} juillet 2004. Soixante-quatre patients (57,1%) ont reçu du MMF contre 25 (19,2%) en Gironde. Dans notre étude, 17 patients ont reçu du MMF en 1^{ère} intention ce qui a suffi chez 11 patients. Deux ont nécessité du levamisole en 2^{ème} intention ce qui a suffi, les 4 autres ont nécessité des anticalcineurines par la suite. Vingt-cinq enfants ont reçu du MMF en 2^{ème} intention ce qui a suffi chez 20 d'entre eux, les 5 autres ont nécessité des anticalcineurines en 3^{ème} intention. Dans la littérature, le traitement par MMF permet de diminuer la dose de corticoïdes et de faire disparaître les effets secondaires de la corticothérapie chez la plupart des enfants (93,94). La diminution des rechutes sous MMF a été documentée par de nombreuses études (95). La surveillance pharmacocinétique du traitement semble diminuer le risque de rechute lors de la décroissance des corticoïdes. En effet, une grande variabilité interindividuelle a été remarquée nécessitant des adaptations thérapeutiques de plus ou moins 25% par rapport aux 600mg/m² recommandés. L'AUC cible doit être > 60h.mg/L

pour une bonne efficacité (96). L'AUC médian dans notre étude était de 50h.mg/L [interquartile 40-59]. La tolérance du traitement est bonne, avec des rares troubles digestifs bénins qui répondent au fractionnement des prises ou à la diminution de la dose, un risque de neutropénie impliquant la nécessité d'une surveillance hématologique, un risque infectieux qui nécessite une information préalable des familles, un risque théorique de lymphoprolifération et des risques à très long terme encore inconnus (93). Dans notre étude, 4 enfants ont présenté une leucopénie et un seul des troubles digestifs. Il a donc été bien toléré dans 92,2% des cas. La durée d'utilisation et les modalités de sevrage restent cependant à déterminer. En effet, dans notre étude, beaucoup d'enfants rechutent lors de la décroissance du MMF. Il est actuellement prescrit hors Autorisation de Mise sur le Marché.

Dans le cadre des syndromes néphrotiques cortico-résistants, le MMF est utilisé en relais de la ciclosporine (CsA) dans le but de limiter la toxicité rénale de la CsA ou en association à la CsA et aux corticoïdes en l'absence de réponse (97). Il permet souvent la diminution de la posologie de la ciclosporine mais augmente probablement les risques liés au renforcement de l'immunosuppression.

La ciclosporine a été utilisée chez 38 patients de notre étude contre 49 en Gironde. En première intention, chez 17 patients cortico-résistants, elle n'a été prescrite seule que dans deux cas. Chez les patients cortico-sensibles, elle a été utilisée en première intention chez 15 enfants et elle n'a suffi que chez l'un d'entre eux. La prescription de la ciclosporine en première intention a été faite lorsque les patients rechutaient très vite ou lorsque le passage à la corticothérapie alterne était impossible. Certaines équipes considèrent les enfants qui répondent au delà de 25 jours comme des patients cortico-dépendants de haut seuil avant même qu'ils ne rechutent et prescrivent de la ciclosporine d'emblée. Les doses de ciclosporine nécessaires diffèrent selon les études mais elle est habituellement prescrite à la dose de 5mg/kg ou 150mg/m² en deux prises (86). Certains auteurs préconisent un monitoring du taux résiduel de ciclosporine à la fois pour s'assurer de l'efficacité et pour limiter les altérations de la fonction rénale. Le taux cible est le même que chez les transplantés rénaux à la phase stable. Dans notre étude, la dose d'instauration médiane était de 6,7mg/kg [interquartile 5,8-7,7] avec un c₀ médian à 131ng/mL [interquartile 65-176] ce qui correspond aux données de la littérature (98). La société française de néphrologie pédiatrique recommande des taux résiduels de 140 à 200 µg/L en début de traitement puis une décroissance progressive pour essayer de garder le patient en rémission avec des résiduels inférieurs à 100 µg/L (48).

En fonction du seuil de cortico-dépendance, le MMF peut être prescrit avant la ciclosporine même si selon certaines études, il est moins efficace dans la prévention des rechutes, il a moins d'effets délétères sur la fonction rénale à long terme (99). Ils sont souvent prescrit simultanément pour essayer de diminuer la posologie de la ciclosporine et d'en éviter les effets indésirables.

Le tacrolimus a été prescrit chez 16 patients à la Réunion contre 7 en Gironde, il n'a jamais été prescrit en première intention. Le tacrolimus fait partie de la famille des anticalcineurines comme la ciclosporine, il est surtout utilisé aux USA et au Canada. Il a d'abord été prescrit pour les patients qui résistaient à la ciclosporine (100) sans amener de meilleure réponse. Concernant les effets indésirables, le tacrolimus peut être inducteur de diabète et ce d'autant plus que ces enfants sont traités par corticoïdes au long court (101). Notre région étant particulièrement touchée par le diabète, la vigilance est de rigueur avant la prescription de tacrolimus chez nos patients. Notre cohorte compte 6 enfants avec des antécédents familiaux de diabète. Une étude récente montre une augmentation de la fibrose rénale chez les patients cortico-dépendants ou rechuteurs fréquents traités par tacrolimus en relais de la ciclosporine même si une partie de cette augmentation peut-être liée à la ciclosporine ou à l'évolution de la maladie en elle-même. Le taux d'augmentation de fibrose médian est de 1,8% et cette étude conclut que le bénéfice attendu dans l'obtention de la rémission contre balance le risque d'augmentation de la fibrose (102). La dose doit cependant être la plus basse possible, la société française de pédiatrie préconise une dose à 0,2mg/kg/j avec un T0 entre 6 et 10 ng/mL en début de traitement puis entre 3 et 6ng/mL par la suite (48). Dans notre étude, le T0 médian du tacrolimus est de 6ng/mL [interquartile 5,8-7,7] ce qui est conforme aux recommandations.

Le rituximab (RTX) a été utilisé chez 12 de nos patients en dernière ligne de traitement chez les patients cortico-résistants ou cortico-dépendants rechutant sous ciclosporine. Chez les patients cortico-dépendants il a été utilisé en 3^{ème} ou 4^{ème} intention pour les patients qui rechutaient sous anticalcineurines ou présentant des signes de toxicité aux anticalcineurines. Chez les patients cortico-résistants, il a été utilisé en 2^{ème}, 3^{ème} ou 4^{ème} intention pour les patients chez qui le sevrage en anticalcineurines était impossible malgré l'adjonction du MMF. L'effet bénéfique du RTX a été rapporté pour la première fois en 2007 chez un patient ayant un SNI cortico-dépendant évoluant depuis 13 ans et un purpura thrombopénique idiopathique (PTI) sévère. Devant l'échec partiel des cures d'immunoglobulines, il reçoit 4 injections de RTX

qui permettent la guérison complète du PTI. En parallèle le RTX semble avoir contrôlé le syndrome néphrotique avec une absence de rechute avec un recul de 15 mois. Depuis ce premier cas rapporté, plusieurs cas isolés ont été rapportés avec le même effet bénéfique du RTX, mais des rechutes pouvant survenir à distance nécessitent alors une réinjection (103). Iijima et al, ont réalisé une étude prospective randomisée au Japon portant sur 48 enfants atteints de SNI cortico-dépendants ou rechuteurs fréquents qui a comparé le RTX par rapport au placebo et retrouve une période sans rechute moyenne de 267 jours (IC 95% 223-374) dans le groupe RTX contre 101 jours (IC 70-155) dans le groupe placebo (104). D'autres études montrent l'efficacité du rituximab pour les SNI cortico-résistants ou cortico-dépendants réfractaires après plusieurs essais d'immunosuppresseurs de seconde ligne (105,106) et il a été utilisé dans ce sens. Certaines équipes pensent maintenant que le rituximab pourrait être utilisé plus tôt voire même en première ligne après la corticothérapie (107). Sellier-Leclerc, Ulinski et al, ont suivi 30 patients cortico-dépendants traités par rituximab après la répletion des CD19+ et retrouve une rémission à long terme chez 2/3 des patients (108).

Même si l'efficacité est maintenant prouvée, le schéma d'administration n'est pas encore clairement établi. Paugam et al, dans une étude publiée en juin 2016 portant sur 38 enfants traités par rituximab en traitement d'un SNI cortico-dépendant, compare l'efficacité et la tolérance du RTX chez des patients ayant reçu 1 versus 2 injections lors de la cure initiale et montre qu'il n'y a pas de différence sur la durée de déplétion en CD19+, le délai de survenue d'une rechute ou la tolérance du traitement (109). Les effets indésirables du rituximab les plus fréquents sont des réactions d'intolérance par relargage cytokinique (malaise, fièvre, frisson, céphalées, hypotension) qui sont présentes dans presque 50% des cas lors de la première injection et s'améliorent en ralentissant le débit de perfusion même si de véritables réactions allergiques immédiates ou retardées sont possibles. Le RTX peut également occasionner des neutropénies transitoires et retardées. Les effets secondaires à long terme sont encore mal connus mais la tolérance du RTX semble bonne dans les autres pathologies comme le confirme la très large expérience dans les lymphomes avec plus de 300 000 patients traités. Le rituximab a tout de même été associé à quelques infections graves. Pour certaines de ces infections, les patients avaient un taux d'IgG bas (110). Dans le SNI, nous avons peu de recul quant à l'utilisation du rituximab mais son association avec des hypogammaglobulinémies a été démontrée dans d'autres pathologies (111,112) surtout si les patients ont été traités antérieurement par corticoïdes ou cyclophosphamide (113). Les perfusions d'immunoglobulines tendent à se généraliser chez les patients ayant une hypogammaglobulinémie ou des infections récurrentes (114), certaines équipes les utilisent

même maintenant à visée prophylactique pour prévenir les infections et les rechutes de SNI (115). Dans notre étude, 4 des patients sous RTX ont reçu des immunoglobulines pour des hypogammaglobulinémies et 3 en ont reçu de manière prophylactique.

4.5 Complications

Dans notre étude, vingt-sept patients (24%) ont présenté une ou plusieurs complications contre 9% en Gironde. Parmi eux, 2 étaient cortico-sensibles simples, tous les autres étaient soit cortico-dépendants soit cortico-résistants. Les complications du SNI sont majoritairement infectieuses et dominées de loin par les pneumopathies à La Réunion significativement plus importantes qu'en Gironde. On note aussi une tendance non significative de cellulite plus importante à La Réunion. Nous avons dans notre cohorte un décès par myocardite aigue. La mortalité chez les enfants atteints de SNI a nettement diminué sur les 100 dernières années avec un taux initial de 70% avant les antibiotiques et la corticothérapie (116) pour atteindre des taux inférieurs à 1% aujourd'hui. Les complications bactériennes sont fréquentes mais il n'y a pas de consensus concernant les traitements antibiotiques. Elles étaient auparavant dominées par les péritonites mais le vaccin anti-pneumococcique, maintenant recommandé, participe à la diminution du taux de péritonite dans les cohortes (117). L'administration d'immunoglobulines polyvalentes a également été suggérée pour réduire les infections (118).

Le taux de complications thromboemboliques est extrêmement variable selon les études en grande partie à cause de l'absence de consensus concernant la prophylaxie (22). Notre étude compte 1 accident thromboembolique soit 0,9% ce qui est semblable à La Gironde et aux données de la littérature (119). Il s'agit d'une thrombose de l'artère fémorale superficielle.

Dans notre étude, trois enfants soit 2,7% ont évolué vers l'insuffisance rénale. Ces trois patients présentaient un syndrome néphrotique cortico-résistant, l'un d'entre eux est décédé, un autre a été transplanté. Les études concernant les syndromes néphrotiques cortico-résistants sont pessimistes avec un taux de 21% d'insuffisance rénale terminale (120). Un seul patient de l'étude de Gironde a atteint le stade d'insuffisance rénale terminale. La clairance aux dernières nouvelles est plus basse à la Réunion qu'en Gironde sans que nous ayons assez d'argument pour en tirer des conclusions sur les raisons les effectifs étant faibles. La durée du traitement par anticalcineurines pourrait être impliquée mais nous ne disposons pas des chiffres de la Gironde pour pouvoir comparer.

Les complications liées à la corticothérapie sont plus fréquentes à La Réunion qu'en Gironde avec 38,4% contre 11,5%. Trente-trois enfants de la cohorte réunionnaise (29,5%) présentent un syndrome de cushing contre 3 (2,3%) en Gironde. Sept enfants (6,3%) présentent un retard de croissance contre 6 (4,6%) en Gironde. Dix enfants présentent une ostéopénie (8,9%) contre 2 (1,5%) en Gironde. Les taux de complications oculaires, d'HTA et de diabète sont semblables avec respectivement 2,7 contre 3%, 3,6 contre 3,1% et 0,9 contre 1,5% des enfants. Même s'il est difficile d'en tirer des conclusions devant l'absence de prise en charge standardisée des patients concernant le délai de mise sous immunosuppresseurs de seconde ligne, on peut se poser la question du lien entre ces taux élevés de complications et les particularités métaboliques de la population réunionnaise et ce d'autant plus que la durée moyenne de corticothérapie entre les deux cohortes est la même. En effet, l'obésité, le diabète et les éléments du syndrome métabolique en général sont très fréquents à la Réunion et la corticothérapie prolongée en est d'autant plus délétère. C'est pourquoi les traitements adjuvants à la corticothérapie sont très importants dans notre région.

La société française de néphrologie pédiatrique préconise les mesures hygiéno-diététiques suivantes pour limiter ces effets (48) :

- Régime restreint en sel qui doit être progressivement levé à la baisse de la corticothérapie
- Apport en calcium et vitamine D suffisant
- Régime pauvre en sucres et pauvre en graisses (la corticothérapie induit une perte de la satiété pouvant aboutir à une prise de poids rapide et peu harmonieuse)

Nous avons à La Réunion, une incidence importante de parasitose et devant le risque de complications à anguillules, le traitement par Zentel est systématique dans notre pratique pour prévenir les anguilluloses malignes.

4.6 Limites

Cette étude comporte plusieurs limites. La première est le fait que ce soit une étude rétrospective qui ne nous permet pas de comparer les différentes séquences thérapeutiques entre elles pour proposer un modèle concernant les traitements de seconde ligne. D'autant plus que les nouvelles thérapeutiques et leurs associations ne font pas consensus même si de grandes

lignes se dégagent (Protocole national de soin du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant de la Haute Autorité de Santé publié en 2016 (48)).

La seconde limite est la durée d'étude, cette étude porte sur les patients diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2012 avec un suivi jusqu'au 31 décembre 2015. La durée de suivi maximale est donc de 14 ans. Le recul d'au moins trois ans nous permet de voir l'évolutivité de la maladie sur les premières années mais nous n'avons pas le recul suffisant pour évaluer l'évolution à l'âge adulte et par conséquent nous n'avons pas la possibilité de dégager les facteurs pronostic d'une éventuelle absence de rémission à l'âge adulte. En effet notre étude ne comporte que trois patients qui ont atteint l'âge adulte à la fin de l'étude. Nous n'avons pas débuté l'étude plus tôt du fait de l'absence des données nécessaires à l'étude dans les dossiers antérieurs à cette date. Il serait par contre intéressant de poursuivre le suivi des patients déjà inclus au moins jusqu'au relais de prise en charge par les adultes (à savoir 18 ans révolus chez nous).

La troisième limite de cette étude est le fait que nous ayons perdu de vue certains patients cortico-sensibles. En effet, 15 patients cortico-sensibles qui ont fait peu de poussées et n'ont pas eu besoin de traitement de seconde ligne ont été suivis pendant moins d'un an après l'arrêt de la corticothérapie. Compte tenu du fait que les syndromes néphrotiques idiopathiques même simples ne sont pas suivis en ville dans notre département, on pourrait partir du principe que si nous ne les avons pas revus, c'est qu'ils n'ont jamais rechuté. Cependant, leur durée de suivi inférieure à 36 mois biaise certains de nos résultats. Il serait intéressant d'essayer de prendre contact avec les familles pour éliminer ce biais et reprendre nos calculs en vue d'une publication.

4.7 Perspectives

L'incidence élevée du syndrome néphrotique idiopathique retrouvée dans notre population et l'association des antécédents familiaux de néphropathie au SNI de mauvais pronostic évoquent un terrain génétique sous jacent. Ce qui va dans le sens des études qui rapportent des formes familiales (11). Et ce d'autant plus que la génétique du syndrome néphrotique est de plus en plus étudiée avec maintenant des formes familiales de syndrome néphrotique cortico-sensibles.

Les données cliniques de cette étude, notamment la répartition géographique des cas, la sur-incidence et la multiplication par deux de l'incidence en 2005 font supposer également l'intervention de facteurs environnementaux dans l'expression de la maladie. L'intervention de certains facteurs viraux est déjà connue, peut-être serait-il intéressant de rechercher la prévalence de certains virus dans notre population afin de déterminer si l'un d'entre eux est plus représenté dans notre population. Il serait intéressant également de voir si d'autres facteurs liés au climat tropical humide ou à l'utilisation de produits type pesticides ou autres pourraient jouer un rôle.

Pour ça, un autre travail pourrait être réalisé sous la forme d'une étude combinée avec un recueil exhaustif, comme dans l'étude INSIGHT (70), des caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques, des habitudes de vie et des expositions aux différents facteurs environnementaux (infections virales intercurrentes, allergènes, pesticides, métaux lourds...) associé à un séquençage génomique comme le suggère l'article de Wright and al (121). Ce travail pourrait permettre d'étayer l'hypothèse selon laquelle le syndrome néphrotique est une maladie de l'interaction gène-environnement.

5. Conclusion

Cette étude en population décrit l'évolution globale des enfants atteints de syndrome néphrotique idiopathique à La Réunion. Malgré le taux initial de cortico-sensibilité, 70% des patients évoluent vers une cortico-résistance ou une cortico-dépendance avec un long parcours marqué par de nombreuses complications pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale terminale. Notre étude met en évidence certains facteurs prédictifs qu'il s'agisse de la cortico-résistance, de la cortico-dépendance ou de la nécessité de mise sous immunosuppresseurs en général. Une reconnaissance précoce de ces enfants permettrait une prise en charge optimale et la diminution des complications liées à l'évolution de la maladie.

D'autres études multicentriques nationales ou Européennes sont indispensables pour définir au mieux la place de chaque immunosuppresseur, de leur association lors des rechutes et de leur durée d'utilisation. Les anticorps monoclonaux anti-CD20 semblent prometteurs de par leur efficacité mais leurs effets à long termes sont loin d'être totalement connus. Le monitoring du taux d'IgG pourrait permettre de prévenir certaines complications. Le nouveau PNDS redonne les lignes principales mais spécifie bien qu'aucune stratégie fondée sur un niveau de preuve suffisant ne peut être proposée ; et que le choix se fera suivant l'âge, le niveau de cortico-dépendance et la balance bénéfice-risque de chaque immunosuppresseur.

Par ailleurs se développent de plus en plus de programmes d'éducation thérapeutique pour favoriser l'adhésion des patients et la compréhension de leur maladie. De tels programmes se mettent en place au GHSR depuis 2014 par groupe d'âge, adaptés aux attentes des patients par le diagnostic éducatif initial.

L'incidence du SNI à La Réunion est élevée, le double de celle du département de la Gironde en comparaison. Ceci peut en partie s'expliquer par le métissage des populations avec des origines indiennes et africaines mais une prédisposition génétique n'est cependant pas exclue de part l'histoire du peuplement de l'île. Par ailleurs, aux facteurs génétiques viennent s'ajouter certains facteurs environnementaux tels que des virus inconnus, pesticides ou autres.

Tout reste encore à découvrir mais ce travail par son recueil exhaustif est une base de départ pour d'autres projets d'étude sur le SNI Réunionnais et le SNI de par le monde. Il semble important de poursuivre le suivi sur un plus long terme pour mieux préciser les profils évolutifs des formes les plus sévères.

6. Annexes

ANNEXE 1 Recueil de données

Identifiant :

Date de naissance :

Sexe :

Lieu de naissance :

Lieu de vie :

Centre hospitalier :

Médecin référent :

Antécédents personnels :

Antécédents familiaux : (notamment uro-néphropathie et maladie auto-immune)

Origine :

Date diagnostic ou âge :

Syndrome néphrotique : pur / impur
(Défini par la présence d'une hématurie
macroscopique, une HTA et ou une insuffisance
rénale)

Corticosenibilité

Corticorésistance

(Définie par 4 semaines à 60 mg/kg/m² + 3 bolus de solumedrol)

Corticodépendance

(Définie par 2 rechutes sous corticothérapie
ou 15j après l'arrêt)

Corticorésistance secondaire

Rechuteur fréquent

(Défini par 2 rechutes en 6 mois ou 3 rechutes en
1 an après arrêt du traitement)

Date de la dernière consultation

Date des dernières nouvelles

Délai de suivi au CH

Délai de suivi

Traitement anticoagulant : Oui

Lequel :

Non

Date de début :

Date de disparition de la protéinurie

Nombre de rechutes :
(Rechute définie par la nécessité d'une adaptation thérapeutique)

Date des rechutes (ou âge lors des poussées), posologie corticothérapie, posologie de la ciclosporine, posologie de reprise de corticothérapie et date de disparition de la protéinurie :
Arrêt des corticoïdes après chaque poussée : oui / non
Date d'arrêt

Arrêt définitif de la corticothérapie ? Oui Date d'arrêt :
Non Délai d'arrêt :
Délai depuis arrêt :

Autres traitements immunosuppresseurs ? Oui Non

Cyclophosphamide Date de début : Date d'arrêt :

Ciclosporine Date de début : Date d'arrêt :
Dose de début : T0 : T2 :

MMF Date de début : Date d'arrêt :
AUC cellcept : 30-45 45-60 >60
Tolérance cellcept : (digestif, neutropénie) Taux d'IGG :

Tacrolimus Date de début : Date d'arrêt :
T0 :

Levamisole Date de début : Date d'arrêt :

Caryolysine Date de début : Date d'arrêt :

Rituximab Date de début : Date d'arrêt :
Nombre de cure :
Durée moyenne de déplétion :
Traitement relai au décours :

Taille - cible : Poids - au diagnostic :
- au diagnostic : - aux dernières nouvelles :
- aux dernières nouvelles :

Créatinine ($\mu\text{mol/L}$) aux dernières nouvelles :

Biopsie rénale : Oui Non
Résultats :

Ostéodensitométrie :
Complications du syndrome néphrotique et complications iatrogènes :

Evolution : - Date IRC
- Date mise en dialyse
- Date transplantation

7. Références bibliographiques

1. Sahali D, Audard V, Rémy P, Lang P. Syndromes néphrotiques idiopathiques : physiopathologie et prise en charge thérapeutique spécifique chez l'adulte. *Néphrologie Thérapeutique*. 2012 Jun;8(3):180–92.
2. Deschênes G, Leclerc A. Épidémiologie du syndrome néphrotique de l'enfant. *Arch Pédiatrie*. 2010 Jun;17(6):622–3.
3. Spencer JD, Hastings MC, Wyatt RJ, Ault BH. Has the incidence of childhood steroid sensitive nephrotic syndrome changed? *Clin Nephrol*. 2012 Aug;78(2):112–5.
4. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *The Lancet*. 2003 Aug 23;362(9384):629–39.
5. Sharples PM, Poulton J, White RH. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child*. 1985 Nov;60(11):1014–7.
6. Feehally J, Kendell NP, Swift PG, Walls J. High incidence of minimal change nephrotic syndrome in Asians. *Arch Dis Child*. 1985 Nov;60(11):1018–20.
7. Horvath M, Sulyok E. Steroid responsive nephrotic syndrome in Asians. *Arch Dis Child*. 1986 May;61(5):528.
8. Gbadoé AD, Atakouma DY, Napo-Koura G, Gouna A, Akakpo-Maxwell O, Dogba MA, et al. Le syndrome néphrotique primitif de l'enfant en Afrique noire. *Arch Pédiatrie*. 1999 Aug;6(9):985–9.
9. Coovadia HM, Adhikari M, Morel-Maroger L. Clinico-pathological features of the nephrotic syndrome in South African children. *Q J Med*. 1979 Jan;48(189):77–91.
10. Elzouki AY, Amin F, Jaiswal OP. Primary nephrotic syndrome in Arab children. *Arch Dis Child*. 1984 Mar;59(3):253–5.
11. Caridi G, Trivelli A, Sanna-Cherchi S, Perfumo F, Ghiggeri GM. Familial forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2010 Feb;25(2):241–52.
12. Dossier C, Sellier-Leclerc A-L, Rousseau A, Michel Y, Gautheret-Dejean A, Englander M, et al. Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2014 Dec;29(12):2325–31.
13. Abdel-Hafez M, Shimada M, Lee PY, Johnson RJ, Garin EH. Idiopathic Nephrotic Syndrome and Atopy: Is There a Common Link? *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2009 Nov;54(5):945–53.
14. Wei C-C, Lin C-L, Shen T-C, Sung F-C. Occurrence of common allergic diseases in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Epidemiol Jpn Epidemiol Assoc*. 2015;25(5):370–7.
15. Lacour B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Rev Francoph Lab*. 2013 Apr;2013(451):25–37.
16. Deschênes G, Martinat L. Mécanismes moléculaires du syndrome néphrotique idiopathique. *Arch Pédiatrie*. 2000 Dec;7(12):1318–29.
17. Audard V, Ory V, Zhang S-Y, Candelier M, Pawlak A, Lang P, et al. [Recent advances in the pathophysiology of idiopathic nephrotic syndrome]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2009 Jun;16(6):793–5.
18. Girardin E. Syndrome néphrotique corticosensible. In: *Néphrologie pédiatrique*. doin. Pierre Cochat; 2011. p. 193–8. (Progrès en pédiatrie).
19. Niaudet P. Syndrome néphrotique chez l'enfant. *Encycl Méd Chir Néphrologie-Urol*. 2000;18–039.
20. Deschênes G, Guignonis V, Doucet A. Mécanismes physiologiques et moléculaires de la constitution des œdèmes au cours du syndrome néphrotique. *Arch Pédiatrie*. 2004

Sep;11(9):1084–94.

21. Niaudet P. Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires. EMC - Pédiatrie. 2005 Feb;2(1):12–30.
22. Ducloux D. [Physiopathology and treatment of nephrotic syndrome complications]. Néphrologie Thérapeutique. 2011 Feb;7(1):52–7.
23. Mathieson PW. Minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. Semin Immunopathol. 2007 Nov;29(4):415–26.
24. Borges FF, Shiraichi L, da Silva MPH, Nishimoto EI, Nogueira PCK. Is focal segmental glomerulosclerosis increasing in patients with nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2007 Sep;22(9):1309–13.
25. Tizki S, Lasry F, Khalifa HH, Itri M. [Primary focal segmental glomerular sclerosis in children: epidemiology and prognosis]. Néphrologie Thérapeutique. 2013 Nov;9(6):433–7.
26. Dragovic D, Rosenstock JL, Wahl SJ, Panagopoulos G, DeVita MV, Michelis MF. Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis and an examination of demographic patterns. *Clin Nephrol*. 2005 Jan;63(1):1–7.
27. Droz D. Formes anatomocliniques des glomérulonéphrites primitives. *Rev Médecine Interne*. 1994 Jan 1;15(6):390–8.
28. Fogo AB. Approach to renal biopsy. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct 1;42(4):826–36.
29. Lichtig C, Ben-Izhak O, On A, Levy J, Allon U. Childhood minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a continuous spectrum of disease? Pathologic study of 33 cases with long-term follow-up. *Am J Nephrol*. 1991;11(4):325–31.
30. 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 Feb;13(2):159–65.
31. Bouvier R. Anatomie pathologique. In: Néphrologie pédiatrique. doin. Pierre Cochat; p. 7–15. (Progrès en pédiatrie; vol. 30).
32. Niaudet P. Syndrome néphrotique chez l'enfant. EMC - Néphrologie. 2006 Jan;1(1):1–17.
33. Rheault MN, Wei C-C, Hains DS, Wang W, Kerlin BA, Smoyer WE. Increasing frequency of acute kidney injury amongst children hospitalized with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2014 Jan;29(1):139–47.
34. Sakarcan A, Timmons C, Seikaly MG. Reversible idiopathic acute renal failure in children with primary nephrotic syndrome. *J Pediatr*. 1994 Nov;125(5, Part 1):723–7.
35. Deschenes G. Complications du syndrome néphrotique. In: Néphrologie pédiatrique. doin. Pierre Cochat; 2011. p. 189–92. (Progrès en pédiatrie; vol. 30).
36. Alwadhhi RK, Mathew JL, Rath B. Clinical profile of children with nephrotic syndrome not on glucocorticoid therapy, but presenting with infection. *J Paediatr Child Health*. 2004 Feb;40(1-2):28–32.
37. Wei C-C, Yu I-W, Lin H-W, Tsai AC. Occurrence of infection among children with nephrotic syndrome during hospitalizations. *Nephrol Carlton Vic*. 2012 Nov;17(8):681–8.
38. Zhang LJ, Zhang Z, Li SJ, Meinel FG, Nance JW, Zhou CS, et al. Pulmonary embolism and renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome: prospective evaluation of prevalence and risk factors with CT. *Radiology*. 2014 Dec;273(3):897–906.
39. Hoyer PF, Gonda S, Barthels M, Krohn HP, Brodehl J. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome. Risk and incidence. *Acta Paediatr Scand*. 1986 Sep;75(5):804–10.
40. de Saint-Martin A, Terzic J, Christmann D, Knab MC, Peter MO, Fischbach M. Thrombose du sinus longitudinal et syndrome néphrotique : évolution favorable sous héparine de faible poids moléculaire. *Arch Pédiatrie*. 1997 Sep;4(9):849–52.
41. Ameur A, Zarzur J, el Khorassani M, Ouzeddoun N, Benyahia B. [Arterial thrombosis

- in the course of nephrotic syndrome. Report of three cases]. *J Mal Vasc*. 1998 Feb;23(1):13–6.
42. Burri S, Yadla M, Deshpande P, Enaganti R, Chada R, NarasimhaMoorthy NL, et al. An unusual presentation of venous thrombosis in a child with idiopathic membranous nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. 2015 Mar;26(2):355–8.
 43. Candan C, Canpolat N, Gökalp S, Yıldız N, Turhan P, Taşdemir M, et al. Subclinical cardiovascular disease and its association with risk factors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2014 Jan;29(1):95–102.
 44. Dagan A, Cleper R, Krause I, Blumenthal D, Davidovits M. Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012 Jun;27(6):2171–5.
 45. Koné-Paut I. Corticothérapie prolongée chez l'enfant : comment réduire les effets secondaires ? *Arch Pédiatrie*. 2001 May;8, Supplement 2:233–5.
 46. Bacchetta J, Harambat J, Cochat P. Corticothérapie prolongée chez l'enfant : quelle place pour un traitement adjuvant dans le syndrome néphrotique ? *Arch Pédiatrie*. 2008 Nov;15(11):1685–92.
 47. Ribeiro D, Zawadzinski S, Pittet LF, Chevalley T, Girardin E, Parvex P. Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr*. 2015 Jul;174(7):911–7.
 48. HAS. Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. Protocole de diagnostic et de soins [Internet]. 2008. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-04/pnds_-_syndrome_nephrotique_idiopathique_de_lenfant_2016-04-29_15-02-42_382.pdf
 49. Clèdes J, Perrichot R, Hanrotel-Saliou C. Traitement symptomatique du syndrome néphrotique. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2000 Mar 4;29(8):430–8.
 50. Haws RM, Baum M. Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics*. 1993 Jun;91(6):1142–6.
 51. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int*. 2015 Jan;87(1):225–32.
 52. Niaudet P. Long-term outcome of children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2009 Oct;4(10):1547–8.
 53. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1997 May;8(5):769–76.
 54. Mishra OP, Abhinay A, Mishra RN, Prasad R, Pohl M. Can we predict relapses in children with idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome? *J Trop Pediatr*. 2013 Oct;59(5):343–9.
 55. Yap HK, Han EJ, Heng CK, Gong WK. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2001 Dec;16(12):1049–52.
 56. Letavernier B, Letavernier E, Leroy S, Baudet-Bonneville V, Bensman A, Ulinski T. Prediction of high-degree steroid dependency in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2008 Dec;23(12):2221–6.
 57. Harambat J, Godron A, Ernould S, Rigotherier C, Llanas B, Leroy S. Prediction of steroid-sparing agent use in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2013 Apr;28(4):631–8.
 58. Niaudet P. Syndrome néphrotique cortico-résistant. In: *Néphrologie pédiatrique*. doin. Pierre Cochat; 2011. p. 199–202. (Progrès en pédiatrie; vol. 30).

59. Richter M. Le quartier et l'unité de voisinage à l'île de la Réunion. UNESCO; 2003. 88 pages.
60. Labache L. L'ethnicité chez les Réunionnais en migration. *Hermès Rev.* 2002;(1):457–69.
61. Ernould S. Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques du Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'enfant. [Gironde]: Bordeaux; 2008.
62. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol.* 2004 Apr 1;159(7):702–6.
63. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med.* 2006 Jan 15;25(1):127–41.
64. Ernould S, Godron A, Nelson J-R, Rigotherier C, Llanas B, Harambat J. [Idiopathic nephrotic syndrome in children: Incidence, clinical presentation, and outcome in the county of Gironde, France]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2011 May;18(5):522–8.
65. Chanchlani R, Parekh RS. Ethnic Differences in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr.* 2016;4:39.
66. Hogan J, Fila M, Baudouin V, Peuchmaur M, Deschênes G, Niel O. Cytomegalovirus infection can mimic genetic nephrotic syndrome: a case report. *BMC Nephrol.* 2015;16:156.
67. Cheung W, Wei C-L, Seah C-C, Jordan SC, Yap H-K. Atopy, serum IgE, and interleukin-13 in steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2004 Jun;19(6):627–32.
68. de Burbure C, Buchet J-P, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer J-M, Mutti A, et al. Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environ Health Perspect.* 2006 Apr;114(4):584–90.
69. Soliday E, Lande MB. Family structure and the course of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2002 Jan;17(1):41–4.
70. Hussain N, Zello JA, Vasilevska-Ristovska J, Banh TM, Patel VP, Patel P, et al. The rationale and design of Insight into Nephrotic Syndrome: Investigating Genes, Health and Therapeutics (INSIGHT): a prospective cohort study of childhood nephrotic syndrome. *BMC Nephrol.* 2013;14:25.
71. Paganin F, Prévot L, Assing M, Gilbert C, Bourdin A, Arvin-Berod C. [Asthma on the island of Reunion: an analysis of the severity and therapeutic management]. *Rev Mal Respir.* 2006 Feb;23(1 Pt 1):29–36.
72. Wei C-C, Lin C-L, Shen T-C, Li Y-F. Risk of idiopathic nephrotic syndrome among children with asthma: a nationwide, population-based cohort study. *Pediatr Res.* 2015 Aug;78(2):212–7.
73. Salsano ME, Graziano L, Luongo I, Pilla P, Giordano M, Lama G. Atopy in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2007 Apr;96(4):561–6.
74. Elie V, Fakhoury M, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E. Physiopathology of idiopathic nephrotic syndrome: lessons from glucocorticoids and epigenetic perspectives. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2012 Aug;27(8):1249–56.
75. Kiberd BA, Clase CM. Cumulative risk for developing end-stage renal disease in the US population. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2002 Jun;13(6):1635–44.
76. Zhou GP, Guo YQ, Ji YH, Zhang GL. Major histocompatibility complex class II antigens in steroid-sensitive nephrotic syndrome in Chinese children. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 1994 Apr;8(2):140–1.
77. Konrad M, Mytilineos J, Bouissou F, Scherer S, Gulli MP, Meissner I, et al. HLA class II associations with idiopathic nephrotic syndrome in children. *Tissue Antigens.* 1994 May;43(5):275–80.
78. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenbauer D, Kottgen A, Dragomirescu

- L, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2011 Feb 17;364(7):616–26.
79. Ruf RG, Fuchshuber A, Karle SM, Lemainque A, Huck K, Wienker T, et al. Identification of the first gene locus (SSNS1) for steroid-sensitive nephrotic syndrome on chromosome 2p. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2003 Jul;14(7):1897–900.
80. Landau D, Oved T, Geiger D, Abizov L, Shalev H, Parvari R. Familial steroid-sensitive nephrotic syndrome in Southern Israel: clinical and genetic observations. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2007 May;22(5):661–9.
81. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int*. 1999 May;55(5):1885–90.
82. Churg J, Habib R, White RR. Originally published as Volume 1, Issue 7660 PATHOLOGY OF THE NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN. *The Lancet*. 1970 Jun 20;295(7660):1299–302.
83. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1997 May;8(5):824–32.
84. Kirpekar R, Yorgin PD, Tune BM, Kim M-K, Sibley RK. Clinicopathologic correlates predict the outcome in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome treated with pulse methylprednisolone therapy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2002 Jun;39(6):1143–52.
85. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux M-F, Landais P, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2003 Mar;41(3):550–7.
86. van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2011 Jun;26(6):881–92.
87. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2003 Jul;18(7):661–4.
88. Harambat J, Godron A, Llanas B. Place actuelle du cyclophosphamide dans le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. *Arch Pédiatrie*. 2012 Jun;19(6, Supplement 1):H190–1.
89. Cammas B, Harambat J, Bertholet-Thomas A, Bouissou F, Morin D, Guignonis V, et al. Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011 Jan;26(1):178–84.
90. Boyer O, Moulder JK, Grandin L, Somers MJG. Short- and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2008 Apr;23(4):575–80.
91. Ekambaram S, Mahalingam V, Nageswaran P, Udani A, Geminiganesan S, Priyadarshini S. Efficacy of levamisole in children with frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Indian Pediatr*. 2014 May;51(5):371–3.
92. Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2005 Jan;20(1):10–4.
93. Ranchin B. Syndrome néphrotique idiopathique, quelle place pour le mycophénolate mofétil ? *Arch Pédiatrie*. 2012 Jun;19(6, Supplement 1):H192–3.
94. Cailliez M, Bruno D, Daniel L, Afaneti M, Bérard E, Sarles J, et al. [Mycophenolate mofetil restores renal function and spares steroids during idiopathic nephrotic syndrome in children. A cohort study]. *Néphrologie Thérapeutique*. 2008 Feb;4(1):15–20.
95. Baudouin V, Alberti C, Lapeyraque A-L, Bensman A, André J-L, Broux F, et al. Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2012 Mar;27(3):389–96.

96. Hibino S, Nagai T, Yamakawa S, Ito H, Tanaka K, Uemura O. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in children with clinically stable idiopathic nephrotic syndrome receiving cyclosporine. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Apr 22;
97. Gellermann J, Ehrich JHH, Querfeld U. Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012 May;27(5):1970–8.
98. Henriques L dos S, Matos F de M, Vaisbich MH. Pharmacokinetics of cyclosporin--a microemulsion in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin São Paulo Braz*. 2012 Oct;67(10):1197–202.
99. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2013 Oct;24(10):1689–97.
100. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark AGB. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2006 Jul;21(7):1848–54.
101. Dittrich K, Knerr I, Rascher W, Dötsch J. Transient insulin-dependent diabetes mellitus in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome during tacrolimus treatment. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2006 Jul;21(7):958–61.
102. Morgan C, Sis B, Pinsk M, Yiu V. Renal interstitial fibrosis in children treated with FK506 for nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011 Sep;26(9):2860–5.
103. Sellier-Leclerc A-L. Utilisation du rituximab dans le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. *Arch Pédiatrie*. 2012 Jun;19(6, Supplement 1):H194–5.
104. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2014 Oct 10;384(9950):1273–81.
105. Cara-Fuentes G, Kairalla JA, Ishimoto T, Rivard C, Johnson RJ, Garin EH. Rituximab in idiopathic nephrotic syndrome: does it make sense? *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2014 Aug;29(8):1313–9.
106. Deschênes G. [Idiopathic nephrotic syndrome in children: from corticosteroids to rituximab]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2011 Aug;18(8):843–5.
107. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, et al. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2015 Sep;26(9):2259–66.
108. Sellier-Leclerc A-L, Baudouin V, Kwon T, Macher M-A, Guérin V, Lapillonne H, et al. Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in childhood--follow-up after CD19 recovery. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012 Mar;27(3):1083–9.
109. Paugam E, Decramer S, Garnier A, Brochard K, Bandin F, Hogan J, et al. Évaluation du devenir à court et moyen terme des enfants traités par 1 versus 2 injections de rituximab lors de la cure initiale pour un syndrome néphrotique idiopathique corticosensible corticodépendant. *Arch Pédiatrie*. 2016 Jun;23(6):640–1.
110. Sellier-Leclerc A-L, Belli E, Guérin V, Dorfmueller P, Deschênes G. Fulminant viral myocarditis after rituximab therapy in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2013 Sep;28(9):1875–9.
111. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in

- patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2015 Feb;57:60–5.
112. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013 Apr;13(2):106–11.
113. Marco H, Smith RM, Jones RB, Guerry M-J, Catapano F, Burns S, et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:178.
114. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Immunoglobulin G replacement for the treatment of infective complications of rituximab-associated hypogammaglobulinemia in autoimmune disease: a case series. *J Autoimmun.* 2015 Feb;57:24–9.
115. Andal A, Chellani H, Anand NK, Chandra M. Low serum immunoglobulin G--a predictor of frequent relapses in idiopathic nephrotic syndrome. *Indian Pediatr.* 1990 Oct;27(10):1045–9.
116. Arneil GC, Lam CN. Long-term assessment of steroid treatment of idiopathic childhood nephrosis. *Am Heart J.* 1967 Oct;74(4):584–6.
117. Liakou CD, Askiti V, Mitsioni A, Stefanidis CJ, Theodoridou MC, Spoulou VI. Safety and immunogenicity of booster immunization with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Vaccine.* 2014 Mar 10;32(12):1394–7.
118. Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, Ohta S, Takaeda M, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1994 Sep;24(3):427–36.
119. Abeyagunawardena AS, Dillon MJ, Rees L, van't Hoff W, Trompeter RS. The use of steroid-sparing agents in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2003 Sep;18(9):919–24.
120. Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int.* 1985 Feb;27(2):442–9.
121. Wright RO, Christiani D. Gene-environment interaction and children's health and development. *Curr Opin Pediatr.* 2010 Apr;22(2):197–201.

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Résumé :

Objectifs : Evaluer l'incidence, la présentation clinique et le profil évolutif du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant à La Réunion et comparer nos données à celles de la Gironde.

Méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique portant sur tous les cas de syndrome néphrotique idiopathique (SNI) âgés de moins de 16 ans diagnostiqués à La Réunion entre le 1/01/2002 et le 31/12/2012 avec un recueil des données jusqu'au 31/12/2015 dans les 4 centres hospitaliers de l'île pour permettre un recul d'au moins 3 ans. Des analyses bivariées et multivariées ont été réalisées sous le logiciel Stata v13.1.

Résultats : Cent douze enfants atteints de SNI ont été inclus. L'incidence annuelle moyenne était de 4,7/100000 enfants de moins de 15 ans (IC95% :1,4-7/100000). Quatre-vingt huit pourcents étaient cortico-sensibles et 12% étaient cortico-résistant. Le délai médian de rémission était de 10 jours (IC95% :7-22). Le nombre de rechutes médian était de 3 (IC95% :1-6). Soixante-seize patients (68%) ont nécessité des immunosuppresseurs de 2^{ème} ligne (IS). Les facteurs prédictifs de mise sous IS étaient l'âge au diagnostic < 2 ans (p=0,009), le délai de rémission > 14 jours (p<0,001), les bolus de corticoïdes (p>0,001), le délai de 1^{ère} rechute < 4 mois (p=0,004) et la durée de 1^{ère} corticothérapie > 12 mois (p<0,001). Aux dernières nouvelles, les corticoïdes ont été arrêtés chez 90% des patients mais 42% sont toujours sous IS. 30,4% des patients sont en rémission sans traitement depuis au moins 12 mois. 24% des patients ont présenté au moins une complication dont un décès par myocardite contre 9% en Gironde. 2,7% ont évolué vers l'insuffisance rénale.

Conclusion : L'incidence du SNI à la Réunion est le double de celle de La Gironde. Des facteurs génétiques et environnementaux sont encore à préciser mais les origines multiethniques sont une des explications. Bien définir la place des IS devrait permettre d'améliorer la balance bénéfices-risques.