



HAL
open science

Syndrome néphrotique idiopathique corticosensible de l'enfant : la place des immunosuppresseurs et du suivi thérapeutique pharmacologique dans la prise en charge

Fiona Rebecca

► **To cite this version:**

Fiona Rebecca. Syndrome néphrotique idiopathique corticosensible de l'enfant : la place des immunosuppresseurs et du suivi thérapeutique pharmacologique dans la prise en charge. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03709039

HAL Id: dumas-03709039

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03709039>

Submitted on 29 Jun 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE D'EXERCICE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE
PHASE D'APPROFONDISSEMENT

Soutenu le 22 Juin 2022

Par M^{lle} REBECCA Fiona

Née le 9 Juillet 1996 à Istres

Conformément aux dispositions du décret n°2019-2020 du 04 octobre 2019

----oOo----

SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE
CORTICOSENSIBLE DE L'ENFANT :
LA PLACE DES IMMUNOSUPPRESSEURS
ET DU SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE
DANS LA PRISE EN CHARGE

----oOo----

JURY :

Président : Professeur HONORÉ Stéphane

Directeur : Docteur SAMPOL-MANOS Emmanuelle

Membres : Docteur ALVARES DE AZEVEDO MACEDO Alix

Docteur LAMY Édouard

Docteur ESTÈVE Marie-Anne

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Stéphane HONORÉ,

De me faire l'honneur d'être à la présidence de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Emmanuelle SAMPOL MANOS,

De m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce sujet et de m'avoir permis de réaliser ce travail à vos côtés. Vous m'avez parfaitement accompagnée. Je vous remercie pour les conseils constructifs et bienveillants que vous avez pu me donner tout au long de notre collaboration, pour la thèse mais aussi en tant qu'interne. Travailler à vos côtés fut un réel plaisir.

A Madame de Docteur Alix ALVARES DE AZEVEDO MACEDO,

Pour ton aide et ta collaboration dans ce travail. Tu as su être présente quand il le fallait et je t'en remercie. Ton regard en tant que médecin sur ce travail était très pertinent et important à mes yeux.

A Monsieur le Docteur Édouard LAMY,

D'avoir accepté de faire partie du jury. Veuillez trouver l'expression de ma respectueuse considération. Merci également pour les années d'enseignement à la faculté.

A Madame le Docteur Marie-Anne ESTÈVE,

D'avoir accepté de prendre part au jury de cette thèse. Veuillez trouver toute ma reconnaissance pour l'intérêt que vous porterez à ce travail. Merci également pour les années d'enseignement à la faculté.

A Laurianne

Pour ta participation à ce travail.

A mes parents,

Pour la relecture de cette thèse et pour votre bienveillance tout au long de mes études. C'est grâce à vous si je suis arrivée jusqu'ici aujourd'hui et si je peux exercer le métier que j'ai choisi. Vous êtes les meilleurs parents du monde et je suis épanouie dans ma vie grâce à vous.

A mon frère,

Pour l'enfance merveilleuse que nous avons passée ensemble et pour tous les bons moments qu'il nous reste à partager. Quand est-ce que tu reviens vivre dans le sud ? Tu nous manques ici !

A mes grands-parents,

Pour m'avoir toujours adorée. Je sais combien j'ai de la chance de vous avoir tous les quatre. J'espère que vous êtes fiers de votre petite-fille adorée. Et, merci d'avoir bien voulu jouer avec moi à la pharmacienne dès ma plus tendre enfance, visiblement ça a porté ses fruits.

A Antho,

Pour la relecture de cette thèse et pour avoir supporté mon stress jusqu'au dernier moment. Merci pour ton soutien tout au long de ces études que nous avons eu la chance de partager ensemble. Merci de faire partie de ma vie, qui serait bien trop fade sans ta présence.

A Marine, ma meilleure amie,

Pour toutes ces années scolaires passées ensemble où nous nous sommes toutes les deux toujours poussées vers le haut. Merci pour tous les bons moments passés et à venir.

A ma belle-famille,

Pour m'avoir accueillie dans votre famille comme si c'était la mienne et pour tous les bons moments que nous avons déjà partagés ensemble.

A Valentine,

Qui depuis la PACES, est une amie sur qui je peux compter. J'espère que notre amitié durera toujours.

A Cyrielle,

Pour avoir partagé avec moi cette année de préparation au concours de l'internat où nous nous sommes serré les coudes jusqu'au jour J. Merci pour tous les autres moments partagés à tes côtés.

A Maya,

Pour m'avoir supportée moi et mon débit de parole conséquent pendant plusieurs stages. Merci d'avoir moralement contribué à l'écriture de cette thèse.

A Marie,

Pour m'avoir donné envie de faire un stage au labo et pour le soutien moral depuis les péripéties de Nord. Merci pour ta bienveillance.

A Tiff,

Pour avoir été une super interne lorsque j'étais encore externe. Et merci de m'avoir appris à faire mes premières valids.

A Fatima,

Pour les goûters au prep et pour nos nombreux fous rires.

A mes autres co-internes, qui sont devenues mes amies,

Manon, Camille, Steffy, Laura, Gwendoline. Merci pour tous ces bons moments que nous avons passés ensemble et merci d'avoir rendu mon internat un peu plus beau à chacune de vos rencontres.

A mes amis d'officine,

Marouchka, Carla, Adri, Pich, Martin. Merci pour les années de fac passées à vos côtés et tous les bons moments partagés avec vous. Même si je ne comprends jamais rien à vos discussions d'officine je passe de supers moments à vos côtés. J'espère que ça ne s'arrêtera jamais !

A mes amies de la fac,

Andréa, Morgane, Marie, Clara, Coline. Merci pour les sessions BU, les soirées, les voyages... Vous êtes des amies en or.

A Inès, mon binôme de TP.

A toutes les autres personnes qui ont contribué à l'écriture de cette thèse ou qui font partie de ma vie et que je n'ai pas citées.

« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	3
LISTE DES TABLEAUX	5
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION.....	8
I - SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE CORTICOSENSIBLE DE L'ENFANT	10
A. Épidémiologie	11
B. Physiopathologie.....	12
1. Physiologie.....	12
2. Pathogénie	19
C. Manifestations cliniques et biologiques.....	23
1. Facteurs déclenchants.....	23
2. Définition du syndrome néphrotique.....	23
3. Œdèmes	23
4. Tension artérielle.....	24
5. Insuffisance rénale fonctionnelle	24
6. Hématurie	24
7. Autres signes cliniques.....	24
D. Complications	25
E. Diagnostic.....	26
1. Anamnèse	26
2. Examen clinique.....	26
3. Examen biologique.....	27
4. Examens complémentaires.....	28
F. Surveillance clinique et biologique	28
1. Surveillance clinique	28
2. Surveillance biologique.....	28
G. Prise en charge thérapeutique.....	30
1. Stratégie thérapeutique globale	30
2. Traitement de l'épisode initial.....	32
3. Rechutes et corticodépendance	40
4. Traitement des rechutes et d'épargne cortisonique	42

**II- SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DES
IMMUNOSUPPRESSEURS DANS LE CADRE DU SYNDROME NEPHROTIQUE
IDIOPATHIQUE CORTICOSENSIBLE DE L'ENFANT 60**

A. Pharmacocinétique en pédiatrie	61
1. Absorption.....	62
2. Distribution.....	62
3. Métabolisme	62
4. Élimination	63
B. Généralités sur le Suivi Thérapeutique Pharmacologique.....	63
1. Nature de l'échantillon	64
2. Conditions de prélèvement.....	64
3. Méthode de dosage.....	67
4. Interprétation du résultat	68
C. STP des immunosuppresseurs dans le cadre du Syndrome Néphrotique Idiopathique Corticosensible de l'enfant	71

**III- PLACE DU SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DES
IMMUNOSUPPRESSEURS LORS DE LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME
NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE CORTICOSENSIBLE DE L'ENFANT A
L'HOPITAL DE LA TIMONE..... 79**

A. Rationnel	80
B. Objectif.....	80
C. Matériel et méthode	81
D. Résultats	82
1. Données générales à propos de la cohorte	82
2. Stratégies thérapeutiques.....	82
3. Suivi Thérapeutique Pharmacologique des immunosuppresseurs	86
4. Interactions médicamenteuses.....	90
E. Discussion.....	92
1. Mycophénolate mofétil	93
2. Ciclosporine	94
3. Tacrolimus.....	95
4. Synthèse de l'exploitation des données.....	96
F. Conclusion.....	97

CONCLUSION GENERALE 99

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 102

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie fonctionnelle de l'appareil urinaire	12
Figure 2 : Le néphron.....	13
Figure 3 : Coupe d'un glomérule rénal.....	15
Figure 4 : Membrane de filtration glomérulaire	15
Figure 5 : Principaux constituants du podocyte et du diaphragme de fente.....	18
Figure 6 : Podocytes normaux au ME ; Fusion des pieds des podocytes lors du SNLGM au ME.....	21
Figure 7 : Glomérules normaux ; Glomérules lors du SNI à HSF ; Glomérules lors du SNI à PMD	22
Figure 8 : Stratégie de prise en charge globale à partir des recommandations du PNDS ..	31
Figure 9 : Structure chimique de la prednisone et de la méthylprednisolone	32
Figure 10 : Principales cibles cellulaires des glucocorticoïdes au sein du podocyte.....	34
Figure 11 : Schéma thérapeutique de la corticothérapie durant l'épisode initial	35
Figure 12 : Recommandations vaccinales appliquées au syndrome néphrotique	39
Figure 13 : Principales options thérapeutiques du SNCS selon les recommandations du PNDS	42
Figure 14: Structure chimique du mycophénolate mofétil (MMF).....	48
Figure 15 : Structure chimique de l'acide mycophénolique (MPA).....	48
Figure 16: Structure chimique de la ciclosporine.....	51
Figure 17 : Effets physiopathologiques de la calcineurine et effets des anti-calcineurines au sein du podocyte au cours du SNI.....	53
Figure 18 : Structure chimique du tacrolimus	56
Figure 19 : État d'équilibre pharmacocinétique	65
Figure 20 : Aire Sous la Courbe et concentration résiduelle.....	67
Figure 21 : Principe de l'intervalle ou zone thérapeutique	68
Figure 22 : Intervalle thérapeutique d'une concentration résiduelle (C_0).....	69
Figure 23 : Positionnement du STP des immunosuppresseurs au cours de la prise en charge du SNCS	70
Figure 24 : Positionnement et recommandations actuelles du STP des immunosuppresseurs dans le cadre du SNCS	77
Figure 25 : Stratégies thérapeutiques du traitement des rechutes	83
Figure 26 : Choix du traitement adjuvant de première intention en fonction de l'âge.....	84

Figure 27: Nombre de lignes de traitement adjuvant nécessaire pour obtenir une rémission en fonction de l'âge	85
Figure 28 : Évolution des patients traités par mycophénolate mofétil en première intention	88
Figure 29 : Évolution des patients traités par ciclosporine en première intention	89
Figure 30: Évolution des concentrations sanguines résiduelles en ciclosporine et de l'albuminémie au cours de l'épisode d'interaction médicamenteuse	91
Figure 31: Évolution des concentrations sanguines résiduelles en ciclosporine et de la protéinurie au cours de l'épisode d'interaction médicamenteuse	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différents types de rémission et la corticorésistance	36
Tableau 2 : Les différents types de rechutes du SNI	40
Tableau 3 : Les différents types de SNCS à rechutes selon le PNDS	40
Tableau 4 : Les différents types de SNCS à rechutes selon les KDIGO	41
Tableau 5 : Principales caractéristiques des traitements des rechutes du SNCS	44
Tableau 6 : Avantages et inconvénients des traitements d'épargne cortisonique	47
Tableau 7 : Données bibliographiques du STP du MMF dans le SNCS	72
Tableau 8 : Données bibliographiques du STP de la ciclosporine dans le SNCS	74
Tableau 9 : Données bibliographiques du STP du tacrolimus dans le SNCS.....	75
Tableau 10 : Synthèse bibliographique des intervalles thérapeutiques recommandés pour un traitement par immunosuppresseurs au cours du SNCS en pédiatrie	76
Tableau 11 : Données biologiques recueillies en moyenne.....	82
Tableau 12 : Durée de traitement en fonction de chaque traitement.....	85
Tableau 13 : Fréquence de dosage en fonction de chaque traitement.....	86
Tableau 14 : Répartition du nombre de dosages réalisés en fonction de chaque traitement	86
Tableau 15 : Moyennes des dosages effectués en fonction de chaque traitement	87
Tableau 16 : Causes de changement de traitement et STP des patients nécessitant une seconde ligne de traitement après mycophénolate mofétil.....	88
Tableau 17 : Causes de changement de traitement et STP des patients nécessitant une seconde ligne de traitement après ciclosporine	89
Tableau 18 : Synthèse des données exploitées du STP des immunosuppresseurs au sein de notre cohorte.....	96

LISTE DES ABREVIATIONS

AAC :	Autorisation d'Accès Compassionnel
AcMPAG :	Acyl-glucoronide de l'Acide Mycophénolique
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ARA2 :	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2
ASC :	Aire Sous la Courbe
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVK :	International Normalized Ratio
CD20 :	Cluster de Différenciation 20
Cmin :	Concentration minimale efficace
Cmax :	Concentration maximale
CPK :	Créatine Phospho-Kinase
CRP :	Protéine Réactive C
Cu :	Créatininurie
CYP450-3A4 :	Cytochrome P450 3A4
DFG :	Débit de Filtration Glomérulaire
DPI :	Dossier Patient Informatisé
ECBU :	Examen Cyto-Bactériologique des Urines
EDTA :	Acide éthylène diamine tétra-acétique
EI :	Effets indésirables
GC :	Glucocorticoïdes
GR :	Récepteurs aux Glucocorticoïdes
GRE :	Glucocorticoïde Response Element
HAS :	Haute Autorité de Santé
HBPM :	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HPLC-UV :	Chromatographie liquide de haute performance couplée à la détection UV
IEC :	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
IL :	Interleukine
KDIGO :	Kidney Disease Improving Global Outcome
LC/MS :	Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse
LC-MS/MS :	Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem

ME :	Microscope électronique
MMF :	Mycophénolate Mofétil
MO :	Microscope optique
MPA :	Acide Mycophénolique
MPAG :	Glucuronide phénolique de l'Acide Mycophénolique
NFS :	Numération Formule Sanguine
PCR :	Polymérase Chain Réaction
PNDS :	Protocole National de Diagnostic et de Soins
Pu :	Protéinurie
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
SFPT :	Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique
SNI :	Syndrome Néphrotique Idiopathique
SNCS :	Syndrome Néphrotique Corticosensible
SNCR :	Syndrome Néphrotique Corticorésistant
SNCD :	Syndrome Néphrotique Corticodépendant
STP :	Suivi Thérapeutique Pharmacologique
T1/2 :	Demi-vie
TCA :	Temps de Céphaline Activée
TQ :	Temps de Quick
TCR :	T-Cells Receptor
TRPC6 :	Transient Receptor Potential Channel 6
UFC :	Unité Formant Colonie
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Les premiers dosages de concentration sanguine en médicament sont apparus en 1946 avec les antipaludéens, puis en 1950 avec le lithium. En 1960, une étude sur la phénytoïne démontre que son efficacité thérapeutique est corrélée aux concentrations sanguines de cette molécule (1). Puis, en 1967 c'est la relation entre la concentration plasmatique et l'effet pharmacologique du lithium qui est également démontrée (2,3). Cependant la notion de Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) n'apparaît que dans les années 1970 avec la mise en évidence de son utilité dans le suivi de certains traitements mais aussi de l'apparition de techniques de dosage immunologique. En effet, le développement du STP est intimement lié à l'apparition de méthodes de dosages avec notamment l'arrivée des techniques chromatographiques qui ont bouleversé cette pratique (4). Ce n'est qu'à la fin des années 1990 que la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) fait son apparition (5). Depuis, cette méthode s'est fortement répandue grâce aux avantages qu'elle présente comme une meilleure spécificité par exemple. A ce jour, les pratiques tendent à évoluer vers le « tout LC-MS/MS » (2). Les techniques de dosages n'étant à ce jour plus un frein à la réalisation du STP, toutes les molécules ne sont pas pour autant éligibles à cette pratique. En effet, au fil du temps, les sociétés savantes ont effectué des travaux afin d'évaluer objectivement le niveau de preuve (ou de recommandations) par rapport à l'intérêt du STP pour chaque thérapeutique (2). C'est le cas des travaux de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) qui graduent le niveau de preuve en 5 catégories en se basant sur la littérature (6). A ce jour, le STP est recommandé pour un certain nombre de traitements (antiépileptiques, antirétroviraux, antibiotiques, anticancéreux ou encore psychotropes) dans le but d'améliorer leur efficacité et d'en minimiser leurs effets indésirables. Du fait de leur profil pharmacocinétique particulier et notamment de leur marge thérapeutique étroite, les immunosuppresseurs font partie de ces traitements dont le STP est largement utilisé en routine. C'est le cas notamment en transplantation, où le STP des immunosuppresseurs est recommandé avec un fort niveau de preuve. Il est soit obligatoire (figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit) soit recommandé par les sociétés savantes et les consensus d'experts (7) (8). Des référentiels sont établis et régulièrement mis à jour afin de synthétiser les

recommandations actuelles (4). La mise à disposition d'intervalles thérapeutiques consensuels est également essentielle et permet une harmonisation des pratiques (9). Cependant, l'utilisation des immunosuppresseurs n'intervient pas seulement en prévention du rejet de greffe. Ils sont également utilisés dans d'autres pathologies et cela dépasse parfois le cadre de leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : comme certaines maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé ou les maladies inflammatoires de l'intestin. Cependant, il existe peu de recommandations particulières et dédiées avec des intervalles thérapeutiques pour ces pathologies malgré une utilisation fréquente du STP. (9) Il en est de même pour le Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'enfant (SNI) pour lequel il n'existe pas de recommandations consensuelles en matière de STP. La faible prévalence de la pathologie accentue ce manque de référentiels car les études sont alors moins nombreuses et les conclusions plus difficiles à tirer. Pourtant, le SNI représente 90% des néphropathies glomérulaires chez l'enfant (10). Et, ces néphropathies glomérulaires sont l'une des principales causes de dommages rénaux irréversibles chez l'enfant : le SNI représente donc un problème majeur en pédiatrie (11). Il est donc important d'en optimiser le traitement.

Le laboratoire de pharmacocinétique et de toxicologie de l'Hôpital de la Timone réalise des dosages des concentrations sanguines d'immunosuppresseurs quotidiennement. Ce sont, pour la majorité, des patients transplantés d'organes solides mais il s'agit aussi régulièrement d'enfants atteints de SNI. Le Pharmacien pharmacologue interprète les résultats des dosages en tenant compte de différents paramètres. Cependant dans le cadre du SNI, le manque de recommandations en matière de STP et les différences pharmacocinétiques qui existent en pédiatrie par rapport à un adulte complexifient l'interprétation des résultats et de ce fait l'optimisation du traitement.

Aussi, ce travail décrit dans une première partie la physiopathologie du Syndrome Néphrotique Idiopathique Corticosensible de l'enfant et sa prise en charge thérapeutique. Puis, une seconde partie reprend les bases du STP et son application dans le cadre de cette pathologie à partir d'éléments bibliographiques. Enfin, une troisième partie présente le travail mené en collaboration avec le service de pédiatrie multidisciplinaire de l'Hôpital de la Timone afin d'évaluer la place du STP des immunosuppresseurs dans la prise en charge.

**I - SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE
CORTICOSENSIBLE DE L'ENFANT**

A. Épidémiologie

Le syndrome néphrotique est une pathologie qui touche tous les continents et toutes les ethnies mais il reste considéré comme une maladie rare. Son incidence annuelle varie selon l'ethnicité et la zone géographique, allant de 1 à 17 cas pour 100 000 enfants (12)(13). Aux États-Unis l'incidence annuelle est de 2 à 7 cas pour 100 000 enfants (5). L'association internationale de néphrologie pédiatrique (IPNA) considère qu'un syndrome néphrotique survient chez 1 à 3 enfants sur 100 000 par an (15). Enfin, l'incidence serait plus élevée dans la population asiatique et africaine. (16) En France il n'existe pas de chiffre exact du taux d'incidence mais plusieurs centres ont étudié ce paramètre. En Indre et Loire le taux d'incidence annuel moyen retrouvé est de 2,7 cas pour 100 000 enfants (17) et en Gironde il est de 2,3 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans (18).

La prévalence en France du syndrome néphrotique est de 15 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans (19). Il n'existe pas de chiffre à l'échelle mondiale. A titre indicatif, la prévalence est de 16 pour 100 000 enfants aux Etats-Unis (14).

Cette pathologie peut se déclencher entre 1 et 10 ans mais le pic d'incidence se situe entre 2 et 6 ans. Elle possède une prédominance masculine d'environ 2/1 (13). Plusieurs études le montrent, notamment en Indre et Loire où l'âge moyen de diagnostic rapporté est de 4,6 ans avec un Sex Ratio de 1,4 (17).

G. Deschenes suggère que l'apparition de cette pathologie au cours de l'enfance est à mettre en lien d'une part avec les primo-infections virales qui apparaissent à cette étape de la vie (EBV, CMV, adénovirus) et d'autre part à une prédisposition génétique au vue de la prédominance masculine de cette pathologie parfois très marquée dans certaines populations (12)(17).

B. Physiopathologie

1. Physiologie

a. Généralités

Le rein est un organe essentiel au maintien de l'homéostasie de l'organisme par sa capacité à épurer le sang. Il se compose de deux parties, une partie périphérique (ou superficielle) appelée cortex, où se situent les glomérules et une autre partie centrale (ou profonde) appelée médulla. Cette dernière est formée de 6 à 7 formations pyramidales : les pyramides de Malpighi (20). (Figure 1)

Le rein est composé d'environ un million d'unités fonctionnelles que l'on nomme néphrons composés de deux parties : le glomérule et le tubule rénal (21) (22).

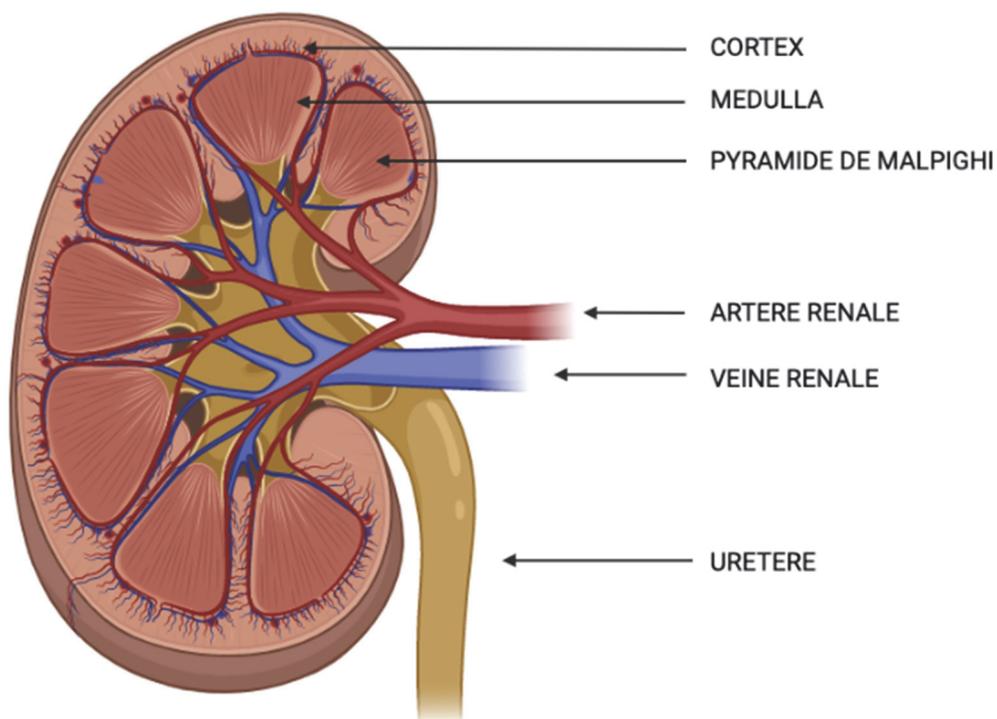


Figure 1 : Anatomie fonctionnelle de l'appareil urinaire

b. Le réseau vasculaire

La vascularisation rénale représente 20% du débit cardiaque. Le sang entre par l'artère rénale qui va se diviser en plusieurs autres artères jusqu'à vasculariser le glomérule de chaque néphron par l'artériole afférente. Puis il est filtré pour former l'urine primitive et quitte le glomérule par l'artériole efférente.

Il descend enfin dans la médulla pour former la *vasa recta* afin de participer aux échanges avec l'institutium rénal et il rejoint la veine rénale par le réseau veineux (21). (Figure 2)

c. Le tubule rénal

Le tubule rénal peut être divisé en quatre parties : le tube contourné proximal, l'anse de Henlé (ou segment grêle), le tube contourné distal et le tube collecteur. (Figure 2) Il est le siège des phénomènes de réabsorption et excrétion de différentes molécules (eau, sels minéraux, urée...) afin de conduire à la formation d'urine définitive (23). Ces phénomènes sont contrôlés par certaines hormones comme l'aldostérone ou encore l'hormone antidiurétique (ADH) afin de s'adapter aux besoins de l'organisme en permanence.

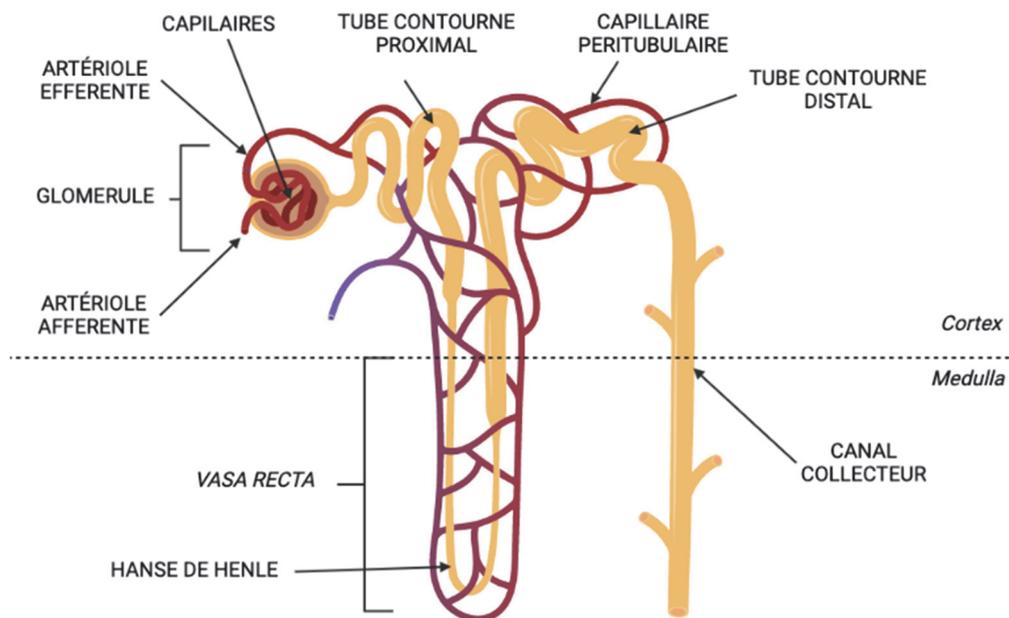


Figure 2 : Le néphron

d. **Le glomérule rénal**

Au sein du néphron, le glomérule rénal est formé d'un peloton de capillaires enroulés et de la capsule de Bowman (22).

Au niveau cellulaire, la membrane de filtration des capillaires glomérulaires est constituée de trois couches, du compartiment sanguin au compartiment urinaire (*Figure 3*) :

- Des cellules endothéliales glomérulaires, ayant un cytoplasme fenestré par réorganisation de l'actine : elles constituent la paroi du capillaire et jouent un rôle important dans la perméabilité de l'eau et des solutés de faible masse moléculaire
- La membrane basale glomérulaire (MBG) qui est une structure matricielle constituée d'un réseau de collagène de type IV, de laminine et de protéoglycane
- Des cellules épithéliales viscérales appelées podocytes, ancrées à la MBG par des expansions membrano-cytoplasmiques appelées pédicelles. Elles forment un maillage étroit grâce aux diaphragmes de fente dont l'intégrité est assurée par un réseau complexe de protéines transmembranaires comme la Podocine et la Néphrine (24). Ils sont ancrés à la MBG par des intégrines. (*Figure 4*)

Il existe également au sein de la capsule de Bowman des cellules mésangiales ayant une fonction de soutien et qui élaborent de nombreuses protéines. Elles sont également capables de se contracter pour moduler la surface de filtration glomérulaire (25).

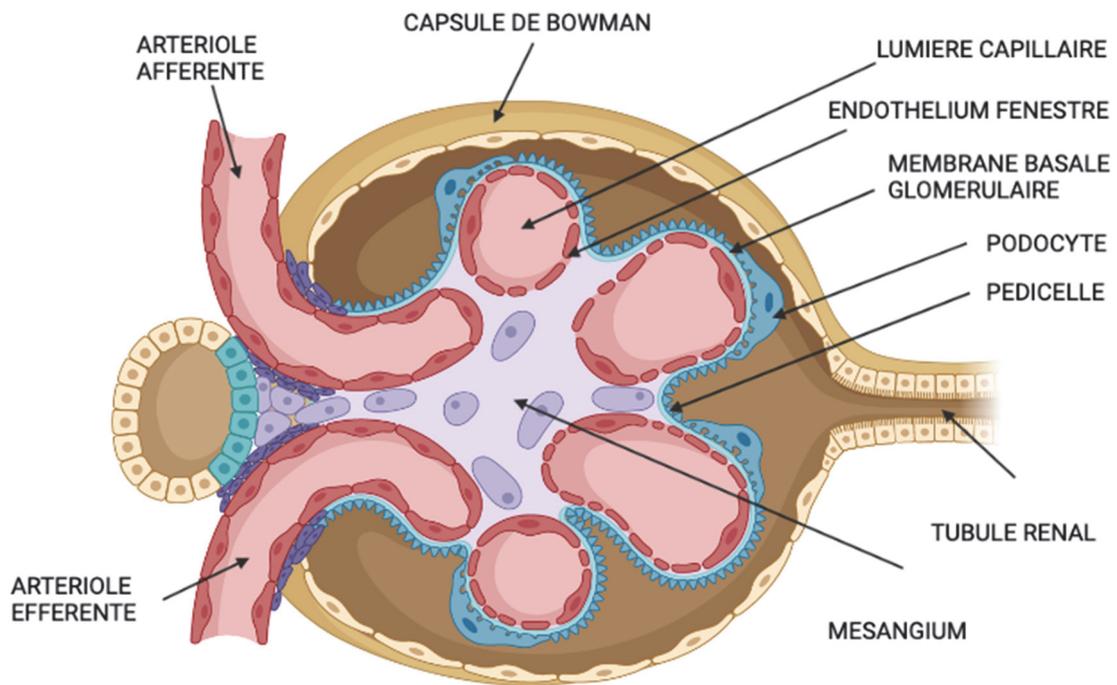


Figure 3 : Coupe d'un glomérule rénal

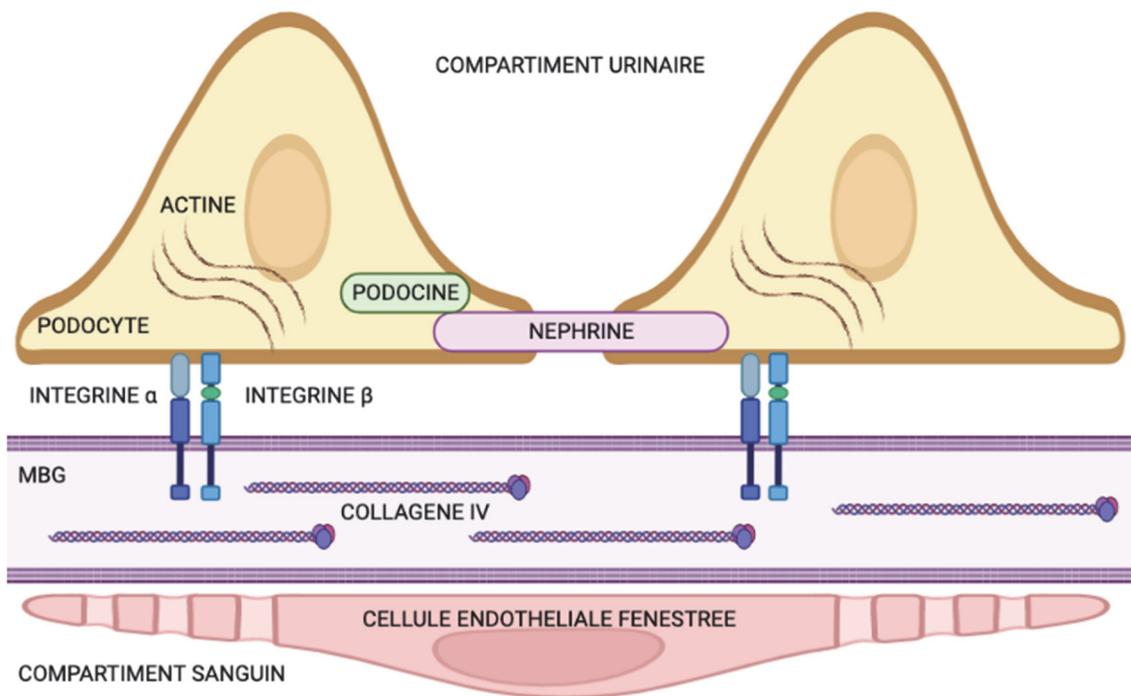


Figure 4 : Membrane de filtration glomérulaire

e. Principaux constituants du podocyte

Le podocyte est un élément essentiel de la membrane de filtration glomérulaire puisque c'est en partie grâce à son intégrité et à celle de son cytosquelette d'actine que le diaphragme de fente peut exercer sa fonction de filtration correctement. Ses principaux constituants sont représentés à la *Figure 5*.

(1) Actine

L'actine est la protéine qui constitue majoritairement le cytosquelette du podocyte. Elle est indispensable au maintien de la forme cellulaire, de la motilité cellulaire ainsi qu'au transport intracellulaire (26).

(2) Néphrine

La Néphrine est une protéine transmembranaire de 180kDa appartenant à la famille des immunoglobulines. C'est une protéine fondamentale du diaphragme de fente, qui a la fonction de relier entre eux les podocytes (27). Elle interagit également avec le cytosquelette du podocyte.

(3) Podocine

La Podocine est une protéine membranaire de 42 kDa en épingle à cheveux exprimée au niveau du diaphragme de fente. Elle interagit également avec le cytosquelette du podocyte et forme un complexe avec la Néphrine.

(4) Alpha-actinine-4

L'alpha-actinine-4 est une protéine qui permet l'ancrage des filaments d'actine nécessaire au maintien de l'architecture du cytosquelette d'actine (27).

(5) CD2AP

CD2AP est une protéine qui intervient dans la survie cellulaire et l'organisation du cytosquelette du podocyte. Elle forme un complexe avec la Néphrine et la Podocine et permet le lien avec l'alpha-actinine-4 et donc avec le cytosquelette d'actine (27).

(6) Synaptopodine

La synaptopodine permet de stabiliser le cytosquelette d'actine (28).

(7) ***Fyn***

La protéine kinase Fyn a la capacité de phosphoryler la Néphrine, ainsi, elle stabilise le complexe Néphrine-Podocine (29). Elle favorise le processus de survie des podocytes en activant les facteurs anti-apoptotiques, et elle serait également capable d'induire une réorganisation du cytosquelette (30).

(8) ***NCK***

La protéine NCK (non-catalytic région of tyrosine kinase adaptor protein) joue un rôle dans le remodelage du cytosquelette d'actine. En effet, elle permet de faire le lien entre la Néphrine phosphorylée et l'actine et ainsi de connecter le complexe protéique au cytosquelette d'actine (31).

(9) ***N-WASP***

La protéine N-WASP (Wiskott Aldrich Syndrome Protein) intervient au niveau du diaphragme de fente par recrutement et ancrage de NCK (27).

(10) ***L'alpha-tubuline***

L'alpha-tubuline est un composant des microtubules du cytosquelette des podocytes (32).

(11) ***TRPC6***

Le canal TRPC6 (Transient Receptor Potential Cation Channel, subfamily C, member 6) est un canal transmembranaire au calcium (Ca^{2+}), responsable de l'entrée de Ca^{2+} dans le podocyte. Il est situé sur la membrane du podocyte, où il s'intègre dans un complexe de signalisation qui interagit avec la Néphrine, la Podocine, l'alpha-actinine-4, certaines autres protéines essentielles à la fonction du podocyte et dans les voies de signalisation de l'apoptose (33).

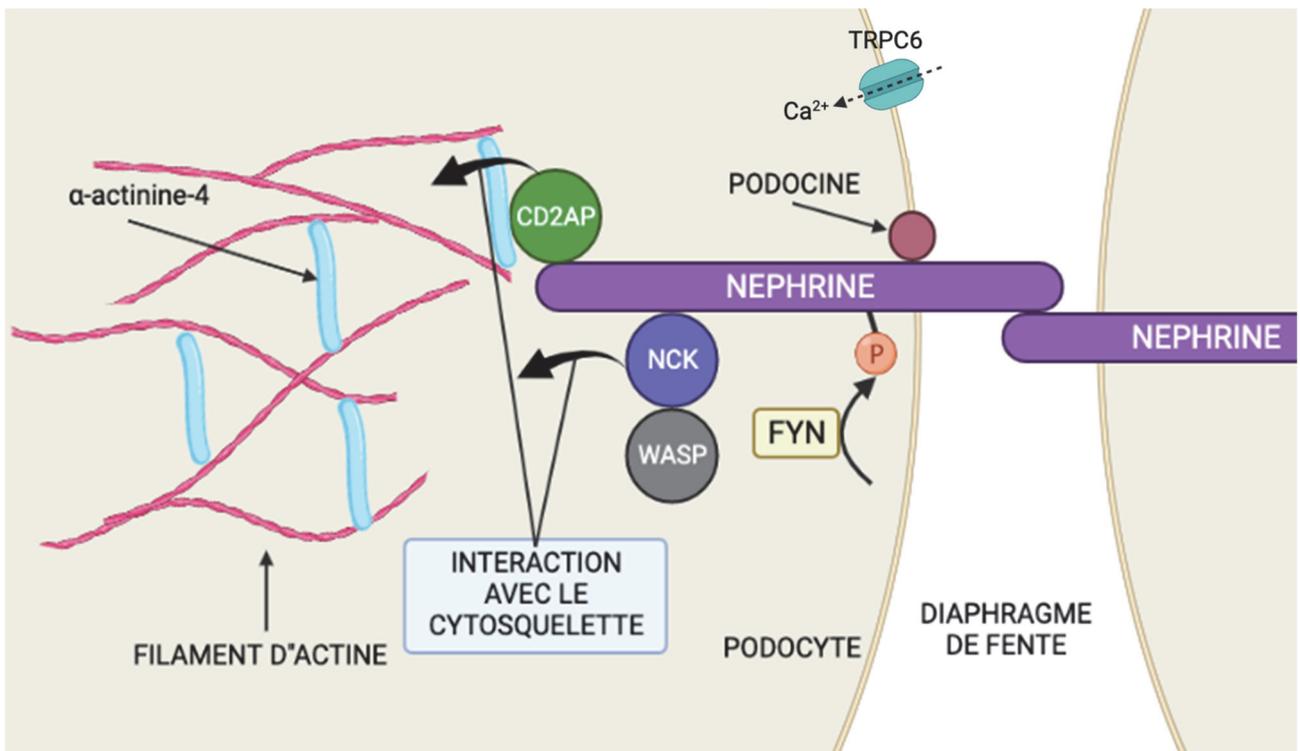


Figure 5 : Principaux constituants du podocyte et du diaphragme de fente

f. Capacité de filtration

Le sang est filtré lors de son passage dans le glomérule en fonction de la taille des molécules grâce au maillage du collagène de la MBG et aux fentes situées entre les pieds des podocytes ayant une taille de 40 nm (10). Il est également filtré en fonction de la charge des molécules. En effet, la MBG favorisera la rétention des protéines chargées négativement (34).

Il en résulte la filtration des molécules telles que l'eau, les ions, la créatinine, le glucose ainsi que les petites protéines (< 90 kDa) et la rétention d'autres molécules telles que l'albumine, nécessaire au maintien de la pression oncotique (35)(36).

2. Pathogénie

Le syndrome néphrotique est la conséquence d'une fuite massive de protéines dans les urines dont l'albumine, résultant d'une hyperperméabilité de la barrière de filtration glomérulaire causée par une atteinte podocytaire.

Bien que l'étiologie du SNI reste encore non élucidée plusieurs hypothèses sont émises dont celle de l'existence d'un facteur circulant de perméabilité glomérulaire et de l'implication de l'immunité.

a. Les hypothèses

(1) *Le facteur circulant de perméabilité*

L'existence d'un facteur circulant de perméabilité glomérulaire est suggéré devant plusieurs arguments cliniques et expérimentaux (10) :

- La transplantation de reins de donneurs atteints de SNI chez des receveurs sains entraîne une disparition du syndrome néphrotique (37)
- Les échanges plasmatiques réalisés chez les patients en poussée peuvent conduire à la rémission suggérant que le facteur pathogénique est présent dans le sang (38)
- Les lymphocytes T isolés de patients atteints de SNI ou le plasma au cours d'une rechute sont capables d'induire d'une protéinurie chez le rat (39) (40) (41) (42)
- La transmission materno-fœtale transitoire du syndrome néphrotique (43).

Ce facteur circulant n'est pas identifié à ce jour malgré l'évaluation de plusieurs candidats.

(2) *Rôle de l'immunité*

Plusieurs arguments orientent vers une origine immunologique du syndrome néphrotique idiopathique comme par exemple le fait que des lymphocytes T isolés de patients atteints de SNI ou le plasma au cours d'une rechute sont capables d'induire une protéinurie chez le rat (39) (40) (41) (42). Cependant les mécanismes impliqués restent encore non-élucidés (27).

Les lymphocytes T seraient impliqués par les lymphocytes T helper perturbés associant une production accrue d'interleukines de type Th1 et de type Th2. Ceci s'expliquant par l'activation concomitante et inappropriée au sein d'une même cellule de voies transcriptionnelles antagonistes. Cela entraînerait un déséquilibre de l'immunité adaptative ainsi que des propriétés directes de modification de l'ultrastructure cellulaire des podocytes (27) (44).

L'implication des lymphocytes B est également suggérée d'une part par l'efficacité d'un anticorps monoclonal anti-CD20 : le rituximab (44) (45) et d'autre part par la diminution des immunoglobulines sanguines (pas uniquement due à la fuite des protéines urinaires puisqu'elle est spécifique des immunoglobulines G1 et G2). Il semble exister une anomalie de coopération lymphocytaire B/T (27).

(3) *Facteur de transcription c-mip*

La surexpression du facteur de transcription c-mip pourrait avoir un rôle à jouer dans la perturbation du cytosquelette des podocytes. Il serait le lien entre dysfonction podocytaire et dysimmunité par initiation et amplification de la réponse immunitaire et interagirait par le biais de la filamine-A : protéine interagissant avec l'actine (27)(30).

C-mip serait également capable d'empêcher l'interaction de la Néphrine avec la protéine kinase Fyn ou encore d'inhiber l'interaction entre NCK et Néphrine, ce qui pourrait expliquer la désorganisation du cytosquelette du podocyte (46).

(4) *Canal TRPC6*

Le fonctionnement du canal TRPC6 aurait également son rôle à jouer. Sa surexpression et/ou sur-activation seraient responsables d'une entrée trop importante de calcium dans les podocytes ce qui déclencherait leur lyse par apoptose, détachement ou manque de prolifération (33). TRPC6 serait également capable via son interaction avec les protéines structurales du podocyte d'entraîner un dysfonctionnement du diaphragme de fente (47).

b. La classification histologique

Le lien exact entre ces atteintes et l'atteinte podocytaire reste à ce jour non élucidé, mais il existe tout de même une classification histologique du SNI. Pour la déterminer, il est nécessaire de réaliser une ponction-biopsie rénale. Cependant, cette classification n'est pas obligatoire pour réaliser le diagnostic et elle ne change pas la prise en charge thérapeutique du patient. La réalisation de cet acte invasif est donc évitée par l'équipe médicale.

Le type histologique le plus répandu est le SNI à lésions glomérulaires minimales (LGM) mais il est également possible de rencontrer des SNI à hyalinose segmentaire et focale (HSF) ou dans de rares cas à prolifération mésangiale diffuse (PMD). (48) (10)

(1) Lésions Glomérulaires Minimales (LGM)

Le SNI à Lésions Glomérulaires Minimales (SNLGM) anciennement appelé « néphrose lipoïdique » représente 90% des causes de SNI avant l'âge de 8 ans. Les LGM sont caractérisées par une rétraction et une fusion des pieds des podocytes (25). Elles sont illustrées à la *Figure 6* lors d'une ponction biopsie rénale visualisée au microscope électronique (ME).

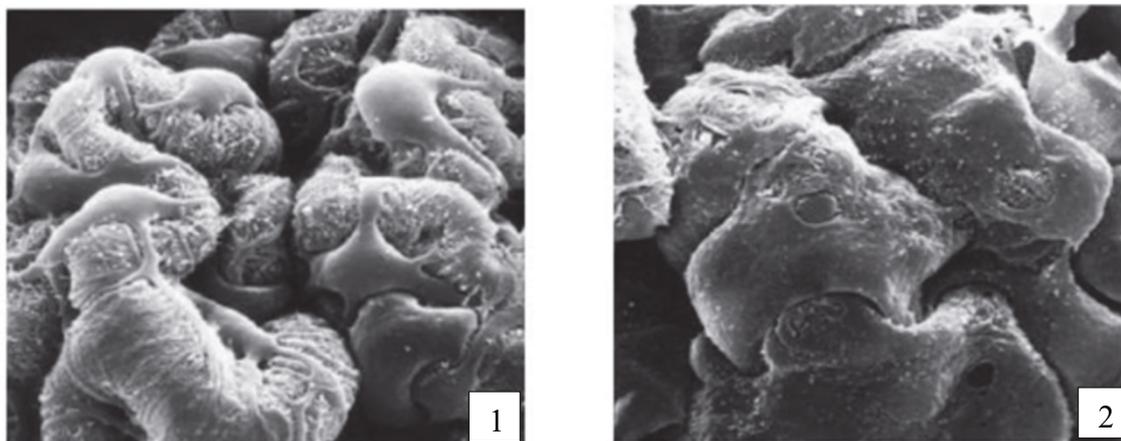


Figure 6 : Podocytes normaux au ME [1] ; Fusion des pieds des podocytes lors du SNLGM au ME [2] (49)

(2) Hyalinose Segmentaire et Focale (HSF)

La Hyalinose Segmentaire et Focale est une lésion histologique correspondant à des dépôts hyalins et des lésions de sclérose segmentaire (si une seule partie du glomérule est touchée) ou focale (si uniquement certains glomérules sont touchés).

Elles sont illustrées à la *Figure 7* lors d'une ponction biopsie rénale visualisée au microscope optique (MO).

Elle est présente dans 10 à 15% des syndromes néphrotiques de l'enfant.

Bien que certaines causes aient été mises en évidence, comme des formes héréditaires liées à une mutation d'un gène d'une protéine du podocyte ou encore l'infection par le VIH, dans la majorité des cas elles sont idiopathiques (25).

(3) *La prolifération mésangiale diffuse (PMD)*

La prolifération mésangiale diffuse est la forme la plus rare retrouvée dans le SNI. Elle représente moins de 10% des SNI et se caractérise par un épaissement de la zone mésangiale principalement dû à un dépôt d'immunoglobulines G. (50) Elles sont illustrées à la *Figure 7* lors d'une ponction biopsie rénale visualisée au microscope optique (MO).

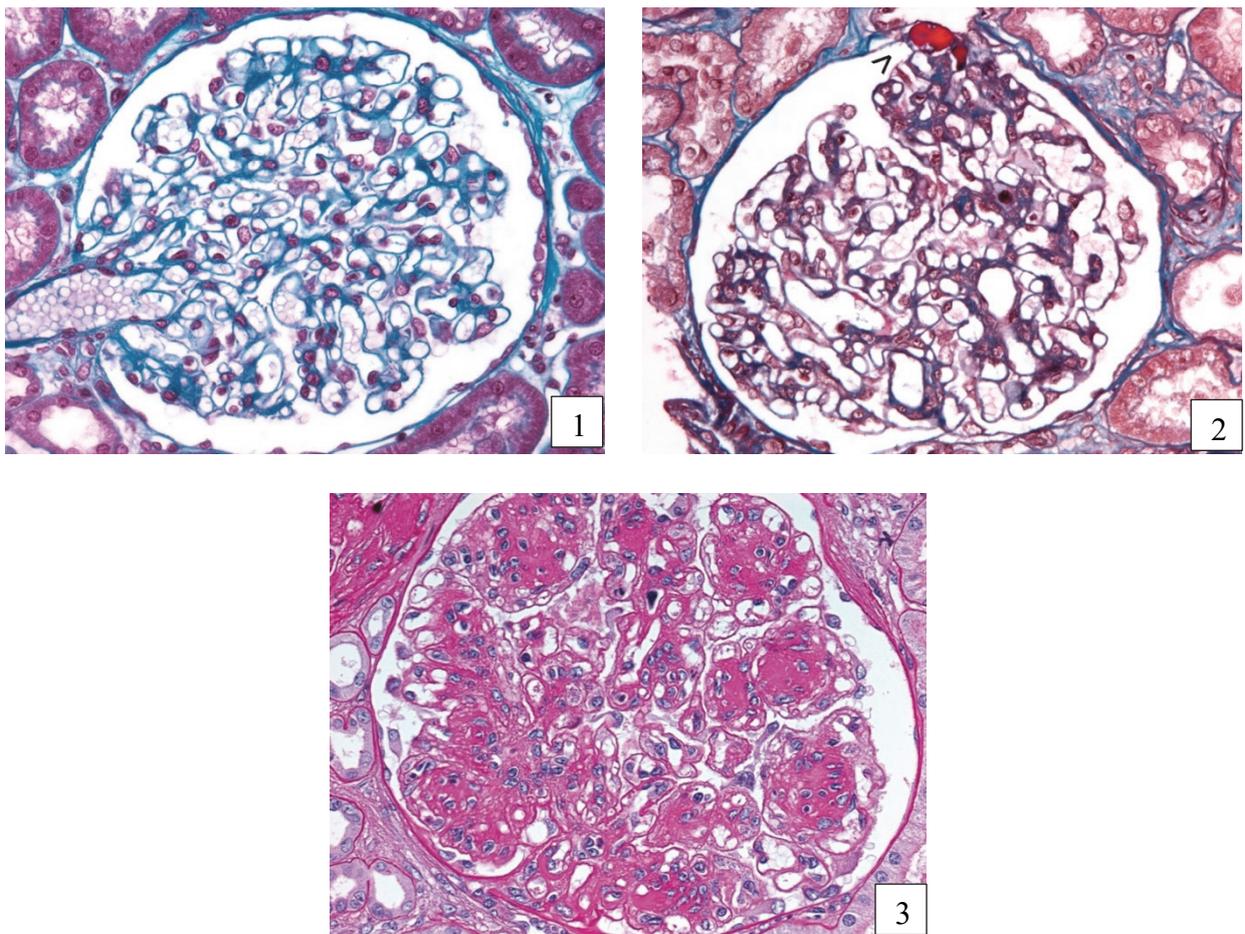


Figure 7 : Glomérules normaux [1] ; Glomérules lors du SNI à HSF [2] ; Glomérules lors du SNI à PMD [3] (MO, Trichome de Masson, X400) (51)

C. Manifestations cliniques et biologiques

1. Facteurs déclenchants

Dans la moitié des cas, le facteur déclenchant est d'origine infectieuse, plus particulièrement une infection des voies aériennes supérieures. Il est également possible qu'une réaction allergique, une piqûre d'insecte, une vaccination, un traitement, ou encore un stress psychologique puissent être un élément déclencheur (52).

2. Définition du syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique est défini chez l'enfant par l'association de plusieurs critères biologiques (53) :

- Une protéinurie de rang néphrotique avec un rapport protéinurie sur créatininurie supérieur à 0,2 g/mmol ou supérieur à 2 g/g sur un échantillon d'urine ou par un débit protidique supérieur à 50 mg/kg/j (3g/24h chez l'adulte)
- Une hypo-albuminémie inférieure à 30 g/L.

Il est dit « impur » si le patient présente un des trois signes cliniques suivants :

- Hypertension artérielle
- Insuffisance rénale
- Hématurie

Si aucun de ces critères n'est présent alors il est qualifié de « pur ».

Dans la majorité des cas de SNI, ce syndrome est pur et d'apparition brutale. On parle également de syndrome néphrotique pur de l'enfant. Néanmoins les signes cliniques du syndrome néphrotique impur peuvent être retrouvés dans certains cas, le plus souvent au cours de la phase initiale (53).

3. Œdèmes

L'un des signes majoritairement associé au SNI est l'apparition d'œdèmes. Ils sont déclives, mous, blancs, symétriques et prennent le godet. Ils sont généralement indolores et localisés au visage le matin (gonflement des paupières) et plutôt aux chevilles le soir. Les œdèmes peuvent également se manifester au niveau de la verge ou des testicules chez le garçon (hydrocèle) ainsi

qu'au niveau de la vulve chez la fille. Sans traitement ils peuvent s'aggraver et aboutir à une anasarque avec ascite, ou à un épanchement pleural (54) (52) (55). Il est alors possible dans ces cas, de retrouver d'autres signes cliniques comme par exemple des douleurs abdominales, ou encore des signes de pneumopathie et/ou dyspnée.

Ces œdèmes sont la conséquence de la diminution de la pression oncotique secondaire à la fuite des protéines. Cela entraîne une rétention de sodium et un déséquilibre de répartition des volumes entre le secteur interstitiel et le secteur plasmatisque dans le compartiment extracellulaire (25).

4. Tension artérielle

L'hypertension artérielle modérée est retrouvée dans 20 à 30% des cas. Il existe également des cas d'hypotension qui sont révélateurs d'un état d'hypovolémie (54).

5. Insuffisance rénale fonctionnelle

Il est possible de retrouver une insuffisance rénale fonctionnelle (54). En effet, la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) peut être la conséquence de l'hypovolémie.

Le DFG reviendra à la normale dès que la volémie sera restaurée ou dès la disparition des lésions glomérulaires (56).

6. Hématurie

Une hématurie microscopique est retrouvée dans 20% des cas. Elle est la conséquence d'une fuite des hématies dans les urines (54).

7. Autres signes cliniques

D'autres signes non spécifiques peuvent être présents comme des douleurs abdominales qui sont retrouvées assez fréquemment, une asthénie, des sensations de malaise, des vomissements ou encore des maux de tête (25).

Tous ces signes cliniques et biologiques peuvent orienter le diagnostic, mais si le patient se trouve déjà à un stade avancé de la pathologie ou si le traitement est débuté trop tardivement, il pourra développer des complications.

D. Complications

Des complications peuvent survenir au cours des poussées de SNI et engager le pronostic vital. Il sera donc essentiel de les prévenir du mieux possible. Les complications les plus fréquentes sont les infections, notamment bactériennes, et les accidents thromboemboliques. Il existe également d'autres complications, plus rares, qui peuvent survenir, comme des cas d'hypovolémie et hypervolémie ou un épanchement des séreuses (53).

A long terme, il sera également possible d'observer un état de malnutrition avec fonte musculaire, un trouble de la croissance en taille, une perturbation du bilan lipidique (hyperlipidémie) ou encore un dysfonctionnement de la thyroïde (hypothyroïdie). Dans de rares cas, l'apparition d'une insuffisance rénale dans un délai de plusieurs années est possible (55). D'autres complications peuvent être secondaires aux traitements comme par exemple la déminéralisation osseuse avec les corticoïdes.

Afin d'éviter le développement de ces complications, il est important de réussir à diagnostiquer cette pathologie au plus tôt.

E. Diagnostic

L'objectif du diagnostic du syndrome néphrotique idiopathique est d'exclure un syndrome néphrotique secondaire ou infantile et de rechercher d'éventuelles complications.

La prise en charge initiale de l'enfant peut se faire au cours d'une hospitalisation dans un service de pédiatrie mais si l'enfant présente à ce stade des complications, l'avis d'un pédiatre néphrologue est requis (53).

1. Anamnèse

Afin d'établir un diagnostic il est important de recueillir certaines informations auprès du patient ou de la famille, comme par exemple :

- Les antécédents personnels et/ou familiaux comme un terrain atopique, des infections virales ou bactériennes, un séjour en pays d'endémie d'anguillulose, l'infection par le virus de la varicelle, ou encore des antécédents thromboemboliques
- L'existence d'un terrain dysimmunitaire
- Les antécédents d'autres néphropathies
- La notion de consanguinité (53)

2. Examen clinique

L'examen clinique sert d'une part à orienter le diagnostic mais également à rechercher la présence de complications.

Il consiste dans un premier temps à évaluer l'inflation hydrosodée ainsi que la volémie avec la mesure du poids corporel et de la pression artérielle. Le médecin évaluera les œdèmes et les épanchements séreux s'il y en a.

Il mesure également la température corporelle et recherche un foyer infectieux de la sphère ORL, urinaire, dentaire, broncho-pulmonaire ou encore digestif.

Enfin, il sera attentif à la présence de deux complications majeures :

- Infectieuses : sepsis sévère, péritonite...
- Thrombo-emboliques pouvant se manifester par une dyspnée, des douleurs thoraciques ou abdominales ou encore par des céphalées, des vomissements ou un trouble de la conscience (signes évocateurs d'une thrombose au niveau cérébral).

Un diagnostic différentiel sera orienté par la présence de signes extra-rénaux comme une éruption cutanée, un purpura ou des signes articulaires (53).

3. Examen biologique

Le diagnostic biologique repose principalement sur le bilan urinaire et sanguin.

Sur le plan urinaire, le premier examen à réaliser est la bandelette urinaire à la recherche d'une protéinurie, d'une hématurie, d'une leucocyturie ou la présence de nitrites. Si elle est positive il est nécessaire de réaliser un prélèvement d'urine afin de déterminer le rapport protéinurie sur créatininurie qui doit être supérieur à 0,2 g/mmol (ou à 2 g/g) comme défini précédemment. On parle alors de protéinurie de débit néphrotique. Le prélèvement des urines sur une durée de 24h peut également être réalisé et la protéinurie est alors supérieure à 50 mg/kg/24h (54).

Sur le plan sanguin, on réalisera un prélèvement à la recherche d'une hypoalbuminémie, c'est-à-dire une albuminémie inférieure à 30 g/L (54).

La présence d'une protéinurie élevée et d'une hypoalbuminémie peut être observée dans toutes les maladies glomérulaires. C'est pour cette raison que d'autres examens seront prescrits dans le but d'exclure un autre diagnostic, et c'est leur négativité qui orientera vers un SNI.

Parmi ces examens on retrouve :

- Le dosage de l'urée sanguine et de la créatininémie qui sont normaux dans le SNI non-complicé
- Le dosage du complément (CH50, C3 et C4) qui est normal
- Les sérologies de l'hépatite B et C ainsi que du VIH qui sont négatives
- La recherche d'anticorps antinucléaires et anti-DNA qui sont négatives.

D'autres examens seront réalisés à visée de dépistage des complications comme :

- Un bilan hydro-électrolytique avec un ionogramme sanguin qui peut révéler une hyponatrémie de dilution ou une insuffisance rénale fonctionnelle
- Un bilan de coagulation avec la mesure du TCA et du TQ, ainsi que le dosage de l'antithrombine III, du fibrinogène et des D-dimères : ces examens seront effectués dans le cas d'un syndrome œdémateux important ou d'une situation augmentant le risque de thrombose
- La numération de la formule sanguine et le dosage de la CRP pour rechercher un syndrome inflammatoire
- La réalisation d'un ECBU qui est recommandée en cas de présence de leucocytes ou de nitrites à la bandelette urinaire (53).

L'exploration des anomalies lipidiques ou thyroïdiennes n'est pas systématique lors du diagnostic (53).

4. Examens complémentaires

La ponction biopsie rénale n'est pas recommandée d'emblée mais peut être discutée en cas d'absence de réponse à la corticothérapie (à l'issue de la première phase de traitement par corticoïdes) 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 extra-rénaux) (53).

F. Surveillance clinique et biologique

La surveillance clinique et biologique du patient atteint de SNI est réalisée par le pédiatre, le pédiatre néphrologue et le médecin généraliste. Ils ont également pour objectif de s'assurer de l'adhésion du patient (et des parents) au traitement et à sa surveillance. Leur but est d'amener l'enfant à l'âge adulte avec une taille et un cursus scolaire satisfaisant (53).

Après la mise sous traitement, il est recommandé de réaliser au minimum une consultation annuelle chez le pédiatre néphrologue. Elle sera effectuée plus précocement en cas de corticorésistance ou de survenue de rechutes ou de complications (53).

1. Surveillance clinique

Les médecins seront attentifs à l'apparition de tout signe clinique pouvant faire suspecter l'apparition d'une complication. Ils suivront l'évolution de la pathologie (tolérance, complications, rechutes). Une surveillance de l'évolution de la courbe pondérale et staturale, du développement pubertaire et de la pression artérielle sera également réalisée.

En cas de corticothérapie prolongée, un examen ophtalmologique annuel est nécessaire et en cas de dose cumulée importante une surveillance osseuse est recommandée (53).

2. Surveillance biologique

Une surveillance biologique est également préconisée par le biais de l'examen de la bandelette urinaire au domicile. Il est recommandé de le réaliser plusieurs fois par semaine initialement puis de les espacer progressivement lorsque les bandelettes deviennent négatives (19) (53).

En cas de bandelettes urinaires négatives et en l'absence de circonstances particulières comme la surveillance d'un traitement ou de complications, les examens biologiques ne sont pas justifiés (53). Le STP des traitements utilisés sera abordé dans la partie dédiée.

Le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant est une pathologie rare (15 enfants pour 100 000 (19)) qui touche l'intégrité de la barrière de filtration glomérulaire. Elle est due à un dysfonctionnement du système immunitaire qui entraîne une altération des podocytes. Cependant à ce jour, tous les mécanismes de cette pathologie ne sont pas encore totalement élucidés.

Le diagnostic repose essentiellement sur des éléments cliniques et des examens urinaires et sanguins, à la recherche d'une hyper-protéinurie et d'une hypo-albuminémie. Une fois le diagnostic effectué, la prise en charge doit être immédiate. Le traitement repose essentiellement sur des molécules ayant une action sur le système immunitaire comme les corticoïdes ou les immunosuppresseurs.

G. Prise en charge thérapeutique

1. Stratégie thérapeutique globale

Une fois le SNI diagnostiqué, l'objectif est de débiter le traitement dès que possible. Cependant, son instauration devra être retardée dans certaines conditions, comme en cas d'infection par exemple. En revanche, la mise en place des règles hygiéno-diététiques et le traitement symptomatique des complications, s'il y en a, devront être instaurés d'emblée.

La corticothérapie constitue le traitement de première intention de l'épisode initial. Selon la réponse du patient à cette thérapeutique on différenciera SNI corticosensible et corticorésistant. La prise en charge diffère dans un cas ou l'autre. La *Figure 8* schématise la stratégie globale du traitement d'un SNI qui a été réalisée à partir des recommandations du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) du SNI de l'enfant disponible sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS) (53).

L'évolution vers un SNI corticosensible représente 90% des cas. Cette pathologie oscillera pour la majorité des patients entre période de rémission et période de rechute (53). Dans un premier temps, les rechutes pourront être traitées par la reprise d'une corticothérapie pleine dose. Mais en cas de seconde rechute ou lorsque la corticothérapie est jugée insuffisante ou toxique, plusieurs autres classes médicamenteuses peuvent être proposées. Ce sont des traitements adjuvant (ou d'épargne cortisonique) qui sont utilisés et les immunosuppresseurs tels que le mycophénolate mofétil, la ciclosporine ou le tacrolimus en font partie.

L'évolution vers un SNI corticorésistant est retrouvée chez 10% des patients (53). La stratégie de prise en charge de ce type de SNI est différente puisque des examens complémentaires seront prescrits, comme une biopsie rénale et une étude génétique. Cette catégorie de SNI ne sera pas abordée dans cette thèse car elle regroupe un ensemble d'autres pathologies. C'est le cas de certaines maladies génétiques dont le traitement sera uniquement symptomatique à visée anti-protéinurique (53).

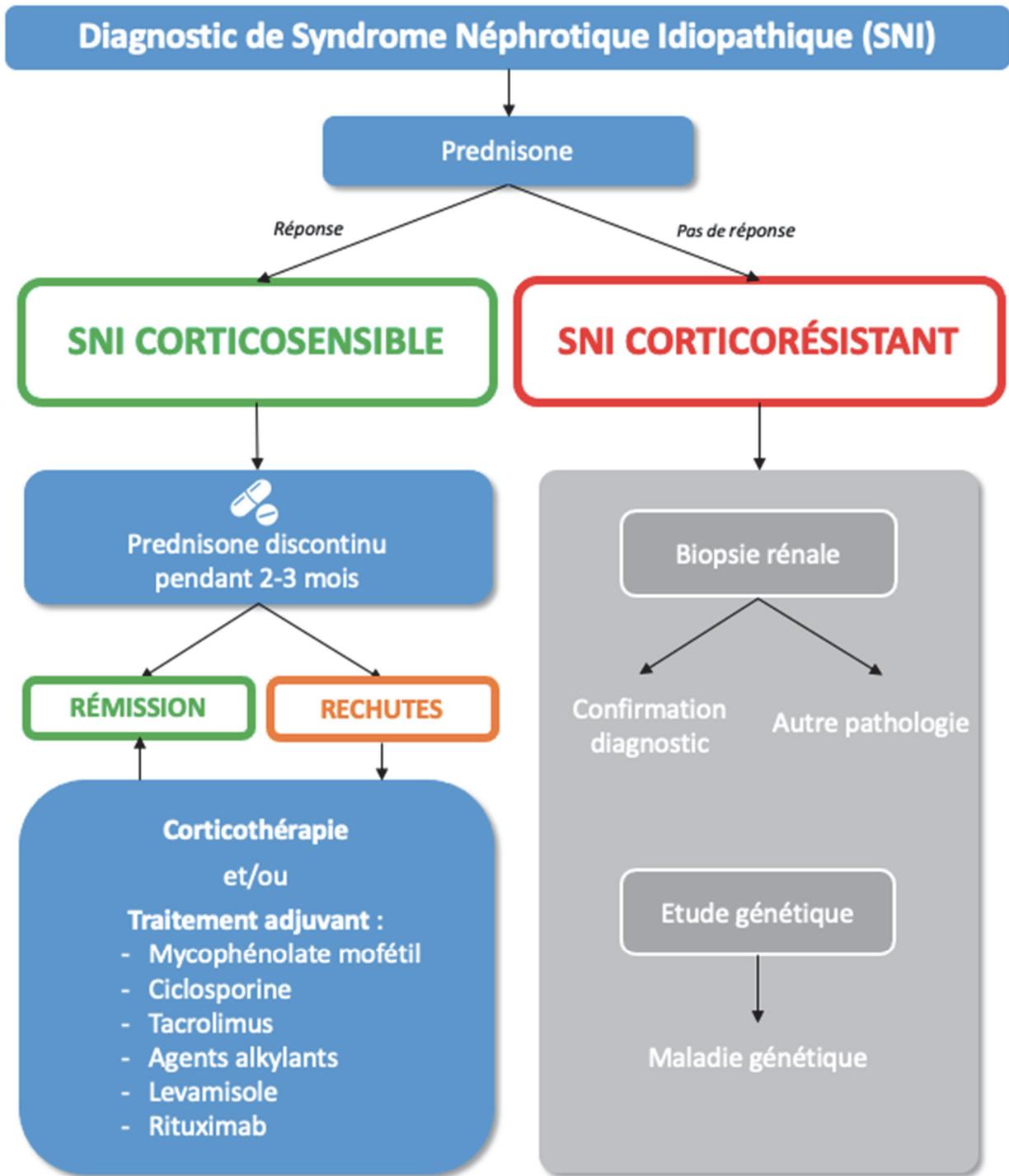


Figure 8 : Stratégie de prise en charge globale à partir des recommandations du PNDIS (53)

2. Traitement de l'épisode initial

a. La corticothérapie

La corticothérapie constitue le traitement de première intention du SNI. En effet, sa première utilisation dans cette indication date des années 1950. Elle est depuis très utilisée puisqu'elle a fait preuve de son efficacité. La Société de Néphrologie Pédiatrique recommande l'administration de prednisone (per os) ou de méthylprednisolone (en intraveineuse) suivant le stade de la prise en charge (53) (57).

Ces molécules appartiennent à la classe des anti-inflammatoires stéroïdiens aussi connues sous le nom de glucocorticoïde (GC) et possèdent l'AMM pour le traitement du SNI (58). Elles sont représentées à la *Figure 9*.

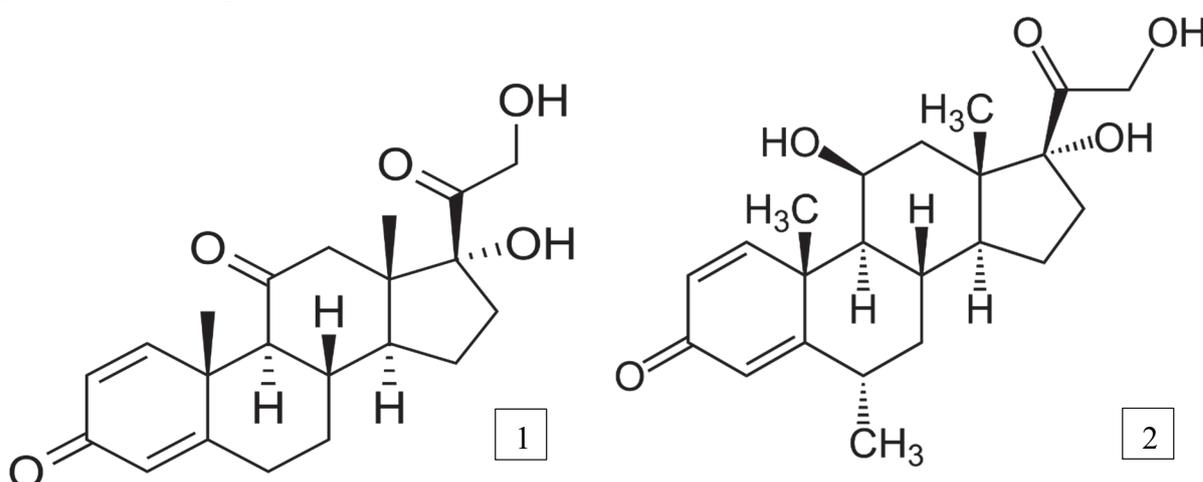


Figure 9 : Structure chimique de la prednisone [1] et de la méthylprednisolone [2]

(1) Pharmacodynamie

Le mécanisme d'action des GC dans le SNI est encore mal connu et il semblerait agir sur différentes cibles.

Les GC agissent par des effets génomiques en passant la membrane cellulaire et en se fixant aux récepteurs cytoplasmiques aux glucocorticoïdes (GR). Ce complexe subit une translocation dans le noyau cellulaire et se comporte alors comme un facteur de transcription. En effet, en se fixant à une partie de l'ADN dénommée GRE (Glucocorticoid Response Element), le complexe induit une augmentation de la production de protéines anti-inflammatoires et une diminution de la synthèse des protéines pro-inflammatoires (28).

Les GC agissent également par des effets non-génomiques qui s'effectuent par interaction spécifique ou non avec d'autres cibles (28).

Pendant longtemps les GC ont été présumés avoir une efficacité dans le SNI uniquement en réduisant la libération du facteur circulant par les lymphocytes grâce à leur action immunosuppressive. Cependant des études récentes démontrent plusieurs mécanismes prouvant qu'ils agissent directement sur les podocytes (59) (28). Nous avons résumé leurs principales cibles à la *Figure 10*. En effet :

- Les podocytes possèdent directement des récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) (60)
- Les GC induisent une stabilisation des filaments d'actine sur des podocytes murins cultivés (61)
- Les GC régulent positivement l'expression de la Néphrine par activation des promoteurs du gène de la Néphrine et favorisent également la phosphorylation de la Néphrine par l'induction d'une protéine kinase 1 (SGK1) ainsi que par la régulation des protéines NCK et Fyn (28)
- Les GC augmentent la survie des podocytes en réduisant leur apoptose (62) (63)
- Les GC inhibent l'expression des gènes inflammatoires dans le podocyte comme ceux de l'interleukine-6 (62)
- Les GC régulent positivement l'expression de la protéine CD2AP (28)
- Les GC auraient la capacité d'interagir avec l'alpha-actinine 4 qui se comporterait dans ce cas comme un co-régulateur de l'expression des gènes inhibés ou induits par les GC au niveau des GRE (28)
- Les GC auraient la capacité de bloquer la voie du signal TRPC6 et donc de limiter l'entrée de Ca²⁺ dans les cellules et ainsi de diminuer leur apoptose (64).

Donc, en plus d'un effet largement démontré sur la modulation de l'immunité, les GC sembleraient également agir directement dans le glomérule au sein même des podocytes afin de renforcer l'intégrité de la barrière de filtration glomérulaire.

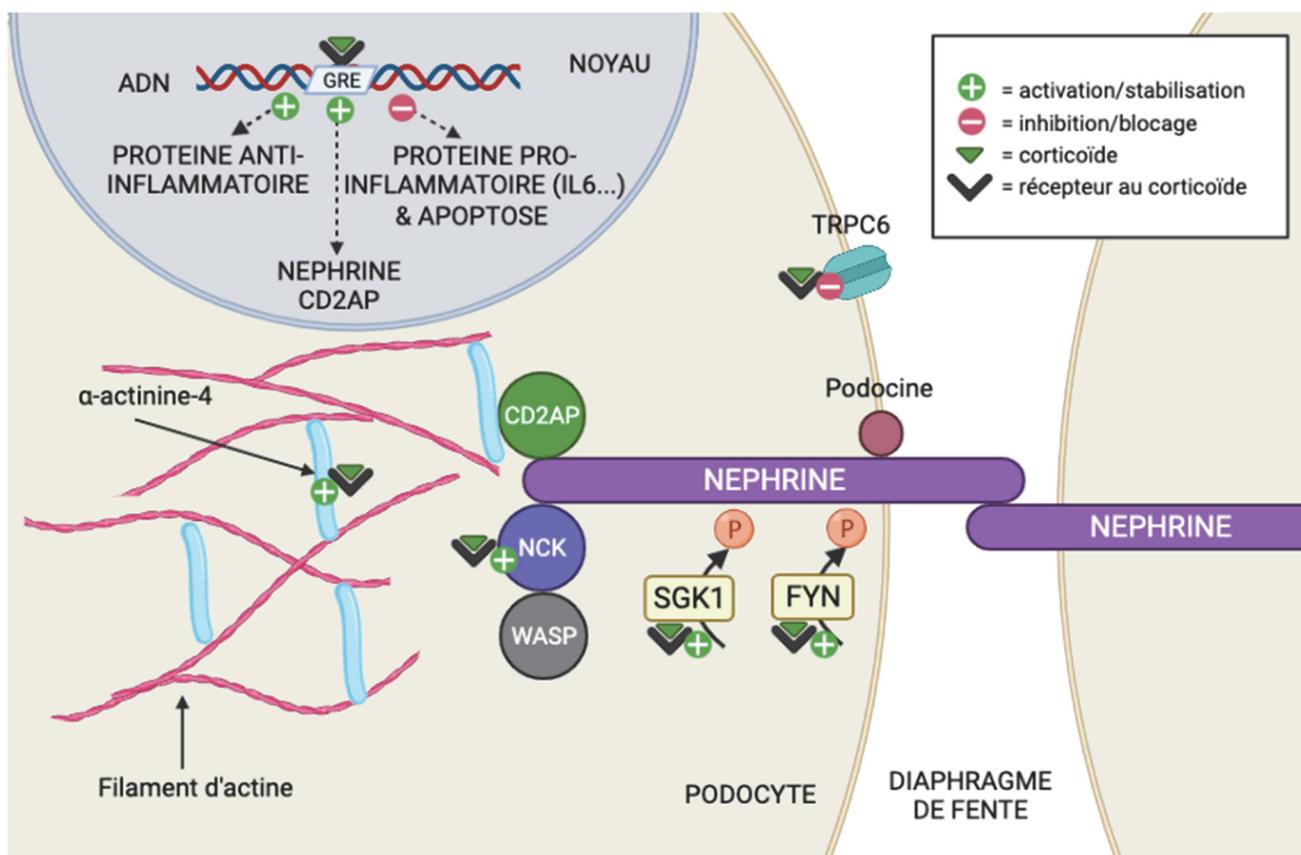


Figure 10 : Principales cibles cellulaires des glucocorticoïdes au sein du podocyte

(2) Pharmacocinétique

L'absorption orale de la prednisone est rapide et le pic de concentration plasmatique est atteint par voie orale en 1 à 2 heures. Son métabolisme est hépatique et son élimination est majoritairement urinaire sous forme de métabolites conjugués (80%) et de prednisone non transformée (20%). Sa demi-vie est de 3.4 à 3.8 heures (58).

La méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse subit une diffusion rapide après son injection. Son métabolisme est hépatique et son élimination est à la fois urinaire et biliaire. Sa demi-vie est de 1.8 à 5.2 heures (58).

(3) Posologie et corticosensibilité

Il n'existe pas de consensus international sur le schéma thérapeutique à adopter. Nous nous baserons donc pour la corticothérapie sur le protocole national établi par la Société de Néphrologie Pédiatrique : le PNDS (53).

Un arbre décisionnel qui résume la stratégie thérapeutique a été réalisé à partir des recommandations du PNDS à la Figure 11.

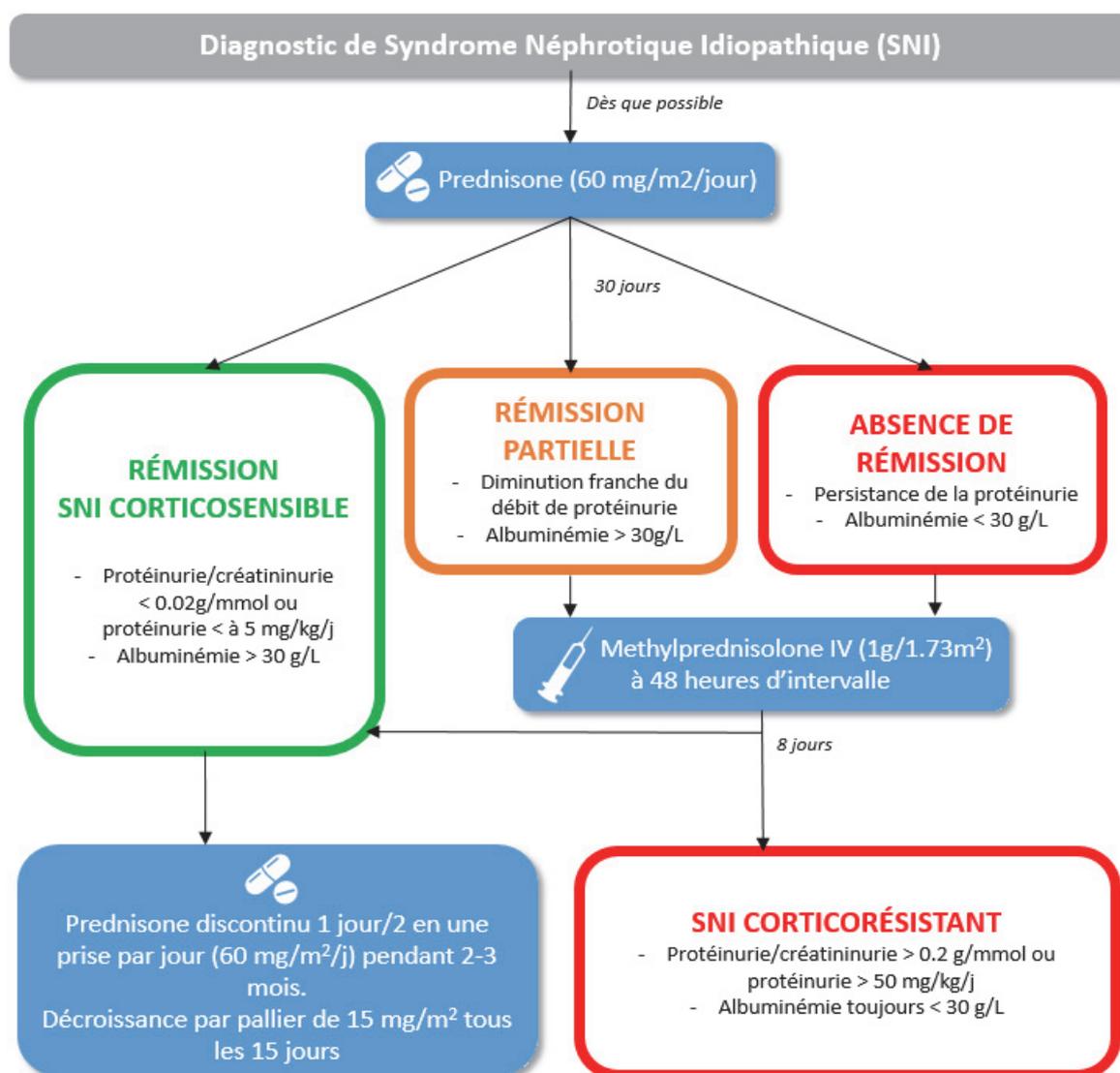


Figure 11 : Schéma thérapeutique de la corticothérapie durant l'épisode initial (53)

Il est recommandé de débiter le traitement par prednisone à la dose de 60 mg/m²/jour, en une à deux prises sans dépasser 60 mg par jour pendant 30 jours. La protéinurie disparaît généralement entre le 8^{ème} et le 15^{ème} jour. On parle alors de Syndrome Néphrotique Corticosensible (SNCS) selon les critères décrits dans le *Tableau 1*. C'est le cas pour 90% des patients.

En revanche, le patient peut également à l'issue des 30 jours de corticothérapie avoir répondu partiellement au traitement. On parle alors de Rémission Partielle (*Tableau 1*).

Enfin, le patient peut également ne pas avoir du tout répondu au traitement.

Dans ces deux derniers cas, si la protéinurie persiste au bout de trente jours, le PNDS recommande de réaliser trois perfusions de méthylprednisolone à la dose de 1g / 1.73 m² à 48 heures d'intervalle. La corticothérapie orale est poursuivie à la même posologie entre les perfusions.

A l'issue de cette étape deux cas sont possibles selon les critères décrits dans le *Tableau 1* :

- Le patient répond au traitement : Syndrome Néphrotique Corticosensible (SNCS)
- Le patient ne répond toujours pas dans les huit jours suivant la perfusion : Syndrome Néphrotique Corticorésistant (SNCR)

Type de Rémission	Rapport protéinurie / créatininurie	Albuminémie
Rémission complète Corticosensibilité	Inférieur à 0,02 g/mmol (ou 0,2 g/g) (ou protéinurie < 5 mg/kg/jour)	Supérieure à 30 g/L
Rémission partielle	Supérieur à 0,2 g/mmol (ou 2 g/g) (mais diminution franche du débit)	Supérieure à 30 g/L
Corticorésistance	Supérieur à 0,2 g/mmol (ou 2 g/g) (ou protéinurie > 50 mg/kg/jour)	Inférieure à 30 g/L

Tableau 1: Les différents types de rémission et la corticorésistance (53)

En cas de SNCS et à la suite des 30 jours de traitement, la prednisone est poursuivie à la même posologie en discontinu un jour sur deux pendant deux à trois mois. Puis la dose est diminuée par pallier de 15 mg/m² tous les 15 jours.

Un nouveau protocole est actuellement en cours d'évaluation par la Société de Néphrologie Pédiatrique et consiste à administrer 60 mg/m² pendant 30 jours puis 40 mg/m² un jour sur deux pendant 30 jours puis d'arrêter la corticothérapie.

L'évolution vers un SNCR est retrouvée chez 10 % des patients et elle constitue un facteur de mauvais pronostic car ces enfants évolueront plus facilement vers l'insuffisance rénale terminale (57).

b. Règles hygiéno-diététiques

En parallèle du traitement spécifique, des règles hygiéno-diététiques doivent être respectées et initiées dès le diagnostic de SNI.

(1) Apports en sel

La première des règles à respecter est un régime restreint en sel. Il est recommandé un apport en chlorure de sodium inférieur à 35 mg/kg par jour (soit 1 mmol/kg/j de sodium sans dépasser 30 à 40 mmol/j). Il est nécessaire de respecter ce régime pauvre en sel lors de la découverte du SNI mais également lors des rechutes. Le but de ce régime est d'éviter la formation d'œdèmes ou d'en limiter leur importance ainsi que d'éviter l'apparition d'hypertension artérielle en cas de corticothérapie (19).

Parmi les aliments les plus courants on conseillera au patient d'éviter : la charcuterie, les viandes et poissons fumés, les conserves, le fromage non frais, le pain et les biscottes salées, les biscuits apéritifs, les plats industriels ou encore certaines eaux minérales riches en sodium (53).

(2) Apports protidiques

Il est recommandé de maintenir un apport protidique suffisant entre 1 et 2 g/kg par jour afin de limiter l'hypo-protidémie et ses conséquences (dénutrition, fonte musculaire...) (53).

(3) Apports vitaminiques

Un apport suffisant en calcium et vitamine D doit être assuré. Selon les habitudes alimentaires du patient, le médecin pourra recommander une évaluation de ces apports et envisager une supplémentation vitaminique (53). Le but est de prévenir la déminéralisation osseuse accentuée par la corticothérapie prolongée.

(4) Mobilisation

Afin de prévenir l'apparition de thromboses qui sont des complications fréquentes du SNI, des mesures générales sont conseillées aux patients comme la mobilisation quotidienne en évitant le repos au lit.

c. Traitements préventifs, symptomatiques et vaccination

Lors de la découverte du SNI il est également indispensable d'initier un traitement symptomatique dès le diagnostic. Il est adapté en fonction de chaque patient et de chaque complication dont il fait l'objet (albumine en cas d'hypovolémie symptomatique et d'épanchements, antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants en cas de thrombose, antibiotiques en cas d'infection...). (53)

Le diagnostic de SNI justifie également la mise à jour de la couverture vaccinale du patient du fait des complications infectieuses fréquentes. Cependant, dans le cadre de rechutes fréquentes, de cortico-dépendance ou de traitements par immunosuppresseurs, le médecin peut être amené à différer certaines vaccinations. Elles seront donc préférentiellement proposées lorsque l'enfant est dans un état stable ou de rémission. A cet instant, les vaccins pourront être administrés à pleine dose. En revanche, tous les vaccins vivants atténués seront contre-indiqués pendant un traitement immunosuppresseur ou par corticoïdes forte dose et devront alors être administrés dans des conditions bien définies. (53) (65) (66)

La *Figure 12* résume le calendrier vaccinal adapté aux enfants suivis pour syndrome néphrotique idiopathique. La vaccination contre la Covid-19 est également recommandée chez les enfants de 5 à 11 ans à risque de forme grave (l'immunodépression induite faisant partie des critères) (67).

Vaccin	Recommandations vaccinales en cas de syndrome néphrotique	
BCG	Contre-indiqué sous immunosuppresseurs	
Diphtérie Tétanos Poliomyélite Coqueluche HIB	Primo-vaccination (PV) selon le calendrier obligatoire	Puis rappels <ul style="list-style-type: none"> • Selon le calendrier obligatoire • Ou si taux non protecteurs pour les SNCD • Peuvent être administrés en rechute
Hépatite B	PV selon le calendrier obligatoire	
Pneumocoque	PV selon le calendrier obligatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Dès le diagnostic: vaccination PPSV23 ou rappel PCV13 si besoin • Voir les différents schémas selon l'âge
Méningocoque	PV selon le calendrier obligatoire	
Varicelle		<ul style="list-style-type: none"> • Au diagnostic: sérologie • Si séronégatif: vacciner dès que possible <ul style="list-style-type: none"> • en rémission • Quand prednisone <2 mg/kg/j et < 20 mg/j durant >14 j • >3 mois après les bolus de corticoïdes • et en l'absence de tout IS, au moins 6 mois après l'arrêt pour le Rituximab
Rougeole Oreillons Rubéole		<ul style="list-style-type: none"> • Si non vacciné: mise à jour du calendrier vaccinal selon le même principe que pour la varicelle
Grippe		<ul style="list-style-type: none"> • Tous les ans
Papilloma virus		<ul style="list-style-type: none"> • Filles: dès l'âge de 9 ans • Garçons: à l'adolescence si encore sous IS

Figure 12 : Recommandations vaccinales appliquées au syndrome néphrotique (66)

3. Rechutes et corticodépendance

a. Type de rechute

A la suite du traitement de l'épisode initial et après l'obtention d'une rémission, 80% des patients vont subir au moins un épisode de rechute. (53) Ces dernières sont de différents types et peuvent survenir pendant la décroissance ou à l'arrêt de la corticothérapie. La Société de Néphrologie Pédiatrique gradue ces épisodes et distingue : la rechute complète, la rechute modérée et la protéinurie non-néphrotique en fonction de la protéinurie et de l'albuminémie (53). (Tableau 2)

Type de Rechute	Rapport protéinurie / créatininurie	Albuminémie
Rechute complète	Supérieur à 0,2 g/mmol (ou 2 g/g)	Inférieure à 30 g/L
Rechute modérée	Supérieur à 0,2 g/mmol (ou 2 g/g)	Supérieure à 30 g/L
Protéinurie non-néphrotique	Inférieur à 0,2 g/mmol (ou 2 g/g)	Supérieure à 30 g/L

Tableau 2 : Les différents types de rechutes du SNI (53)

b. Délai de survenue de la rechute

Le SNI peut également être classé en fonction du délai d'apparition des rechutes par rapport à la corticothérapie. Les *Tableau 3 et 4* résument les différents types de SNCS en fonction des rechutes selon le PNDIS et le KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcome) respectivement. Le KDIGO est une organisation mondiale qui élabore des lignes directrices de pratique clinique dans le domaine des maladies rénales.

Type de SNI à rechutes	Délai d'apparition des rechutes
SNI à rechutes espacées	Plus de 3 mois après l'arrêt de la corticothérapie
SNI corticodépendant	Lors de la décroissance ou moins de 3 mois après l'arrêt de la corticothérapie

Tableau 3 : Les différents types de SNCS à rechutes selon le PNDIS (53)

Type de SNI à rechutes	Délai d'apparition des rechutes
« Infrequent relapsing »	Moins de 2 rechutes en 6 mois ou moins de 4 rechutes en 12 mois
« Frequent relapsing »	Plus ou 2 rechutes en 6 mois (ou égal) ou plus de 4 rechutes en 12 mois (ou égal)
« Steroid-dependent »	Rechutes apparaissant durant un traitement par corticoïdes (à pleine dose ou durant la décroissance) ou dans les 15 jours suivant l'arrêt des corticoïdes.

Tableau 4 : Les différents types de SNCS à rechutes selon les KDIGO (11)

Le traitement est donc amené à changer en fonction du type de rechute mais il peut également être modulé en fonction d'autres paramètres, comme le développement d'effets indésirables trop importants par exemple.

c. **Épargne cortisonique**

La prévention des effets indésirables de la corticothérapie repose sur la diminution des doses et des durées de traitements (57). L'épargne cortisonique consiste donc à rechercher la dose minimale efficace mais également à utiliser des traitements d'épargne cortisonique quand cela est nécessaire. Ces derniers seront détaillés par la suite.

La difficulté réside dans les cas de SNI fortement corticodépendants et également chez des enfants en période de forte croissance comme au début de la puberté par exemple, où les effets indésirables de la corticothérapie peuvent être plus gênants (retard de croissance...).

La corticothérapie est la pierre angulaire de la prise en charge, cependant ce traitement peut dans certains cas se montrer insuffisant et des périodes de rechutes peuvent apparaître. La corticothérapie peut également être mal tolérée par le patient du fait des nombreux effets indésirables cortico-induits : retard de croissance, changements physiques, surcharge pondérale, troubles de l'humeur, hypertension artérielle... Pour ces raisons, il est possible d'avoir recours à un traitement adjuvant ou dit « d'épargne cortisonique ».

4. Traitement des rechutes et d'épargne cortisonique

Pour le SNCS, lorsqu'une rechute survient, il est possible dans un premier temps de réintroduire ou d'augmenter les doses de corticoïdes. Cependant, il existe également d'autres thérapeutiques qui peuvent être employées. Parmi ces traitements il existe : le mycophénolate mofétil, la ciclosporine, le tacrolimus, le cyclophosphamide, le levamisole ou encore le rituximab. Mais à ce jour, il n'existe pas d'ordre au sein de la prise en charge qui soit défini par un consensus entre chacune de ces thérapeutiques (11) (57).

Les principales options thérapeutiques ont été schématisées à la *Figure 13* à partir des recommandations du PNDS (53).

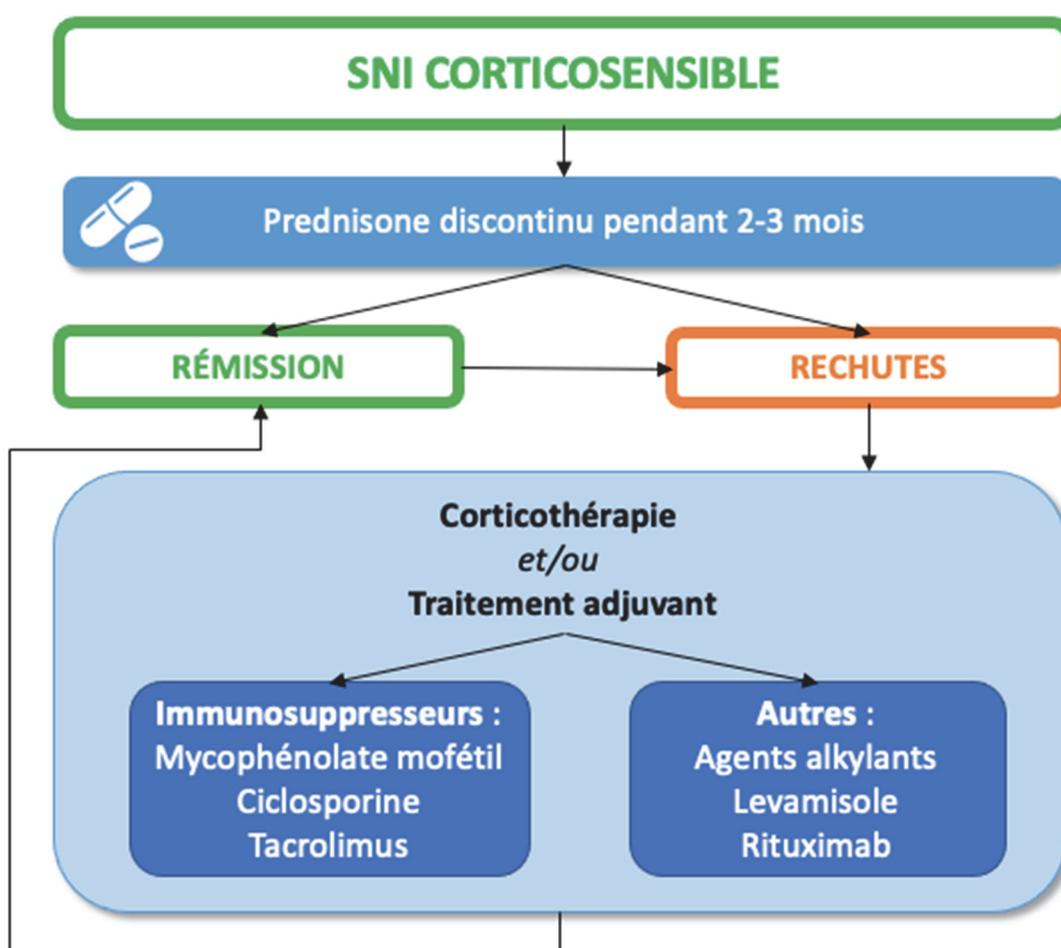


Figure 13 : Principales options thérapeutiques du SNCS selon les recommandations du PNDS (53)

a. Stratégie de prise en charge des rechutes et arsenal thérapeutique

Selon le PNDS, aucune stratégie thérapeutique fondée sur un niveau de preuve suffisant ne peut être proposée pour le traitement des rechutes lorsqu'un traitement adjuvant est nécessaire. Les arguments du choix du pédiatre néphrologue doivent intégrer le niveau de corticodépendance, l'âge, la faisabilité pour le patient de la surveillance nécessaire et les risques de chaque traitement (53).

Les KDIGO Guidelines sont d'accord sur ce point et précisent que le choix du traitement requiert un examen attentif des problèmes spécifiques liés aux patients tels que l'adhésion aux traitements, les effets indésirables et les préférences du patient. Néanmoins, elles apportent certaines précisions en fonction du type de rechute.

Elles recommandent pour chaque patient en fonction du type de rechute une marche à suivre plus ou moins précise :

- Conserver un traitement par corticoïdes pour les « infrequent relapser »
- Instaurer en première intention un traitement par cyclophosphamide ou levamisole pour les « frequent relapser » :
- Instaurer un traitement par mycophénolate mofétil, rituximab, ciclosporine, tacrolimus voire cyclophosphamide pour les « steroid-dependent » (11).

La Société Indienne de Néphrologie Pédiatrique a revu ses recommandations en 2021. Pour le traitement des rechutes elle recommande (68) :

- Le levamisole ou le MMF en cas de rechute sans toxicité avérée des corticoïdes
- Le MMF ou le cyclophosphamide en cas de rechutes fréquentes avec forte corticodépendance
- La ciclosporine ou le tacrolimus en dernière intention en cas d'échec des autres thérapeutiques.

Le *Tableau 5* reprend les principales caractéristiques des molécules disponibles dans l'arsenal thérapeutique du traitement des rechutes.

Le *Tableau 6* reprend les principaux avantages et inconvénients de chaque traitement (11,57).

Tableau 5 : Principales caractéristiques des traitements des rechutes du SNCS

Traitement	Caractéristiques	
<p>MYCOPHENOLATE MOFETIL</p> <p>(immunosuppresseur, anti-métabolites)</p> <p>Hors AMM</p>	Pharmacodynamie	<p>Prodrogue de l'acide mycophénolique (MPA). Inhibiteur puissant sélectif non compétitif et réversible de l'Inosine Monophosphate Déshydrogénase (IMPDH) (enzyme essentielle à la synthèse de novo des nucléotides guanines notamment pour la lignée lymphoïde). Inhibe la prolifération des lymphocytes B et T sans incorporation à l'ADN (58)</p> <p>Action bénéfique sur le podocyte (28)</p>
	Pharmacocinétique	<p>Métabolisme hépatique, cycle entéro-hépatique, élimination urinaire</p> <p>$T_{1/2} = 17 \text{ h}$ (58)</p>
	Posologie	<p>600 mg/m²/jour avec une augmentation progressive afin d'atteindre 1.2 g/m²/jour (53) Marge thérapeutique étroite</p>
	EI	<p>Troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhées, vomissements), troubles hématologiques (anémie, leucopénie ou plus rarement thrombopénie), infection, cancer (58)</p>
<p>CICLOSPORINE</p> <p>(immunosuppresseur, anti-calcineurine)</p> <p>AMM : oui</p>	Pharmacodynamie	<p>Inhibiteur de la calcineurine : inhibe l'activation des lymphocytes T, la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, la production de lymphokines ou cytokines et l'expression du récepteur de l'interleukine-2 (69)</p> <p>Au sein du podocyte : stabilise le cytosquelette, réduit leur apoptose</p>
	Pharmacocinétique	<p>Métabolisme hépatique, élimination biliaire (58)</p> <p>$T_{1/2} = \text{variable}$ (4 à 25h en transplantation rénale) (58)</p>
	Posologie	<p>Dose initiale : 150 mg/m²/jour (ou 6 mg/kg/jour) en deux prises (53)</p> <p>Marge thérapeutique étroite.</p>
	EI	<p>Néphrotoxicité, hypertension artérielle, dyslipidémie, neurotoxicité, hyperkaliémie, hypertrichose, hyperplasie gingivale, infection, cancer (58)</p>

TACROLIMUS (immunosuppresseur, anti-calcineurine) Hors AMM	Pharmacodynamie	Même mécanisme que la ciclosporine. (58)
	Pharmacocinétique	Métabolisme hépatique (58) $T_{1/2}$ = variable (11 h à 43 h) (58) Élimination biliaire (58)
	Posologie	Dose initiale : 0.2 mg/kg/jour en deux prises (53) Marge thérapeutique étroite
	EI	Néphrotoxicité, hypertension artérielle, dyslipidémie, neurotoxicité, hyperkaliémie, diabète induit, alopecie, infection, cancer (58)
CYCLOPHOSPHAMIDE Hors AMM CHLORAMBUCIL AMM : oui (agents alkylants, antinéoplasique, immunomodulateur)	Pharmacodynamie	Se fixe à l'ADN et empêche la division cellulaire (lymphocytaire). Le chlorambucil induit également l'apoptose cellulaire par accumulation de la protéine p53 cytosolique et activation consécutive d'un promoteur de l'apoptose. (58)
	Pharmacocinétique	<u>Cyclophosphamide</u> : prodrogue métabolisée par le foie en dérivé actif : la moutarde phosphoramidate, $t_{1/2}$ = 4 h (enfant), 7 h (adulte), élimination urinaire (58) <u>Chlorambucil</u> : prodrogue métabolisée par le foie en moutarde d'acide phénylacétique, $t_{1/2}$ = 1 à 2 h, élimination urinaire (58)
	Posologie	<u>Cyclophosphamide</u> : 2 à 2.5 mg/kg/jour pendant 10 à 12 semaines (dose cumulée 160 mg/kg) (53) <u>Chlorambucil</u> : 0.2 mg/kg/jour pendant six mois (53)
	EI	Gonadotoxicité dose-dépendante, cytopénies, de cystites hémorragiques, d'alopecies réversibles, ou encore d'infections. (53) (57)

LEVAMISOLE (anti-helminthique) Disponible sous AAC	Pharmacodynamie	Propriétés immuno-modulatrices Réduit l'activité des lymphocytes B et favorise une réponse immunitaire de type Th1 plutôt que de type Th2 (65) Agit directement sur le podocyte en améliorant l'expression et l'activité des récepteurs aux glucocorticoïdes (65)
	Pharmacocinétique	Métabolisme hépatique $t_{1/2} = 2,6$ heures (70)
	Posologie	2.5 mg/kg un jour sur deux pendant 12 à 18 mois (53) (71)
	EI (rares)	Cytopénie indépendante de la dose (agranulocytose), hypertension artérielle pulmonaire, vascularites, effets neurologiques (53)
RITUXIMAB (anticorps monoclonal, antinéoplasique) Hors AMM Indication discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire	Pharmacodynamie	Fixation à l'antigène CD20 à la surface des lymphocytes B ce qui entraîne leur lyse par cytotoxicité dépendante du complément (CDC), cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et apoptose directe. (58) Action au niveau des glomérules avec effet positif sur l'intégrité de la barrière de filtration glomérulaire.
	Pharmacocinétique	Élimination par catabolisme intracellulaire (58) $T_{1/2} = 15$ à 22 jours (adulte) 26 jour (enfant) (58)
	Posologie	Une injection de 375 mg/m ² de surface corporelle. Pas de consensus sur le nombre de doses et leur fréquence (53) Surveillance et monitoring pour l'efficacité et la réinjection
	EI	Réactions cytokiniques (fièvre, vomissements, diarrhées, éruptions cutanées, angioedème, choc anaphylactique). Affections hématologiques (neutropénie, leucopénie, hypogammaglobulinémie), augmente la sensibilité aux infections virales et bactériennes (53) (54)

	Avantages	Inconvénients
MMF	Efficacité démontrée pour les patients rechuteurs fréquents et les SNCD Peu d'effets indésirables	Moins efficace que les anti-calcineurines Hors AMM MMF-dépendance
Ciclosporine	Rémission prolongée chez certains SNCD Possède l'AMM	Néphrotoxicité Effets indésirables esthétiques (hypertrophie gingivale, hypertrichose) Ciclo-dépendance
Tacrolimus	Rémission prolongée chez certains SNCD	Néphrotoxicité Risque de diabète secondaire Hors AMM Tacro-dépendance
Agents alkylants	Rémission prolongée après arrêt	Moins efficace dans le SNCD Effets indésirables sévères Toxicité cumulée Nécessité de monitorer la NFS Hors AMM (cyclophosphamide)
Levamisole	Efficace sur les patients rechuteurs fréquents Peu d'effets indésirables	Moins efficace sur les SNCD Incertitude sur un effet prolongé après arrêt Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC)
Rituximab	Rémission prolongée après arrêt	Effets indésirables potentiellement sévères Hors AMM

Tableau 6 : Avantages et inconvénients des traitements d'épargne cortisonique (11, 57)

Il existe également d'autres traitements qui nécessitent à ce jour des études complémentaires pour faire preuve de leur efficacité et pour préciser leur place dans la prise en charge. C'est le cas des techniques d'échanges plasmatiques ou d'immunoabsorption, de l'utilisation de traitements dirigés contre certaines cytokines inflammatoires ou encore de l'utilisation de nouvelles molécules anti-CD20 comme l'ofatumumab. (53)

b. Focus sur les immunosuppresseurs utilisés dans le traitement des rechutes

Nous allons à présent décrire plus précisément les immunosuppresseurs utilisés dans le traitement des rechutes de SNCS. Il s'agit des trois molécules d'intérêt de ce travail : le mycophénolate mofétil, la ciclosporine et le tacrolimus. Les principales caractéristiques y sont abordées telles que la pharmacodynamie, la pharmacocinétique, les posologies utilisées, les interactions médicamenteuses ainsi que les effets indésirables.

(1) Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un ester de l'acide mycophénolique (MPA) initialement isolée du genre *Penicillium* (72). C'est une molécule appartenant à la classe des immunosuppresseurs sélectifs et à la famille des antimétabolites. Leurs structures chimiques sont représentées à la *Figure 14 et 15*. Il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite.

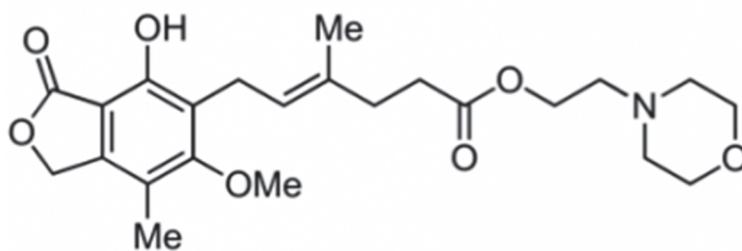


Figure 14: Structure chimique du mycophénolate mofétil (MMF)

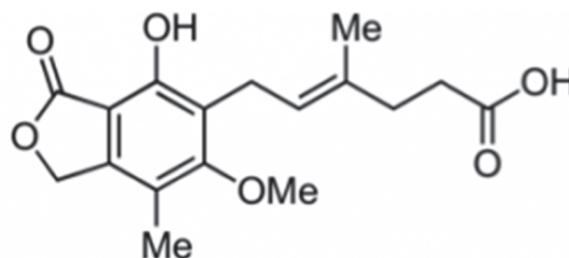


Figure 15 : Structure chimique de l'acide mycophénolique (MPA)

Il est habituellement prescrit dans le cadre de son AMM pour la prévention des rejets aigus d'organes chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale, cardiaque ou hépatique. Son utilisation hors AMM dans le traitement du SNI a débuté dans les années 2000. C'est une molécule largement prescrite dans ce cadre et l'ensemble des études portant sur son efficacité montre un fort taux de rémission durant son utilisation (aux alentours de 75%(73)). Mais le principal inconvénient du MMF est la forte tendance à la rechute à l'arrêt du traitement.

- ***Pharmacodynamie***

Le MMF est une prodrogue de l'acide mycophénolique (MPA). Le MPA est un inhibiteur puissant sélectif non compétitif et réversible de l'Inosine Monophosphate Déshydrogénase (IMPDH). Cette enzyme est essentielle à la synthèse de novo des nucléotides guanines notamment pour la lignée lymphoïde. Son action immunosuppressive s'exerce donc en inhibant la prolifération des lymphocytes B et T sans incorporation à l'ADN (58).

En plus de son activité systémique, le MPA a également la capacité d'agir directement sur les constituants du glomérule dont les podocytes. En effet, il serait capable (28) :

- D'avoir une action bénéfique sur la fusion des pieds des podocytes
- D'inhiber la prolifération des cellules mésangiales du glomérule
- De stabiliser le cytosquelette d'actine par conservation de l'expression de la Néphrine en restaurant le pool d'adénosine tri-phosphate (ATP) disponible (via l'inhibition de l'IMPDH qui est consommatrice d'ATP).

- ***Pharmacocinétique***

Le MMF est un médicament à zone thérapeutique étroite (74) avec une forte variabilité pharmacocinétique interindividuelle.

Le MMF est rapidement absorbé après son administration par voie orale et il subit une métabolisation pré systémique. En effet, il est directement et totalement métabolisé dans le tube digestif en MPA. Sa biodisponibilité est élevée, elle est de l'ordre de 94% (58).

Cette molécule est fortement liée aux protéines plasmatiques en particulier à l'albumine (97%) (58).

Le MPA subit ensuite un métabolisme hépatique, où il est transformé par la Glucuronyl Transférase (UGT1A9) en glucuronide phénolique de MPA (MPAG) inactif in vivo (58). Il est également transformé en dérivés acyl-glucuronide (AcMPAG) par les UGT2B7 (75).

Le MPA subit ensuite un cycle entéro-hépatique. En effet, une augmentation de la concentration en MPA peut être observée entre 6 à 12 heures après l'administration orale du MMF car une partie du MPAG est reconvertie en MPA libre actif et réabsorbé au niveau du tube digestif (58).

L'élimination du MPA et de ses métabolites est majoritairement urinaire mais une élimination biliaire est également possible. La demi-vie est de 17 heures (58).

Les paramètres pharmacocinétiques ont été évalués en transplantation rénale pédiatrique chez des enfants âgés de 2 à 18 ans. Ils se sont révélés équivalents à ceux observés chez les adultes quel que soit le groupe d'âge considéré (58).

- ***Posologie et mode d'administration***

Le MMF est prescrit en deux prises quotidiennes espacées de 12 heures. Il est débuté à la dose de 600 mg/m²/jour avec une augmentation progressive afin d'atteindre 1.2 g/m²/jour (53). La posologie sera adaptée également en fonction du suivi thérapeutique pharmacologique (STP).

- ***Interactions médicamenteuses***

Globalement le MMF et le MPA interagissent avec peu de molécules mais quelques traitements peuvent tout de même agir sur les concentrations plasmatiques de MPA.

Plusieurs thérapeutiques pourraient entraîner une diminution des taux sanguins en MPA comme les antiacides, le telmisartan, la rifampicine ou les médicaments interférant avec le cycle entéro-hépatique comme la cholestyramine, la ciclosporine ou encore certains antibiotiques.

D'autres thérapeutiques pourraient entraîner une augmentation des taux sanguins en MPA. C'est le cas, de l'isavuconazole et du ganciclovir (58).

- ***Effets indésirables***

Les principaux effets indésirables rapportés lors de la prise de MMF sont des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhées, vomissements) et des troubles hématologiques (anémie, leucopénie ou plus rarement thrombopénie).

Par l'état d'immunodépression qu'il entraîne il induit également une plus grande sensibilité aux infections et un risque plus élevé de développer une tumeur (53) (57).

De plus, le MMF possède d'autres effets indésirables comme l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, les céphalées, l'apparition de toux ou de dyspnée.

Enfin, le Vidal relève le fait que les effets indésirables suivants sont plus fréquents chez les enfants de moins de 6 ans : diarrhées, anémie, leucopénie, infection et sepsis (58).

(2) *Ciclosporine*

La ciclosporine aussi connue sous le nom de ciclosporine A est un décapeptide cyclique lipophile isolé en 1970 à partir d'un champignon : le *Tolypocladium inflatum* (72). Sa structure chimique est représentée à la *Figure 16*. Elle appartient à la classe thérapeutique des immunosuppresseurs et à la famille des anti-calcineurines. Elle est utilisée depuis les années 1980 et possède l'AMM dans le traitement du SNI. La ciclosporine permet de maintenir une rémission malgré l'arrêt de la corticothérapie dans 85% des cas (53). Cependant les rechutes sont fréquentes pendant la période de décroissance ou à l'arrêt du traitement.

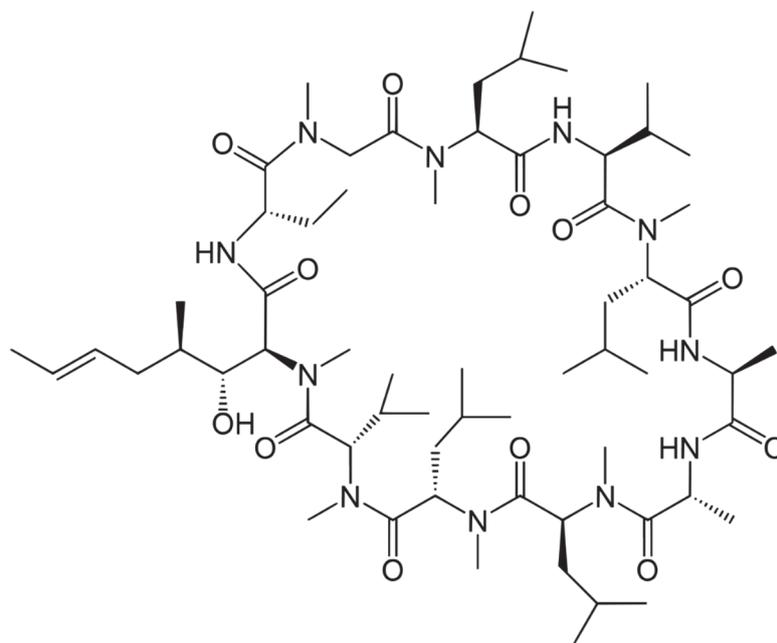


Figure 16: Structure chimique de la ciclosporine

- **Pharmacodynamie**

La ciclosporine est un immunosuppresseur puissant qui inhibe les réactions immunitaires à médiation cellulaire. Elle est capable d'inhiber l'activation des lymphocytes T, la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, la production de lymphokines ou cytokines et l'expression du récepteur de l'interleukine-2.

La ciclosporine est hautement spécifique du lymphocyte T où elle est chargée d'inhiber le signal 1 qui aboutit normalement à l'amplification de la prolifération lymphocytaire par production d'interleukine-2 (IL-2) en aval de la stimulation des récepteurs cellulaires TCR (T-Cells Receptor).

Après avoir franchi l'enveloppe cellulaire, la ciclosporine se fixe à la cyclophiline. Ce complexe inhibe l'action de la calcineurine chargée en temps normal de déphosphoryler le facteur de transcription NFAT (nuclear factor of activated T cells). Ce dernier ne peut donc plus subir de translocation dans le noyau puisqu'il doit être déphosphorylé afin de franchir l'enveloppe nucléaire. Il ne peut donc plus aller se fixer sur les séquences régulatrices de gènes de cytokines. Ceci aboutit à l'inhibition la synthèse d'IL-2 (58).

La ciclosporine agit également auprès d'autres facteurs de transcription et inhibe donc la synthèse d'autres cytokines comme l'IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, Interféron γ , TNF- α (facteur de nécrose tumorale)... (69)

La ciclosporine serait également capable dans le cadre du SNI d'agir directement au sein du podocyte. En effet, il a été rapporté que la calcineurine est fortement exprimée au niveau rénal au sein du diaphragme de fente. Ses cibles sont résumées à la *Figure 17*.

Via l'inhibition de la calcineurine, la ciclosporine aurait la capacité :

- De stabiliser le cytosquelette d'actine en bloquant la déphosphorylation de la synaptopodine. (76) La stabilisation de la synaptopodine permettrait ainsi de :
 - Réguler à la baisse l'expression et l'activité du canal TRPC6 (47) (77)
 - Maintenir l'interaction avec les intégrines
- De réduire l'apoptose des podocytes puisque la calcineurine serait également capable d'activer l'apoptose des podocytes via NFAT et également par la régulation du canal TRPC6 (28) (78).

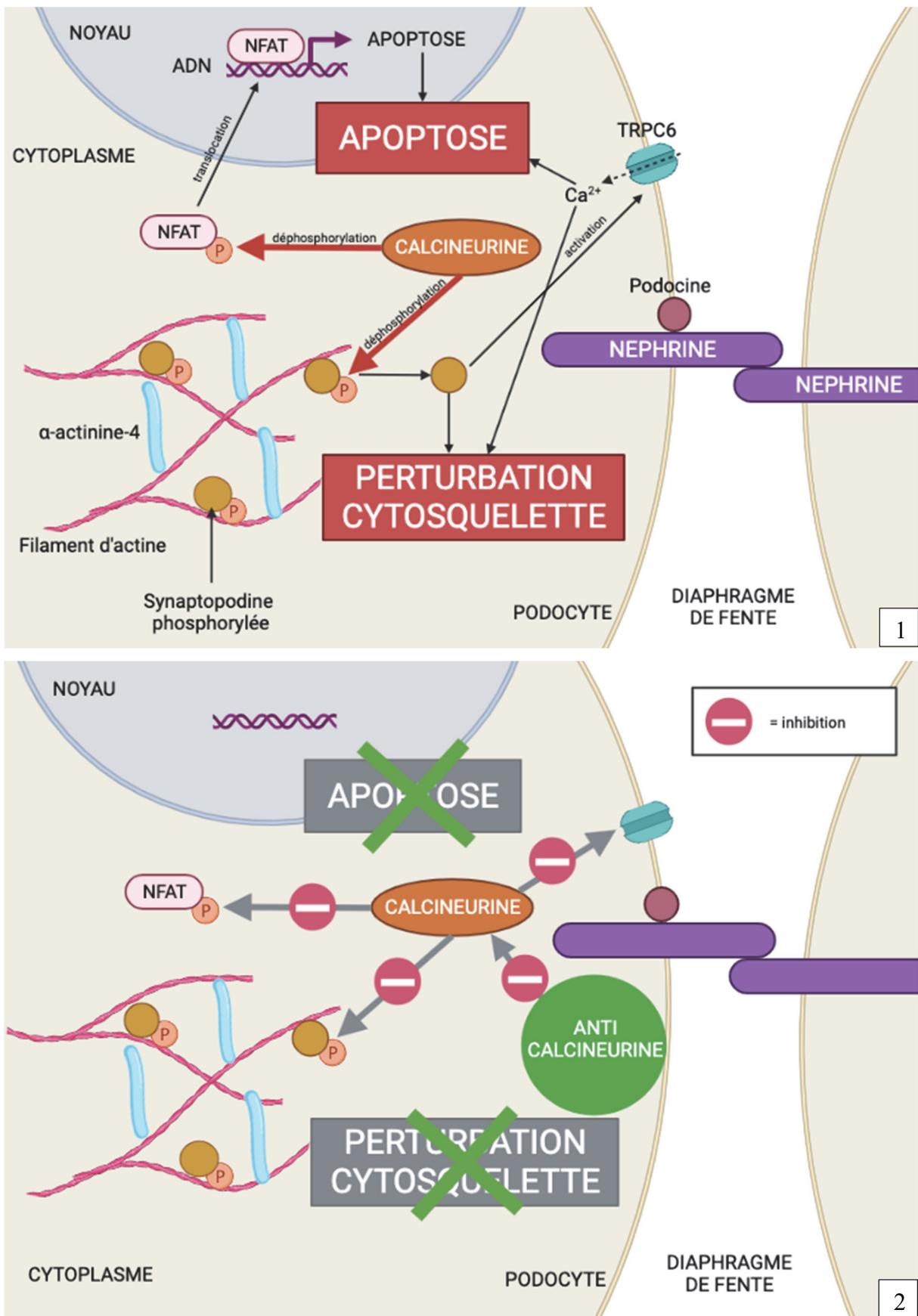


Figure 17 : Effets physiopathologiques de la calcineurine [1] et effets des anti-calcineurines [2] au sein du podocyte au cours du SNI

- ***Pharmacocinétique***

Après administration par voie orale, le pic de concentration sanguine est atteint en 1 à 2 heures. La biodisponibilité de la ciclosporine est de 20 à 50% et celle-ci peut être diminuée en cas de prise lors d'un repas riche en graisse. (58)

Dans le sang la répartition est la suivante : 33 à 47 % dans le plasma, 4 à 9 % dans les lymphocytes, 5 à 12 % dans les granulocytes et 41 à 58 % dans les hématies. Cette molécule a donc une forte distribution intra-érythrocytaire. Dans le plasma la ciclosporine est liée à 90% aux protéines, plus particulièrement aux lipoprotéines. (58)

La ciclosporine est un substrat de la glycoprotéine P (transporteur actif multispécifique d'efflux) et elle est fortement métabolisée en une quinzaine de métabolites. Le métabolisme se fait principalement au niveau hépatique via le cytochrome P450 3A4 (CYP450-3A4).

L'élimination est essentiellement biliaire avec 6% uniquement de la dose éliminée dans les urines. La demi-vie est variable, elle a été évaluée à 6,3 heures chez des volontaires sains et peut évidemment s'allonger en cas d'insuffisance hépatique. Elle varie également de 4 à 25 heures chez les transplantés rénaux. (58)

La ciclosporine est également elle-même un inhibiteur du CYP450-3A4, de la glycoprotéine P, et des protéines de transport des anions organiques.

Peu de données pharmacocinétiques sont disponibles en pédiatrie, mais la ciclosporine semble avoir le même profil pharmacocinétique chez les enfants. (58)

Enfin, la pharmacocinétique de la ciclosporine subit une forte variabilité inter et intra-individuelle d'où la nécessité de réaliser un STP afin d'adapter les posologies, d'autant plus qu'elle est considérée comme un médicament à marge thérapeutique étroite.

- ***Posologie et mode d'administration***

La ciclosporine est prescrite à la dose initiale de 150 mg/m²/jour (ou 6 mg/kg/jour) divisée en deux prises matin et soir à heures régulières, en dehors des heures de repas. Ce traitement est prescrit pendant au moins 12 mois et sera adapté en fonction des dosages sanguins de ciclosporine lors du STP. (53) (58) (57)

- ***Interactions médicamenteuses***

Différents agents sont connus pour augmenter ou diminuer les taux de ciclosporine généralement par inhibition ou induction des enzymes impliquées dans le métabolisme de la ciclosporine, en particulier le CYP450-3A4.

Tous les inducteurs du CYP450-3A4 et/ou de la glycoprotéine P peuvent entraîner une diminution des taux de ciclosporine comme par exemple certains antiépileptiques, le millepertuis ou encore la rifampicine.

A l'inverse tous les inhibiteurs du CYP450-3A4 et/ou de la glycoprotéine P peuvent entraîner une augmentation des taux de ciclosporine. C'est le cas, entre-autre, des macrolides, des antifongiques azolés, des inhibiteurs de protéase du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ou lors de la consommation de pamplemousse. (58)

La ciclosporine étant également elle-même un inhibiteur enzymatique, elle est donc capable d'augmenter les taux plasmatiques de médicaments administrés de manière concomitante lorsque ces médicaments sont substrats des enzymes concernés. (58)

La ciclosporine étant fortement liée aux protéines plasmatiques, des interactions possibles avec d'autres substances actives connues pour avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques doivent également être prises en considération.

- ***Effets indésirables***

Le principal effet indésirable de la ciclosporine est la néphrotoxicité qui dépend de la durée du traitement ainsi que de la dose. Les principaux autres effets indésirables rencontrés sont l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, la neurotoxicité et l'hyperkaliémie qui sont spécifique de la classe des anti-calcineurines et on retrouve également des effets secondaires esthétiques propres à la ciclosporine comme l'hyperplasie gingivale et l'hypertrichose. (53) (57)

Il existe également par l'état d'immunodépression induit, un risque accru de développer une infection ou des tumeurs malignes ou bénignes.

Il sera également possible d'observer (liste non-exhaustive) des :

- Affections hématologiques : leucopénie
- Affections du système nerveux : tremblements, céphalées, convulsions

- Affections gastro-intestinales : diarrhées, nausées, vomissements, ulcère gastroduodéal
- Crampes musculaires et myalgies
- Affections hépatobiliaires et rénales. (58)

(3) *Tacrolimus*

Le tacrolimus également appelé FK506 est un macrolide cyclique isolé au Japon en 1984 à partir d'un micro-organisme tellurique : *Streptomyces tsukubaensis* (79). Sa structure chimique est représentée à la *Figure 18*. Il appartient, comme la ciclosporine, à la classe thérapeutique des immunosuppresseurs et aux anti-calcineurines. Il est indiqué dans la prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques. Son utilisation dans le cadre du SNI débute dans les années 1990 mais à ce jour, il ne possède toujours pas l'AMM dans cette indication (69) (57).

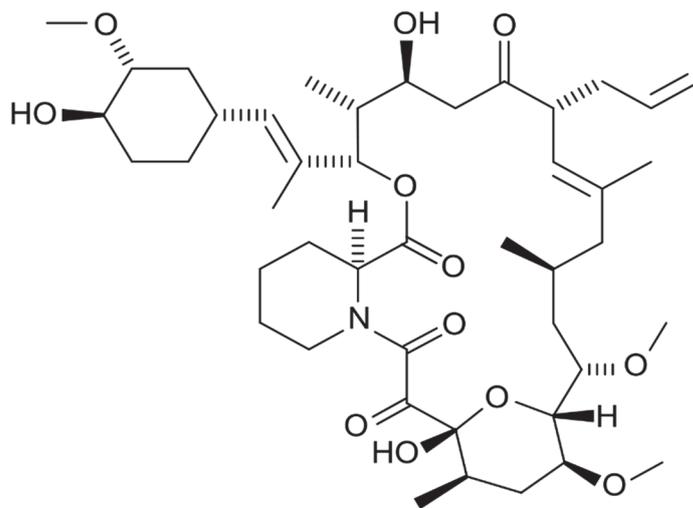


Figure 18 : Structure chimique du tacrolimus

- ***Pharmacodynamie***

Le tacrolimus est un immunosuppresseur puissant qui inhibe les réactions immunitaires à médiation cellulaire. Il est comme la ciclosporine, capable d'inhiber l'activation des lymphocytes T, la prolifération T-dépendante des lymphocytes B, la production de lymphokines (IL-2 ...) et l'expression du récepteur de l'interleukine-2.

Le tacrolimus diffère de la ciclosporine par son récepteur cytosolique puisqu'il se lie à la protéine FKBP12. Ce complexe vient ensuite inhiber de façon spécifique et compétitive la calcineurine. Cela entraîne les mêmes effets au niveau du facteur de transcription NFAT et de l'inhibition de son action au niveau des séquences régulatrices des gènes de cytokines (69) (58).

Le tacrolimus serait également capable d'agir directement au sein du podocyte par son activité anti-calcineurine au même titre que la ciclosporine.

Il aurait donc par les mêmes mécanismes la capacité de :

- Stabiliser le cytosquelette d'actine (76)
- Réduire l'apoptose des podocytes (28) (78).

• *Pharmacocinétique*

Après administration per os, les concentrations sanguines maximales de tacrolimus sont atteintes en 1 à 3 heures. La biodisponibilité orale du tacrolimus est comprise entre 20 et 25%. La vitesse et le taux d'absorption sont augmentés à jeun et diminués en présence d'aliments notamment en cas de repas riche en graisse. (58)

Une fois dans la circulation systémique le tacrolimus se lie fortement aux érythrocytes (95%) et la partie qui reste dans le plasma est fortement liée aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine acide.

Le tacrolimus subit un métabolisme hépatique principalement effectué par les CYP450-3A4 et intestinal. Il est ensuite éliminé sous forme de métabolites par voie biliaire essentiellement. Seulement 2% de la dose est éliminée par voie urinaire. (58)

La demi-vie du tacrolimus est longue et variable. Elle s'élève chez le sujet sain à 43 heures en moyenne alors qu'elle n'est que de 11.7 à 15.6 heures chez les transplantés hépatiques ou rénaux. (58)

Enfin, la pharmacocinétique du tacrolimus subit une forte variabilité inter et intra-individuelle, d'où la nécessité de réaliser un STP afin d'adapter les posologies. D'autant plus qu'il est considéré comme un médicament à marge thérapeutique étroite.

• *Posologie et mode d'administration*

Le tacrolimus est prescrit à la dose initiale de 0.2 mg/kg/jour en deux prises matin et soir à heures régulières en dehors du repas pendant au moins 12 mois. (53) La posologie est ensuite adaptée en fonction du STP.

- ***Interactions médicamenteuses***

Au même titre que la ciclosporine, différents agents sont connus pour augmenter ou diminuer les taux de tacrolimus par inhibition ou induction des enzymes impliquées dans son métabolisme, en particulier le CYP450-3A4.

Tous les inducteurs du CYP450-3A4 peuvent entraîner une diminution des taux de tacrolimus comme par exemple certains antiépileptiques, le millepertuis ou encore la rifampicine.

A l'inverse tous les inhibiteurs du CYP450-3A4 peuvent entraîner une augmentation des taux de ciclosporine. C'est le cas, entre-autre, des macrolides, des antifongiques azolés, des inhibiteurs de protéase du VIH ou lors de la consommation de pamplemousse.

Le tacrolimus étant fortement lié aux protéines plasmatiques, des interactions possibles avec d'autres substances actives connues pour avoir une forte affinité pour les protéines plasmatiques doivent donc être prises en considération. (58)

- ***Effets indésirables***

Les principaux effets indésirables du tacrolimus sont similaires à ceux de la ciclosporine : néphrotoxicité, hypertension artérielle, dyslipidémie, neurotoxicité et hyperkaliémie et on retrouve également en plus un risque de diabète induit et d'alopécie. (53) (57)

Il existe également par l'état d'immunodépression induit, un risque accru de développer une infection ou des tumeurs malignes ou bénignes.

Il sera également possible d'observer (liste non-exhaustive) des :

- Affections hématologiques : anémie, leucopénie...
- Affections psychiatriques : insomnie, anxiété, confusion
- Affections du système nerveux : tremblements, céphalées, convulsions
- Affections oculaires : vision trouble, photophobie
- Affections auriculaires : acouphène
- Affections cardiaques : coronaropathies ischémiques, tachycardie
- Affections respiratoires
- Affections gastro-intestinales : diarrhées, nausées
- Affections hépatobiliaires et rénales. (58)

La stratégie thérapeutique du traitement des rechutes n'est pas unique car elle est à adapter en fonction de chaque patient. En effet, le traitement peut être choisi en fonction du type et de la fréquence des rechutes mais aussi en fonction des effets indésirables spécifiques de chaque traitement.

Les immunosuppresseurs font partie de l'arsenal thérapeutique du traitement des rechutes du SNCS. Cependant, ce sont des médicaments à marge thérapeutique étroite qui possèdent une forte variabilité pharmacocinétique inter et intra-individuelle. Ils possèdent également un fort potentiel d'interactions médicamenteuses. De plus, ils entraînent des effets indésirables importants, avec par exemple un fort pouvoir néphrotoxique pour les anti-calcineurines. Ces raisons complexifient donc leur utilisation. De ce fait, afin d'optimiser le traitement, il est alors important de réaliser un STP. En effet, le dosage régulier des concentrations sanguines permet d'adapter les posologies afin de minimiser la toxicité tout en conservant l'efficacité du traitement.

De plus, il est important de préciser que le devenir du médicament est différent en pédiatrie par rapport à la population adulte. Le STP a donc tout son intérêt dans la prise en charge de cette pathologie.

**II- SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE
DES IMMUNOSUPPRESSEURS DANS LE CADRE DU
SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE
CORTICOSENSIBLE DE L'ENFANT**

A. Pharmacocinétique en pédiatrie

Dans la population pédiatrique, le devenir du médicament n'est pas comparable à celui des adultes à cause des grandes variations physiologiques en fonction de l'âge qui vont modifier les paramètres pharmacocinétiques. Parler de population pédiatrique est considéré comme un abus de langage et il convient de parler plutôt de « populationS pédiatriqueS » tant les variations sont importantes entre un nouveau-né et un pré-adolescent. Ces populations pédiatriques sont souvent divisées en 5 classes (80) (81) :

- Le prématuré ou nouveau-né né avant terme
- Le nouveau-né né à terme
- Le nourrisson et le petit enfant (de 2 à 24 mois)
- L'enfant (de 2 à 11 ans) qui peut être lui-même divisé en 2 sous parties : pré-écolier (de 2 à 5 ans) et écolier (de 6 à 11 ans) (81)
- L'adolescent (de 12 à 18 ans)

Chaque molécule en fonction de son profil pharmacocinétique et de l'âge du patient aura son propre comportement dans l'organisme, il n'est donc pas recommandé de faire une généralité et de considérer l'enfant comme ayant des capacités d'élimination systématiquement supérieures ou systématiquement inférieures à celles de l'adulte (80).

Par exemple, pour la ciclosporine, selon une étude menée sur 36 enfants atteints de SNCS, les doses nécessaires étaient plus élevées chez les patients les plus jeunes par rapport aux patients plus âgés pour obtenir les mêmes valeurs d'ASC. L'étude a divisé les patients en 3 groupes en fonction de leur âge : groupe I : 1–5 ans ; groupe II : 6–10 ans ; groupe III : plus de 11 ans. Les ASC calculées sont homogènes entre ces trois groupes mais les doses administrées ramenées au poids sont significativement plus élevées chez les plus jeunes ($p = 0.0001$ entre le groupe I et II, $p = 0.0004$ entre le groupe II et III, $p < 0.0001$ entre le groupe I et III) (82).

La méconnaissance de la pharmacocinétique dans les populations pédiatriques peut conduire à un mésusage des médicaments. Ce défaut de données résulte d'un manque d'études cliniques dans cette population le plus souvent dû à la réticence des investigateurs à multiplier les analyses chez de jeunes enfants, pour des raisons éthiques.

Les variations au cours du développement touchent tous les stades du devenir du médicament dans l'organisme : de l'absorption jusqu'à l'élimination (80).

1. Absorption

Chez le nourrisson la résorption digestive est diminuée en raison d'une réduction de la sécrétion d'acide gastrique, de la vidange gastrique, de la sécrétion biliaire, de la motilité intestinale et de la surface d'absorption. Le microbiote intestinal est cependant moins riche ce qui peut conduire à accroître la quantité disponible de médicaments subissant un premier passage intestinal lié à l'activité du microbiote. Ces paramètres se normalisent ensuite avec l'âge.

Le pH gastrique et le temps de vidange gastrique peut également évoluer au cours des premiers mois de vie.

Généralement, la biodisponibilité orale est plus faible pour des molécules acides faibles et les molécules liposolubles mais peut augmenter pour les molécules dégradées en milieu acide et pour les bases faibles, en raison d'une plus faible ionisation dans le tractus digestif (80).

2. Distribution

Chez le nouveau-né ou et le nourrisson de moins de 1 an la liaison aux protéines plasmatiques est modifiée en raison d'une hypo-albuminémie et d'une albumine qui fixe moins les médicaments. Il en résulte une augmentation de la fraction libre (83).

Chez le prématuré et le nouveau-né la proportion d'eau est supérieure à celle d'un enfant plus âgé ce qui augmente le volume de distribution des médicaments hydrosolubles. Les molécules liposolubles vont elles aussi subir des variations de distribution puisque la proportion de masse grasse est réduite chez le nouveau-né par rapport à l'adulte avant de croître et de dépasser celle de l'adulte à 1 an puis de revenir à la valeur normale (80).

3. Métabolisme

Chez le petit enfant il existe une immaturité des systèmes enzymatiques, essentiellement au niveau hépatique ce qui entraîne une augmentation de la demi-vie des médicaments fortement métabolisés au niveau hépatique. Durant la période anténatale, le cytochrome P450 3A7 et l'UGT1B7 sont les enzymes principalement présentes puis à la naissance leur expression se réduit pour faire place à d'autres isoformes comme les cytochromes P450 3A4 qui vont apparaître à partir de la 2^{ème} semaine de vie.

Bien que la majeure partie des cytochromes P450 est présente à la naissance, leur activité est bien plus faible que chez l'adulte. Elle est estimée à 30% de celle de l'adulte à 1 mois et à 50% à 1 an. L'augmentation est progressive et dure jusqu'à l'âge de 10 ans (80) (83).

4. Élimination

L'élimination rénale du nouveau-né est très réduite par rapport à celle de l'adulte en raison de l'immaturité du rein. Le DFG est très faible durant les premiers mois de vie et atteint celui de l'adulte à partir de l'âge de 2 ans (81).

L'élimination par voie biliaire est également plus faible en pédiatrie en raison de la déficience enzymatique ou de certains transporteurs (84).

Il existe de nombreuses différences pharmacocinétiques en pédiatrie par rapport à l'adulte mais il en existe également au sein même de la population pédiatrique entre chacune des classes d'âges. Ces différences touchent tous les stades du devenir du médicament dans l'organisme. La variabilité intra-individuelle est donc accentuée car en l'espace de quelques années un enfant peut subir de grandes variations, par exemple avec un gain en maturité de certains cytochromes. Aussi, la variabilité pharmacocinétique des immunosuppresseurs est d'autant plus accentuée et le STP peut être un outil pour mieux l'appréhender.

B. Généralités sur le Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Le suivi thérapeutique pharmacologique (ou Therapeutic Drug Monitoring (TDM)) est défini par l'association internationale de suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique (IATDMCT) comme « une approche pluridisciplinaire permettant l'optimisation de la prescription grâce à la mesure d'un paramètre d'exposition à un médicament, sous réserve d'une interprétation biologique précise » (80). Le STP consiste à mesurer la concentration sanguine d'un médicament afin de déterminer si une adaptation de posologie est nécessaire pour optimiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant le risque d'effets indésirables.

Ce suivi repose sur la relation pharmacocinétique/pharmacodynamie avec le principe qu'il existe un lien entre les concentrations sanguines, les concentrations au niveau du site d'action du médicament et l'effet thérapeutique. Le STP repose également sur le fait que la relation entre concentration et efficacité est supérieure à la relation entre posologie et efficacité.

Le STP est aujourd'hui recommandé pour de nombreux médicaments : ceux à index thérapeutique étroit ou ceux dont il est difficile d'évaluer cliniquement ou biologiquement

l'impact d'une modification de posologie sur l'efficacité ou la tolérance. Ce suivi est d'autant plus recommandé pour les molécules ayant une forte variabilité inter et intra-individuelle.

En revanche, certaines molécules ne sont pas éligibles au STP. Il s'agit des traitements de courte durée, ou qui ne présentent pas d'index thérapeutique étroit ou dont l'efficacité et la tolérance sont facilement quantifiables par mesure clinique ou biologique (par exemple mesure de la glycémie pour un antidiabétique oral) (85).

L'objectif du STP est d'optimiser le rapport bénéfice/risque, néanmoins il contribue également à la maîtrise des coûts de santé puisqu'il permet de réduire les hospitalisations pour effets indésirables ou échec thérapeutique (85).

1. Nature de l'échantillon

La mesure de la concentration d'un médicament peut être réalisée à partir d'un échantillon plasmatique, sérique, de sang total ou encore de liquide céphalo-rachidien en fonction de la distribution du médicament.

En ce qui concerne les immunosuppresseurs le dosage s'effectue à partir :

- Du plasma pour le mycophénolate mofétil du fait de sa forte distribution plasmatique (liée à 97% aux protéines plasmatiques) (58)
- Du sang total pour la ciclosporine et le tacrolimus du fait de leur distribution intra-érythrocytaire importante. (58)

2. Conditions de prélèvement

Un certain nombre de conditions doivent être présentes afin qu'un dosage soit pertinent et qu'il puisse être interprété correctement par la suite. Premièrement, le prélèvement doit être effectué une fois que l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint. Ensuite, le prélèvement est effectué en respectant des horaires précis par rapport à la prise du traitement. Ces horaires peuvent différer en fonction des traitements et du type de résultats attendus (aire sous la courbe, concentration résiduelle, concentration au pic...). Enfin le prélèvement doit être réalisé sur tube EDTA (Acide Ethylène Diamine Tétra-Acétique) ou hépariné.

a. État d'équilibre pharmacocinétique

Pour un traitement administré de façon répétée à intervalle régulier et à posologie constante il est nécessaire que l'état d'équilibre pharmacocinétique soit atteint pour que le résultat du dosage puisse être interprétable. L'obtention d'un équilibre est lié au fait que la vitesse d'élimination va finir par égaler la vitesse d'administration du médicament (80). Il est considéré que l'état d'équilibre est atteint en cinq fois la demi-vie après l'instauration du traitement, puisqu'à cet instant la dose administrée est censée compenser la quantité de médicament éliminée par l'organisme.

Après avoir atteint l'état d'équilibre pharmacocinétique les concentrations fluctuent entre une concentration maximale au pic (C_{max}) et une concentration minimale (C_{min} ou C_0) également appelée concentration résiduelle. (Figure 19)

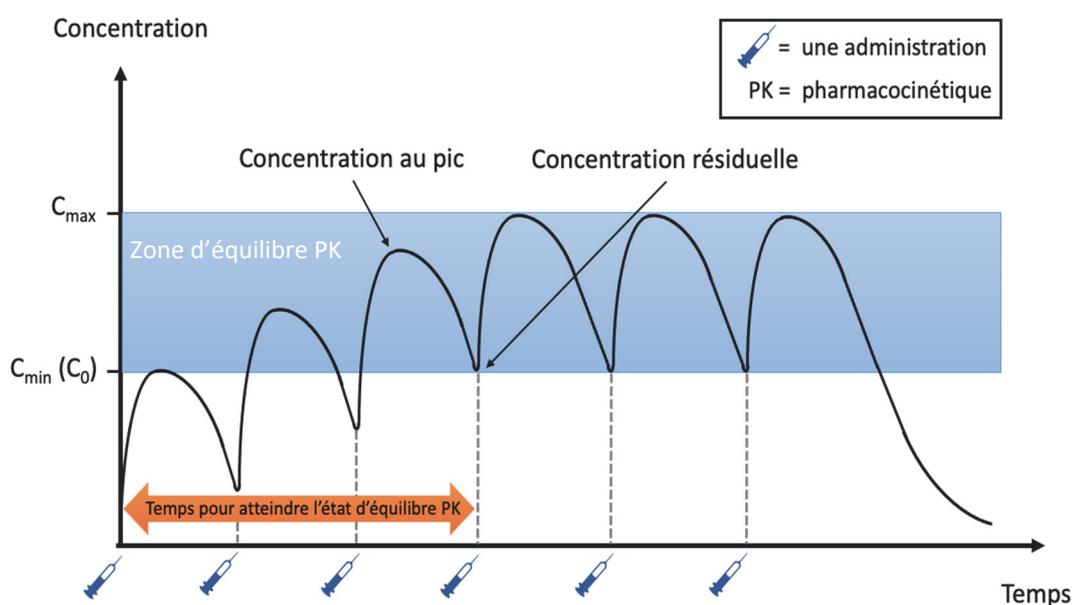


Figure 19 : État d'équilibre pharmacocinétique

b. Aire Sous la Courbe

L'Aire Sous la Courbe (ASC) (ou Surface Sous la Courbe (SSC) ou Area Under the Curve (AUC)) représente l'exposition de l'organisme au médicament. Elle est exprimée en unité de concentration x unité de temps. Elle se calcule par la résolution d'une équation ou par analyse graphique par la méthode des trapèzes. (86) (Figure 20)

Dans le cadre du STP, c'est l'ASC qui est le gold standard pour évaluer l'exposition de l'organisme à un médicament. Elle permet également d'avoir une vision exacte du profil pharmacocinétique du patient : de l'absorption jusqu'à l'élimination. L'ASC peut alors être utilisée lors de suspicion de malabsorption ou d'inobservance par exemple.

Cependant en pratique, l'ASC n'est pas souvent réalisée car elle présente plusieurs inconvénients : contraignante pour le patient car plusieurs prélèvements sont nécessaires, durée d'hospitalisation et temps infirmier plus longs, plusieurs dosages effectués par le laboratoire et donc un coût finalement plus élevé.

En effet, il est nécessaire de réaliser plusieurs prélèvements successifs à des temps définis au cours de la journée. Par exemple, pour le MMF, 8 prélèvements sont nécessaires sur 12 heures pour réaliser une ASC complète (87). C'est pour cette raison que dans la majorité des cas, les dosages sont effectués en période résiduelle (C_0) ou au pic (C_{max}), ce qui est moins contraignant pour le patient puisqu'il n'est nécessaire de réaliser qu'un seul prélèvement. Néanmoins, les C_0 ou C_{max} ne sont pas toujours corrélées à l'ASC et donc à l'exposition, c'est le cas du MMF (87) (88). Aussi, certains auteurs ont proposé d'estimer l'ASC complète du MPA à partir d'ASC abrégées (87) (89). De nombreux modèles ont été développés avec plus particulièrement une ASC abrégée sur 6 heures qui paraît donner une bonne prédiction de l'ASC complète (90). Ces ASC abrégées peuvent être une alternative à l'ASC complète mais présentent tout de même des limites. En effet, dans le cas du MPA, les ASC les plus courtes (comme celles de 0 à 4h par exemple) peuvent sous-estimer le cycle entéro-hépatique qui a lieu entre la 6^{ème} et la 12^{ème} heure après l'administration (58) (91).

c. **Concentration résiduelle**

La concentration résiduelle également appelée C_0 pour « concentration au temps 0 », est la concentration sanguine qui précède l'administration du médicament. (*Figure 20*) Elle est la plus faible concentration observée au cours du temps à l'état d'équilibre pharmacocinétique, lors d'administrations répétées. Elle est facile à réaliser et doit idéalement être corrélée à l'ASC complète ou abrégée. Le prélèvement est unique et a lieu juste avant la prise du traitement.

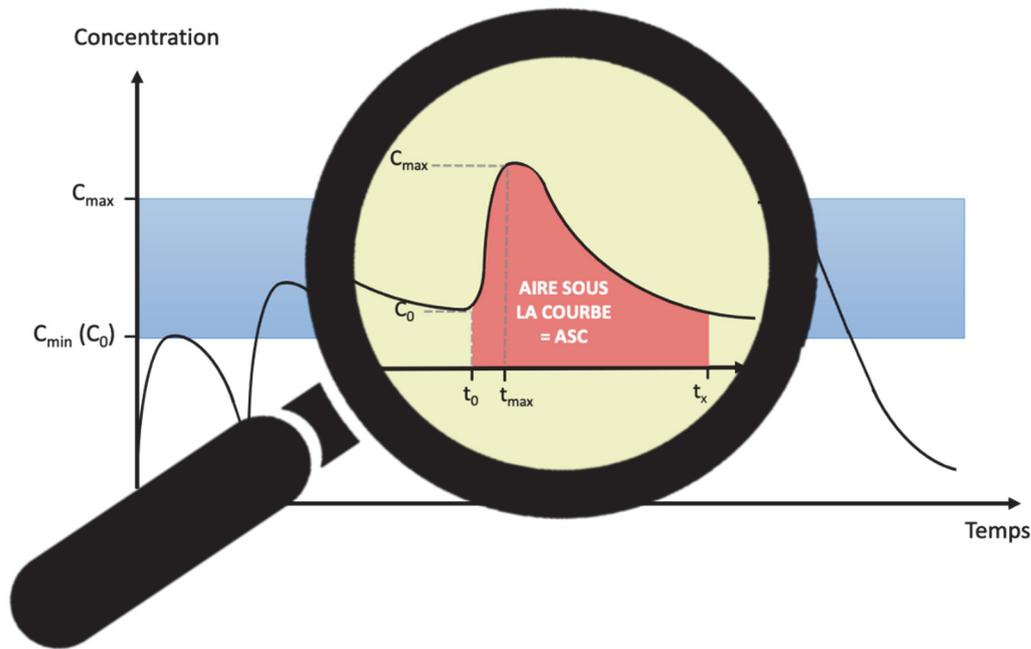


Figure 20 : Aire Sous la Courbe et concentration résiduelle

d. Concentration au pic

Un dosage lors du pic (ou C_{\max}) peut également être pertinent. Il peut s'avérer utile pour un antibiotique « concentration dépendant » par exemple, ou si la C_{\max} possède une forte corrélation à l'ASC. En effet, pour la ciclosporine, une meilleure corrélation avec C_{\max} plutôt qu'avec la C_0 est retrouvée dans plusieurs études (92) (93) (94). La difficulté est de connaître exactement la valeur du T_{\max} afin de pouvoir prélever au bon moment. Encore une fois, ce paramètre peut connaître une variabilité intra-individuelle (en fonction du bol alimentaire par exemple) et interindividuelle.

3. Méthode de dosage

L'analyse est ensuite réalisée selon une méthode analytique fiable. Les dosages des immunosuppresseurs sont réalisés par technique immunologique (immuno-enzymatique) ou par technique chromatographique spécifique : Chromatographie Liquide de Haute Performance couplée à la détection Ultraviolet (HPLC-UV) ou Chromatographie Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse (LC/MS ou LC-MS/MS) (95) (96). A ce jour, ce sont les techniques chromatographiques qui constituent la référence pour le dosage des immunosuppresseurs du fait de leur meilleure spécificité (94).

4. Interprétation du résultat

Les résultats obtenus sont comparés à un intervalle thérapeutique en tenant compte d'un certain nombre d'informations comme le schéma d'administration, la date du début du traitement (ou du dernier changement de posologie) ou encore des données sur le patient, sur sa pathologie et sur ses co-médications (85).

Il est généralement établi un intervalle thérapeutique ou zone thérapeutique dans lequel l'ASC ou la concentration à un instant « t » doit se trouver. Cet intervalle est déterminé en évaluant les concentrations retrouvées chez les patients considérés comme équilibrés : qui présentent un effet thérapeutique sans signe de toxicité. Il est défini par une valeur minimale efficace et une valeur maximale tolérée. Au-delà de cette zone le patient s'expose à un risque de surexposition et donc de toxicité et en deçà il s'expose à un risque de sous exposition et donc d'inefficacité. (Figure 21)

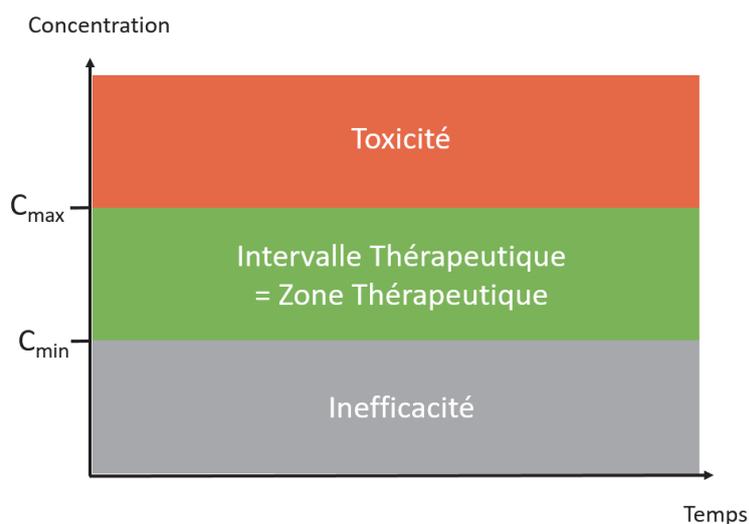


Figure 21 : Principe de l'intervalle ou zone thérapeutique

Cet intervalle thérapeutique est représenté sur la Figure 22 dans le cas d'une concentration résiduelle (C_0). Il est en principe estimé avant la mise sur le marché du médicament lors d'essais cliniques et sera affiné et corrigé lors d'études pharmacocinétiques suivant l'AMM. (85)

Toute variation d'une concentration ou d'une ASC par rapport à la zone thérapeutique devra toujours être confrontée à l'état clinique et biologique du patient avant d'envisager une adaptation de posologie.

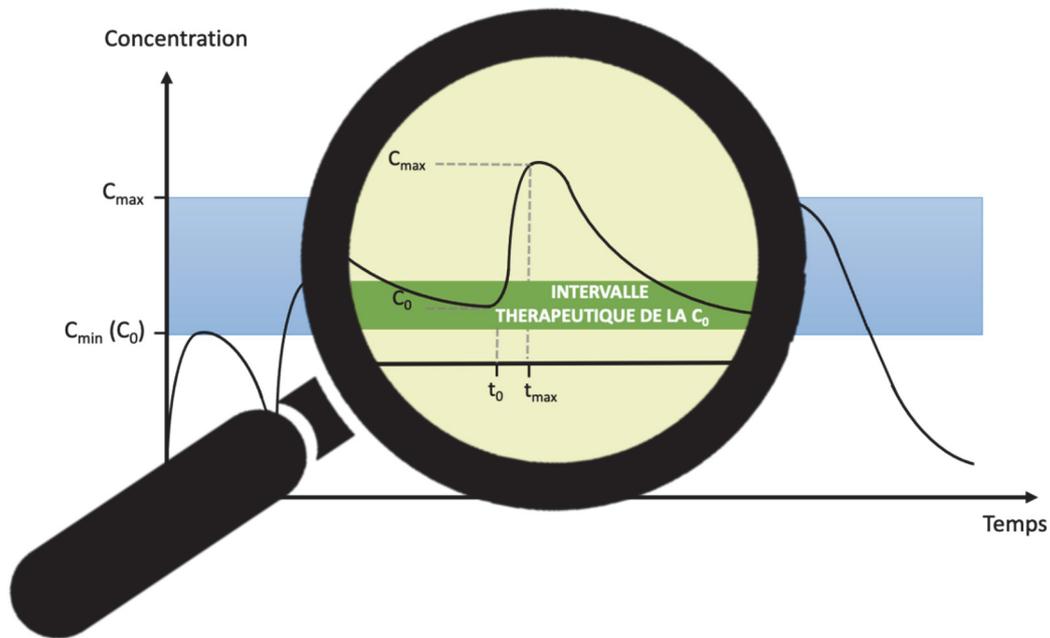


Figure 22 : Intervalle thérapeutique d'une concentration résiduelle (C_0)

Le STP des immunosuppresseurs est donc important en cas de SNCS chez un enfant mais pour une utilisation optimale du STP, il est primordial de disposer d'un référentiel afin de pouvoir comparer les dosages effectués à des normes.

Ces normes existent dans le cadre de la transplantation, où le STP est recommandé avec un fort niveau de preuve. En revanche, les référentiels sont peu fournis dans le cadre des maladies auto-immunes ou dans le cas du SNCS. En effet, la Société Française de Néphrologie Pédiatrique recommande de réaliser un STP pour les trois immunosuppresseurs d'intérêt. Néanmoins, les recommandations de fréquence de dosage et d'intervalles thérapeutiques souhaités ne sont pas clairement définis.

Le positionnement du STP par rapport à la prise en charge et les interrogations qu'il suscite ont été représentés à la Figure 23.

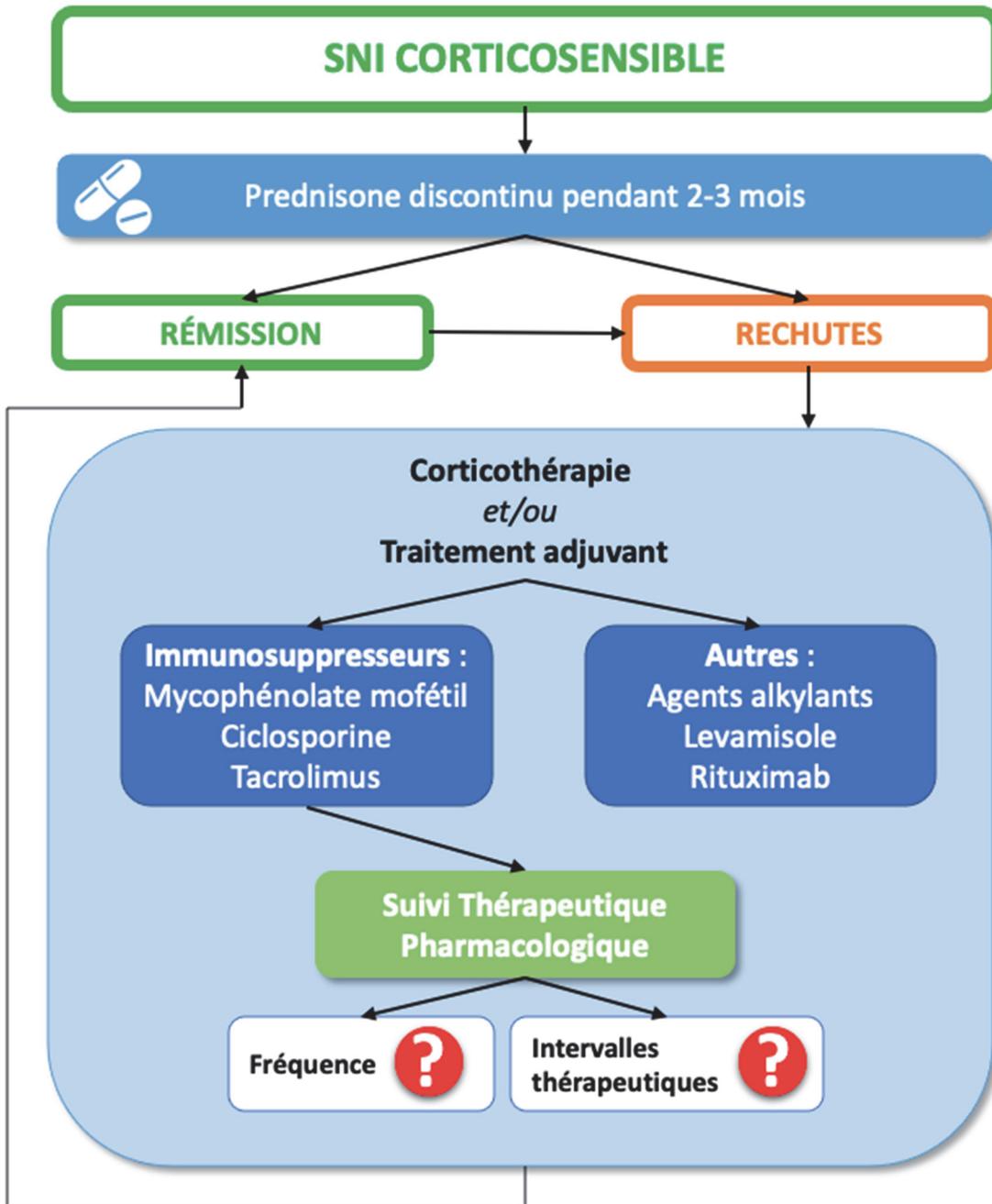


Figure 23 : Positionnement du STP des immunosuppresseurs au cours de la prise en charge du SNCS

C. STP des immunosuppresseurs dans le cadre du Syndrome Néphrotique Idiopathique Corticosensible de l'enfant

Afin de pallier le manque de recommandations précises, nous avons réalisé des recherches bibliographiques pour conduire à l'élaboration de plusieurs tableaux synthétiques. Ces tableaux ont été réalisés à partir des informations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), des recommandations du PNDS, de celles du KDIGO et à partir d'autres articles scientifiques. Ils reprennent les principales données de la littérature en matière de STP dans le cadre du SNCS pour les trois immunosuppresseurs d'intérêt. Ils reprennent pour chaque molécule les :

- Informations disponibles par rapport au STP dans le RCP
- Intervalles thérapeutiques recommandés des ASC, C₀, T_{2h} à partir des sources les plus pertinentes
- Fréquences de dosage recommandées.

Il s'agit des *Tableaux 7, 8 et 9* qui décrivent respectivement les données bibliographiques en matière de STP dans le cadre du SNCS du MMF, de la ciclosporine et du tacrolimus.

Le *Tableau 10* est un résumé qui reprend uniquement les valeurs des intervalles thérapeutiques pour chaque traitement.

Enfin, les données principales du STP au sein de la prise en charge globale du SNCS sont schématisées à la *Figure 24*.

MYCOPHENOLATE MOFETIL	
RCP	Ne mentionne pas la nécessité de réaliser un STP dans le cadre de son indication. Mais en pratique, il est très utilisé, notamment en transplantation.
Intervalle thérapeutique	<p>Le PNDS recommande de réaliser des ASC_{0-12h} du MPA pour trouver la posologie adéquate pour le patient. Aucune valeur de l'intervalle thérapeutique n'y est précisée. Une étude de 2016 réalisée sur 31 patients montre que les enfants ayant une ASC_{0-12h} supérieure à 30 µg.h/mL présentent moins de rechutes (1/29 vs. 15/27, P = 0.014) et nécessitent des doses plus faibles de corticoïdes en comparaison aux patients ayant une ASC_{0-12h} inférieure à 30 µg.h/mL. Cette étude a été réalisée après 6 mois de traitement par MMF (97).</p> <p>Une autre étude menée sur 15 patients souligne le rôle crucial du STP dans le SNCS et propose un intervalle thérapeutique supérieur d'ASC_{0-12h} à 45 µg.h/mL pour prévenir le risque de rechute (98).</p> <p>Les KDIGO Guidelines proposent des valeurs cibles d'ASC_{0-12h} (11). Elles se basent sur une étude multicentrique, randomisée, menée par <i>Gellerman et al</i> sur 43 patients atteints de SNCS traités depuis 3 mois par MMF. Elle montre que les patients ayant une ASC inférieure à 50 µg.h/mL (moyenne à 37.6 µg.h/mL) ont significativement un plus fort taux de rechute (P<0.05) par rapport aux patients ayant une ASC_{0-12h} supérieure à 50 µg.h/mL (moyenne à 74.0 µg.h/mL). Les patients rechutent en moyenne 1.4 fois par an et 0.27 fois par an respectivement (99).</p>
	<p>Aucune recommandation n'est établie à ce jour concernant l'intervalle thérapeutique des concentrations résiduelles en MPA dans le cadre du SNCS.</p> <p>L'étude de <i>Gellerman et al</i> montre cependant que les concentrations résiduelles en C0 MPA sont corrélées linéairement à l'ASC_{0-12h} mais qu'elles n'ont pas d'effet prédictif sur la fréquence de rechute. Toutefois, l'étude montre que des concentrations résiduelles supérieures à 3.5 µg/mL sont prédictives à 100% d'une ASC_{0-12h} supérieure à 50 µg.h/mL (99).</p>
Fréquence	Seul le PNDS recommande de réaliser une ASC _{0-12h} à l'initiation du traitement et en cas d'effets indésirables (53) afin d'éliminer un surdosage.

Tableau 7: Données bibliographiques du STP du MMF dans le SNCS

CICLOSPORINE

RCP	<p>Mentionne que « chez les patients transplantés, la surveillance en routine des concentrations sanguines constitue une mesure de sécurité importante ». Dans le cadre du SNI, il précise également qu'une « surveillance occasionnelle des concentrations sanguines est recommandée ». Cependant aucune fréquence exacte n'y est définie et l'intervalle thérapeutique souhaité n'est pas non plus précisé.</p> <p>Mentionne que les concentrations doivent être adaptées selon les protocoles en vigueur (58).</p>
Intervalle thérapeutique	<p>ASC</p> <p>Bien que le calcul de l'ASC soit la méthode la plus représentative de l'exposition du patient à une molécule, il n'est pas recommandé en routine dans le STP de la ciclosporine dans le cadre du SNI. A ce jour, aucun intervalle thérapeutique n'est proposé dans la littérature.</p>
	<p>C0</p> <p>La mesure de la concentration résiduelle est la méthode la plus utilisée à ce jour. En 2008, une étude multicentrique sur 56 patients, conclue qu'un traitement par ciclosporine avec un suivi des concentrations résiduelles est plus efficace par rapport à un traitement sans monitoring. En effet, le fait de maintenir un niveau entre 80 et 100 ng/mL pendant 6 mois puis entre 60 et 80 ng/mL pendant 18 mois se révèle plus efficace en termes de durée de rémission comparé à un traitement sans monitoring des concentrations (posologie fixée à 2.5 mg/kg/jour) sans pour autant causer plus d'effets indésirables (100).</p> <p>Depuis, les associations nationales ou internationales donnent des intervalles thérapeutiques plus élevés.</p> <p>Le PNDS recommande, « à titre indicatif », de maintenir les concentrations résiduelles entre 140 et 200 ng/mL en début de traitement, puis de réaliser une décroissance progressive afin de parvenir à maintenir le patient en rémission avec des taux inférieurs à 100 ng/mL (53).</p> <p>Les KDIGO Guidelines recommandent quant à elles, un intervalle thérapeutique entre 60 et 150 ng/mL en maintenant un taux le plus bas possible pour maintenir une rémission sans provoquer de toxicité (11).</p>

	<p>Bien que le dosage de la concentration sur des temps résiduels soit le plus répandu, une autre possibilité existe : celle de la mesure de la concentration au pic, estimée à 2 heures après la prise du traitement.</p> <p>En 2005, G. Filler conclue que la concentration à 2h serait mieux corrélée à l'ASC que la concentration résiduelle chez 32 enfants atteints de SN. Cependant l'intervalle thérapeutique restait à définir (93).</p> <p>Le PNDS mentionne également la possibilité de réaliser une surveillance de la concentration à t=2h mais ne précise pas les valeurs de l'intervalle thérapeutique à respecter (53).</p> <p>Une étude multicentrique menée sur 94 enfants s'est penchée sur la question en 2014. Les enfants ont été randomisés en deux groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A : Intervalle thérapeutique des C_{2h} entre 600 et 700 ng/mL pendant 6 mois puis entre 450 et 550 ng/mL pendant 18 mois - B : Intervalle thérapeutique des C_{2h} entre 450 et 550 ng/mL pendant 6 mois puis entre 300 et 400 ng/mL pendant 18 mois. <p>L'étude montre que le taux de rémission est supérieur dans le groupe A par rapport au groupe B et que les effets secondaires ne sont ni plus fréquents ni plus graves dans le groupe A (101).</p> <p>Cependant, bien que la surveillance de la concentration au pic soit la mieux corrélée à l'ASC et donc à l'exposition du patient au traitement, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale peut différer d'un patient à l'autre. En effet, selon une étude de 2005, la concentration maximale était atteinte à 1h ou 2h chez 38 patients et à 3h ou 4h chez 22 patients (102).</p> <p>Plus récemment, en 2021, une étude menée sur 13 patients compare l'ASC de 0 à 4h avec plusieurs concentrations à des temps définis (C0.5 h, C1h, C1.5h, C2h C3h et C4h). Parmi ces concentrations, c'est la valeur 1.5 heure après la prise du traitement qui présente le meilleur coefficient de corrélation avec l'ASC (r = 0.93, P < 0.001) (103).</p>
Fréquence	<p>Le PNDS recommande de réaliser un dosage de la concentration résiduelle ou à t=2h de façon mensuelle (53).</p>

Tableau 8 : Données bibliographiques du STP de la ciclosporine dans le SNCS

TACROLIMUS	
RCP	Mentionne que « les concentrations résiduelles sur sang total doivent être surveillées en période post-transplantation ». La périodicité dépend du délai post-transplantation. Le dosage des concentrations doit également dépendre de l'état clinique du patient et doit être réalisé après chaque changement de posologie ou après l'ajout de tout autre traitement qui pourrait interagir avec le tacrolimus (58).
Intervalle thérapeutique	<p>ASC</p> <p>Bien que le calcul de l'ASC soit la méthode la plus représentative de l'exposition du patient à une molécule, il n'est pas recommandé en routine dans le STP du tacrolimus dans le cadre du SNI. A ce jour, aucun intervalle thérapeutique n'est proposé dans la littérature dans ce cadre.</p>
	<p>C0</p> <p>Dans le cadre de son AMM, les concentrations résiduelles sont généralement comprises entre 5-20 ng/mL chez les transplantés hépatiques, et entre 10-20 ng/mL chez les transplantés rénaux et cardiaques dans la période post-transplantation immédiate. Au cours du traitement d'entretien, les concentrations sanguines sont généralement comprises entre 5 et 15 ng/mL chez les transplantés hépatiques, rénaux et cardiaques (58). Mais avec la tendance actuelle à la minimisation des anti-calcineurines, les intervalles thérapeutiques de tacrolimus peuvent être beaucoup plus faibles, avec des concentrations inférieures à 5 ng/mL. C'est notamment le cas en transplantation hépatique (104).</p> <p>Dans le cadre de la prescription hors AMM du tacrolimus dans le traitement du SNCS, le PNDS recommande, « à titre indicatif », de maintenir en début de traitement un taux résiduel entre 6 et 10 ng/mL puis entre 3 et 6 ng/mL en phase d'entretien (53).</p> <p>Les KDIGO Guidelines recommandent quant à elles de maintenir les taux résiduels de tacrolimus entre 5 et 10 ng/mL en ayant des concentrations les plus basses possible tout en obtenant la rémission du patient (11). Cet intervalle thérapeutique semble être la référence dans plusieurs centres. (105) (106) (107)</p>
Fréquence	Le PNDS recommande, au même titre que la ciclosporine, de réaliser un dosage de la concentration résiduelle de façon mensuelle (53).

Tableau 9: Données bibliographiques du STP du tacrolimus dans le SNCS

		Mycophenolate mofetil	Ciclosporine	Tacrolimus
C₀	Selon PNDS (2008) (53)		Attaque : 140-200 ng/mL Entretien : < 100 ng/mL	Attaque : 6-10 ng/mL Entretien : 3-6 ng/mL
	Selon KDIGO (2020) (11)	> 3.5 µg/mL	60-150 ng/mL	5-10 ng/mL
T_{2h}	Selon Iijima K (2014) (101)		Attaque : 600-700 ng/mL Entretien : 300-400 ng/mL	
ASC 0-12h	Selon KDIGO (2020) (11)	> 50 µg.h/mL		

*PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes*

Tableau 10 : Synthèse bibliographique des intervalles thérapeutiques recommandés pour un traitement par immunosuppresseurs au cours du SNCS en pédiatrie

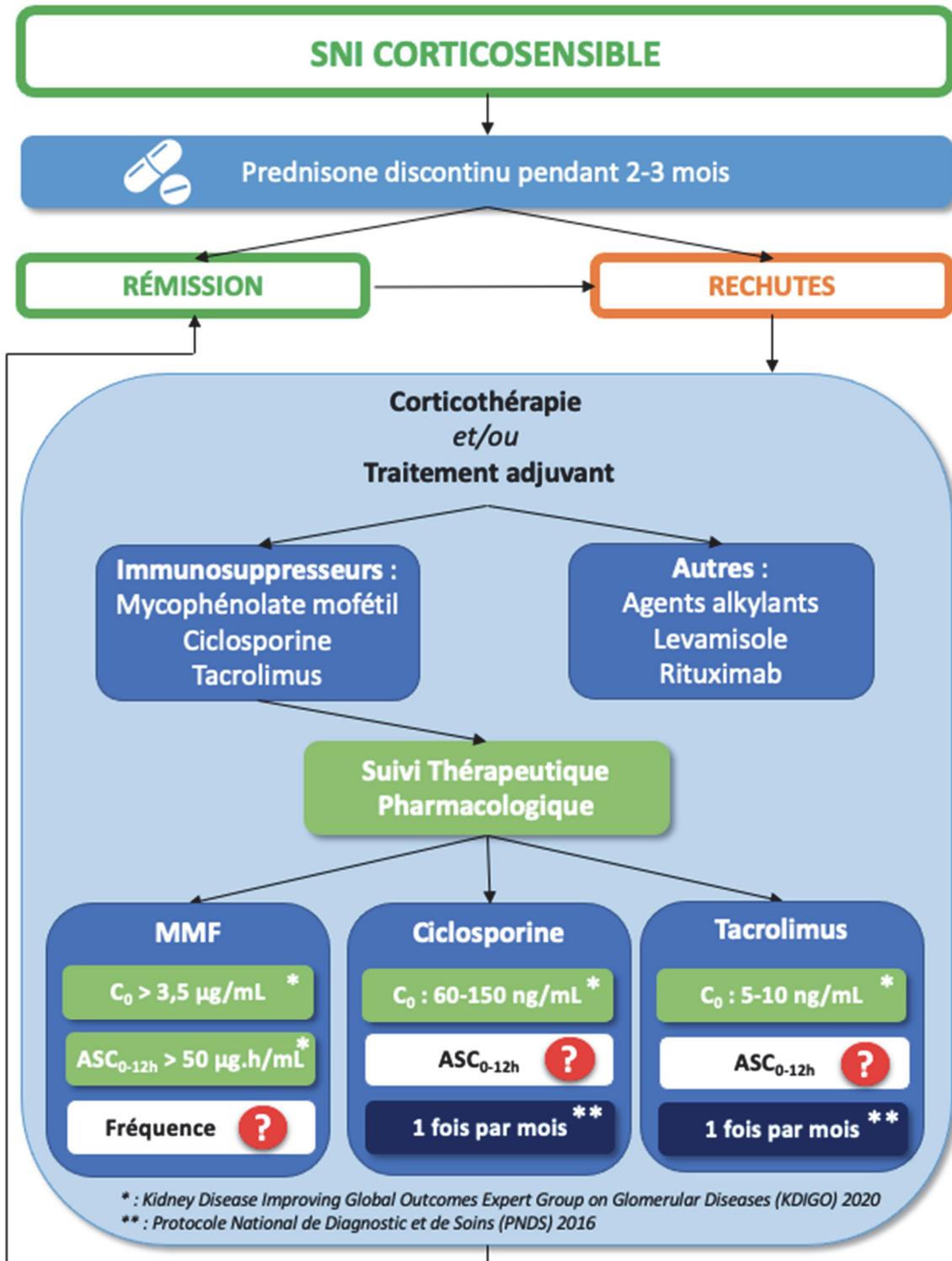


Figure 24 : Positionnement et recommandations actuelles du STP des immunosuppresseurs dans le cadre du SNCS

Cette recherche bibliographique a permis d'éclaircir la question du STP des immunosuppresseurs au cours de la prise en charge des rechutes du SNCS. Cependant certaines zones d'ombre subsistent. En effet, aucune recommandation n'est effectuée pour les dosages avec calcul d'ASC pour le tacrolimus et la ciclosporine. La fréquence de dosage pour le MMF n'est pas non plus établie dans la littérature.

L'objectif est à présent d'évaluer la connaissance de ces recommandations et leur application dans des conditions réelles, au sein d'un service dédié à la prise en charge de cette pathologie.

**III- PLACE DU SUIVI THERAPEUTIQUE
PHARMACOLOGIQUE DES IMMUNOSUPPRESSEURS
LORS DE LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME
NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE CORTICOSENSIBLE DE
L'ENFANT A L'HOPITAL DE LA TIMONE**

A. Rationnel

Le laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie de l'Hôpital de la Timone effectue des dosages de concentrations sanguines d'immunosuppresseurs quotidiennement. Outre la transplantation d'organes solides qui représente la majorité des patients, il s'agit également de dosages effectués pour des enfants atteints de SNCS. Il est cependant difficile d'en interpréter les résultats en l'absence de référentiel clair dans le cadre de cette pathologie. Cela rend donc plus complexe l'approche du pharmacien pharmacologue pour guider les médecins et faire évoluer les prescriptions en fonction des résultats du STP.

De plus, l'utilisation de cet outil semble être patient-dépendante et/ou médecin-dépendante. L'impact du STP sur la prise en charge des patients atteints de SNCS est donc difficile à évaluer. Par conséquent, cela nous a mené, en lien avec le service clinique, à mettre en place une étude sur les pratiques et l'utilisation du STP des immunosuppresseurs dans le cadre du SNCS.

B. Objectif

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'utilisation du STP des immunosuppresseurs dans le suivi des patients atteints de SNCS au sein de notre centre hospitalier.

Ce travail passe également par l'évaluation de la place occupée par les immunosuppresseurs au sein de la stratégie thérapeutique.

C. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a été réalisée en collaboration avec le service de pédiatrie multidisciplinaire de l'hôpital de la Timone. Ce service prend en charge différentes pathologies dont les pathologies rénales : les maladies du rein, les insuffisances rénales, les maladies des voies urinaires et les infections urinaires. Il s'agit également d'un service en charge de la coordination de l'immunosuppression et de l'organisation du parcours de soin des patients transplantés.

Le recueil a été réalisé rétrospectivement à partir des données du dossier patient informatisé (DPI) et du logiciel de biologie disponible au sein du centre hospitalier. Les recherches se sont étendues de Janvier 2015 à Septembre 2021, soit presque 7 ans.

Les critères d'inclusion à l'étude étaient les suivants :

- Age inférieur à 18 ans
- Patient atteint de SNCS
- Patient ayant eu recours à un traitement d'épargne cortisonique/traitement adjuvant
- Patient suivi au sein du service de pédiatrie multidisciplinaire de la Timone

Les critères de non-inclusion à l'étude étaient les suivants :

- Age supérieur à 18 ans
- Patient atteint de SNCR
- Patient ayant obtenu une rémission avec un traitement par corticothérapie uniquement

Différents types de données ont été recueillis :

- Des données cliniques : âge, âge de diagnostic, effets indésirables ressentis, nombre de rechutes, traitements
- Des données biologiques : dosages sanguins des immunosuppresseurs, protidémie, leucocytémie, albuminémie, protéinurie, créatininurie, créatininémie.

Au sein du laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie les dosages sont réalisés en semaine par technique chromatographique LC-MS/MS qui est la technique de référence. C'est le Xevo (Waters®) qui est utilisé avec le kit ONEMinute Mass Tox (Chromsystem®). Les limites de quantification sont de 0,4 µg/mL pour le MMF, 25 ng/mL pour la ciclosporine et de 1,4 ng/mL pour le tacrolimus. En cas d'analyse urgente au cours du week-end, le dosage est réalisé par immunoanalyse. Pour l'étude, certains dosages ont également été recueillis à partir d'analyses effectuées dans des laboratoires de ville utilisant l'une ou l'autre des techniques.

D. Résultats

1. Données générales à propos de la cohorte

La cohorte se compose de 44 patients : 30 garçons et 14 filles ce qui correspond à un sex ratio de 2,1. Les patients inclus sont âgés de 2 à 11 ans au moment du diagnostic avec une moyenne de 4,8 ans ($\pm 2,9$ ans).

Les patients ont été suivis sur cette période par six pédiatres néphrologues différents.

Les caractéristiques biologiques moyennes au cours du suivi sont recensées dans le *Tableau 11*.

Analyse (n = nombre de dosage recueilli)	Moyenne (\pm écart type)
Leucocytes (n = 254)	9,6 ($\pm 3,4$) G/L
Créatininémie (n = 390)	34,6 ($\pm 10,6$) mmol/L
Protidémie (n = 368)	60,8 ($\pm 9,3$) g/L
Albuminémie (n = 385)	35,5 ($\pm 8,8$) g/L
Protéinurie (Pu) (n = 338)	1,5 ($\pm 4,1$) g/L
Créatininurie (Cu) (n = 298)	8,4 ($\pm 5,4$) mmol/L
Rapport Pu/Cu (n = 293)	0,2 ($\pm 0,5$) g/mmol

Tableau 11 : Données biologiques recueillies en moyenne

2. Stratégies thérapeutiques

Plusieurs thérapeutiques sont disponibles pour le traitement des rechutes : le MMF, la ciclosporine, le tacrolimus, le levamisole, les agents alkylants et le rituximab. Mais il est également possible d'avoir recours à une bithérapie associant MMF et ciclosporine ou MMF et tacrolimus.

a. Stratégie thérapeutique globale

Au sein de notre cohorte, les immunosuppresseurs représentent 91 % des traitements des rechutes. Les stratégies thérapeutiques adoptées sont résumées à la *Figure 25*. En première intention, 32 patients sont traités par MMF, 9 patients par ciclosporine et 3 patients par levamisole. Quant au tacrolimus, il n'a pas été utilisé en 1^{ère} intention et apparaît dans de faibles proportions en 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} intention (2 patients, 2 patients et 3 patients respectivement).

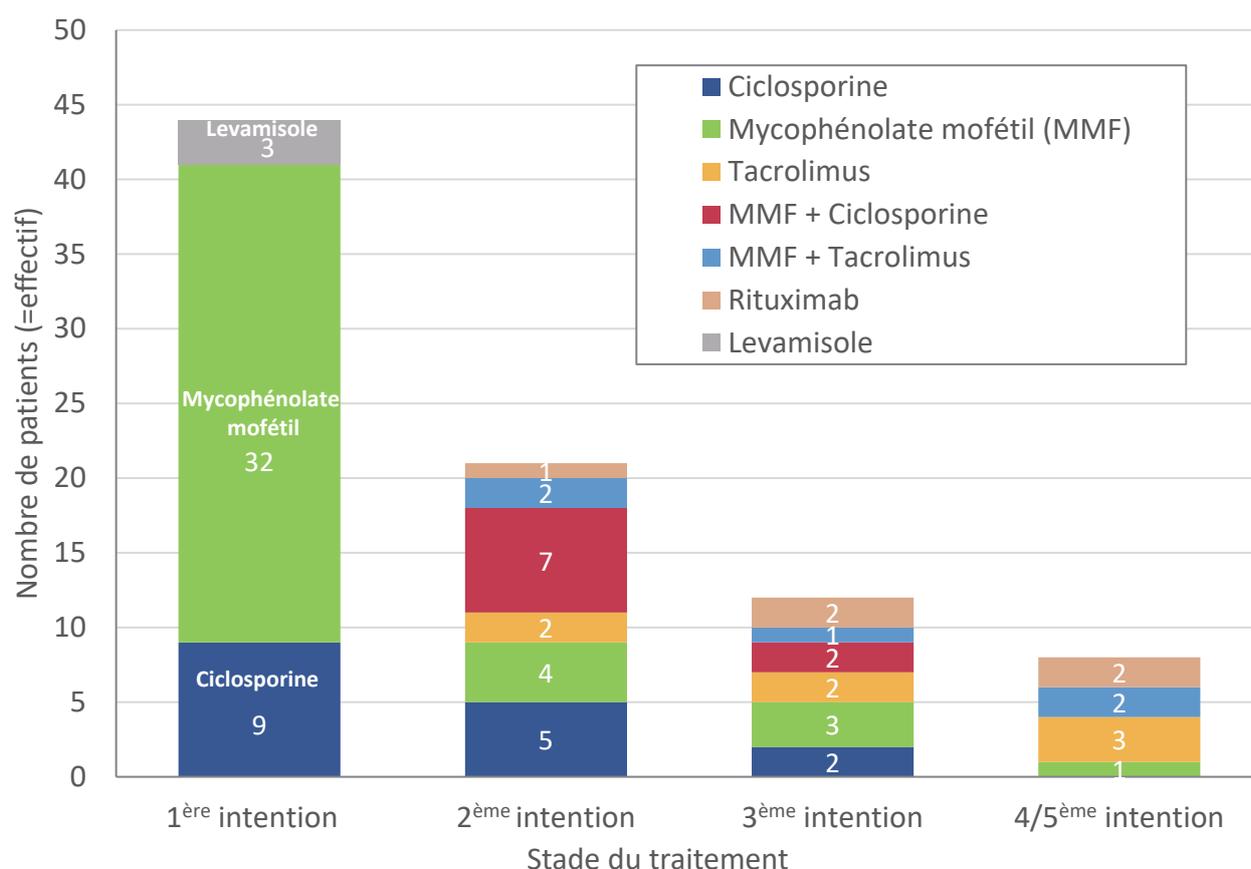


Figure 25 : Stratégies thérapeutiques du traitement des rechutes

b. Stratégie thérapeutique en fonction de l'âge

La cohorte a été séparée en 3 sous-groupes en fonction de l'âge :

- Groupe I : < 3 ans (21 patients)
- Groupe II : 4-7 ans (13 patients)
- Groupe III : 8-11 ans (10 patients)

Chaque patient de la cohorte a bénéficié d'un traitement adjuvant de première intention. Le choix de ce traitement est représenté à la *Figure 26* en fonction de chaque classe d'âge. Les pourcentages sont rapportés en fonction de chaque classe.

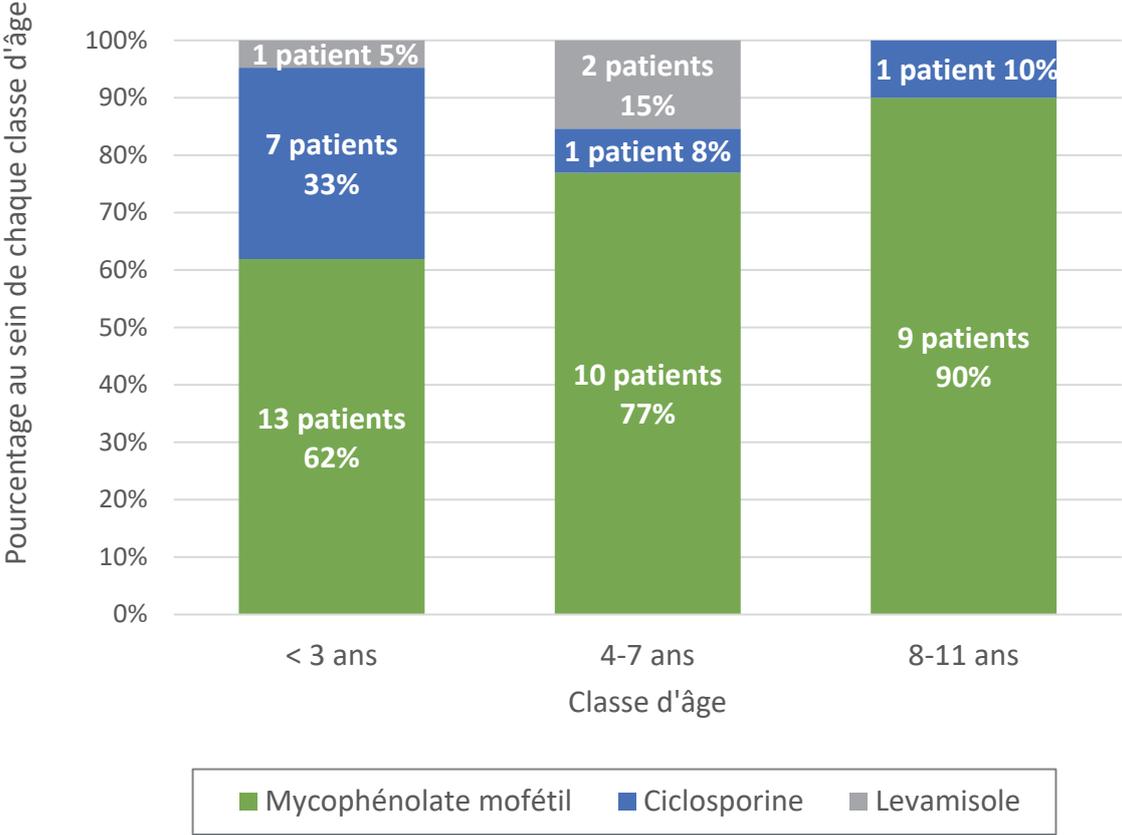


Figure 26 : Choix du traitement adjuvant de première intention en fonction de l'âge

c. **Nombre de lignes de traitements nécessaire en fonction de l'âge**

Le nombre de lignes de traitement nécessaire avant d'obtenir une rémission stable a été comparé entre les différentes tranches d'âge. Les données sont représentées à la *Figure 27*.

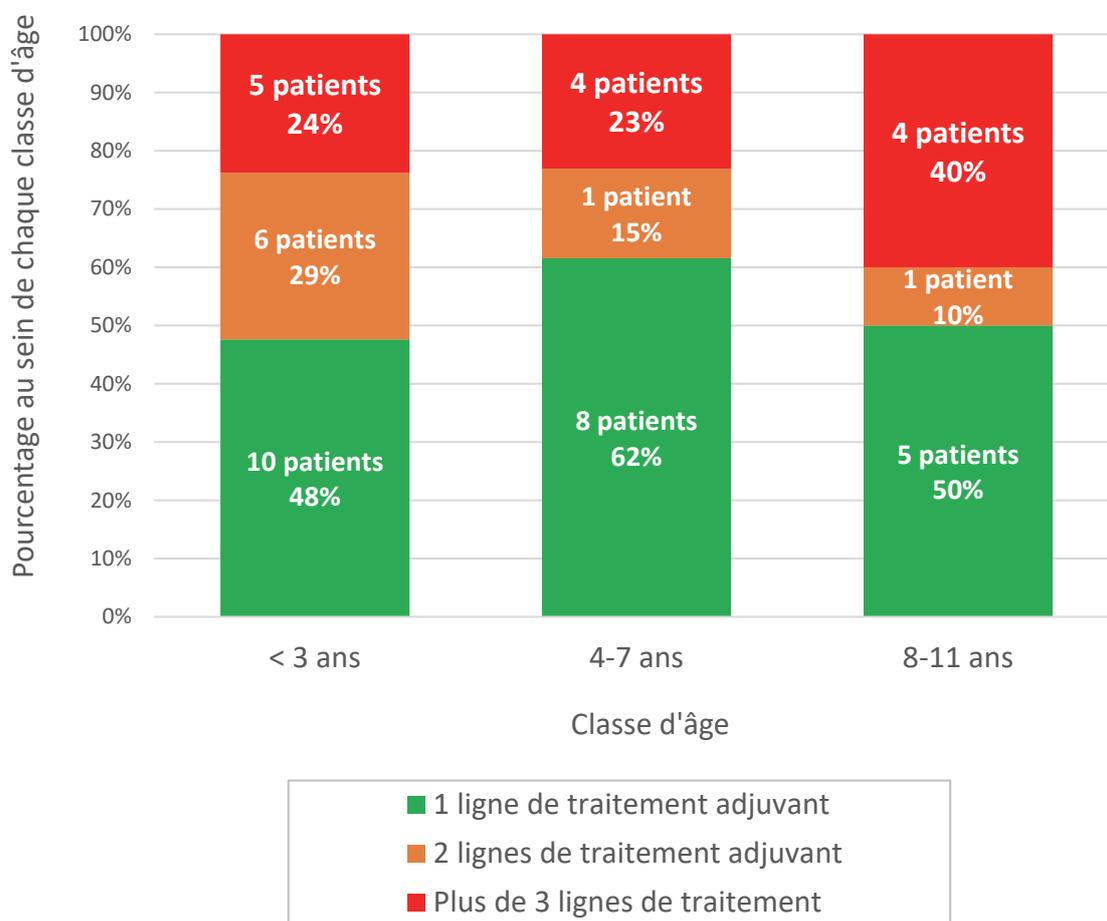


Figure 27: Nombre de lignes de traitement adjuvant nécessaire pour obtenir une rémission en fonction de l'âge

d. **Durée de traitement**

Les durées de traitement sont résumées dans le *Tableau 12*.

	MMF	Ciclosporine	Tacrolimus
Durée de traitement (moyenne ± écart type)	22 (± 16) mois	29 (± 15) mois	16 (± 16) mois

Tableau 12 : Durée de traitement en fonction de chaque traitement

3. Suivi Thérapeutique Pharmacologique des immunosuppresseurs

Nous avons recueilli un total de 447 dosages sur la période étudiée. La moyenne est de 10 dosages par patient (écart-type : 13). Le nombre de dosage par patient s'étend de 1 à 50 dosages par enfant.

a. Fréquence de dosage

Les fréquences de dosages en fonction de chaque traitement sont présentées dans le *Tableau 13*.

	MMF	Ciclosporine	Tacrolimus
Nombre de dosage/patient (moyenne ± écart-type)	2 (± 1,3)	22 (± 14)	8 (± 6)
Nombre de dosage/patient/ an (moyenne ± écart- type)	1 (± 0,9)	10 (± 6)	9 (± 7)

Tableau 13 : Fréquence de dosage en fonction de chaque traitement

b. Répartition des dosages

La répartition des dosages en fonction de chaque traitement est résumée dans le *Tableau 14*.

	MMF	Ciclosporine	Tacrolimus
C₀	5 (+ 75 des ASC)	255 (+ 8 des ASC)	95
T_{2h}	0	9	0
ASC	75	8	0

Tableau 14: Répartition du nombre de dosages réalisés en fonction de chaque traitement

c. Résultats des dosages

Les moyennes (\pm écart type) des dosages effectués sont résumées dans le *Tableau 15*.

	MMF	Ciclosporine	Tacrolimus
C ₀	2.9 \pm 1.7 μ g/mL	113 \pm 60 ng/mL	5.9 \pm 2.4 ng/mL
T _{2h}		628 \pm 371 ng/mL	
ASC	54 \pm 19 μ g.h/mL	3727 \pm 2210 ng.h/mL	

Tableau 15 : Moyennes (\pm écart type) des dosages effectués en fonction de chaque traitement

d. Utilisation du STP avant un changement de traitement

Le MMF et la ciclosporine étant les deux molécules les plus prescrites en 1^{ère} intention, nous allons nous focaliser sur l'utilisation du STP pour ces deux traitements. Pour cela nous avons évalué les pratiques pour les patients traités par MMF ou ciclosporine en première intention (cela représente la majorité des patients : 41 patients sur 44). L'objectif est de comprendre comment le STP est utilisé et s'il est correctement et suffisamment exploité avant un changement de traitement.

(1) *Mycophénolate mofétil*

Sur les 32 patients traités en 1^{ère} intention par MMF, 21 patients (66%) sont en rémission et n'ont pas besoin d'une seconde ligne de traitement. En revanche, 11 patients (34%) auront besoin de changer de thérapeutique. (*Figure 28*)

Les causes de ce changement ainsi que les valeurs des concentrations sanguines avant la prise de cette décision ont été recensées et sont résumées dans le *Tableau 16*.

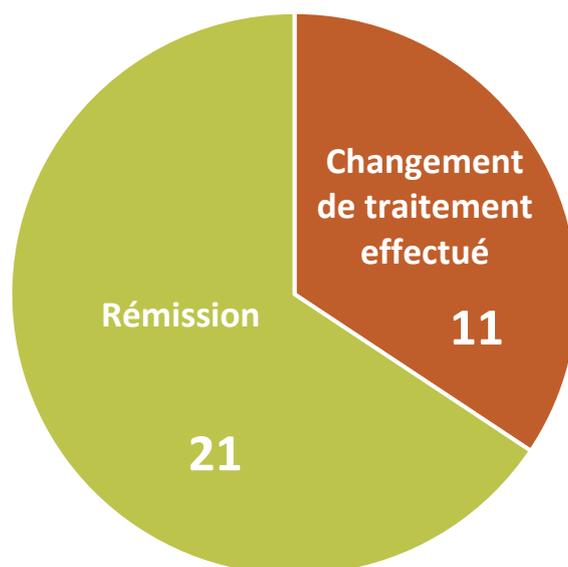


Figure 28 : Évolution des patients traités par mycophénolate mofétil en première intention

Raisons du changement de traitement	Suivi Thérapeutique Pharmacologique			Total
	Taux dans les normes	Taux inférieur aux recommandations ou aucun dosage	Taux supérieur aux recommandations	
Rechute / Inefficacité	4	6		10
Effets indésirables		1		1
Total	4	7		11

Tableau 16 : Causes de changement de traitement et STP des patients nécessitant une seconde ligne de traitement après mycophénolate mofétil

Un patient sur 11 a besoin d'un nouveau traitement à cause d'effets indésirables trop importants (malgré une valeur d'ASC légèrement inférieure aux recommandations du KDIGO : ASC = 43 $\mu\text{g.h/mL}$ avant le changement). Cette patiente souffrait à cet instant de mycoses vaginales et buccales à répétition et l'équipe médicale a opté pour une bithérapie associant MMF et tacrolimus.

(2) Ciclosporine

Sur les 9 patients traités en 1^{ère} intention par ciclosporine, 1 patient se trouve en rémission et n'a pas recours à une seconde ligne de traitement, 7 patients (78%) auront besoin d'une 2nde ligne et 1 patient a été perdu de vue au cours de l'étude. (Figure 29)

Les causes de ces changements ainsi que les concentrations sanguines avant la prise de décision ont été recensées et sont résumées dans le *Tableau 17*.

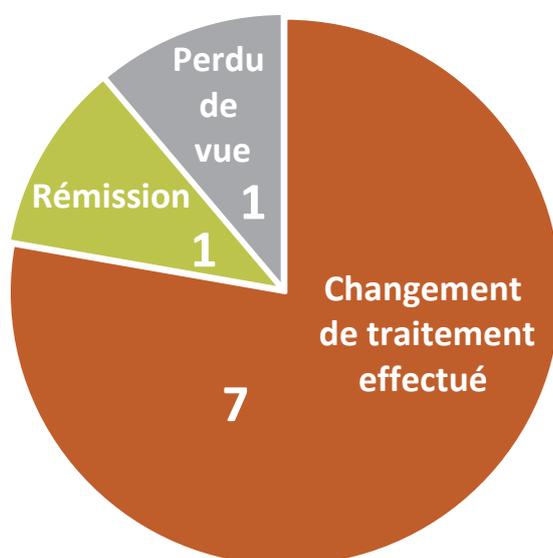


Figure 29 : Évolution des patients traités par ciclosporine en première intention

Raisons du changement de traitement	Suivi Thérapeutique Pharmacologique		
	Taux dans les normes	Taux inférieur aux recommandations ou aucun dosage	Taux supérieur aux recommandations
Rechute / Inefficacité	4		
Effets indésirables	3		

Tableau 17: Causes de changement de traitement et STP des patients nécessitant une seconde ligne de traitement après ciclosporine

Tous les patients traités par ciclosporine en première intention qui nécessitent un changement de traitement ont des taux résiduels qui sont compris dans les normes.

Concernant les causes du changement, 4 patients ont recours à un autre traitement pour inefficacité et 3 patients pour manifestations d'effets indésirables. Parmi ces derniers, les effets secondaires rencontrés sont pour deux patients une hyperplasie gingivale et une hyperpilosité. Pour un de ces deux enfants, la demande de changement de traitement a été formulée par les parents à la suite de moqueries à l'école. Enfin, pour le troisième patient, il s'agit de douleurs abdominales, de douleurs au niveau des jambes et de céphalées.

(3) *Tacrolimus*

L'étude de l'utilisation du STP du tacrolimus lors d'un changement de traitement n'a pas été réalisée pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le tacrolimus n'est pas un traitement de première intention. D'autre part, les patients traités par cette molécule sont trop peu nombreux. Enfin, il se trouve qu'à la clôture de l'étude une grande partie d'entre eux sont toujours traités par tacrolimus et n'ont donc pas changé de traitement.

En revanche, nous relevons qu'aucun effet indésirable imputable à la prise de tacrolimus n'a été évoqué dans les dossiers médicaux.

4. Interactions médicamenteuses

Nous avons recensé un cas d'interaction médicamenteuse. Il s'agit d'un patient diagnostiqué à l'âge de 6 ans traité en 1^{ère} intention par MMF puis par une bithérapie associant MMF et ciclosporine. Le patient se trouvait en période de rechute et les concentrations résiduelles en ciclosporine étaient alors de 15 ng/mL puis de 19 ng/mL sur deux dosages à 6 jours d'intervalle. Habituellement les concentrations sanguines résiduelles pour ce patient étaient de 103 ng/mL en moyenne (± 26 ng/mL).

Un interrogatoire de la famille a été réalisé et il s'est avéré que le patient appliquait depuis quelques jours une crème à base de millepertuis (inducteur enzymatique) sur la peau de son père. Un passage transcutané du Millepertuis avait donc probablement eu lieu. Cela a donc pu entraîner une induction des CYP450-3A4 conduisant au métabolisme plus rapide de la ciclosporine.

Les retentissements biologiques relevés comme l'évolution de l'albuminémie et de la protéinurie sont représentés respectivement à la *Figure 30* et la *Figure 31*.

La diminution des concentrations de ciclosporine a un effet direct sur la protéinurie (*Figure 31*). Cette dernière passe de 0,16 à 10,11 g/L dès lors que le patient se trouve en sous-dosage. Puis, l'augmentation de la protéinurie entraîne une hypo-albuminémie qui mettra quant à elle 6 jours à se déclarer (*Figure 30*).

Une fois les concentrations sanguines en ciclosporine rétablies, la protéinurie et l'albuminémie se normalisent instantanément et sept jours après respectivement.

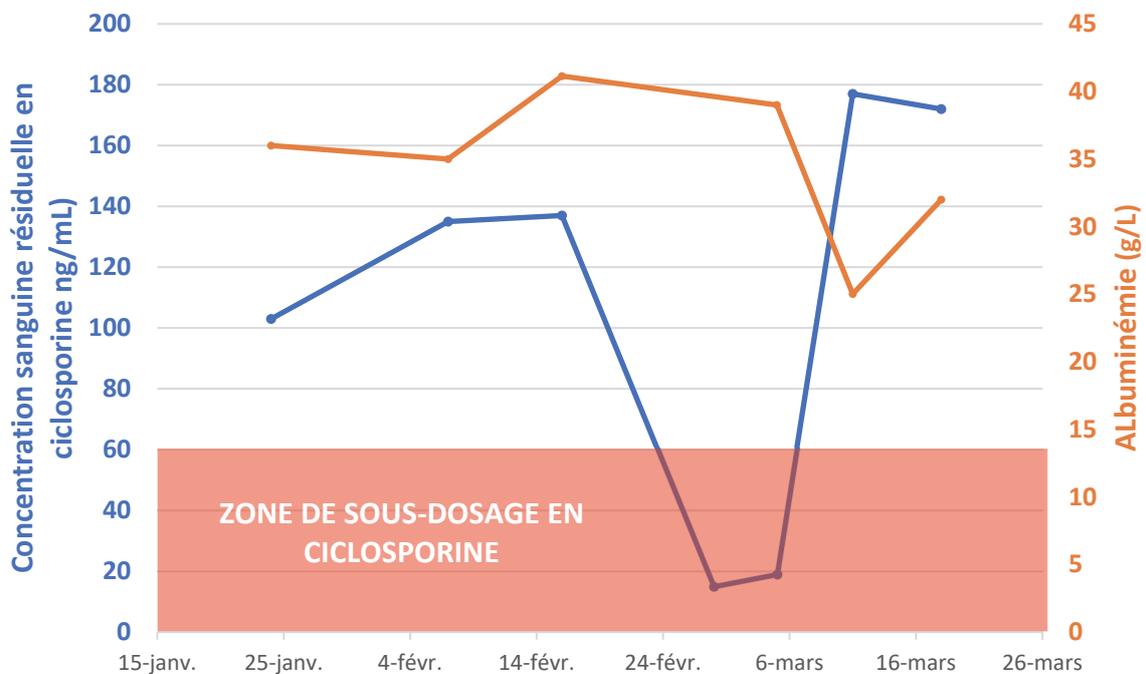


Figure 30: Évolution des concentrations sanguines résiduelles en ciclosporine et de l'albuminémie au cours de l'épisode d'interaction médicamenteuse

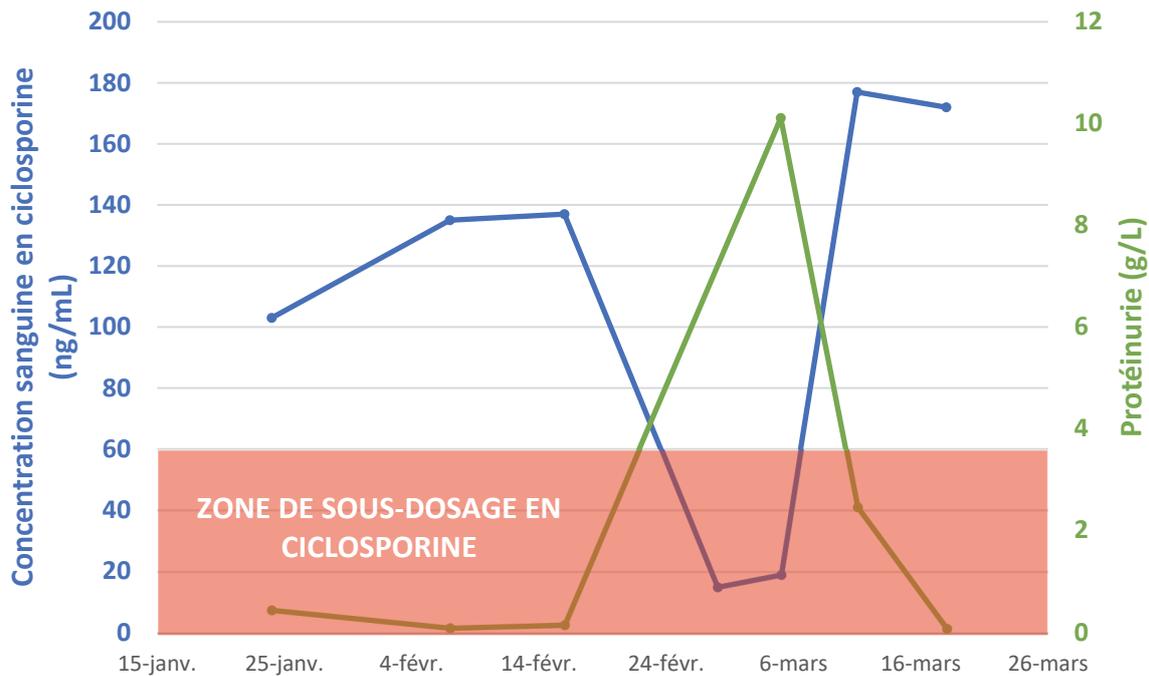


Figure 31: Évolution des concentrations sanguines résiduelles en ciclosporine et de la protéinurie au cours de l'épisode d'interaction médicamenteuse

E. Discussion

La cohorte est représentative de la population générale puisque l'âge moyen de diagnostic est de 4.8 ans avec une incidence théorique estimée entre 2 et 6 ans (13). La prédominance masculine est également retrouvée dans cette cohorte avec un sex ratio de 2,1 (13).

Le nombre de patients inclus (44 enfants) est comparable aux études actuelles avec une moyenne de 40 patients (± 17 patients) pour 26 études dans la meta-analyse de *Tan Liping* (108).

Concernant l'âge des patients, nous avons montré que les plus âgés d'entre eux ont recours à un plus grand nombre de thérapeutiques avant d'obtenir une rémission stable. En effet, 40% des patients âgés de plus de 8 ans auront besoin d'au moins trois lignes de traitements alors que ce n'est le cas que pour 24% des patients de moins de 3 ans (*cf Figure 27*). Cette observation peut s'expliquer par le fait que la période pré-pubère est plus sujette à l'épargne cortisonique dans le but de minimiser les effets indésirables causés par la prednisone. Cela favorise donc l'échec des thérapeutiques adjuvantes et donc augmente le nombre de lignes de traitements nécessaire à l'obtention de la rémission.

Les durées de traitement sont assez hétérogènes d'un patient à l'autre avec des écarts types d'au moins 15 mois (*cf. Tableau 12*), ce qui reflète le caractère patient-dépendant de l'efficacité du traitement. Les durées de traitement par tacrolimus sont également plus courtes : 16 mois contre 22 pour le MMF et 29 pour la ciclosporine en moyenne. Cependant, il n'est pas correct de conclure à une efficacité plus rapide à cause d'un biais. En effet, comme le tacrolimus est un traitement de dernière intention (avant le rituximab), certains patients sont à l'instant de la clôture de l'étude toujours sous tacrolimus ce qui sous-estime la durée de traitement réelle une fois qu'il sera arrêté.

Concernant la fréquence de dosage, elle est assez hétérogène d'une molécule à l'autre mais les écarts types sont toujours élevés (*cf. Tableau 13*). Cela reflète à nouveau une prise en charge patient-dépendante avec une fréquence de suivi qui est souvent adaptée à la clinique.

1. Mycophénolate mofétil

Bien que le MMF ne dispose pas de l'AMM dans le cadre du SNCS, il occupe une place prépondérante dans le traitement des rechutes (*cf. Figure 25*). En effet, il s'avère efficace car deux tiers des patients sont en rémission après un traitement adjuvant par MMF en première intention (*cf. Figure 28*). Une étude conclue à ce propos qu'il doit être utilisé avant la ciclosporine ou le cyclophosphamide car il permet de réduire le taux de rechute ainsi que la dose de corticoïdes (109). Ceci vient donc à l'encontre des résultats présentés dans le *Tableau 6* tiré des KDIGO Guidelines (11). Le MMF présente un profil de tolérance satisfaisant car un seul patient est amené à changer de traitement pour effets indésirables.

La répartition du type de dosage est différente entre le MMF et les anti-calcineurines. En effet, le STP du MMF est réalisé en majorité à partir d'ASC : 75 ASC contre 8 et 0 ASC pour la ciclosporine et le tacrolimus respectivement. Nous pouvons l'expliquer grâce au profil pharmacocinétique particulier de l'acide mycophénolique. En effet, il subit un cycle entéro-hépatique, ce qui rend difficile l'extrapolation d'une valeur d'ASC à partir d'une concentration sanguine résiduelle. L'interprétation serait moins fiable qu'avec le calcul de l'ASC.

Le MMF est l'immunosuppresseur le plus prescrit (32/44 patients en 1^{ère} intention, soit 73%) (*cf. Figure 25*) mais il est paradoxalement moins fréquemment dosé que la ciclosporine ou le

tacrolimus En effet, bien que ces trois thérapeutiques soient toutes des médicaments à marge thérapeutique étroite, le MMF n'est dosé en moyenne qu'une seule fois par an contre 10 et 9 fois par an en moyenne pour la ciclosporine et le tacrolimus respectivement. De plus, si les valeurs moyennes des concentrations sanguines résiduelles sont comparées aux recommandations (*cf. Tableau 10*), elles se situent en dessous des normes avec une moyenne de $2,9 (\pm 1,7) \mu\text{g/mL}$ (*cf. Tableau 15*) alors qu'elles devraient être supérieures à $3,5 \mu\text{g/mL}$ (11). En revanche, les moyennes des ASC se situent dans les normes.

Malgré le fait que l'ASC reste le dosage le plus indicatif de l'exposition, plusieurs raisons peuvent expliquer cette faible fréquence de dosage :

- Les recommandations actuelles ne mentionnent pas la nécessité de réaliser un dosage mensuel contrairement aux anti-calcineurines (53)
- Le MMF est bien toléré et un surdosage aura moins de conséquences cliniques par rapport à un surdosage en anti-calcineurine
- Le STP avec calcul d'ASC est beaucoup plus contraignant qu'un dosage résiduel et oblige le patient à rester un certain temps au sein de l'hôpital et à multiplier le nombre de prélèvements. Cela peut donc être un frein pour les praticiens qui sont réticents quant à la réalisation de ce type d'analyse chez des enfants.

Il est à noter que malgré ces raisons, la réalisation du STP par la réalisation d'ASC représente tout de même 94% des dosages (*cf. Tableau 14*).

Enfin, avant la prise de décision d'un changement de traitement, le STP est peu exploité pour le MMF. En effet, 6 patients sur 11 ont recours à un autre traitement pour inefficacité sans dosage sanguin préalable ou avec des concentrations sanguines trop basses (*cf. Tableau 16*).

2. Ciclosporine

Au sein de notre cohorte, la ciclosporine semble moins efficace que le MMF. En effet, après un traitement par ciclosporine il n'y qu'un seul patient sur 9 qui est en rémission (*cf. Figure 29*). Ce chiffre faible est biaisé par le fait que 3 patients sur 9 ont recours à un autre traitement pour mauvaise tolérance et non pas pour inefficacité. En effet, la ciclosporine engendre plus d'effets indésirables, notamment esthétiques (hypertrichose, hypertrophie gingivale) qui peuvent devenir invalidants pour le quotidien des enfants et avoir un impact psychologique (moqueries à l'école...). Ceci est à mettre en relation avec le plus fort taux de prescription de ciclosporine chez les patients les plus jeunes. Au sein de notre cohorte, la ciclosporine est le traitement de

première intention de 33% chez les moins de 3 ans contre 10% chez les 8- 11 ans (*cf. Figure 26*). Effectivement, ces effets indésirables esthétiques auront moins d'impact, notamment psychologique, sur des sujets jeunes que sur des sujets plus âgés (scolarisés, pré-pubères...).

Concernant la fréquence de dosage, la ciclosporine est régulièrement suivie avec 10 (\pm 6) dosages effectués par patient par an en moyenne (*cf. Tableau 13*). La cohorte se situe donc légèrement en dessous des recommandations du PNDS qui stipulent qu'un suivi mensuel est nécessaire (53).

De plus, avant la prise de décision de changer de traitement, le STP est bien utilisé car aucun patient ne bénéficie d'un changement de traitement sans avoir réalisé un dosage ayant donné un résultat correct.

Enfin, la concentration résiduelle moyenne de la cohorte se situe dans l'intervalle thérapeutique souhaité de 60-150 ng/mL selon le KDIGO (11) (*cf. Tableau 10*). En se basant sur l'article de *Iijima K. et al* (101), la valeur moyenne des concentrations au pic ($t=2h$) se situe dans l'intervalle thérapeutique décrit pour un traitement d'attaque (600-700 ng/mL). En revanche, il n'existe pas de recommandations dans la littérature sur les valeurs d'ASC de la ciclosporine dans le cadre du SNCS. Mais ces dosages ne représentent qu'une minorité. En effet au sein de notre cohorte, le STP est réalisé à partir de concentration résiduelle à 94% contre 3% à partir des ASC (*cf. Tableau 14*).

3. Tacrolimus

Le tacrolimus n'ayant pas l'AMM dans le traitement du SNCS, contrairement à la ciclosporine, il n'est donc pas prescrit en première intention et est utilisé lorsque les effets indésirables de la ciclosporine sont trop invalidants. Au sein de notre cohorte, il est prescrit pour 2 patients en 2^{ème} intention, pour 2 patients en 3^{ème} intention et enfin pour 3 patients en 4^{ème} et 5^{ème} intention (*cf. Figure 25*). Il ne figure donc jamais en première ligne. Cependant, la prescription du tacrolimus pourrait être amenée à évoluer car il a montré une efficacité comparable voire supérieure à la ciclosporine avec des effets indésirables esthétiques moins marqués. (110) (111) Concernant la fréquence de dosage, le tacrolimus est régulièrement suivi avec 9 (\pm 7) dosages effectués par patient par an en moyenne (*cf. Tableau 13*). La cohorte se situe donc légèrement en dessous des recommandations du PNDS qui stipulent qu'un suivi mensuel est nécessaire (53).

Enfin, la réalisation du STP avec dosage de la concentration résiduelle représente 100% des dosages effectués pour le tacrolimus (cf. *Tableau 14*). La moyenne de la cohorte se situe dans la zone basse de l'intervalle thérapeutique recommandé de 5 à 10 par les KDIGO (cf. *Tableau 10*), avec une moyenne de 5,9 (\pm 2,4) ng/mL (cf. *Tableau 15*).

4. Synthèse de l'exploitation des données

Les caractéristiques principales qui ont été relevées au cours de cette étude au sein de notre cohorte sont résumées au *Tableau 18* pour chaque traitement.

	MMF	Ciclosporine	Tacrolimus
Taux de prescription en première intention	73%	20%	0%
Type de dosage majoritaire	ASC (94%)	Résiduel (94%)	Résiduel (100%)
Fréquence de dosage	Faible mais pas de recommandations	Correcte par rapport au PNDS	Correcte par rapport au PNDS
Respect des intervalles thérapeutiques KDIGO (11)	Non (C ₀) Oui (ASC)	Oui	Oui
STP effectué avant un changement de traitement	Non	Oui	Non étudié
Tolérance au cours de l'étude	Bonne	Mauvaise	Bonne

Tableau 18 : Synthèse des données exploitées du STP des immunosuppresseurs au sein de notre cohorte

F. Conclusion

Au sein de notre cohorte, les immunosuppresseurs occupent une place prépondérante. En effet, ils représentent 91 % des traitements utilisés. Une forte prédominance du MMF est mise en évidence notamment en première intention (32 patients sur 44 ; soit 73%). Paradoxalement, le STP du MMF n'est pas optimisé en comparaison à la ciclosporine ou au tacrolimus qui sont plus fréquemment suivis. Ceci peut être expliqué par le manque de recommandations au sujet des fréquences de dosages pour le MMF mais également de sa meilleure tolérance. De plus, le MMF est majoritairement dosé à l'aide d'ASC qui sont plus contraignantes pour le patient. Le STP avant la prise de décision de changement de traitement est également trop peu exploité pour le MMF. En effet, certains patients pourraient obtenir une rémission en augmentant la posologie pour atteindre des taux corrects plutôt qu'en changeant de ligne de traitement. Cela constitue donc une perte de chance de rémission, d'autant plus que l'arsenal thérapeutique dans cette pathologie pédiatrique est limité. Il faudrait sensibiliser l'équipe médicale et parvenir à ce que la réalisation d'un dosage avant un changement de stratégie thérapeutique soit systématique, voire qu'elle soit une condition.

La ciclosporine et le tacrolimus sont correctement suivis, majoritairement par le dosage des concentrations résiduelles. Cependant, malgré des concentrations sanguines correctes par rapport aux valeurs du KDIGO, certains effets indésirables de la ciclosporine se sont déclarés et ont parfois entraîné un changement de traitement. De plus, la variabilité intra et inter individuelle de ces médicaments à marge thérapeutique étroite peut être prévenue par l'utilisation du STP. Cet outil permet également de déceler les interactions médicamenteuses potentielles. En effet, au sein de notre cohorte, un cas d'interaction médicamenteuse par induction enzymatique a été mis en évidence par le STP. L'équipe médicale a pu réagir afin de rétablir les concentrations sanguines dans les normes et réobtenir la rémission du patient. Ce suivi est donc essentiel dans la prise en charge du SNCS, même lorsque le patient est en rémission. A l'inverse, la prise concomitante d'inhibiteurs enzymatiques pourrait faire augmenter les concentrations sanguines et donc la toxicité. Il est donc important d'utiliser cet outil, d'autant plus que ces événements peuvent être amenés à augmenter avec l'évolution de l'automédication, en particulier avec la phytothérapie qui occupe une place de plus en plus importante (112). L'éducation thérapeutique du patient et des parents est donc également primordiale dans le cadre de cette pathologie.

Enfin, certaines limites de l'étude sont à évoquer. Tout d'abord, l'efficacité et donc la rémission peut aussi dépendre de l'association plus ou moins présente aux corticoïdes. Les doses de prednisone associées n'ont pas été relevées au cours de l'étude.

Par ailleurs, les patients qui se trouvent en rémission à la clôture de l'étude pourront présenter un épisode de rechute tardif. L'objectif principal de l'étude étant d'évaluer l'utilisation du STP nous avons fait le choix d'inclure le plus grand nombre de patients même si la durée de suivi par rapport au diagnostic de la pathologie n'était pas homogène. Cela peut donc représenter un biais pour le nombre de lignes de traitements par exemple.

Enfin, nous pouvons supposer que l'utilisation du STP peut être médecin-dépendante, mais l'étude ne permet pas de le mettre en évidence car les patients ne sont pas toujours suivis par le même médecin. En effet, cela n'a pas pu être étudié, mais il aurait fallu évaluer les pratiques de chaque médecin.

CONCLUSION GENERALE

Le SNCS est une pathologie rare qui toucherait, selon les chiffres théoriques, environ 2 250 enfants en France en 2022 (sur la base des chiffres démographiques prévisionnels de 2022) (113). Bien que ce soit une pathologie rare, elle fait partie des maladies rénales chroniques les plus répandues chez l'enfant. Concernant la prise en charge thérapeutique, c'est la corticothérapie qui se situe au centre du traitement de cette pathologie. Mais à ce jour, l'identification du facteur de perméabilité circulant reste un enjeu majeur, dont la connaissance pourrait permettre de développer de nouvelles pistes thérapeutiques. L'amélioration des connaissances sur les protéines du podocyte pourrait également faire émerger de nouveaux traitements.

Après l'obtention de la rémission au cours du premier épisode, la majorité des enfants va connaître une ou plusieurs rechutes. Outre l'augmentation des doses de corticoïdes, c'est à cet instant que les immunosuppresseurs jouent leur rôle. Ils se situent au cœur du traitement de ces rechutes mais leur place par rapport aux autres molécules disponibles n'est pas établie à ce jour (53). Le choix d'une thérapeutique par rapport à une autre doit se faire au cas par cas. La difficulté de leur utilisation est qu'il s'agit de molécules à marge thérapeutique étroite subissant une forte variabilité pharmacocinétique. Cette variabilité est inter-individuelle mais elle est également intra-individuelle. Elles sont toutes les deux accentuées par les spécificités pharmacocinétiques de la population pédiatrique. En effet, les enfants se trouvent à des niveaux de maturité métabolique différents et sont amenés à évoluer rapidement. Ces phénomènes peuvent également être expliqués par la variabilité pharmacogénétique. Par exemple, pour le tacrolimus qui est métabolisé par les CYP450 3A4 et 3A5 : les patients porteurs du variant fonctionnel du CYP3A5 *1 ont besoin de doses deux fois supérieures à celles des patients porteurs du variant *3 (80). La variabilité inter et intra-individuelle est donc inévitable. De ce fait, l'utilisation de l'outil STP est essentielle pour optimiser le traitement afin de détecter un sous-dosage, un surdosage ou d'éventuelles interactions médicamenteuses. En complément du STP, le génotypage permet également d'aborder d'emblée le traitement avec une posologie adaptée au profil du patient.

La réalisation de ce travail a permis d'affiner nos connaissances en tant que pharmacien clinicien et pharmacologue sur la stratégie thérapeutique globale du SNCS et sur les recommandations actuelles du STP des immunosuppresseurs dans le cadre de cette pathologie. Elle a également permis de se rendre compte qu'il n'existe pas de consensus international ou national en termes d'intervalle thérapeutique ou de fréquence de dosage. De plus, la littérature n'est pas toujours précise quant à la corrélation des intervalles thérapeutiques à l'efficacité, à la tolérance ou à ces deux paramètres. Mais finalement, ce travail a tout de même permis d'améliorer les interprétations des dosages effectués au sein du laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie de l'Hôpital de la Timone dans le cadre de cette pathologie. En effet, nous sommes à présent capables de conseiller l'équipe médicale lors d'un changement de posologie ou de traitement. Les schémas synthétiques réalisés au cours de cette thèse peuvent être des supports permettant de trouver les informations nécessaires plus efficacement.

L'étude qui a été réalisée a permis de mettre en lumière une hétérogénéité dans l'utilisation du STP dans cette population. Une disparité dans la fréquence de dosage entre les différentes molécules mais également entre les patients a été retrouvée. Cela reflète une prise en charge qui est patient-dépendante. Il faudrait tenter d'harmoniser les pratiques en matière de STP et déterminer une fréquence de suivi optimale, notamment pour le MMF qui ne dispose pas de recommandations à ce sujet. Le but étant de trouver un équilibre entre une fréquence de dosage qui serait non contraignante pour le patient et un suivi assez fréquent pour pouvoir déceler un écart par rapport aux zones thérapeutiques. Bien qu'il n'existe pas de niveau de preuve pour le STP du MMF dans le SNCS, un dosage de l'ASC au bilan annuel paraît être le minimum à effectuer. Concernant les anti-calcineurines, les concentrations sanguines résiduelles en ciclosporine et tacrolimus ont été correctement suivies (fréquence de dosage correcte et concentrations résiduelles moyennes dans les normes) ; il faut donc maintenir cette pratique dans ce sens. Le manque de recommandations au sujet des ASC de ciclosporine et tacrolimus n'est pas un obstacle à la prise en charge car le calcul d'ASC est très peu réalisé en routine pour ces molécules.

A présent, il faudrait réaliser une étude multicentrique afin d'apprécier la place du STP des immunosuppresseurs dans d'autres centres dans le but d'établir un cadre précis de l'utilisation de cet outil. L'objectif est de parvenir à harmoniser les pratiques et la collaboration entre médecin et pharmacien. En effet, le pharmacien clinicien pharmacologue joue un rôle central

dans l'optimisation des traitements. Il peut être force de proposition grâce aux connaissances qu'il possède, notamment en pharmacodynamie et pharmacocinétique.

Enfin, une prise en charge globale et coordonnée de cette pathologie implique aussi d'autres spécialités comme les diététiciens et les psychothérapeutes afin d'accompagner au mieux l'enfant et sa famille. La collaboration entre tous les professionnels de santé est la clé d'un traitement optimal pour le patient.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Buchthal F, Svensmark O, Schiller PJ. Clinical and electroencephalographic correlations with serum levels of diphenylhydantoin. *Arch Neurol*. juin 1960;2:624-30.
2. Badrane N, Zalagh F, Ait Daoud N, Bencheikh R, el bouazzi O. Suivi thérapeutique pharmacologique Concepts, intérêt et modalités pratiques. 30 juill 2020;
3. Baastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. févr 1967;16(2):162-72.
4. Saint-Marcoux F. Some thoughts on the links between LC-MS/MS and therapeutic drug monitoring. *Ann Biol Clin (Paris)*. janv 2015;73(1):49-53.
5. Yates Iii, R J. A century of mass spectrometry: from atoms to proteomes. *Nat Methods*. août 2011;8(8):633-7.
6. Guellec CL, Simon N, Hulot JS, Billaud EM. Méthodologie pour l'évaluation du niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique – Evidence-based therapeutic drug monitoring: a systematic assessment. *P Harmacologie*. 2009;23:5.
7. Kuypers DRJ, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. févr 2010;5(2):341-58.
8. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit*. avr 2009;31(2):139-52.
9. Lemaître F, Monchaud C, Woillard J-B, Picard N, Marquet P. Synthèse des recommandations de l'International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT) sur le suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus. *Thérapie*. nov 2020;75(6):681-5.
10. Audart V. Pathogénie du syndrome néphrotique. 2008; Disponible sur: https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/6292/MS_2008_10_853.pdf?sequence=5&isAllowed=y
11. Glomerular Disease Work Group. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://kdigo.org/guidelines/gn/>
12. Deschênes G, Leclerc A. Épidémiologie du syndrome néphrotique de l'enfant [Internet]. EM-Consulte. 2010. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/259316/epidemiologie-du-syndrome-nephrotique-de-lenfant>
13. Vivarelli M. Orphanet : Syndrome néphrotique idiopathique corticosensible [Internet]. 2020 [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=69061

14. C Lane J. What is the prevalence of pediatric nephrotic syndrome? [Internet]. 2020 [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.medscape.com/answers/982920-196383/what-is-the-prevalence-of-pediatric-nephrotic-syndrome>
15. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2020;35(8):1529-61.
16. Banh THM, Hussain-Shamsy N, Patel V, Vasilevska-Ristovska J, Borges K, Sibbald C, et al. Ethnic Differences in Incidence and Outcomes of Childhood Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 7 oct 2016;11(10):1760-8.
17. Serre J, Prat L, Merieau E, Cloarec S, Benoit S, Halimi J-M. Epidémiologie du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant en Indre et Loire : étude rétrospective sur 30ans. *Arch Pédiatrie*. 1 juin 2016;23(6):641.
18. Ernould S. Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant : incidence, présentation clinique et devenir dans le département de la Gironde, France. *EM-Consulte* [Internet]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/287967/syndrome-nephrotique-idiopathique-de-lenfant-incid>
19. Niaudet P, Dolto C. Le syndrome néphrotique de l'enfant [Internet]. *calameo.com*. 2004 [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/002435140f0fb40960312>
20. Kohler C. L'appareil urinaire [Internet]. Collège des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC). [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie6/site/html/1.html>
21. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Physiologie rénale. *Bull Cancer (Paris)*. mars 2012;99(3):237-49.
22. Junger P. REIN [Internet]. *Encyclopædia Universalis*. [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/rein/>
23. Larousse É. tubule rénal ou tube urinifère - LAROUSSE [Internet]. [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/tubule_r%C3%A9nal/16745
24. Dembele M, Delafosse M, Yousfi N, Debiec H, Ngo K, Plaisier E, et al. Modélisation de la barrière de filtration glomérulaire. *médecine/sciences*. mars 2021;37(3):242-8.
25. Collège Universitaire des enseignants en Néphrologie (CUEN). *Manuel de néphrologie 8ème édition*. In 2018.
26. Blaine J, Dylewski J. Regulation of the Actin Cytoskeleton in Podocytes. *Cells*. juill 2020;9(7):1700.
27. Dumas De La Roque C, Combe C, Rigotherier C. Actualité sur les mécanismes physiopathologiques des syndromes néphrotiques idiopathiques : lésions glomérulaires minimales et hyalinose segmentaire et focale. *Néphrologie Thérapeutique*. déc 2018;14(7):501-6.
28. Salvadori M, Tsalouchos A. How immunosuppressive drugs may directly target podocytes in glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 9 juill 2021 [cité 2 déc 2021]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s00467-021-05196-4>

29. Li H, Lemay S, Aoudjit L, Kawachi H, Takano T. SRC-family kinase Fyn phosphorylates the cytoplasmic domain of nephrin and modulates its interaction with podocin. *J Am Soc Nephrol JASN*. déc 2004;15(12):3006-15.
30. Zhang S-Y, Audard V, Lang P, Sahali D. Mécanismes moléculaires du syndrome néphrotique idiopathique à rechutes: Rôle de *c-mip* dans les dysfonctions podocytaires. *médecine/sciences*. juin 2010;26(6-7):592-6.
31. Chen M, She H, Davis EM, Spicer CM, Kim L, Ren R, et al. Identification of Nck Family Genes, Chromosomal Localization, Expression, and Signaling Specificity*. *J Biol Chem*. 25 sept 1998;273(39):25171-8.
32. Schell C, Huber TB. The Evolving Complexity of the Podocyte Cytoskeleton. *J Am Soc Nephrol JASN*. nov 2017;28(11):3166-74.
33. Ilatovskaya DV, Staruschenko A. TRPC6 channel as an emerging determinant of the podocyte injury susceptibility in kidney diseases. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1 sept 2015;309(5):F393-397.
34. Groggel GC, Stevenson J, Hovingh P, Linker A, Border WA. Changes in heparan sulfate correlate with increased glomerular permeability. *Kidney Int*. févr 1988;33(2):517-23.
35. Murray I, Paolini MA. Histology, Kidney and Glomerulus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554544/>
36. Prasad RM, Tikaria R. Microalbuminuria. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563255/>
37. Ali AA, Wilson E, Moorhead JF, Amlot P, Abdulla A, Fernando ON, et al. Minimal-change glomerular nephritis. Normal kidneys in an abnormal environment? *Transplantation*. 15 oct 1994;58(7):849-52.
38. Feld SM, Figueroa P, Savin V, Nast CC, Sharma R, Sharma M, et al. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. août 1998;32(2):230-7.
39. Lagrue G, Branellec A, Blanc C, Xheneumont S, Beaudoux F, Sobel A, et al. A vascular permeability factor in lymphocyte culture supernants from patients with nephrotic syndrome. II. Pharmacological and physicochemical properties. *Biomed Publiee Pour AAICIG*. 28 févr 1975;23(2):73-5.
40. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int*. sept 1991;40(3):453-60.
41. Boulton Jones JM, Tulloch I, Dore B, McLay A. Changes in the glomerular capillary wall induced by lymphocyte products and serum of nephrotic patients. *Clin Nephrol*. août 1983;20(2):72-7.
42. Tanaka R, Yoshikawa N, Nakamura H, Ito H. Infusion of peripheral blood mononuclear cell products from nephrotic children increases albuminuria in rats. *Nephron*. 1992;60(1):35-41.
43. Kemper MJ, Wolf G, Müller-Wiefel DE. Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *N Engl J Med*. 1 févr 2001;344(5):386-7.

44. Bertelli R, Bonanni A, Di Donato A, Cioni M, Ravani P, Ghiggeri GM. Regulatory T cells and minimal change nephropathy: in the midst of a complex network. *Clin Exp Immunol.* févr 2016;183(2):166-74.
45. Guignon V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* août 2008;23(8):1269-79.
46. Zhang S-Y, Kamal M, Dahan K, Pawlak A, Ory V, Desvaux D, et al. c-mip impairs podocyte proximal signaling and induces heavy proteinuria. *Sci Signal.* 2010;3(122):ra39.
47. Mukerji N, Damodaran TV, Winn MP. TRPC6 and FSGS: the latest TRP channelopathy. *Biochim Biophys Acta.* août 2007;1772(8):859-68.
48. Collège National Des Pédiatres Universitaires (CNPU). Protéinurie et syndrome néphrotique de l'enfant [Internet]. 2014 [cité 30 oct 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/proteinurie_enfant/site/html/2.html
49. Boughamoura L. Service de Pédiatrie Farhat Hached. Les Syndromes Néphrotiques de l'enfant. 2012.
50. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int.* févr 1978;13(2):159-65.
51. Collège Français des Pathologistes. Néphropathie glomérulaire. 2013;15.
52. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein SL, éditeurs. *Pediatric Nephrology* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016 [cité 6 nov 2021]. p. 839-82. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-662-43596-0_24
53. Audard V, Centre de référence Syndrome Néphrotique Idiopathique, HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. 2008.
54. Boyer O, Baudouin V, Bérard E, Dossier C, Audard V, Guignon V, et al. Aspects cliniques du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. *Arch Pédiatrie.* déc 2017;24(12):1338-43.
55. DualGreg. Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant [Internet]. Orkid. 2015 [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: https://www.filiereorkid.com/syndrome_nephrotique_idiopathique_enfant/
56. Mulbocus S. Le Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'Enfant. *Physiopathologie et prise en charge associée.* 2014;106.
57. A. Couderc. Traitements du syndrome néphrotique cortico-dépendant de l'enfant. Elsevier. 2017;
58. VIDAL. sur [vidal.fr](http:// Vidal.fr)
59. Schijvens AM, ter Heine R, de Wildt SN, Schreuder MF. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2019;34(3):389-403.

60. Guess A, Agrawal S, Wei C-C, Ransom RF, Benndorf R, Smoyer WE. Dose- and time-dependent glucocorticoid receptor signaling in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol.* oct 2010;299(4):F845-853.
61. Ransom RF, Lam NG, Hallett MA, Atkinson SJ, Smoyer WE. Glucocorticoids protect and enhance recovery of cultured murine podocytes via actin filament stabilization. *Kidney Int.* déc 2005;68(6):2473-83.
62. Xing C-Y, Saleem MA, Coward RJ, Ni L, Witherden IR, Mathieson PW. Direct effects of dexamethasone on human podocytes. *Kidney Int.* sept 2006;70(6):1038-45.
63. Wada T, Pippin JW, Marshall CB, Griffin SV, Shankland SJ. Dexamethasone prevents podocyte apoptosis induced by puromycin aminonucleoside: role of p53 and Bcl-2-related family proteins. *J Am Soc Nephrol JASN.* sept 2005;16(9):2615-25.
64. Yu S, Yu L. Dexamethasone Resisted Podocyte Injury via Stabilizing TRPC6 Expression and Distribution. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2012;2012:652059.
65. Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021.
66. Boyer O, Baudouin V, Bérard É, Biebuyck-Gougé N, Dossier C, Guignonis V, et al. Recommandations vaccinales pour les enfants avec un syndrome néphrotique idiopathique. *Néphrologie Thérapeutique.* mai 2020;16(3):177-83.
67. HAS. Avis n° 2021.0084/AC/SESPEV du 25 novembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination des enfants de 5 à 11 ans à risque de formes sévères de Covid-19 ou appartenant à l'entourage des personnes immunodéprimées [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3302381/fr/avis-n-2021-0084/ac/sespev-du-25-novembre-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-vaccination-des-enfants-de-5-a-11-ans-a-risque-de-formes-severes-de-covid-19-ou-appartenant-a-l-entourage-des-personnes-immunodeprimees
68. Sinha A, Bagga A, Banerjee S, Mishra K, Mehta A, Agarwal I, et al. Steroid sensitive nephrotic syndrome : Revised Guidelines. *Indian Pediatr.* 15 mai 2021;58(5):461-81.
69. Lebranchu Y. Réanimation médicale : Médicaments immunosuppresseurs. In 2009.
70. Mühlig AK, Lee JY, Kemper MJ, Kronbichler A, Yang JW, Lee JM, et al. Levamisole in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: Clinical Efficacy and Pathophysiological Aspects. *J Clin Med.* 16 juin 2019;8(6):E860.
71. ANSM. ATU : ELMISOL 5 mg, comprimé [Internet]. [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/ELMISOL-5-mg-comprime>
72. Perriot F, Vessiller M. Place thérapeutique et biosynthèse de deux immunosuppresseurs d'origine fongique, la ciclosporine A et l'acide mycophénolique. 19 déc 2017;135.
73. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N, et al. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* nov 2006;1(6):1173-8.

74. Médicaments à marge thérapeutique étroite : conditions d'exclusion de la substitution par le pharmacien - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Medicaments-a-marge-therapeutique-etroite-conditions-d-exclusion-de-la-substitution-par-le-pharmacien>
75. Picard N, Ratanasavanh D, Prémaud A, Le Meur Y, Marquet P. Identification of the UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in mycophenolic acid phase II metabolism. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* janv 2005;33(1):139-46.
76. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med.* sept 2008;14(9):931-8.
77. Yu H, Kistler A, Faridi MH, Meyer JO, Tryniszewska B, Mehta D, et al. Synaptopodin Limits TRPC6 Podocyte Surface Expression and Attenuates Proteinuria. *J Am Soc Nephrol JASN.* nov 2016;27(11):3308-19.
78. Wang L, Chang J-H, Paik S-Y, Tang Y, Eisner W, Spurney RF. Calcineurin (CN) Activation Promotes Apoptosis of Glomerular Podocytes Both in Vitro and in Vivo. *Mol Endocrinol.* août 2011;25(8):1376-86.
79. Wallemacq PE, Reding R. FK506 (tacrolimus), a novel immunosuppressant in organ transplantation: clinical, biomedical, and analytical aspects. *Clin Chem.* nov 1993;39(11 Pt 1):2219-28.
80. Groupe des Enseignants de Pharmacocinétique (GEPK coordonné par Etienne Chatelut. *Pharmacocinétique : les fondamentaux.* Edimark. 2018.
81. O'Hara K. Paediatric pharmacokinetics and drug doses. *Aust Prescr.* déc 2016;39(6):208-10.
82. Ushijima K, Uemura O, Yamada T. Age effect on whole blood cyclosporine concentrations following oral administration in children with nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr.* avr 2012;171(4):663-8.
83. Dasgupta A. *Therapeutic drug monitoring: newer drugs and biomarkers.* London: Elsevier/Academic Press; 2012.
84. Variabilités pharmacocinétiques [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques>
85. Couderc S, Picard N. Le suivi thérapeutique pharmacologique. *Actual Pharm.* 1 nov 2017;56(570):47-50.
86. Paramètres pharmacocinétiques [Internet]. [cité 23 déc 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques>
87. Cilia A, Costa N, Durand A, Pisano P. Intérêt du suivi thérapeutique du mycophénolate mofétil. 2002;16:7.
88. Filler G, Alvarez-Elías AC, McIntyre C, Medeiros M. The compelling case for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil therapy. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* janv 2017;32(1):21-9.

89. Sobiak J, Resztak M, Chrzanowska M, Zachwieja J, Ostalska-Nowicka D. The Evaluation of Multiple Linear Regression–Based Limited Sampling Strategies for Mycophenolic Acid in Children with Nephrotic Syndrome. *Molecules*. 18 juin 2021;26(12):3723.
90. Willis C, Taylor PJ, Salm P, Tett SE, Pillans PI. Evaluation of limited sampling strategies for estimation of 12-hour mycophenolic acid area under the plasma concentration-time curve in adult renal transplant patients. *Ther Drug Monit*. oct 2000;22(5):549-54.
91. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(1):13-58.
92. Gaies E. Article medicale Tunisie, Article medicale Ciclosporine; syndrome néphrotique; suivi thérapeutique; concentration ; aire sous la courbe [Internet]. 2019 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: https://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie_3512_fr
93. Filler G. How should microemulsified Cyclosporine A (Neoral) therapy in patients with nephrotic syndrome be monitored? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. juin 2005;20(6):1032-4.
94. Holt DW, Armstrong VW, Griesmacher A, Morris RG, Napoli KL, Shaw LM. International Federation of Clinical Chemistry/International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Working Group on Immunosuppressive Drug Monitoring: *Ther Drug Monit*. févr 2002;24(1):59-67.
95. Marquet P, Risco E, Le Guellec C, Billaud E. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide mycophénolique [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 27 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/61362/suivi-therapeutique-pharmacologique-de-l-acide-myc>
96. Lacroix C. Approche globale du dosage des principaux immunosuppresseurs. Place de la LC-MS et de la LC-MS/MS – Determination of immunosuppressive drugs and analytical approaches for liquid chromatography using MS or MS/MS detection. 2008;22:5.
97. Tong K, Mao J, Fu H, Shen H, Liu A, Shu Q, et al. The Value of Monitoring the Serum Concentration of Mycophenolate Mofetil in Children with Steroid-Dependent/Frequent Relapsing Nephrotic Syndrome. *Nephron*. 2016;132(4):327-34.
98. Hackl Á, Cseprekál O, Gessner M, Liebau MC, Habbig S, Ehren R, et al. Mycophenolate Mofetil Therapy in Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome: Does Therapeutic Drug Monitoring Make a Difference? *Ther Drug Monit*. avr 2016;38(2):274-9.
99. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U. Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporin A in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol JASN*. oct 2013;24(10):1689-97.
100. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: A prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int*. 2 mai 2008;73(10):1167-73.

101. Iijima K, Sako M, Oba MS, Ito S, Hataya H, Tanaka R, et al. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a multicenter randomized phase II trial. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. févr 2014;9(2):271-8.
102. Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K, Nakanishi K, Yoshikawa N, et al. Cyclosporin A absorption profiles in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. juill 2005;20(7):910-3.
103. Nishino T, Takahashi K, Tomori S, Ono S, Mimaki M. Cyclosporine A C1.5 monitoring reflects the area under the curve in children with nephrotic syndrome: a single-center experience. *Clin Exp Nephrol*. 24 sept 2021;
104. Billaud E, Garaffo R, Royer-Morot M-J. Suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus [Internet]. EM-Consulte. 2007 [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/61364/suivi-therapeutique-pharmacologique-du-tacrolimus>
105. Butani L, Ramsamooj R. Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. août 2009;24(8):1517-23.
106. 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*. juill 2006;21(7):1848-54.
107. Hao G-X, Huang X, Zhang D-F, Zheng Y, Shi H-Y, Li Y, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in children with nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol*. août 2018;84(8):1748-56.
108. Tan L, Li S, Yang H, Zou Q, Wan J, Li Q. Efficacy and acceptability of immunosuppressive agents for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 31 mai 2019;98(22):e15927.
109. 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*. mars 2012;27(3):389-96.
110. Shah SSH, Hafeez F. Comparison of Efficacy of Tacrolimus Versus Cyclosporine in Childhood Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPS*. juill 2016;26(7):589-93.
111. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. mai 2009;53(5):760-9.
112. Carles M. Rôle du pharmacien hospitalier dans la gestion des interactions anticalcineurines / phytothérapie à propos d'une cohorte de transplantés pédiatriques. 2021;157.
113. Population par groupe d'âges [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/structure-population/population-ages/>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Le syndrome néphrotique idiopathique corticosensible (SNCS) de l'enfant est une pathologie dont les rechutes peuvent être traitées par les immunosuppresseurs suivants : mycophénolate mofétil, ciclosporine et tacrolimus. Ces traitements sont candidats au Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) du fait de leur marge thérapeutique étroite et de leur variabilité pharmacocinétique inter-individuelle mais également intra-individuelle. Cependant, les recommandations du STP de ces molécules dans le cadre du SNCS ne sont pas clairement définies. En effet, il n'existe pas de consensus national ou international.

Aussi, ce travail reprend tout d'abord la physiopathologie et la prise en charge thérapeutique du SNCS de l'enfant. Puis, il vise à préciser les particularités pharmacocinétiques en pédiatrie ainsi que les généralités du STP. Un état des lieux des recommandations actuelles à partir de la littérature est ensuite établi concernant le STP des immunosuppresseurs dans le cadre de cette pathologie. Enfin, une troisième partie présente une étude menée en collaboration avec le service de pédiatrie multidisciplinaire de l'Hôpital de la Timone afin d'évaluer les pratiques dans la prise en charge de cette pathologie.

Ainsi, ce travail évalue la place des immunosuppresseurs dans la prise en charge mais également celle de l'utilisation du STP. Les recherches effectuées ont également permis d'améliorer les interprétations des dosages des immunosuppresseurs réalisés au sein du laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie de l'Hôpital de la Timone.

Mots-clés : suivi thérapeutique pharmacologique, immunosuppresseurs, syndrome néphrotique idiopathique, pédiatrie, mycophénolate mofétil, ciclosporine, tacrolimus