

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2015

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Jill SERRE

Née le 23 octobre 1986 à Marseille

Présentée et soutenue publiquement le mardi 13 octobre 2015

TITRE

**Epidémiologie du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant en Indre et
Loire : étude rétrospective sur 30 ans**

Jury

Président de Jury :
Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Georges DESCHENES
Madame le Docteur Sylvie CLOAREC
Monsieur le Professeur Jean Michel HALIMI
Monsieur le Professeur François LABARTHE
Madame le Docteur Elodie MERIEAU
Monsieur le Docteur Louis PRAT

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2015

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Jill SERRE

Née le 23 octobre 1986 à Marseille

Présentée et soutenue publiquement le mardi 13 octobre 2015

TITRE

**Epidémiologie du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant en Indre et
Loire : étude rétrospective sur 30 ans**

Jury

**Président de Jury :
Membres du Jury :**

**Monsieur le Professeur Georges DESCHENES
Madame le Docteur Sylvie CLOAREC
Monsieur le Professeur Jean Michel HALIMI
Monsieur le Professeur François LABARTHE
Madame le Docteur Elodie MERIEAU
Monsieur le Docteur Louis PRAT**

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P. BARDOS - Ch. BERGER –
J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI J.P. FAUCHIER - B. GRENIER –
A. GOUAZE – M. JAN – J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD -
G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - J.P. MUH -
J. MURAT - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE
– J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
	BALLON Nicolas	Psychiatrie ; Addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GYAN Emmanuel	Hématologie ; thérapie cellulaire
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Régis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie

	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	REMERAND Francis	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire

	ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David.....	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick.....	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline.....	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)
Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
M.	GAROT Denis	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle.....	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

RESUME

Epidémiologie du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant en Indre et Loire : étude rétrospective sur 30 ans

Objectifs

Calculer l'incidence du syndrome néphrotique (SN) idiopathique de l'enfant et analyser les aspects épidémiologiques de la néphrose corticosensible.

Méthodes

Etude épidémiologique descriptive rétrospective de 1985 à 2014. Tous les patients âgés de moins de 15 ans au diagnostic et résidents d'Indre et Loire ont été inclus. Les SN congénitaux ou secondaires ont été exclus. L'effectif de la population pour le calcul de l'incidence a été estimé à partir des recensements faits par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Les données ont été recueillies au diagnostic puis à 1, 2, 5 et 10 ans du suivi.

Résultats

Ont été inclus 81 patients, 3 étaient corticorésistants (4%) et 76 corticosensibles (96%). L'incidence moyenne sur la période étudiée était de 2,7 cas pour 100 000 enfants. L'âge moyen au diagnostic était de 4,6 ans, le sex ratio était de 1,4. Les patients corticodépendants (CDep) étaient caractérisés par un âge plus jeune de 2 ans en moyenne au diagnostic chez les garçons ($p=0,031$), par un délai moyen de mise en rémission à la première poussée de 21 jours (vs 8,6 jours $p=0,042$) et par le besoin de bolus de corticoïdes dans 18,5% des cas. Quatre-vingt-sept pour cent des CDep l'étaient dès 6 mois d'évolution de la maladie. La ciclosporine a permis de diminuer le seuil de corticodépendance ($p<0,001$) et le nombre annuel de rechutes ($p=0,002$) contrairement au mycophénolate-mofétil.

Conclusion

L'incidence du SN était stable sur les 30 dernières années en Indre et Loire. Trois critères étaient associés à la corticodépendance : délai de rémission de la première poussée plus long, recours au bolus de corticoïde et prise de corticoïdes à 6 mois d'évolution.

ABSTRACT

Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children in Indre et Loire : a retrospective study over 30 years

Aims

To calculate the incidence of idiopathic nephrotic syndrome (NS) in children and analyze epidemiological aspects of steroid-sensitive nephrosis.

Methods

All patients aged under 15 years old at diagnosis and Indre et Loire residents were included in this retrospective epidemiological study from 1985 to 2014. Congenital or secondary NS were excluded. The size of the population to calculate incidence was estimated from the censuses taken by the National Institute of Statistics and Economic Studies. The data were collected by the diagnosis then 1, 2, 5 and 10 years follow-up.

Results

We included 81 patients, 76 were steroid-sensitive (96%) and 3 were steroid-resistant (4%). The average incidence over the study period was 2.7 cases per 100 000 children. The average age at onset was 4.6 years, the sex ratio was 1.4. The steroid-dependent patients (SDEP) were characterized by a younger age of 2 years on average to diagnosis in boys ($p=0.031$), with an average time-in remission of 21 days (vs 8.6 days, $p=0.042$) and by the need for corticosteroid pulses in 18.5% of cases. Eighty-seven percent of the SDEP were from 6 months of disease progression. Cyclosporin has reduced taking corticosteroid ($p < 0.001$) and the annual number of relapses ($p=0.002$) in contrast to mycophenolate mofetil.

Conclusion

The incidence of NS was stable over the last 30 years in Indre et Loire. Three criteria were associated with steroid dependency: first longest remission, use of methylprednisolone pulses and glucocorticoid therapy at 6 months of evolution.

MOTS CLES

- syndrome néphrotique idiopathique
- pédiatrie
- épidémiologie
- incidence
- facteurs prédictifs de corticodépendance
- mycophénolate-mofétil
- ciclosporine

KEYWORDS

- idiopathic nephrotic syndrome
- pediatrics
- epidemiology
- incidence
- predictive factor of steroid dependency
- mycophenolate mofetil
- cyclosporine

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Georges DESCHENES

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la Présidence de ce jury.

Votre regard d'expert compte énormément pour moi. J'espère que nous aurons de nouveau l'occasion de travailler ensemble.

A Madame le Docteur Sylvie CLOAREC

Pour avoir accepté de faire partie du jury.

Merci de ton accueil au sein de la petite famille Tourangelle de néphrologie pédiatrique.

Merci pour tes mots d'encouragement toujours très personnalisés.

A Monsieur le Professeur Jean Michel HALIMI

Pour avoir accepté de juger mon travail.

La médecine Pédiatrique et la médecine Adulte doivent s'enrichir l'une de l'autre. Merci de m'avoir permis de travailler 6 mois en néphrologie pédiatrique à Clocheville.

A Monsieur le Professeur François LABARTHE

Pour avoir accepté d'être membre de mon jury.

Merci pour ta confiance tout au long de mon internat.

A Madame le Docteur Elodie MERIEAU

Pour avoir accepté de faire partie du jury.

Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis de poursuivre ton travail. J'espère que le résultat sera à la hauteur de tes attentes.

A Monsieur le Docteur Louis PRAT

Pour m'avoir fait l'honneur d'être mon Directeur de Thèse.

Merci pour ton accompagnement et tes remarques toujours justes. Tu resteras ma belle rencontre de fin d'internat.

Il y a quelques années, je savais tout juste situer la jolie ville de Tours sur une carte. Mon baluchon aux senteurs Provençales sous le bras, j'ai découvert un petit village nommé Clocheville où vivent d'irréductibles rêveurs vêtues de blanc. Et l'histoire à commencer...

Mes pensées vont tout particulièrement vers la joyeuse équipe de néphrologie pédiatrique. Merci à vous tous pour votre accueil et votre bonne humeur au quotidien. J'ai beaucoup appris auprès de chacun d'entre vous. Merci à l'équipe des drôles de Dames Christelle, Natalie, Marie-Brigitte, Catherine et Sophie pour la fougue que vous avez mis à me dénicher mes précieux dossiers. Nos déjeuners « débriefing » me manquent déjà. Je tiens à remercier le Docteur Stéphane BENOIT d'avoir pris le temps de me transmettre un petit bout de son expérience à travers des anecdotes toujours très bien choisies. Aux Docteurs Sylvie CLOAREC et Elodie MERIEAU, les mots me manquent et j'espère que notre collaboration ne fait que commencer.

Aux Elodies, Marion, Myriam, Pauline et Clémentine sans qui Clocheville aurait beaucoup moins de joie !

A Jessica, la seule chef de clinique qui chante Disney en travaillant. Je suis très honorée de compter parmi tes premières internes.

A Marie ma binôme de l'USP. Enfermées dans notre petit bureau de l'US à rire (toujours), à pleurer (parfois), à refaire le monde (pourquoi pas ?!) et à travailler (souvent).

A Laetitia ma binôme de Neuro ! Tu vois qu'on en rit maintenant !?! Bon courage pour la suite.

A tous ceux sans qui la grande aventure de l'Internat aurait manqué de piquant et de folie : Amandine, Guillaume & vos 3 loustics ; Nicolas, Stéphanie et Cladie la 3^{ème} Marseillaise ; Tiffany ma 1^{ère} co-interne ; aux infirmières et AP de Chartres, d'Orléans et de Tours.

A un certain PUPH qui a su me mettre un coup de pied au ... quand il fallait !

Et à tous ceux qui m'ont fait aimer ma ville d'adoption.

A mes parents à qui je dois tant d'amour et de soutien ; à qui je dois le goût du travail et la persévérance. Il y a quelques années, Maman, c'est toi qui devenais le premier Docteur de la famille à moi maintenant de te dédicacer ma thèse.

A mes sœurs aînées Mylène & Coline. Dans la famille, à chacune sa blouse blanche ! Il est vrai que Maman nous interdisait de nous salir étant petites...

A Olivier pour toutes ces heures de sous colle passées dans ton studio ~~mal~~ **pas** chauffé !

A Laura pour tes cupcakes fait maison dégustés entre 2 dossiers ECN. La femme parfaite est ... une de mes amies les plus chères !

A Juliette pour notre 14^{ème} année d'amitié, pour les verres de Graves qui ont enivrés notre Internat et pour tous nos fous rires à venir. Youpi, l'année prochaine c'est ton tour !

A Jean Charles pour ton amour.

A mes petits patients présents et futurs,

*Non quia difficilia sunt non audemus,
sed quia non audemus difficilia sunt.*

Sénèque,

Lettre à Lucilius-livre XVII

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION	17
MATERIELS ET METHODES.....	18
I. Population d'étude.....	18
II. Définitions	18
III. Protocoles de soin	20
IV. Recueil des données.....	21
V. Analyses statistiques.....	22
RESULTATS	23
I. Population et incidence du SNI.....	23
• Incidence du SNI de 1985 à 2014	23
• Population d'étude.....	24
II. Caractéristiques de la 1 ^{ère} poussée	26
III. Evolution de la maladie	27
• Réponse initiale au traitement.....	27
• Apparition de la corticodépendance	29
• Evolution générale	30
• Dernières nouvelles.....	31
IV. Suivi épidémiologique selon la corticodépendance	32
V. Traitement de deuxième intention.....	33
VI. Complications.....	39
DISCUSSION.....	42
CONCLUSION	50
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	51
ANNEXES	53

ABREVIATIONS

ATCD	Antécédent
CDep	Corticodépendant
IMC	Indice de masse corporel
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
NONCDep	Non corticodépendant
PU	Protéinurie
SN	Syndrome néphrotique
SNI	Syndrome néphrotique idiopathique

INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) de l'enfant ou néphrose lipoïdique est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente en pédiatrie. Il est défini par une protéinurie (PU) élevée supérieure à 50 mg/kg/24h et une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L. Les connaissances actuelles sur le mécanisme physiopathologique de la forme corticosensible tendent à considérer le SNI comme une maladie du système immunitaire dont le rein est la cible [1]. L'élément déclencheur de la réponse immune inadaptée n'a pas encore été identifié.

En 2010, Deschênes et al [2] faisaient l'état des lieux des différentes publications étudiant l'épidémiologie du SNI, au total 13 études étaient référencées. Il apparaît que le SNI touche l'ensemble des ethnies, sur tous les continents. Son incidence annuelle est entre 2 et 3,7 pour 100 000 enfants à l'échelle d'une région. Elle semble stable au cours des dernières décennies. En France, une seule étude analyse l'épidémiologie du SNI : il s'agit d'un travail rétrospectif sur 15 ans dans le département de la Gironde [3].

La Société de Néphrologie Pédiatrique a codifié la prise en charge du SNI [4]. La forme corticosensible se définit par la mise en rémission de la première poussée au cours de 4 semaines de corticothérapie orale (60 mg/m²/jr de prednisone) suivie si besoin de 3 perfusions de méthylprednisolone (1g/1,73 m²). La majorité des patients ont une forme corticosensible et vont évoluer vers la corticodépendance. La consommation prolongée de corticoïdes peut être à l'origine de nombreuses complications chez l'enfant conduisant à la prescription de traitement adjuvant. Les facteurs prédictifs de la forme corticodépendante doivent être identifiés pour adapter la prise en charge de ces patients.

L'objectif de ce travail rétrospectif est de calculer l'incidence du SNI de l'enfant en Indre et Loire de 1985 à 2014 et d'analyser les aspects épidémiologiques de la forme corticosensible afin d'avoir une vue d'ensemble de l'état de santé de ces enfants et d'identifier des facteurs prédictifs de l'évolution de la maladie.

MATERIELS ET METHODES

I. Population d'étude

Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive rétrospective en Indre et Loire. Les dossiers des enfants ayant un diagnostic de SNI, suivis dans le service de Néphrologie pédiatrique du CHRU de Tours ou par les pédiatres libéraux d'Indre et Loire, sur la période du 1 janvier 1985 au 31 décembre 2014 ont été analysés. Les critères d'inclusion étaient :

- Etre âgé de moins de 15 ans au moment du diagnostic
- Débuter la maladie entre le 1er Janvier 1985 et le 31 Décembre 2014
- Résider en Indre et Loire au moment du diagnostic.

Les critères d'exclusion étaient :

- Enfants suivis dans le service pour un SNI mais n'habitant pas dans le département lors de la 1ère poussée
- Syndromes néphrotiques congénitaux
- Syndromes néphrotiques secondaires.

En cas d'âge de début supérieur à 10 ans ou de corticorésistance une ponction biopsie rénale était réalisée afin de confirmer le diagnostic de SNI. Les patients corticorésistants ont été exclus secondairement afin d'étudier l'évolution de la néphrose corticosensible.

II. Définitions

Le SNI était défini par une (PU) supérieure à 50 mg/kg/24h ou un rapport PU/créatininurie supérieur à 200 g/mol associée à une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L et une hypoprotidémie inférieure à 60 g/L.

La corticosensibilité était définie par la rémission complète avec la disparition de la PU après 4 semaines de traitement oral par prednisone éventuellement complétés par 3 perfusions de méthylprednisolone.

La corticorésistance était définie par l'absence de rémission après 6 semaines de corticothérapie (4 semaines de traitement oral et 8 jours après les 3 perfusions de méthylprednisolone effectuées à la 5^{ème} semaine).

Une rechute était définie par une PU néphrotique pendant 3 jours consécutifs s'accompagnant d'un syndrome néphrotique clinique (œdèmes, prise de poids) et/ou biologique (voir définition ci-dessus) ou par la persistance d'une PU isolée (PU/créatininurie supérieure à 1 g/g ou à 0,11 g/mmol) plus de 3 semaines.

Parmi les patients ayant un SNI corticosensible, on différenciait :

- Les non corticodépendants (NONCDep) : absence de traitement (corticoïde ou traitement adjuvant) à 6 mois de la 1^{ère} poussée et absence de traitement adjuvant au cours du suivi
- Les corticodépendants (CDep) : besoin d'un traitement (corticoïde ou traitement adjuvant) à 6 mois de la 1^{ère} poussée et/ou besoin d'un traitement adjuvant au cours du suivi.

La distinction entre corticodépendants et rechuteurs fréquents n'a pas été faite.

La rémission prolongée était définie par l'absence de rechute depuis au moins 1 an. Elle pouvait être associée ou non à un traitement.

L'atopie était définie par la présence isolée ou associée d'une dermatite atopique, d'un asthme ou d'allergies.

A partir de l'indice de masse corporelle (IMC) on définissait :

- L'insuffisance pondérale : $IMC < 3^{ème}$ percentile
- IMC adapté : entre le 3^{ème} et le 97^{ème} percentile
- Le surpoids : IMC entre le 97^{ème} percentile et l'IOTF 30
- L'obésité : $IMC > IOTF 30$.

III. Protocoles de soin

La durée de l'étude étant sur 30 ans, les protocoles de prise en charge ont évolué. Concernant le traitement de la 1^{ère} poussée, on pouvait différencier :

- Les dossiers pour lesquels la date de diagnostic était antérieure à l'année 2000 : la posologie initiale de la corticothérapie était de 2 mg/kg/jr
- Les dossiers pour lesquels la date de diagnostic était postérieure à l'année 2000 : le schéma thérapeutique suivait le protocole de traitement proposé par la Société de Néphrologie Pédiatrique Française toujours en vigueur [4]. La corticothérapie était débutée à 60 mg/m²/jr (avec un maximum de 60 mg/jr) pendant 4 semaines puis passage à une corticothérapie alternée (1 jour sur 2) en réduisant progressivement les doses (palier de 15 mg/m² toutes les 2 semaines puis arrêt). La durée totale de traitement de la 1^{ère} poussée était de 4 mois et demi. En cas de persistance de la PU après 1 mois de corticothérapie à 60 mg/m²/jr, 3 perfusions de méthylprednisolone à la dose unitaire de 1 g/1,73 m² toutes les 48 heures étaient réalisées.

Dans les deux cas ci-dessus les rechutes étaient traitées de la même manière. A savoir une reprise de la corticothérapie au quotidien jusqu'à 6 à 8 jours après la négativation de la PU puis un jour sur deux avec décroissance rapide des doses. La dose « d'attaque » de la corticothérapie dépendait du seuil de corticosensibilité du patient lors des rechutes antérieures.

Le seuil de corticosensibilité du patient était défini par la dose « d'attaque » minimale de corticoïdes nécessaire pour induire une rémission. Le seuil de corticodépendance du patient était défini par la dose de corticoïdes 1 jour sur 2 minimale nécessaire pour éviter les rechutes. Ce seuil était considéré comme élevé quand il était supérieur à 15 mg/m²/2jr.

Quelques soient les situations, la corticothérapie était toujours prescrite en une prise quotidienne.

Les traitements et prise en charge associées étaient :

- Un régime contrôlé en eau, sel et sucre lors des poussées et pendant la corticothérapie à fortes doses
- Une supplémentation en calcium et vitamine D le jour de la prise des corticoïdes

- Une prévention des thromboses par héparine de bas poids moléculaire ou antiagrégants plaquettaires
- Une prévention des infections bactériennes par la vaccination anti-pneumococcique.

Les traitements adjuvants étaient définis par les traitements de 2^{ème} intention du SN corticosensible. Les indications de prescription étaient :

- Seuil de corticodépendance > 30 mg/m²/2jr
- Seuil de corticodépendance > 15 mg/m²/2jr et retentissement sur la taille
- Seuil de corticodépendance > 15 mg/m²/2jr et retentissement sur le poids
- Seuil de corticodépendance < 15 mg/m²/2jr et retentissement sur la taille
- Seuil de corticodépendance < 15 mg/m²/2jr et retentissement sur le poids
- Rechutes fréquentes
- Iatrogénie.

IV. Recueil des données

Le nombre de nouveaux cas de SNI par année a été évalué de janvier 1985 à Décembre 2014. Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux. Pour chaque enfant, nous avons noté des données démographiques (sexe, âge au diagnostic, données anthropométriques), cliniques (antécédents familiaux de syndrome néphrotique, atopie personnelle et/ou familiale, date de la 1^{ère} poussée, date de négativation de la PU à la 1^{ère} poussée, présence d'hématurie microscopique à la 1^{ère} poussée, complications, nombre de rechutes, évolution vers la rémission prolongée), paracliniques (biopsie rénale, albuminémie au diagnostic, ostéodensitométrie) et thérapeutiques (corticoïde et traitement adjuvant).

Concernant la corticothérapie, nous avons relevé la posologie initiale à la 1^{ère} poussée (mg/m²/jr), les seuils de corticodépendance (mg/m²/2jr) sans et avec traitement adjuvant et calculé les doses cumulées (équivalents mg/m²/jr) à 6 mois, 1 an, 2 ans, 5 ans et 10 ans de suivi.

Concernant les traitements adjuvants, nous avons relevé la nature du traitement (lévamisol, cyclophosphamide, chlorambucil, ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate-mofétil et rituximab), l'âge du patient à son instauration, l'indication et la durée de prescription. Le nombre de rechutes et la dose cumulée de corticoïdes ont été calculés pendant la durée du

traitement. Nous avons déterminé la réponse au traitement. Cette dernière était considérée comme complète lorsqu'elle était corrélée à l'indication de prescription.

Les effets indésirables des traitements ont été identifiés.

Lors de la surveillance des enfants, nous avons étudié la corticosensibilité initiale puis la corticodépendance éventuelle.

Les données ont été récupérées au diagnostic, à 6 mois, 1 an, 2 ans, 5 ans et 10 ans du suivi ainsi qu'aux dernières nouvelles de chaque patient. Les groupes 0 – 4 ans et 6 – 10 ans ont été comparés.

Les pédiatres libéraux ont été contactés par téléphone afin d'inclure également les enfants suivis en dehors de notre consultation de néphrologie pédiatrique.

V. Analyses statistiques

L'effectif de la population âgée de 0 à 14 ans vivant en Indre et Loire est basé sur les trois recensements de 1990, 1999 et 2009 (source INSEE, annexe 1). Pour calculer l'incidence du SNI entre 1985 et 1994 nous nous sommes basés sur les chiffres de 1990, entre 1995 et 2004 sur ceux de 1999 et entre 2005 et 2014 sur ceux de 2009.

Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyenne, écart-type, médiane et/ou étendue. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage. Nous avons utilisé le test de Student pour comparer nos variables quantitatives et le test du Chi² pour les variables qualitatives. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel XLSTAT version 2015 (Addinsoft, New-York, USA).

RESULTATS

I. Population et incidence du SNI

Deux cent dix enfants ont été suivis pour SNI en consultation du 1^{er} Janvier 1985 au 31 Décembre 2014 dans le service de Néphrologie Pédiatrique du CHRU de Tours. Quatre-vingt-un patients étaient domiciliés en Indre et Loire lors de leur 1^{ère} poussée et ont été inclus dans notre étude. Parmi eux 2 enfants étaient suivis exclusivement par des pédiatres libéraux. Quatre dossiers étaient non exploitables en dehors de données au diagnostic.

- Incidence du SNI de 1985 à 2014

Entre 1985 et 2014 l'incidence annuelle du SNI variait entre 0,96 et 5,74/100 000 enfants de moins de 14 ans (figure 1). L'incidence moyenne sur l'ensemble de la période étudiée était de 2,7/100 000 enfants. Il n'était pas noté de variation significative du taux d'incidence par décennie avec des taux de 2,16/100 000 enfants de 1985 à 1994, de 3,30/100 000 enfants de 1995 à 2004 et de 2,77/100 000 enfants de 2005 à 2014 (p=NS).

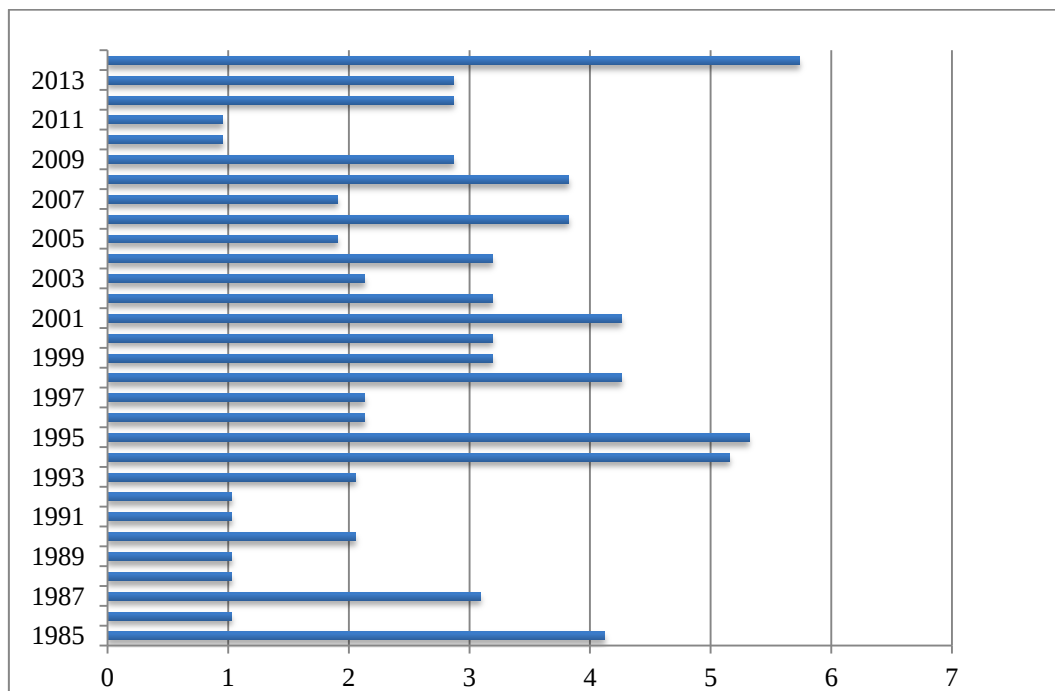


Figure 1 : Incidence annuelle / 100 000 enfants de moins de 14 ans du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant en Indre et Loire de 1985 à 2014.

- **Population d'étude**

Les principales données sont représentées dans le tableau 1.

Quarante-sept patients (58%) inclus étaient des garçons, définissant un sex ratio de 1,4. L'âge médian au diagnostic était de 3 ans 10 mois avec un âge moyen de 5 ans. Celui-ci était de 4 ans 8 mois chez les garçons contre 5 ans 6 mois chez les filles ($p=NS$). Trente-cinq enfants (43%) étaient âgés de 2 à 4 ans et 59 (73%) avaient moins de 6 ans (figure 2). Cinq enfants (19%) avaient plus de 10 ans au diagnostic et ont eu une ponction biopsie rénale : il a été retrouvé des lésions glomérulaires minimes (LGM) dans 80% des cas et une prolifération mésangiale dans 20%.

Il n'était pas retrouvé d'atopie chez 53 patients (65,5%). Deux patients (2,5%) avaient un antécédent familial de SNI. Les enfants ne présentaient pas de problème de croissance staturo-pondérale et avaient un IMC adapté dans 75% des cas.

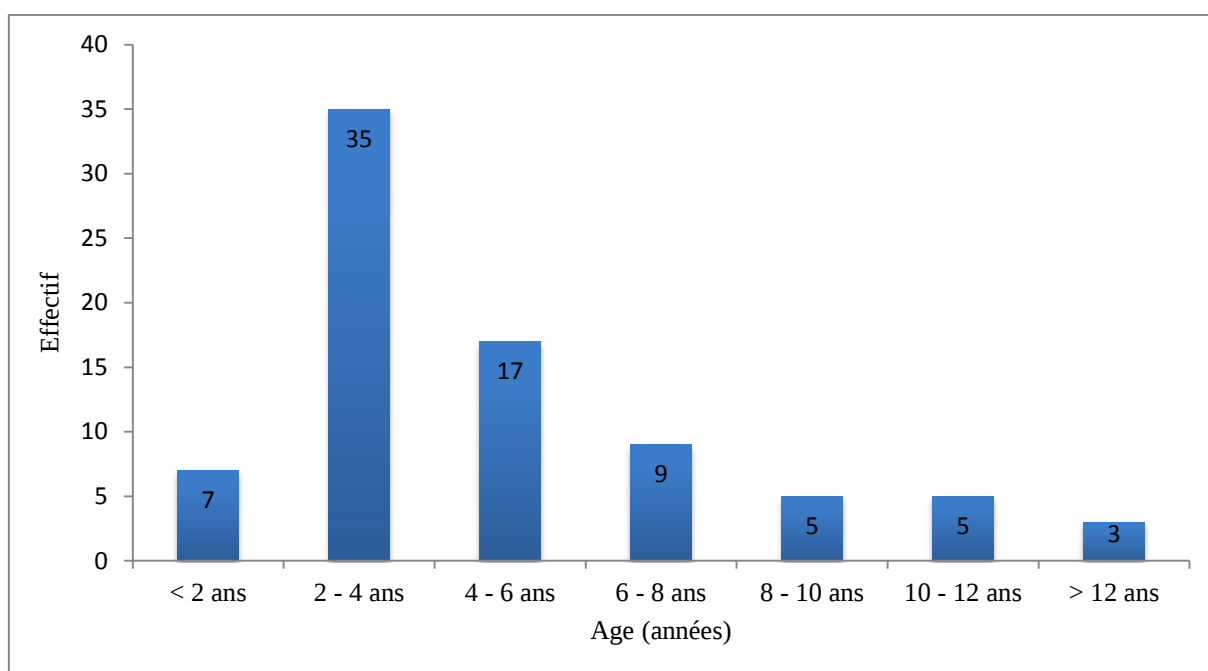


Figure 2 : Répartition de notre population d'étude selon l'âge au diagnostic.

Caractéristiques générales au diagnostic	p	
Effectif, n	81	
Masculin, n (%)	47 (58%)	NS
Age, moyen (écart type)	5a (3a1m)	
chez les garçons	4a8m (2a10m)	NS
chez les filles	5a6m (3a4m)	
Antécédent d'atopie, n (%)		
ATCD personnel, familial ou les deux	24 (29,5%)	p<0,001
absence d'ATCD	53 (65,5%)	
non renseigné	4 (5%)	
Antécédent familial de SNI, n (%)	2 (2,5%)	
Croissance staturopondérale		
poids moyen en DS/taille	0,49	
taille moyenne en DS/âge	0,48	
IMC, n (%)		
insuffisance pondérale	4 (5%)	p<0,001
adapté	57 (75%)	
surpoids	11 (15%)	
obésité	4 (5%)	
Caractéristiques de la maladie	p	
Biopsie (en excluant les corticorésistants)		
patients ayant eu une biopsie, n (%)	18 (24,5%)	
nombre de biopsies faites, n	26	
indications, n (%)		
exposition à la ciclosporine	18 (69%)	p<0,001
corticorésistance secondaire	0 (0%)	
âge au diagnostic > 10 ans	5 (19%)	
autres	3 (12%)	
résultats, n (%)		
LGM	17 (66%)	p<0,001
prolifération mésangiale	2 (7,5%)	
HSF	2 (7,5%)	
toxicité secondaire à la ciclosporine	5 (19%)	
Patients ayant une seule poussée, n (%)	15 (21%)	
durée de suivi, moyenne [étendue]	2a4m [6m - 10a6m]	
< 12 mois	8 (53%)	
12 - 24 mois	2 (13,5%)	
2a - 3a	3 (20%)	
3a - 10 a	0 (0%)	
> 10 ans	2 (13,5%)	
Patients ayant une seule rechute, n (%)	9 (12,5%)	
durée de suivi, moyenne [étendue]	4a4m [1a - 17a10m]	
< 12 mois	0 (0%)	
12 - 24 mois	4 (44%)	
2a - 3a	2 (22%)	
3a - 10 a	2 (22%)	
> 10 ans	1 (12%)	

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population d'étude. (ATCD : antécédent)

II. Caractéristiques de la 1^{ère} poussée

Les principales données sont résumées dans le tableau 2.

La 1^{ère} poussée a eu lieu en hiver pour 27 patients (33%), au printemps pour 16 (20%), en été pour 20 (25%) et en automne pour 18 (22%).

Le traitement initial était une corticothérapie orale. La dose d'attaque moyenne de prednisone était de 51,12 mg/m²/jr avec des valeurs extrêmes allant de 34,81 à 65,9 mg/m²/jr. Il n'a pas été obtenu de rémission de la poussée après un mois de corticothérapie pour 13 enfants (16%) et ont alors reçu 3 perfusions de méthylprednisolone dont la posologie moyenne était de 973 mg/m²/bolus. Le délai moyen entre le diagnostic et le 1^{er} bolus était de 44 jours.

Caractéristiques de la 1ère poussée	p	
Effectif, n	81	
Saison, n (%)		
hiver	27 (33%)	NS
printemps	16 (20%)	
été	20 (25%)	
automne	18 (22%)	
Albuminémie en g/L, moyenne (écart type)	15,54 (3,82)	
Hématurie microscopique, n (%)		
présence	43 (56%)	
NR	24 (26%)	
Complication au diagnostic, n (%)		
absence de complication	57 (70%)	
HTA confirmée	15	
thrombose artérielle ou veineuse	0	
infection sévère	3	
trouble hémodynamique	1	
Dose initiale de corticoïdes en mg/m²/jr, moyenne (écart type)	51,12 (6,29)	
Période de négativation de la protéinurie, n (%)		
1°semaine	27 (33,3%)	p<0,001
2°semaine	15 (18,5%)	
3°semaine	10 (12,3%)	
4°semaine	6 (7,4%)	
après la 4°semaine	13 (16%)	
jamais	3 (3,9%)	
NR	7 (8,6%)	
Bolus de corticoïdes		
patients ayant reçus des bolus, n (%)	13 (16%)	
posologie en mg/m², moyenne (écart type)	972,77 (58,58)	
délai depuis le diagnostic en jours, moyen (écart type)	44 (27)	

Tableau 2 : Caractéristiques de notre population lors du diagnostic de SNI. (NR : non renseigné).

Pour 27 patients (33,3%) la mise en rémission a eu lieu au cours des 7 premiers jours qui suivent le début de la corticothérapie contre 39 patients (42,7%) chez qui la rémission a eu lieu pendant ou au-delà de la 3^{ème} semaine de traitement.

Le statut concernant l'hématurie microscopique était manquant dans 24 dossiers (26%) permettant d'en déduire qu'elle était présente dans 56 à 82% des cas.

Seize enfants ont eu une ou plusieurs complications secondaires au SNI au moment du diagnostic. A savoir :

- 15 patients avec une HTA confirmée
- 3 patients avec une infection sévère
- 1 patient avec des troubles hémodynamiques nécessitant la perfusion d'albumine. Ce patient présentait aussi une HTA confirmée et une infection sévère.

III. Evolution de la maladie

Les principales données sont représentées dans le tableau 3.

- **Réponse initiale au traitement**

Parmi les 81 patients inclus, la réponse au traitement de 2 d'entre eux ne pouvait être analysée en raison d'un recul insuffisant. La corticosensibilité lors de la première poussée était de 96% (76 patients). Trois patients (4%) étaient corticorésistants. Il n'y a pas eu de corticorésistance secondaire.

Sur les 76 dossiers des patients corticosensibles, 4 n'étaient pas exploitables. L'étude descriptive du suivi de la maladie n'a pu être réalisée que sur 72 patients. Par la suite, les données non renseignées comprenaient soit des données manquantes ponctuellement dans les dossiers médicaux soit des données manquantes en raison de perdu de vue soit des données absentes en raison d'un recul insuffisant.

<i>Type de nephrose</i>		Bilan à 6 mois	Bilan à 1 an	Bilan à 2 ans	Bilan à 5 ans	Bilan à 10 ans
Effectif, n		81	72	72	72	72
Corticosensible, n		76	72	72	72	72
non corticodépendant		24	15	9	3	2
corticodépendant		47	50	52	54	54
absence de données		5	7	11	15	16
Corticorésistant, n		3				
Recul insuffisant, n		2				
<i>Données recueillies</i>						
Croissance staturo-pondérale						
poids moyen en DS/taille		0,7	0,6	0,33	0,8	0,35
taille moyenne en DS/âge		0,6	0,32	0,2	0,29	0
IMC, n (%)						
insuffisance pondérale		0 (0%)	2 (3%)	3 (7%)	1 (4%)	0 (0%)
adapté		57 (80%)	46 (77%)	34 (77%)	17 (65%)	7 (78%)
surpoids		13 (18%)	9 (15%)	5 (11%)	7 (27%)	2 (22%)
obésité		1 (2%)	3 (5%)	2 (5%)	1 (4%)	0 (0%)
Dose cumulée de corticoïdes en mg/m ² /jr, moyenne (écart type)		24,71 (9,12)	15,78 (6,20)	5,37 (4,56)	5,39 (4,25)	5,39 (4,25)
Nombre de rechutes/patient/année de suivi, moyen [étendue]		1,5 [0 - 8]	2,18 [0 - 7]	1,61 [0 - 7]	1,66 [0,3 - 5]	1,66 [0,3 - 5]
Traitement, n (%)						
absence de traitement		25 (35%)	25 (34,5%)	13 (23%)	11 (38%)	1 (11%)
corticoïde seul		31 (44%)	25 (34,5%)	19 (34%)	5 (17%)	2 (22%)
traitement adjuvant +/- corticoï		15 (21%)	22 (31%)	24 (43%)	14 (45%)	6 (67%)

Tableau 3: Suivi du SNI à 6 mois, 1 an, 2 ans, 5 ans et 10 ans d'évolution. Apparition de la corticodépendance au cours du suivi avec 87% des corticodépendants diagnostiqués dès 6 mois. Les données à 10 ans sont peu interprétables car le nombre de perdu de vue est important (9 dossiers analysés).

- **Apparition de la corticodépendance**

Selon notre définition, aux dernières nouvelles 54 patients (75%) étaient corticodépendants. A 6 mois du diagnostic, 47 patients étaient qualifiés de CDep ce qui représentait 87% du total des CDep (figure 3). Entre les 6^{ème} et 12^{ème} mois d'évolution de la maladie, on comptait 3 nouveaux patients CDep puis 2 nouveaux patients lors de la 2^{ème} année. Entre la 3^{ème} et 5^{ème} année il y avait 2 patients de plus. Absence de nouveau cas au-delà.

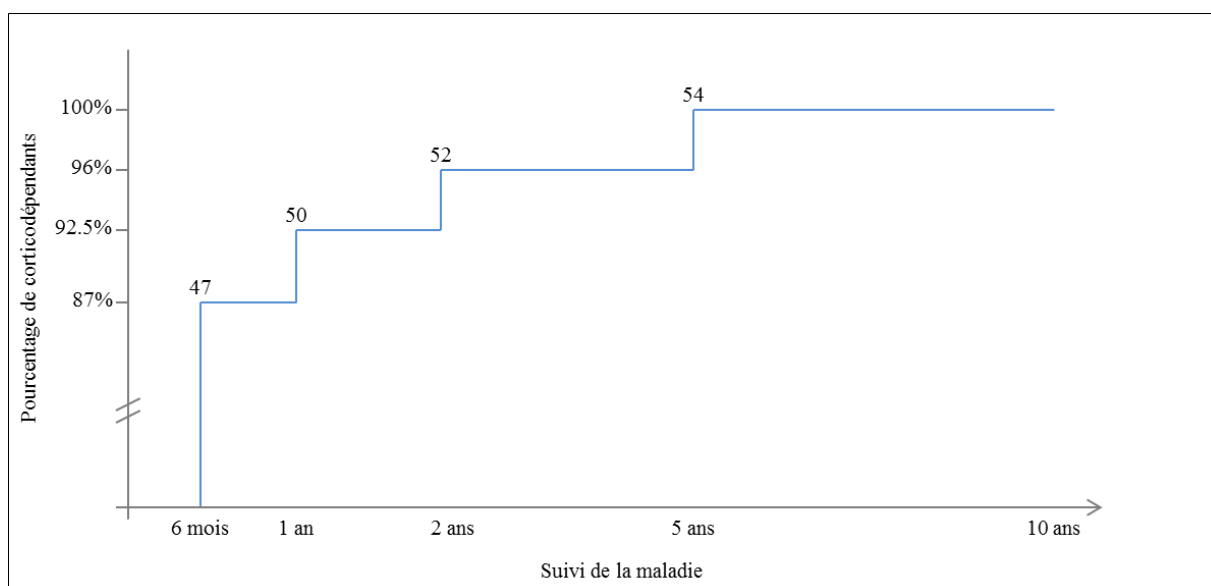


Figure 3 : Représentation de l'apparition de la corticodépendance lors du suivi de la maladie. Quarante-sept pour cent des corticodépendants (soit 47 patients) le sont dès 6 mois de la maladie. Il n'y a pas de nouveau cas entre 5 et 10 ans de suivi.

Il n'y avait pas de différence significative dans la répartition des CDep/NonCDep dans les tranches d'âges 0 - 4 ans et 6 - 10 ans (tableau 4).

	Groupe 0 - 4 ans	Groupe 6 - 10 ans	p
Caractéristiques générales			
Effectif, n	42	15	
Age au diagnostic, moyen [étendue]	2a9m [1a5m - 3a11m]	7a9m [6a4m - 9a10m]	
Masculin, n (%)	26 (62%)	9 (60%)	NS
Type de néphrose, n (%)			
corticodépendant	37 (88%)	15 (100%)	
non-corticodépendant	7 (19%)	5 (33%)	NS
corticodépendant	30 (81%)	10 (67%)	
corticorésistant	1 (2%)	0	
recul insuffisant	4 (10%)	0	
Suivi de la maladie			
Période de négativation de la protéinurie, n (%)			
1 ^{er} semaine	10 (24%)	9 (60%)	p=0,011
2 ^{ème} semaine	8 (19%)	2 (13%)	
3 ^{ème} semaine	6 (14%)	2 (13%)	
4 ^{ème} semaine	3 (7%)	1 (7%)	
après la 4 ^{ème} semaine	9 (22%)	1 (7%)	
jamais	1 (2%)	0	
non renseigné	5 (12%)	0	
Bolus de corticoïdes, n (%)	10 (24%)	1 (7%)	NS
Dose de corticoïde en mg/m ² /jr, moyenne (écart type) [étendue]			
à la 1 ^{ère} poussée	50,06 (5,72) [39,56 - 64,93]	54,34 (4,95) [46,63 - 65,91]	p=0,014
6 premiers mois	23,58 (6,39) [14,58 - 45,28]	28,5 (11,3) [20,6 - 64,9]	NS
cumulée la 1 ^{ère} année	16,11 (5,54) [6,9 - 28,6]	14,7 (7,5) [5,9 - 32,5]	NS
cumulée pendant la 2 ^{ème} année	5,30 (5,38) [0 - 15,86]	5,4 (2,13) [2,2 - 7,7]	NS
cumulée de 3 à 5 ans	4,91 (3,50) [0 - 13,24]	4,7 (3,2) [2,2 - 9,2]	NS
cumulée de 6 à 10 ans	5,89 (1,53) [3,8 - 7,5]	NR	
Patients ayant reçu au moins 1 traitement adjuvant, n (%)	26 (62%)	8 (53%)	NS
Rechutes par an, moyenne [étendue]			
pendant les 6 premiers mois	1,6 [0 - 8]	1,5 [0 - 6]	NS
pendant la 1 ^{ère} année	2,5 [0 - 7]	2 [0 - 6]	NS
pendant la 2 ^{ème} année	1,53 [0 - 7]	1,5 [0 - 3]	NS
pendant la 3 ^{ème} à la 5 ^{ème} année	1,55 [0,3 - 3]	1,9 [0,6 - 5]	NS
pendant la 6 ^{ème} à la 10 ^{ème} année	1,42 [0,2 - 2]	NR	
Durée de suivi, moyenne (écart-type)	1a11m (3a3m)	3a8m (3a)	NS
Age au dernier suivi, moyen (écart-type) [étendue]	9a9m (6a10m) [2a6m - 31a]	11a6m (3a) [7a10m - 18a]	NS
patients > 18 ans, n (%)	5 (12%)	1 (6%)	NS

Tableau 4 : Caractéristiques générales et suivi de la maladie du SNI selon les tranches d'âge 0 – 4 ans et 6 – 10 ans. Il n'est pas observé de différence significative entre les 2 groupes concernant la sévérité de la maladie (nombre de rechutes, consommation de corticoïdes).

- **Evolution générale**

Quinze patients (21%) avaient présenté une poussée unique dont 8 (53%) avec un recul inférieur à 12 mois et 14 (46%) avec un recul supérieur à 24 mois. Neuf enfants (12,5%) avaient eu une seule rechute sachant que le recul moyen était de 4 ans et 4 mois (étendue entre 12 mois et 17 ans 10 mois). Trente-deux patients (44,5%) avaient eu au moins 5 rechutes (données non retranscrites). Il n'y avait pas de différence significative concernant ces caractéristiques sur les tranches d'âge 0 - 4 ans et 6 - 10 ans. Le nombre moyen de rechutes par an était de 1,5 à 6 mois et de 2,18 à 1 an. Le taux était stable à 1,6 rechutes/patient/an à 2 ans et entre 3-5 ans de suivi. Entre 5 et 10 ans de suivi, le taux moyen était de 1,57

rechutes/patient/an (sur 9 dossiers exploitables). Au bilan des 6 mois, 25 patients (35%) n'avaient pas de traitement, 15 patients (21%) avaient un traitement adjuvant et 31 (44%) uniquement des corticoïdes. Le pourcentage de patients sans traitement restait stable jusqu'au bilan des 5 ans.

La dose cumulée moyenne de corticoïde diminuait de 6 mois à 2 ans (25 mg/m²/jr +/- 9 vs 5 mg/m²/jr +/- 4,5) avec en parallèle une augmentation de la proportion des patients ayant un traitement adjuvant (21% vs 43%). De 5 à 10 ans de suivi la dose cumulée moyenne de corticoïde était de 6 mg/m²/jr +/- 2 (8 dossiers exploitables).

- **Dernières nouvelles**

Les données principales sont résumées dans le tableau 5.

Aux dernières nouvelles, l'âge moyen était de 10 ans 8 mois. Dix patients soit 13,5% avaient plus de 18 ans. La durée moyenne du suivie était de 5 ans 9 mois [6 mois – 29 ans 6 mois]. Le nombre moyen de rechute par an était de 1,56 +/- 1,3 [0 – 5].

<i>Caractéristiques aux dernières nouvelles</i>	<i>p</i>
Age, moyen [étendue]	10a8m [2a6m - 31a]
Patients > 18 ans aux dernières nouvelles, n (%)	10 (13,5%)
Patients > 18 ans à la fin du recueil, n (%)	39 (53%)
Type de néphrose, n (%)	
non corticodépendant	18 (25%)
corticodépendant	54 (75%)
recul insuffisant	2
Croissance staturopondérale	
poids moyen en DS/taille	0,58
taille moyenne en DS/âge	0,41
IMC, n (%)	
insuffisance pondérale	5 (7%)
adapté	50 (74%)
surpoids	9 (13%)
obésité	4 (6%)
Durée de suivie, moyenne [étendue]	5a9m [6m - 29a6m]
Statut, n (%)	
rémission prolongée sans traitement	22 (31%)
dont patient >18 ans, n	6
rémission prolongée sous traitement	12 (17%)
dont patient >18 ans, n	1
absence de rémission	37 (52%)
dont patient >18 ans, n	3
Recul depuis la dernière rechute, moyenne [étendue]	1a10m [15jr -16a7m]

Tableau 5 : Caractéristiques des patients aux dernières nouvelles.

Vingt-deux patients (31%) étaient en rémission prolongée sans traitement avec une durée de rémission moyenne de 4 ans [1 an – 16 ans 6 mois] dont 6 avaient plus de 18 ans. Trente-sept patients (52%) n'étaient pas en rémission dont 3 avaient plus de 18 ans.

A la fin du recueil, 39 patients (53%) avaient plus de 18 ans et au moins 7,5% d'entre eux n'étaient pas en rémission.

IV. Suivi épidémiologique selon la corticodépendance

Les principales données sont regroupées dans le tableau 6.

L'âge moyen au diagnostic des NONCDep et CDep ne différait pas de manière significative (6 ans vs 4 ans 8 mois). Par contre les garçons CDep étaient plus jeunes en moyenne de 2 ans que les NONCDep ($p=0,031$). Le délai de mise en rémission de la 1^{ère} poussée était significativement plus court chez les NONCDep (8,6 jours) que chez les CDep (21 jours) ($p=0,042$). De plus aucun patient NONCDep avait eu besoin de bolus de méthylprednisolone contrairement à 18,5% des CDep ($p=0,049$). Parmi les patients CDep ayant reçu des bolus, 100% avaient un traitement à 6 mois du diagnostic et 100% avaient besoin d'un traitement adjuvant par la suite.

Parmi les patients CDep, 38 soit 58% avaient des corticoïdes à 6 mois de la poussée dont 64% nécessiteraient par la suite un traitement adjuvant.

A 6 mois de la poussée, 25 patients ne recevaient pas de corticoïdes et 18 d'entre eux (72%) n'auront pas eu besoin de traitement adjuvant sur la période de suivi.

Aux dernières nouvelles le pourcentage de patients étant en rémission prolongée sans traitement était identique dans les 2 groupes.

	Non corticodépendants <i>p</i>	Corticodépendants <i>p</i>	<i>p</i>
Caractéristiques générales			
Effectif, n	18	54	
Masculin, n (%)	13 (72%)	30 (56%)	NS
Age au diagnostic, moyen (écart type) [étendue]	6a (3a2m) [2a6m - 14a]	4a8m (3a) [1a5m - 14a2m]	NS
chez les garçons	6a2m (3a5m) [2a7m - 14a]	4a1m (2a5m) [1a5m - 10a9m]	<i>p</i> =0,031
chez les filles	5a9m (2a6m) [3a2m - 8a10m]	5a6m (3a5m) [2a - 14a3m]	NS
Antécédent personnel d'atopie, n (%)	3 (16,5%)	14 (26%)	
Croissance staturopondérale			
taille moyenne en DS/âge			
au diagnostic	0,67	0,47	
aux dernières nouvelles	0,48	0,41	NS
poids moyen en DS/taill			
au diagnostic	0,01	0,67	
aux dernières nouvelles	0,23	0,73	NS
IMC au diagnostic, n (%)			
insuffisance pondérale	1 (5,5%)	3 (5,5%)	
adapté	14 (78%)	39 (72%)	
surpoids	3 (16,5%)	8 (15%)	
obésité	0 (0%)	4 (7,5%)	
IMC aux dernières nouvelles, n (%)			
insuffisance pondérale	0 (0%)	5 (10%)	
adapté	14 (82%)	35 (70%)	
surpoids	3 (18%)	6 (12%)	
obésité	0 (0%)	4 (8%)	
Caractéristiques de la 1^{re} poussée			
Delai de négativation de la protéinurie en jours, moyen [étendue]	8,65 [4 - 21]	21,08 [3 - 126]	<i>p</i> =0,042
Bolus de corticoïdes, n (%)	0 (0%)	10 (18,5%)	<i>p</i> =0,049
Dose de corticoïdes en mg/m ² /jr, moyenne (écart type)	50,51 (7,63)	51,14 (5,94)	NS
Caractéristiques au bilan des 6 mois			
Absence de traitement, n (%)	18 (100%)	7 (13%)	
Avec corticoïdes, n (%)	NA	31 (58%)	
puis recours à un traitement adjuvant pendant la maladie		20 (64%)	NS
jamais de traitement adjuvant		11 (36%)	
Avec traitement adjuvant, n (%)	NA	15 (29%)	
Non renseigné	NA	1	
Caractéristiques au bilan des dernières nouvelles			
Statut, n (%)			
rémission prolongée sans traitement	6 (33%)	16 (30%)	NS
rémission prolongée sous traitement	0 (0%)	12 (23%)	<i>p</i> =0,027
absence de rémission	12 (67%)	25 (47%)	NS
recul insuffisant	0	1	

Tableau 6 : Caractéristiques générales et aux bilans de la maladie des patients non corticodépendants / corticodépendants. Les patients corticodépendants sont caractérisés par un âge plus jeune au diagnostic chez les garçons, un délai de rémission de la 1^{ère} poussée supérieur à 21 jours et un recours fréquent aux bolus de corticoïdes pour obtenir la rémission.

V. Traitement de deuxième intention

Les principales données sont résumées dans les tableaux 7 et 8.

Quarante-trois patients (64%) ont reçu au moins un traitement adjuvant au cours du suivi. La majorité n'en a reçu qu'un seul mais certains ont eu jusqu'à 5 traitements.

L'âge moyen d'instauration du 1^{er} traitement adjuvant était de 5 ans 8 mois. Il était prescrit en moyenne après 13,5 mois d'évolution de la maladie. Il était dans 44% des cas du lévamisol,

28% des cas de la ciclosporine et 4,5% des cas du MMF ($p<0,001$) (annexe 2). L'indication principale était un seuil de corticodépendance supérieur ou égal à 30 mg/m²/2jr ($p<0,001$).

Données générales	p	
Nombre de patients, n (%)	72	
ayant eu au moins un TRT adjuvant	43 (64%)	NS
avec 1 seul traitement	21 (49%)	p<0,001
avec 2 traitements	12 (28%)	
avec 3 traitements	5 (11,5%)	
avec 4 traitements	3 (7%)	
avec 5 traitements	2 (4,5%)	
Traitement adjuvant n°1		
Effectif, n	43	
Masculin, n (%)	22 (51%)	NS
Age à l'instauration, moyen [étendue]	5a8m [1a6m-16a3m]	
Delai depuis le diagnostic en mois, moyen [étendue]	13,5 [1,3-80,6]	
Type de traitement, n (%)	43	
MMF	2 (4,5%)	p<0,001
ciclosporine	12 (28%)	
tacrolimus	0 (0%)	
lévamisol	19 (44%)	
cyclophosphamide	1 (2,5%)	
chlorambucil	9 (21%)	
rituximab	0 (0%)	
Indication, n (%)		
seuil de corticodépendance > 30 mg/m²/2jr	22 (51%)	p<0,001
seuil de corticodépendance > 15 mg/m²/2jr et retentissement sur la taille	1 (2,5%)	
seuil de corticodépendance > 15 mg/m²/2jr et retentissement sur le poids	0 (0%)	
seuil de corticodépendance < 15 mg/m²/2jr et retentissement sur la taille	0 (0%)	
seuil de corticodépendance < 15 mg/m²/2jr et retentissement sur le poids	1 (2,5%)	
rechutes fréquentes	16 (37%)	
iatrogénie	0 (0%)	
autres	3 (7%)	

Tableau 7 : Traitements adjuvants du SNI. Données générales et caractéristiques du 1^{er} traitement adjuvant.

Le lévamisol a été prescrit chez 21 patients après une évolution moyenne de maladie de 2 ans 3 mois et majoritairement en 1^{er} traitement ($p<0,001$). L'indication principale (57%) était les rechutes fréquentes ($p<0,001$). Avant de débiter le lévamisol, 67% des patients avaient un seuil de corticodépendance élevé (> 15 mg/m²/2jr) contre 50% sous traitement (figure 4 $p=NS$). Dans 20% des cas la corticothérapie a été arrêtée. Le nombre moyen de rechutes par an était resté stable avant et pendant le traitement (3,1 rechutes/patient/an). La réponse au traitement était considérée comme complète pour 10 patients (48%) ($p=NS$). L'indication qui avait le meilleur taux de réussite était « les rechutes fréquentes ».

Caractéristiques générales		LEVAMISOL	p	CICLOSPORINE	p	MMF	p
Effectif, n		21		18		14	
Masculin, n (%)		12 (57%)	NS	10 (55,5%)	NS	6 (43%)	NS
Âge au diagnostic, moy en (écart type) [étendue]		4a5m (3a) [1a5m - 14a2m]		4a (2a11m) [1a5m - 11a9m]		4a9m (3a) [1a5m-11a9m]	
Mise en place du traitement							
Âge, moy en (écart type) [étendue]		6a5m (3a3m) [1a8m - 16a3m]		5a2m (3a4m) [1a6m - 12a2m]		10a11m (4a4m) [3a - 17a10m]	
Décal entre la 1 ^{re} poussée/instauration, moy en (écart type) [étendue]		2a3m (2a3m) [3m - 8a10m]		1a9m (1a11m) [1m - 8a3m]		6a2m (4a10m) [8m - 12a6m]	
Patient avec seuil de corticodépend nuls, n (%)		1 (5%)		0		3 (21,5)	
Indication, n (%)							
seuil de corticodépendance > 30 mg/m ² /2jr		5 (24%)		15 (83%)		2	
seuil de corticodépendance > 15 mg/m ² /2jr et retentissement sur la taille		1 (5%)		0 (0%)		3	
seuil de corticodépendance > 15 mg/m ² /2jr et retentissement sur le poids		0 (0%)		0 (0%)		1	
seuil de corticodépendance < 15 mg/m ² /2jr et retentissement sur la taille		0 (0%)	p<0,001	0 (0%)	p<0,001	0	NS
seuil de corticodépendance < 15 mg/m ² /2jr et retentissement sur le poids		1 (5%)		0 (0%)		1	
rechutes fréquentes		12 (57%)		2 (11%)		4	
iatrogénie		0 (0%)		0 (0%)		5	
autres		2 (9%)		1 (6%)		1	
Place du traitement, n (%)							
position n°1		19 (90%)		12 (67%)		2 (14%)	
position n°2		1 (5%)		4 (22%)		5 (36%)	
position n°3		1 (5%)		2 (11%)	p<0,001	3 (21%)	NS
position n°4		0 (0%)		0 (0%)		4 (29%)	
position n°5		0 (0%)		0 (0%)		0 (0%)	
Modalité et réponse au traitement							
Durée du traitement, moyenne (écart type) [étendue]		15m (14 m) [15jrs - 47m]		50m (44m) [2,4 m - 187,1m]		25,4m (17,3m) [3,2m - 64m]	
Seuil de corticodépendance en mg/m ² /2jr							
avant l'instauration du traitement, moyen (écart type) [étendue]		26 (23,6) [0 - 98]		64,14 (37,8) [13,6 - 129,87]		14,6 (12) [0 - 35,7]	
< ou = 5 mg/m ² /2jr		2 (9%)		0		4 (30%)	
5 - 15 mg/m ² /2jr		5 (24%)	NS	1 (5%)	p<0,001	2 (15%)	NS
15 - 30 mg/m ² /2jr		9 (43%)		3 (17%)		5 (40%)	
> ou = 30 mg/m ² /2jr		5 (24%)		14 (78%)		2 (15%)	
sous le traitement, moyen (écart type) [étendue]		18,8 (19,2) [0 - 79,26]		4,89 (10,29) [0 - 31,74]		8,46 (43,3) [0 - 43,16]	
< ou = 5 mg/m ² /2jr		5 (25%)		14 (78%)		9 (64%)	
5 - 15 mg/m ² /2jr		5 (25%)		1 (5,5%)	p=0,002	1 (7%)	NS
15 - 30 mg/m ² /2jr		6 (30%)	NS	2 (11%)		3 (22%)	
> ou = 30 mg/m ² /2jr		4 (20%)		1 (5,5%)		1 (7%)	
Arrêt des corticoïdes pendant le traitement, n (%)		4 (20%)		13 (72%)		6 (43%)	
Reprise des corticoïdes sous traitement, n (%)		1 (100%)		NA		1 (33%)	
Dose cumulée de corticoïdes en mg/m ² /jr, moyenne (écart type) [étendue]		14,7 (11) [2,3 - 43,4]		11,9 (21,5) [1 - 93,8]		5,4 (6,7) [0 - 21,4]	
Nombre de rechutes, moy en (écart type) [étendue]		3,1 (1,3) [0,3 - 5,3]	NS	3,8 (1,9) [0 - 8]	p<0,001	1,98 (1,6) [0,16 - 4,9]	NS
par année de maladie avant l'instauration du traitement		3,9 (4,4) [0 - 20]		1,33 (1,35) [0 - 5]		1,37 (1,4) [0 - 3,7]	
Réponse au traitement, n (%)							
réponse complète		10 (48%)	NS	15 (88%)	p=0,001	10 (77%)	p=0,027
pas de réponse		11 (52%)		2 (12%)		3 (23%)	
Taux de réussite selon l'indication, n (%)							
seuil de corticodépendance > 30 mg/m ² /2jr		2 (40%)		13 (87%)		2 (100%)	
seuil de corticodépendance > 15 mg/m ² /2jr et retentissement sur la taille		0 (0%)		NA		1 (33%)	
seuil de corticodépendance > 15 mg/m ² /2jr et retentissement sur le poids		NA		NA		1 (100%)	
seuil de corticodépendance < 15 mg/m ² /2jr et retentissement sur la taille		NA	NS	NA	NS	NA	NS
seuil de corticodépendance < 15 mg/m ² /2jr et retentissement sur le poids		0 (0%)		NA		NA	
rechutes fréquentes		7 (58%)		1 (50%)		2 (50%)	
iatrogénie		NA		NA		4 (80%)	
autres		1 (50%)		1 (100%)		1 (100%)	

Tableau 8: Caractéristiques générales et du suivi des patients sous lévamisol, ciclosporine et mycophénolate mofétil (MMF).
Pour chaque traitement, il est analysé la variation du seuil de corticodépendance et le nombre de rechutes avant la mise en place du traitement et pendant le traitement.

La ciclosporine a été prescrite chez 18 patients après une évolution moyenne de maladie de 1 an 9 mois et majoritairement en 1^{er} traitement. L'indication principale (83%) était un seuil de corticodépendance supérieur ou égal à 30 mg/m²/2jr. Le seuil moyen de corticodépendance et le nombre de rechutes par an diminuaient de manière significative avant et pendant le traitement (tableau 8, $p < 0,001$). La réponse au traitement était considérée comme complète dans 88% des cas ($p = 0,001$). L'indication qui avait le meilleur taux de réussite était « seuil de corticodépendance supérieur ou égal à 30 mg/m²/2jr ».

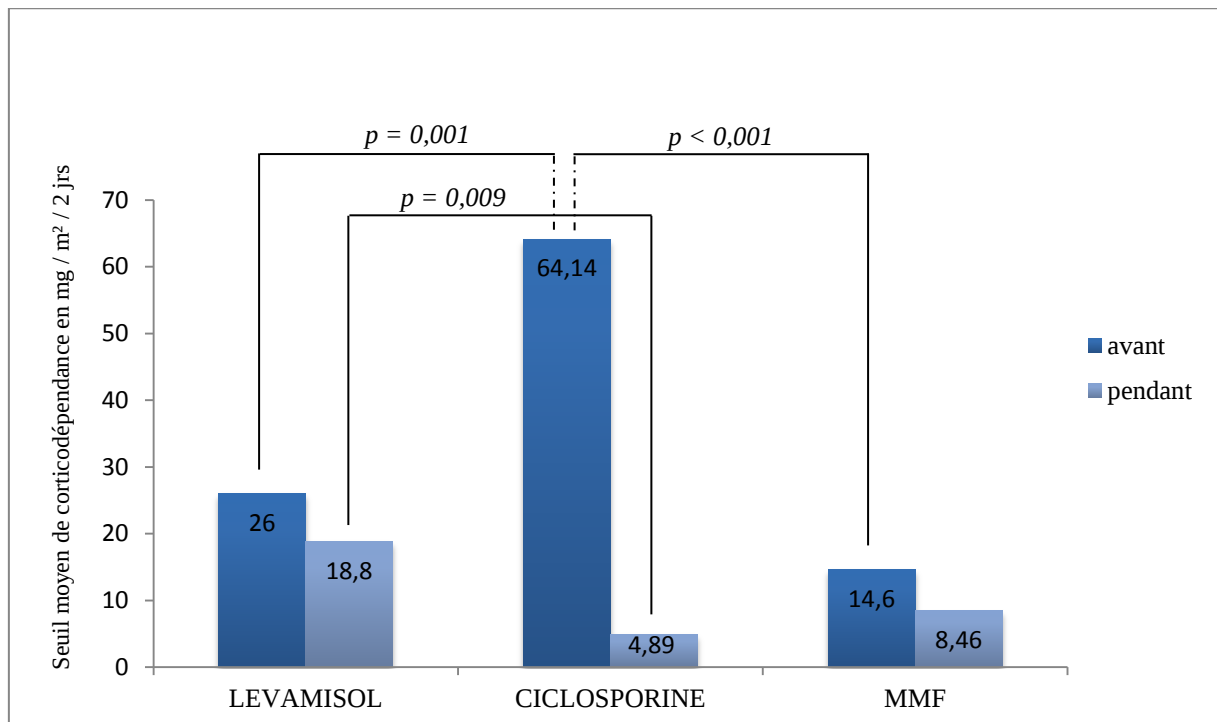


Figure 4 : Seuil moyen de corticodépendance avant et sous traitement adjuvant (lévamisol, ciclosporine et MMF). Pour plus de clarté, seules les différences significatives ont été représentées.

Le MMF a été prescrit chez 14 patients après une évolution moyenne de maladie de 6 ans 2 mois. Dans la majorité des cas il était prescrit après un 1^{er} traitement adjuvant. L'indication principale était de remplacer un traitement iatrogène. Il n'y avait pas de différence significative dans les diminutions du seuil de corticodépendance et des rechutes avant et pendant le traitement. Cependant la prescription du MMF répondait à son indication dans 70% des cas ($p = 0,027$). Ce taux était de 100% lorsque l'indication du traitement était de faire diminuer des seuils de corticodépendance élevés (> 30 mg/m²/2jr). Chez 6 patients (43%), il a été possible d'arrêter les corticoïdes.

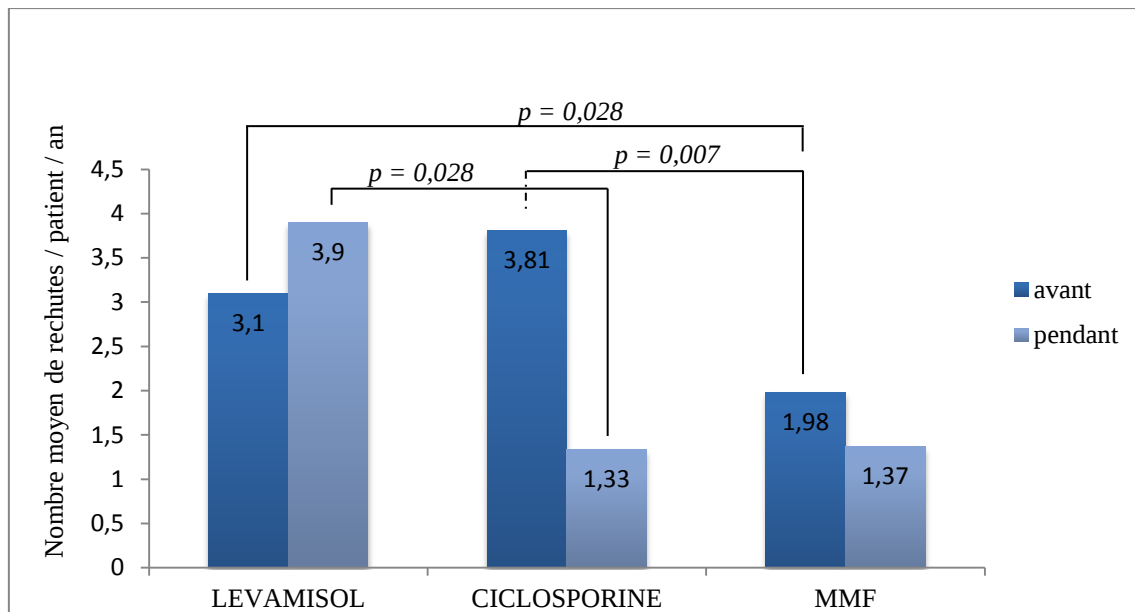


Figure 5 : Nombre moyen de rechutes par patient et par an avant et pendant le traitement adjuvant (lévamisol, ciclosporine et MMF). Pour plus de clarté, seules les différences significatives ont été représentées.

L'âge d'instauration du traitement pour le lévamisol et la ciclosporine était semblable ($p=NS$) contrairement au MMF qui était prescrit chez des enfants plus âgés ($p<0,001$) (figure 6). Par rapport à l'évolution de la maladie, le lévamisol et la ciclosporine étaient mis en moyenne 4 ans plus tôt que le MMF ($p<0,003$ données non retranscrites).

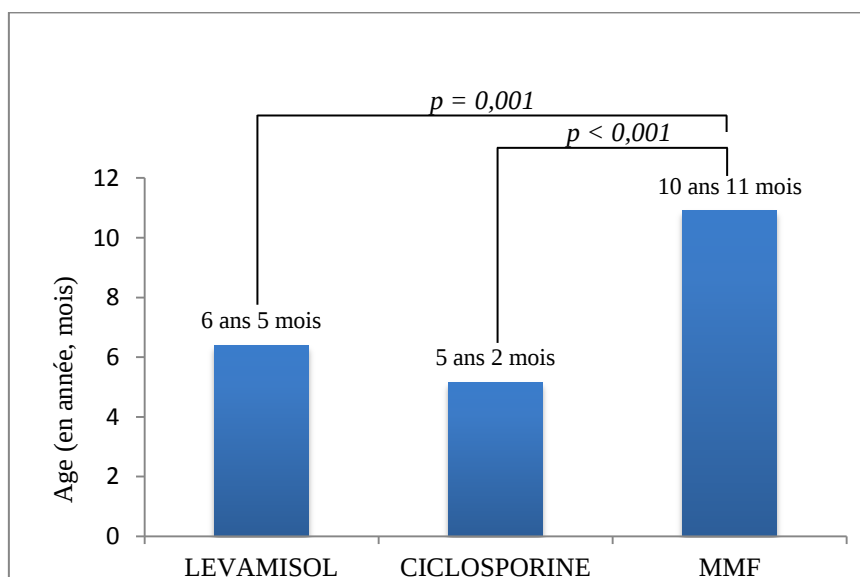


Figure 6 : Age à l'instauration des traitements adjuvants des patients corticodépendants (lévamisol, ciclosporine et MMF). Pour plus de clarté, seules les différences significatives ont été représentées.

Le seuil moyen de corticodépendance avant la mise en place d'un traitement était significativement plus élevé dans le groupe ciclosporine que dans le groupe lévamisol ($p < 0,001$) et que dans le groupe MMF ($p < 0,001$). Sous traitement adjuvant, ce seuil de corticodépendance était significativement plus bas dans le groupe ciclosporine que dans le groupe lévamisol ($p = 0,009$, figure 4).

En moyenne, sous MMF les patients recevaient 3 fois moins de corticoïdes (équivalent en $\text{mg/m}^2/\text{jr}$) que les patients sous lévamisol (figure 7, $p = 0,010$) et pour des durées de traitement équivalentes ($p = \text{NS}$). Il n'y avait pas de différence significative entre la prise moyenne de corticoïdes dans le groupe MMF et dans le groupe ciclosporine.

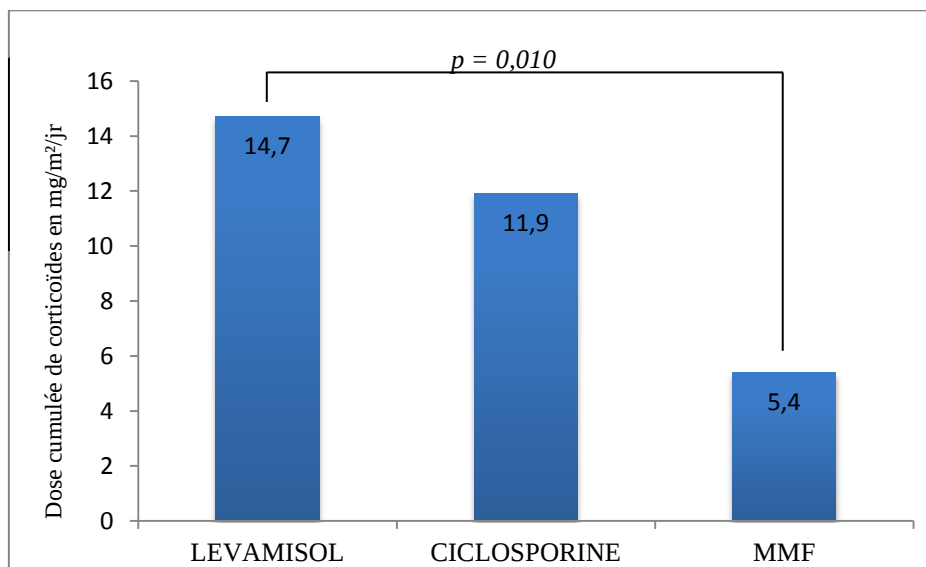


Figure 7 : Dose cumulée de corticoïdes sous traitement adjuvant (lévamisol, ciclosporine et MMF). Pour plus de clarté seule la différence significative a été représentée. La posologie de corticoïdes sous MMF est 3 fois moins importante que sous lévamisol.

Le nombre moyen de rechutes par an avant mise en place du traitement était significativement plus bas dans le groupe MMF que dans les groupes ciclosporine et lévamisol (respectivement $p = 0,007$ et $p = 0,018$, figure 5).

Le taux moyen de rechutes par an avant traitement était semblable dans le groupe ciclosporine et dans le groupe lévamisol. Sous traitement, ce taux devenait plus bas dans le groupe ciclosporine (figure 5, $p = 0,028$).

Les différences observées entre les groupes lévamisol et ciclosporine d'une part et le groupe MMF d'autre part, concernant l'âge d'instauration des traitements, le nombre de rechutes avant traitement et le seuil de corticodépendance avant traitement pouvaient être expliquées en partie par le fait que le MMF était rarement utilisé en 1^{ère} intention. En effet, seulement 2 patients (14%) ont reçu le MMF en 1^{er} traitement. Chez les 12 autres patients, le nombre moyen de rechutes et le seuil moyen de corticodépendance avant mise en place du MMF étaient plus bas. Ceci est expliqué par l'effet du traitement prescrit antérieurement d'autant plus que le MMF était indiqué dans 36% des cas pour prendre le relais d'un traitement efficace mais iatrogène.

VI. Complications

Durant la période d'étude (hors 1^{ère} poussée), étaient survenues 9 complications nécessitant une hospitalisation, réparties chez 7 patients (10%). Les complications rénales étaient survenues uniquement chez les corticodépendants. L'unique patient ayant évolué vers l'insuffisance rénale chronique avait aussi une hypertension artérielle et n'était toujours pas en rémission du SNI à l'âge adulte. Il n'y a pas eu de décès (tableau 9a et 9b).

	Non corticodépendants	Corticodépendants	<i>p</i>
<i>Complications infectieuses</i>	0	6	<i>NS</i>
péritonite	0	1	
érysipèle	0	1	
varicelle compliquée	0	1	
pneumopathie	0	3	
<i>dont 1 patient avec PNP et péritonite</i>			
<i>Complications thromboemboliques</i>	0	1	<i>NS</i>
embolie pulmonaire	0	1	
<i>Autres</i>	1	1	
choc hypovolémique	0	1	
gastrite hémorragique	1	0	
<i>Même patient qui fait l'embolie pulmonaire et le choc hypovolémique</i>			
<i>La gastrite est secondaire à la prise de corticoïde</i>			

Tableau 9a : Complications secondaires au SNI nécessitant une hospitalisation chez les patients non corticodépendants et corticodépendants

	Non corticodépendants	Corticodépendants	<i>p</i>
insuffisance rénale aigue	0	2	NS
insuffisance rénale chronique	0	1	NS
HTA	0	2	NS
toxicité à la biopsie	NA	5	
greffe rénale	0	0	
épuration extra-rénale	0	0	

Tableau 9b : Complications rénales au cours du SNI chez les patients non corticodépendants et corticodépendants.

On peut différencier (tableau 9c) :

- Les complications liées à la corticothérapie

La taille moyenne était restée stable entre +0,5 et + 0,7 DS/âge entre le diagnostic et le dernier suivi chez les NONCDep (p=NS).

La taille moyenne était restée stable à +0,4 DS/âge entre le diagnostic et le dernier suivi chez les CDep (p=NS). Dans chacun des groupes CDep et NONCDep, aux dernières nouvelles il y avait 1 patient avec une taille à -2DS/âge qui s'inscrivait dans une petite taille constitutionnelle.

Le poids moyen avait augmenté de +0,2 DS/taille entre le diagnostic et le dernier suivi chez les NONCDep (p=NS). Au dernier suivi, 2 patients (12,5%) avaient un poids supérieure ou égale à +2DS/taille alors que ce n'était pas le cas au diagnostic.

Le poids moyen était resté stable à +0,7 DS/taille entre le diagnostic et le dernier suivi chez les CDep (p=NS). Au dernier suivi 8 patients (18%) avaient un poids supérieur ou égal à +2DS/taille, déjà au diagnostic pour 5 d'entre eux.

Dans les 2 groupes de patients, l'IMC était adapté dans plus de 70% des cas au diagnostic et aux dernières nouvelles.

Au cours du suivi, 23 CDep (43%) avaient eu un problème de surpoids ou d'obésité et 10 (18,5%) un ralentissement de la croissance.

Parmi les autres complications secondaires à la corticothérapie, 4 patients CDep (7%) avaient eu une insuffisance surrénalienne nécessitant un traitement par hydrocortisone.

L'ostéodensitométrie avait été réalisé chez un seul patient CDep et avait montré une ostéopénie.

	Non corticodépendants	Corticodépendants	<i>p</i>
<i>Corticoïdes</i>	3	45	<i>p</i> <0,001
ralentissement de la croissance	0	10	
surpoids/obésité	3	23	
insuffisance surrénalienne	0	4	
ostéopénie	0	1	
vergeture	0	1	
trouble du comportement	0	3	
neutropénie	0	1	
hypercholestérolémie	0	1	
gastrite hémorragique	0	1	
<i>Ciclosporine</i>	NA	12	
toxicité à la biopsie		5	
hypertrichose		7	
<i>Cyclophosphamide</i>	NA		
allergie		1	
<i>Léвамisol</i>	NA		
allergie		1	
<i>Rituximab</i>	NA		
fibrillation auriculaire		1	
<i>MMF</i>	NA		
allergie		1	
<i>Biopsie rénale</i>	NA		
hématome rétropéritonéal		1	

Tableau 9c : Complications secondaires à la corticothérapie et aux traitements adjuvants chez les patients non corticodépendants et corticodépendants. (NA: non adapté).

– Les complications liées aux traitements adjuvants

Au cours du suivi, parmi les patients ayant reçu de la ciclosporine, 11 (61%) avaient eu une ou plusieurs biopsies rénales (au total 19 biopsies). Dans 95% des cas l'indication du geste avait été la recherche de signes de néphrotoxicité : ces signes avaient été retrouvés dans 28% des biopsies. La durée moyenne de prise de la ciclosporine était identique chez les patients avec ou sans signe de néphrotoxicité, à savoir de 5 ans 10 mois. Les 7 patients n'ayant pas eu de biopsie rénale avaient une durée moyenne de traitement de 19 mois (2 mois – 3 ans 3 mois). Les effets secondaires de la ciclosporine (hypertrophie gingivale, hypertrichose) n'ont pas pu être étudiés en raison du caractère rétrospectif de l'étude.

DISCUSSION

Nous avons réalisé un travail rétrospectif des 30 dernières années sur l'épidémiologie du SNI en Indre et Loire. Notre étude est un des rares travaux épidémiologiques sur le sujet en France sur une période conséquente. Elle est exhaustive dans son recrutement.

L'incidence de 2,7 / 100 000 enfants de moins de 14 ans retrouvée dans notre étude est concordante avec les données de la littérature [5,6]. Le recul de 30 ans permet de confirmer la stabilité de l'incidence dans le temps [2]. Une étude récente évaluant l'épidémiologie du SNI en Gironde rapporte des résultats similaires [3] : elle analyse une période de 15 ans (1992-2007) et retrouve une incidence annuelle moyenne de 2,3 / 100 000 enfants de moins de 15 ans ; aucune évolution dans le temps n'est retrouvée.

Plusieurs études montrent une variation de l'incidence selon le groupe ethnique dans des lieux identiques suggérant l'implication de facteurs génétiques dans la survenue du SNI [7,8,9]. Cette donnée n'a pu être évaluée dans notre étude car nous ne disposons pas de recensement de la population selon les ethnies.

Le sex ratio de 1,4 n'est pas différent de celui retrouvé dans la littérature puisqu'il varie entre 1 et 3,8 selon les localisations géographiques [2,10]. De 1992 à 2007, en Gironde le sex ratio est de 2,1 alors qu'il est de 1,2 dans notre étude sur cette même période [3].

L'âge moyen de début à 5 ans est compatible avec les données publiées où il varie entre 3,7 et 5,7 ans [2,6]. Dans l'étude d'Ernould et al [3], l'âge médian est de 3,6 contre 3,8 dans notre population. Les garçons sont en moyenne plus jeunes d'un an sans pour autant qu'une différence significative soit retrouvée. Soixante-treize pour cent de nos patients ont moins de 6 ans au diagnostic contre 80% dans la littérature [11].

L'influence des saisons lors de la première poussée a été étudiée : l'hypothèse physiopathologique étant que le SNI serait secondaire à une réponse immune inadaptée déclenchée par les infections virales courantes de l'enfant [2,12]. Dans notre étude, on ne note pas de prédominance saisonnière. Cinquante-cinq pour cent des diagnostics ont lieu dans la

période automne-hiver. L'analyse plus précise des années où l'incidence est importante ne retrouve pas de groupement de cas autour d'une période.

Pour les mêmes raisons physiopathologiques, le terrain atopique est fréquemment recherché. Dans notre étude, 29,5% des enfants ont un antécédent personnel ou familial d'atopie (antécédent personnel seul : 23,5%, annexe 3). L'incidence de l'atopie personnelle est plus élevée dans la littérature : Lahdenkari et al (en 2005) [11] retrouvent 29% d'enfants allergiques contre 27 % dans l'étude Bordelaise (1992-2007) [3]. Nos valeurs sur les 30 dernières années sont plus basses et ne pourraient être expliquées par un biais de recrutement car nos données manquantes ne représentent que 5%. Par contre si on étudie l'incidence de l'atopie de 1985 à 2005 on retrouve un taux semblable à l'équipe Bordelaise à savoir 26,5% d'enfants avec antécédents personnels d'atopie contre 19% de 2006 à 2014. Il est étonnant de constater une baisse de l'incidence de l'atopie dans notre population d'étude alors que l'incidence a tendance à augmenter dans la population générale. Quoiqu'il en soit, l'atopie n'apparaît pas comme un facteur prédictif d'une évolution plus sévère de la maladie [11].

Deux patients (2,5%) ont un antécédent familial de SNI : proportion identique dans les données publiées (entre 3 à 6% [2]).

Concernant la présence d'hématurie microscopique au diagnostic, la part de données non renseignées est importante dans notre étude (26%). On ne peut que donner une approximation du pourcentage de patients ayant une hématurie microscopique : le taux est compris entre 56 et 82%. Ce taux est plus bas dans la littérature : Constantinescu AR et al [10] retrouvent 34% de patients avec une hématurie microscopique contre 20% dans la littérature française [13]. Ces données confirment la tendance actuelle de ne pas exclure le diagnostic de SNI chez l'enfant en présence d'une hématurie microscopique.

Dans notre étude nous avons retrouvé 96% de corticosensibles. Notre taux de corticorésistants (4%) est dans la limite inférieure des données de la littérature qui retrouve une étendue de 3,5 à 10 % [3,10,13].

Parmi les corticosensibles, 15 patients (21%) ont présenté une poussée unique. Dans la littérature, ce taux est plus bas avec 14,3% chez Yap HK et al [14] et 17% chez Ernould et al [3]. Nous surestimons peut être notre proportion car nous avons un recul inférieur à 12 mois pour 53% de ces patients. Constantinescu AR et al [10] retrouvent 41,1% de patients n'ayant

fait qu'une seule poussée à un an d'évolution de la maladie. Neufs de nos patients (12,5%) n'ont fait qu'une seule rechute sur tout le suivi, 32 (44,5%) ont eu au moins 5 rechutes. Dans les études, les auteurs différencient les rechuteurs fréquents (plus de 2 rechutes en 6 mois ou plus de 4 rechutes en 1 an) et les faibles rechuteurs (moins d'une rechute par 6 mois ou moins de 3 rechutes par an). Cependant malgré ces définitions les données sont très variables d'une étude à l'autre : les rechuteurs fréquents sont estimés entre 3,3 et 16,1% et les faibles rechuteurs entre 24,2 et 41,1% [10,14].

Dans notre étude le nombre moyen de rechutes par an est maximale dans la première année de la maladie. Nous n'avons pas observé de différence selon les âges (0 - 4 ans vs 6 - 10ans) contrairement à l'équipe de Bordeaux qui montre un nombre moyen de rechutes maximal dans la troisième année de vie [3]. Notre nombre moyen de rechutes par an de la 5^{ème} à la 10^{ème} année de la maladie n'est pas interprétable car l'effectif est très réduit (9 patients).

Un des biais de notre étude est de ne pas avoir utilisé la définition habituelle de la corticodépendance, à savoir 2 rechutes pendant le traitement stéroïdien ou dans les 14 jours qui suivent l'arrêt [13]. Ce point explique sans doute que notre proportion de CDep est plus élevée qu'à l'habitude (75%): les études publiées retrouvent un taux compris entre 57 et 69% [3,14,15]. L'intérêt de notre étude est d'avoir recherché l'apparition de la corticodépendance : 87% de nos CDep le sont dès 6 mois d'évolution de la maladie et 5,5% le deviennent entre 6 mois et 1 an. Nous avons trouvé seulement une étude qui s'est intéressée au taux de CDep à 1 an de la 1^{ère} poussée : Constantinescu AR et al [10] retrouvent une proportion de 42,9%.

Par ailleurs les facteurs prédictifs d'une corticodépendance, habituellement retrouvés dans la littérature, le sont aussi dans notre étude, à savoir : des garçons plus jeunes au diagnostic, un délai de mise en rémission de la 1^{ère} poussée au-delà de 3 semaines [3,10,15] et le recours aux bolus de méthylprednisolone [13,15]. Concernant l'âge au diagnostic, il est dit que les enfants de moins de 4 ans sont plus à risque de devenir des rechuteurs fréquents mais il n'est pas précisé de différence selon le sexe [16]. Letavernier et al [15] constatent que 100% des patients qui ne sont pas en rémission dans les 20 premiers jours vont avoir besoin de bolus de corticoïdes et que 100% des patients sous ciclosporine ont eu recours aux bolus. Ils ont aussi montré que le fait d'avoir une hématurie microscopique est un facteur prédictif d'une corticodépendance. Cette notion n'est pas retrouvée dans le reste de la littérature [13]. Il semblerait aussi que la survenue d'infections virales préalablement ou simultanément à la 1^{ère}

poussée ait un lien avec la corticodépendance [2]. Cette donnée n'a pu être analysée dans notre étude en raison du caractère rétrospectif.

La mise en évidence de facteurs prédictifs de la corticodépendance est un enjeu thérapeutique afin d'identifier rapidement les patients à risque et de les prendre en charge de manière adaptée : durée de la corticothérapie, recours plus rapide au traitement adjuvant. C'est pourquoi dans notre étude, étant donné que 87% des CDep le sont dès 6 mois d'évolution, nous nous sommes intéressés à cette date clé.

Dans notre population de CDep, à 6 mois du diagnostic, 13% n'ont pas de traitement, 58% ont des corticoïdes et 29% un traitement adjuvant. Parmi ceux qui ont des corticoïdes, 64% vont recevoir un traitement adjuvant au cours de leur maladie ($p=NS$). Ce pourcentage ne semble pas négligeable. L'absence de différence significative et le caractère descriptif de notre étude nous interdisent d'interpréter davantage ces résultats mais il serait intéressant de rechercher un lien entre prise de corticoïde à 6 mois et prise de traitement adjuvant par la suite. A nos connaissances il n'y a pas de données publiées à ce sujet. De plus, dans notre population générale, 25 patients soit 35% n'ont pas de traitement à 6 mois du diagnostic. Parmi eux 18 patients (72%) n'auront pas eu besoin de traitement adjuvant au cours de leur maladie ($p=0,046$, comparaison non retranscrite) et vont être considérés comme NONCDep (selon notre définition). Cette donnée suggère un lien entre le fait de ne pas avoir de corticoïdes à 6 mois et de ne pas évoluer vers la corticodépendance. De la même manière ce lien devrait faire l'objet d'une étude appropriée.

Une des limites de notre étude est le taux important de perdus de vue au bilan des 10 ans qui rend les données recueillies peu interprétables : les 9 patients suivis ont une maladie encore active. A 10 ans, nous avons au moins 11% des patients qui ont un traitement (corticoïde et/ou traitement adjuvant) contre 40% dans l'étude Bordelaise [3].

Dans notre étude, aux dernières nouvelles, 10 patients (13,5%) ont plus de 18 ans. Parmi ces derniers, 3 (30%) ont toujours des poussées et 1 (10%) est en rémission prolongée sous traitement. Ces 4 patients sont CDep. Dans l'étude en Gironde [3], 23 patients (25,5%) ont plus de 18 ans et 13% d'entre eux ont une maladie active. A la fin de notre recueil, 39 patients (53%) ont plus de 18 ans. Or il se trouve que la date des dernières nouvelles des 3 patients majeurs non en rémission est assimilable à moins de 6 mois près à la date de fin du recueil.

On peut donc dire qu'il y a au moins 3 patients sur 39 soit 7,7% qui ont une maladie active au-delà de 18 ans. Ce taux se rapproche davantage de l'étude faite en Gironde. Dans l'étude de Skrzypczyk P et al [17], les taux sont plus importants avec 13,5% des NONCDep et 22,2% des CDep qui rechutent à l'âge adulte. Les facteurs prédictifs de rechute à l'âge adulte sont un âge de diagnostic inférieur à 6 ans et/ou une pathologie sévère dans l'enfance e. i. des rechutes très fréquentes et/ou le besoin de traitement adjuvant [17,18]. Le nombre de rechutes dans les 6 premiers mois de la maladie n'est pas un facteur prédictif [18]. Nos 3 patients majeurs ont les facteurs prédictifs cités ci-dessus.

La corticothérapie est le traitement de 1^{ère} intention du SNI. La prise en charge de la 1^{ère} poussée et des rechutes fait l'objet d'un protocole de traitement défini par la Société de Néphrologie Pédiatrique [4]. Selon ce protocole la dose « d'attaque » de prednisone est de 60 mg/m²/jr (avec un maximum de 60 mg). Dans notre étude la dose moyenne prescrite est plus basse avec 51,12 mg/m²/jr [34,81 - 65,9]. Cette différence peut être expliquée par le fait qu'une grande partie des patients ont été traités selon l'ancien protocole qui proposait une posologie de 2 mg/kg/jr ; la dose calculée est plus basse surtout si le patient a un poids faible.

A 6 mois la dose cumulée moyenne est de 24,71 mg/m²/jr. Elle est presque divisée par 5 dès la 2^{ème} année. En parallèle nous observons une augmentation du pourcentage de patients recevant un traitement adjuvant. A nos connaissances il n'existe qu'une seule étude qui a calculé les doses cumulées de corticoïdes sur 17 ans d'évolution du SNI chez 64 enfants [25]. Les taux retrouvés sont supérieurs aux nôtres alors que les protocoles thérapeutiques sont communs : la dose cumulée lors de la 1^{ère} année est de 10 g/m² soit 27,38 mg/m²/jr contre 15,78 mg/m²/jr dans notre étude. Cette différence de doses pourrait être expliquée par le fait que dans l'étude de Leroy et al [25] les patients sont plus jeunes et donc ont une maladie plus sévère (âge médian de 2,7 ans).

Les effets secondaires de la corticothérapie chez l'enfant sont bien connus [19]. L'os est particulièrement atteint. Il souffre d'une ostéomalacie et d'une altération de la formation osseuse (ostéopathie adynamique) [20]. L'ostéoporose cortisonique survient dans les 6 mois de traitement pour une dose supérieure ou égale à 7 mg/jr d'équivalent de prednisone, chez l'adulte. Les mesures préventives sont importantes : stimulation de l'activité physique, régime

riche en calcium et vitamine D et ensoleillement suffisant. Des études montrent un réel bénéfice osseux des suppléments vitamino-calciques notamment chez l'enfant atteint de SNI [20,21,22].

La Société Française de Néphrologie Pédiatrique recommande de réaliser annuellement une ostéodensitométrie [4]. Il est licite d'opposer à cette recommandation d'une part, que l'ostéodensitométrie n'est pas un examen fiable chez l'enfant, d'autre part, que son résultat ne change pas forcément la prise en charge thérapeutique. Dans notre étude un seul patient a eu une ostéodensitométrie qui a révélé une ostéopénie. Ce patient était une jeune fille qui a commencé sa maladie vers l'âge de 9 ans et a développé une forme corticodépendante. L'ostéodensitométrie a été réalisée dans les 4 premières années de la maladie. Aux dernières nouvelles (5 ans de la maladie), la jeune patiente n'était pas en rémission. Dans l'étude en Gironde [3] 7% des enfants ayant eu une ostéodensitométrie avaient une ostéoporose. Gulati et al [23] montrent dans une étude prospective sur 100 enfants atteints de SNI que 22% ont une ostéoporose. Leurs patients sont traités par corticoïdes avec des protocoles semblables aux nôtres. Ils différencient les patients selon la gravité de leur maladie et montrent que l'ostéoporose est significativement plus fréquente chez ceux ayant de nombreuses rechutes (28,5% vs 6,6%). Parmi les rechuteurs fréquents, 8,5% ont des signes cliniques d'hypocalcémie. Toujours d'après cette même étude, les facteurs prédictifs d'une diminution de la densité minérale osseuse sont un âge de début tardif du SNI, une consommation pauvre en calcium et une dose cumulée de corticoïdes élevée.

Dans notre étude aucun enfant n'a eu de signes cliniques d'hypocalcémie ou de fractures au cours du suivi.

A l'âge adulte, il est rapporté que les patients ayant eu un SNI dans l'enfance ont dans 19,7% des cas des fractures osseuses [17] et dans 44,2% des cas une ostéoporose et une obésité [18]. Une étude parue en 2005 [24] a évalué la densité minérale osseuse chez 34 patients (24 hommes) âgés en moyenne de 35 ans et qui avaient eu un SNI vers l'âge de 4 ans 11 mois. Ces patients avaient eu un SNI sévère (plus de 8 rechutes dans la maladie) et avaient été traités par prednisone selon les protocoles habituels (ISKDC). Les auteurs rapportent une diminution significative de la densité minérale osseuse en périphérie (bras) et une augmentation de l'IMC.

La corticothérapie quotidienne est responsable d'un arrêt de la croissance pour des posologies supérieures à 0,3 mg/kg/jr [21]. Bien que la maturation osseuse soit aussi bloquée, le patient

ne récupère pas toujours son potentiel de croissance à l'arrêt des corticoïdes. Dans notre étude, il n'y a pas de différence significative entre les données anthropométriques du diagnostic et des dernières nouvelles. Nos patients ont des ralentissements de croissance au cours de la maladie qui s'améliorent après modification thérapeutique. Pour confirmer ces résultats il faudrait étudier leur taille adulte. Cette donnée manquait chez nos 10 patients majeurs. Une étude française de 2008 [25] analyse l'évolution des données anthropométriques chez 64 garçons atteints d'un SNI traités par corticoïdes puis ciclosporine (âge médian au diagnostic de 2,7 ans, durée médiane de traitement 10 ans). Neuf ans après le diagnostic, la taille médiane a diminué de 0,2 DS à - 0,7 DS. A 10 ans, 26,6% des patients ont eu un infléchissement significatif de la croissance avec une taille inférieure à - 2DS malgré une consommation 1 jour sur 2 et peu élevée de corticoïdes. Leonard MB et al [1] ont comparé les données anthropométriques chez 60 enfants atteints de SNI contre 195 témoins. Les 60 patients avaient un âge moyen au diagnostic de 4,2 ans et un nombre moyen de rechutes de 8,8. Ils ont retrouvé une différence significative sur l'IMC (38% d'obèses chez les patients contre 16% chez les témoins).

Rechercher la dose minimale efficace voire introduire un traitement adjuvant et privilégier les prises 1 jour sur 2 permettent de limiter ces effets secondaires [19].

Dans notre étude, 64% des patients ont un traitement adjuvant. Nous n'avons pas pu comparer l'efficacité des traitements car les prescriptions manquaient d'objectivité et les populations étaient peu comparables.

Dans notre étude le lévamisol est majoritairement utilisé. Comme dans la littérature, notre indication principale est de diminuer les rechutes [26]. Il est utilisé dans 90% des cas en 1^{ère} intention chez des enfants d'âge moyen de 4 ans 5 mois. Sur les 19 patients qui ont reçu le lévamisol en 1^{ère} intention, 6 n'ont pas eu de 2^{ème} traitement et 1 le reçoit toujours. Parmi ces 6 patients, 1 seul avait un seuil de corticodépendance élevé ($> 15 \text{ mg/m}^2/2\text{jr}$) avant mise en place du lévamisol. Ce seuil a été divisé par 4 sous lévamisol. Nous pouvons dire que le lévamisol a été efficace chez des patients dont la maladie était peu sévère e. i des seuils moyens de corticodépendance et des nombres moyens de rechutes bas. Le lévamisol a été moins efficace dans les formes sévères.

Il est établi que la ciclosporine est efficace dans le traitement du SNI comme c'est le cas dans notre étude. Elle permet d'une part de diminuer le seuil de corticodépendance au-dessous des 15 mg/m²/2jr ($p < 0,001$) et d'autre part de diminuer le nombre de rechutes de 3,8 à 1,33 rechutes/patient/an ($p < 0,001$). Dans notre étude les caractéristiques de prescription à savoir âge à l'instauration (âge moyen de 4 ans), délai par rapport au diagnostic (délai moyen de 1 an 9 mois) et durée de traitement (durée moyenne de 50 mois) sont semblables aux données publiées [4,15,27]. La ciclosporine permet une mise en rémission chez les corticosensibles dans 57,14 à 89,2% des cas [5,27,28]. Cette donnée n'a pas pu être analysée dans notre travail. Les inconvénients de ce traitement sont l'apparition de la ciclodépendance et le risque de néphrotoxicité. Nous avons retrouvé dans 28% des cas des signes de néphrotoxicité à la biopsie rénale. Cette proportion est estimée entre 4,4 et 42% [27,29]. L'étendue de cette estimation peut être expliquée par le fait que certains auteurs différencient les grades de sévérité de l'atteinte rénale.

Quatorze patients sont traités par du MMF dans notre étude. Dans 38% des cas le MMF est prescrit en 2^{ème} intention et majoritairement pour remplacer un 1^{er} traitement iatrogène. En raison de cette indication, la diminution du seuil de corticodépendance et du nombre de rechutes n'est pas statistiquement suffisante pour être significative. Cela n'exclue pas que dans notre étude le MMF soit efficace dans 77% des cas. La population qui reçoit le MMF est différente de celle qui reçoit le lévamisol ou la ciclosporine : le SNI des patients sous MMF est faussement moins sévère car le seuil de corticodépendance et le nombre de rechutes sont diminués sous l'effet des traitements antérieurs. Cailliez et al [30] montrent que le nombre de rechutes augmente dans la 1^{ère} année sous MMF (et donc la consommation de corticoïde) pour ensuite diminuer. Ce traitement permet aussi une épargne cortisonique avec amélioration de l'IMC. Les études comparant ciclosporine et MMF montrent que ce dernier est moins efficace. Les indications de prescription du MMF doivent être codifiées. Il apparaît comme étant le traitement de choix en cas de corticodépendance avec effet indésirable de la corticothérapie et en relais de la ciclosporine [31]. Ulinski et al [32] ont remplacé la ciclosporine par du MMF chez 9 patients CDep avec fonction rénale dégradée : ils ont observé l'apparition de rémission complète (donc le sevrage en ciclosporine et en corticoïdes) et l'amélioration de la fonction rénale sans effets indésirables cliniques et/ou biologiques du MMF. L'objectif des récentes études sur le MMF est de déterminer l'AUC optimale pour la prise en charge du SNI.

CONCLUSION

Nous avons étudié la survenue du SNI en Indre et Loire de 1985 à 2014. Le recueil exhaustif nous a permis d'évaluer l'incidence de cette maladie sur une période de 30 ans. L'incidence moyenne sur cette période est de 2,7 / 100 000 enfants de moins de 14 ans soit comparable à celle d'autres pays occidentaux. Elle est restée stable sur les 3 décennies.

Notre population d'étude a les caractéristiques habituellement retrouvées dans la littérature à savoir : un âge moyen au diagnostic de 5 ans, un sex ratio de 1,4 et 96% de forme corticosensible. La durée moyenne de suivi est de 5 ans 9 mois. Le pronostic de la maladie est globalement bon avec peu de complications secondaires à la maladie. Par contre les patients s'exposent aux complications liées au traitement. Dans notre étude l'analyse des données anthropométriques n'a pas montré de ralentissement statural ou d'obésité. Soixante-quinze pour cent des corticosensibles ont évolué vers la corticodépendance. Notre population de corticodépendants est caractérisée par un jeune âge au diagnostic seulement chez les garçons, un délai de mise en rémission de la 1^{ère} poussée au-delà du 21^{ème} jour de corticothérapie et un recours plus fréquent aux bolus de méthylprednisolone pour obtenir la rémission. Il semblerait que le statut thérapeutique à 6 mois du diagnostic puisse être un facteur prédictif de l'évolution de la maladie. Dans notre population 64% des patients ayant des corticoïdes à 6 mois vont avoir besoin d'un traitement adjuvant au cours de leur suivi et 72% des patients sans traitement à 6 mois ne développeront pas de corticodépendance.

Nous avons aussi étudié l'utilisation du lévamisol, de la ciclosporine et du MMF. Le lévamisol reste largement utilisé et il paraît efficace dans les formes peu sévères de SNI. La ciclosporine permet de diminuer significativement le seuil de corticodépendance et le nombre de rechutes mais est responsable d'effets secondaires gênant l'observance et de néphrotoxicité dans 28% des cas. Le MMF est utilisé pour prendre le relais de traitement antérieur iatrogène et semble efficace dans cette indication.

De nouvelles études sont nécessaires pour confirmer le statut thérapeutique à 6 mois comme facteur prédictif de l'évolution de la maladie et pour codifier les modalités de prescription du MMF.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

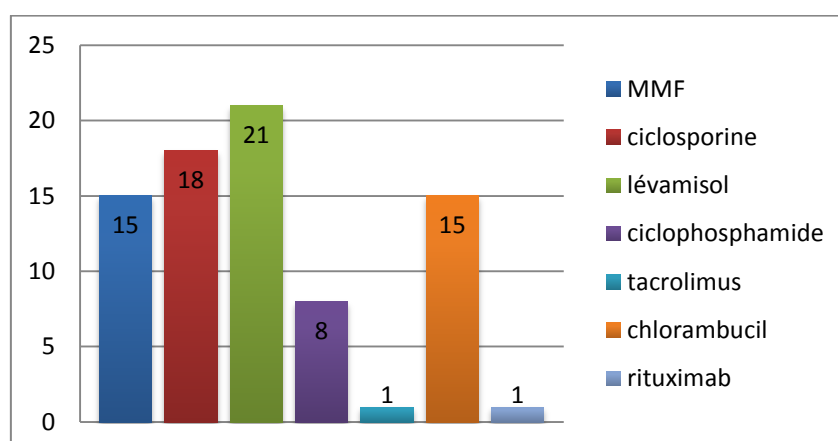
1. Deschênes G, Martinat L. Mécanismes moléculaires du syndrome néphrotique idiopathique. Arch Pediatr 2000 ; 7 :1318-29.
2. Deschênes G, Leclerc A. Epidémiologie du syndrome néphrotique de l'enfant. Arch Pediatr 2010 ; 17 : 622-3.
3. Ernould S, Gordon A, Nelson JR, Rigothier C, Llanas B, Harambat J. Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant: incidence, présentation clinique et devenir dans le département de la Gironde, France. Arch Pediatr 2011 ; 18:522-8.
4. Bérard E, Broyer M, Dehennault M, Dumas R, Eckart P, Fischbach M, Loirat C, Martinat L. Therapeutic protocol proposed by the Société de Néphrologie Pédiatrique. Nephrol Ther 2005 ; 1 :150-6.
5. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. Lancet 2003 ; 362:629-639.
6. El Bakkali L, Pereira RR, Dirk J, Kuik, Ket JCF, Van Wijk JAE. Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. Pediatr Nephrol 2011 ; 26:1241-1246.
7. Feehally J, Kendell NP, Swift PGF, Walls J. High incidence of minimal change nephrotic syndrome in Asians. Arch DisChild 1985 ; 60:1018-1020.
8. Spencer JD, Hastings MC, Wyatt RJ, Ault BH. Has the incidence of childhood steroid sensitive nephrotic syndrome changed ? Clin Nephrol 2012 ; 78:112-5
9. Elzouki AY, Amin F, Jaiswal OP. Primary nephrotic syndrome in Arab children. Arch DisChild 1984 ; 59:253-255.
10. Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, Weiss LS. Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome? Pediatrics 2000 ; 105:492-95.
11. Lahdenkari AT, Suvanto M, Kajantie E, Koskimies O, Kestilä M, Jalanko H. Clinical features and outcome of childhood minimal change nephrotic syndrome: is genetic involved? Pediatr Nephrol 2005 ; 20:1073-1080.
12. Dossier C, Leclerc A, Rousseau A, Michel Y, Gautheret-Dejean A, Englender M, Madhi F, Charbit M, Ulsinki T, Simon T, Jacqz-Aigrain E, Deschênes G. Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2014 ; 29:2325-2331.
13. Deschênes G, Girardin E, Niaudet P. Néphrologie pédiatrique. Progrès en pédiatrie 2011 ; Chapitres 41-44.
14. Yap HK, Han EJ, Heng CK, Gong WK. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2001 ; 16:1049-52.
15. Letavernier B, Letavernier E, Leroy S, Baudet-Bonneville V, Bensman A, Ulinski T. Prediction of high-degree steroid dependency in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2008 ; 23:2221-2226.
16. Kabuki N, Okugawa T, Hayakawa H, Tomizawa S, Kasahara T, Uchiyama M. Influence of age at onset on the outcome of steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1998 ; 12:467-70.

17. Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M, Wawer Z, Bienias B, Zajgzkowska M, Kilis-Pstrusinska K, Jakubowska A, Szczepaniak M, Pawlak-Bratkowska M, Tkaczyk M. Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clin Nephrol* 2014 ; 81:166-73.
18. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, Lesavre P, Chauveau D, Knebelmann B, Broyer M, Grünfeld JP, Niaudet P. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis.* 2003 ; 41:550-7.
19. Bader-Meunier B. Comment prescrire les corticoïdes systémiques ? Corticothérapie chez l'enfant. *Progrès en pédiatrie.* 2010 ; Chapitre 5:31-34.
20. Bachetta J, Harambat J, Cochat P. Corticothérapie prolongée chez l'enfant : quelle place pour un traitement adjuvant dans le syndrome néphrotique ? *Arch Pediatr* 2008 ; 15 :1685-92.
21. Koné-Paul I. Corticothérapie prolongée chez l'enfant : comment réduire les effets secondaires ? *Arch Pédiatr* 2001 ; 8 Suppl 2 :233-5.
22. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, Singh U, Srivastava A. Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20: 1598–1603
23. Gulati S1, Godbole M, Singh U, Gulati K, Srivastava A. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *Am J Kidney Dis.* 2003 ; 41(6):1163-9.
24. Hegarty J, Zulf Mughal M, Adams J, Webb NJA. Reduced bone mineral density in adults treated with high-dose corticosteroids for childhood nephrotic syndrome. *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 2304-2309.
25. Leroy V, Baudouin V, Alberti C, Guest G, Niaudet P, Loirat C, Deschênes G, Czernichow P, Simon D/ Growth in boys with idiopathic nephrotic syndrome on long-term cyclosporin and steroid treatment. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24:2393-2400.
26. Shyam B Bansal. Minimal change disease. *Clinical queries: nephrology* 3 2014 ; 114-123.
27. Hino S, Takemura T, Okada M, Murakami K, Yagi K, Fukushima K, Yoshioka K. Follow-up study of children with nephrotic syndrome treated with a long-term moderate dose of cyclosporine. *Am J Kidney Dis.* 1998 ; 31:932-9.
28. Kim J, Patniak N, Chorny N, Frank R, Infante L, Sethna C. Second-line immunosuppressive treatment of childhood nephrotic syndrome: a single-center experience. *Nephron Extra* 2014 ; 4:8-17.
29. Hino S, Takemura T, Okada M, Murakami K, Yagi K, Fukushima K, Yoshioka K. Follow-up study of children with nephrotic syndrome treated with a long-term moderate dose of cyclosporine. *Am J Kidney Dis.* 1998 ; 31:932-9.
30. Caillez M, Bruno D, Daniel L, Afaneti M, Bérard E, Sarles J, Tsimaratos M. Le mycophénolate-mofétil améliore la fonction rénale et l'imprégnation cortisonique au cours du syndrome néphrotique corticodépendant de l'enfant. Une étude de cohorte. *Néphrologie & thérapeutique* 2008 ; 4,15-20.
31. Ranchin B. Syndrome néphrotique idiopathique, quelle place pour le mycophénolate-mofétil ? *Arch Pediatr* 2012 ; 19 :192-193.
32. Ulinski T, Dubourg L, Saïd MH, Parchoux B, Ranchin B, Cochat P. Switch from cyclosporine A to mycophénolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20:482-485

ANNEXES

Année du recensement	1990	1999	2009
Population totale, n	529416	553747	593683
Population d'enfants de 0 à 14 ans, n	96897	93827	104455
Enfants de 0 - 4 ans, n	27886	26254	33808
Enfants de 5 - 9 ans, n	34611	32507	35229
Enfants de 10 - 14 ans, n	34400	35066	35418

Annexe 1 : Recensement de la population de 1990, 1999 et 2009 en Indre et Loire (source : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques).



Annexe 2 : Effectif des patients par traitement adjuvant au cours du suivi

	1985 - 2005	2006 - 2014
Effectifs	54	27
ATCD Familial	3 (5,5%)	2 (7%)
ATCD Personnel	11 (21%)	4 (15%)
ATCD Personnel et Familial	3 (5,5%)] 14 (26,5%)	1 (4%)] 5 (19%)
Absence d'ATCD	33 (61%)	20 (74%)
NR	4 (7%)	0

Annexe 3 : Antécédents d'atopie personnelle et/ou familiale dans notre population d'étude de 1985 à 2005 et de 2006 à 2014 (ATCD: antécédent, NR: non renseigné).

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la faculté de Médecine de TOURS.**

Faculté de Médecine de TOURS

Jill SERRE

56 pages – 9 tableaux – 7 figures – 3 annexes

Résumé :

Objectifs

Calculer l'incidence du syndrome néphrotique (SN) idiopathique de l'enfant et analyser les aspects épidémiologiques de la néphrose corticosensible.

Méthodes

Etude épidémiologique descriptive rétrospective de 1985 à 2014. Tous les patients âgés de moins de 15 ans au diagnostic et résidents d'Indre et Loire ont été inclus. Les SN congénitaux ou secondaires ont été exclus. L'effectif de la population pour le calcul de l'incidence a été estimé à partir des recensements faits par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Les données ont été recueillies au diagnostic puis à 1, 2, 5 et 10 ans du suivi.

Résultats

Ont été inclus 81 patients, 3 étaient corticorésistants (4%) et 76 corticosensibles (96%). L'incidence moyenne sur la période étudiée était de 2,7 cas pour 100 000 enfants. L'âge moyen au diagnostic était de 4,6 ans, le sex ratio était de 1,4. Les patients corticodépendants (CDep) étaient caractérisés par un âge plus jeune de 2 ans en moyenne au diagnostic chez les garçons ($p=0,031$), par un délai moyen de mise en rémission à la première poussée de 21 jours (vs 8,6 jours $p=0,042$) et par le besoin de bolus de corticoïdes dans 18,5% des cas. Quatre-vingt-sept pour cent des CDep l'étaient dès 6 mois d'évolution de la maladie. La ciclosporine a permis de diminuer le seuil de corticodépendance ($p<0,001$) et le nombre annuel de rechutes ($p=0,002$) contrairement au mycophénolate-mofétil.

Conclusion

L'incidence du SN était stable sur les 30 dernières années en Indre et Loire. Trois critères étaient associés à la corticodépendance : délai de rémission de la première poussée plus long, recours au bolus de corticoïde et prise de corticoïdes à 6 mois d'évolution.

Mots clés :

- syndrome néphrotique idiopathique
- pédiatrie
- épidémiologie
- incidence
- mycophénolate-mofétil
- ciclosporine.

Jury :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Georges DESCHENES

Membres du Jury : Madame le Docteur Sylvie CLOAREC

Monsieur le Professeur Jean Michel HALIMI

Monsieur le Professeur François LABARTHE

Madame le Docteur Elodie MERIEAU

Monsieur le Docteur Louis PRAT

Date de la soutenance : Mardi 13 octobre 2015