

**Université de Nantes
Faculté de Médecine**

ANNÉE 2006

N°138

**Thèse
POUR LE
Diplôme d'Etat de docteur en médecine
QUALIFICATION EN PÉDIATRIE**

PAR

EMMA Allain-Launay
NÉE LE 15 NOVEMBRE 1977 À VERSAILLES

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 OCTOBRE 2006.

**SYNDROME NÉPHROTIQUE ET LYMPHOPROLIFÉRATION
EBV INDUITE.
EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT PAR ANTI-CD20.
A PROPOS D'UN CAS.**

Présidente du jury :

Madame le Professeur M. HOURMANT

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur C. GUYOT

Membres du jury :

Monsieur le Professeur G. BLANCHO

Monsieur le Professeur G. DESCHENES

Monsieur le Docteur G. PICHEROT

Monsieur le Professeur J.C. ROZE

TABLES DES MATIERES

Introduction.....	3
I/ RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES	4
1.1/ Epstein Barr Virus.....	4
1.1.1/ Virologie :	4
1.1.2/ Réponse immunitaire [7] :	6
1.1.3/ Détection du virus :	7
1.1.4/ Expression clinique de l'EBV [6,7,11]	8
1.2/ La néphrose idiopathique	9
1.2.1/ Définition du syndrome néphrotique et anatomopathologie :.....	9
1.2.2/ le diaphragme de filtration : structure du podocyte [15] :	11
1.2.3/ La néphrose d'origine immunologique :	13
II Cas clinique.....	16
iii Discussion :	22
3.1 Cas de Constance : les hypothèses :	23
3.1.1/ Atteinte rénale de l'EBV :	24
3.1.2/ Désordre lymphoprolifératif et syndrome néphrotique :.....	26
3.1.3/ Pic monoclonal et syndrome néphrotique:	30
3.1.4/ Néphrose et désordre immunitaire de Constance : une seule maladie ?.....	33
CONCLUSION	38
ANNEXES	40
Annexe 1 : Abréviations.....	40
Annexe 2 : populations lymphocytaires T :	41
Annexe 3 : Notion de tolérance [63, 79] :	42
Bibliographie :	43

Introduction

Les mécanismes physiopathologiques de la néphrose de l'enfant font actuellement l'objet de nombreux travaux de recherche. Malgré une meilleure connaissance de la structure du diaphragme de filtration glomérulaire, les désordres immunologiques à l'origine de la néphrose dite idiopathique sont encore mal connus. Il s'agit d'une maladie du lymphocyte T entraînant une perte de fusion des pieds des podocytes qui s'exprime cliniquement par un syndrome néphrotique.

Nous rapportons l'observation d'un enfant atteint d'une néphrose, dont la première poussée s'est révélée au décours d'une primo-infection à Epstein-Barr Virus compliquée d'un syndrome lymphoprolifératif. Devant l'absence de rémission après une corticothérapie, un traitement par anticorps monoclonaux anti-CD20 a fait la preuve de son efficacité sur la lymphoprolifération et le syndrome néphrotique.

Cette observation est l'occasion de faire une brève mise au point sur le virus d'Epstein Barr (EBV) et sur les théories récentes de la physiopathologie de la néphrose idiopathique.

Ensuite seront discutées les différentes hypothèses concernant la maladie de cet enfant : l'atteinte rénale de l'EBV, l'association d'un syndrome néphrotique à un désordre lymphoprolifératif, l'implication des cellules B traduite par l'efficacité des anti-CD20 et enfin le désordre immunitaire pouvant expliquer à la fois le tableau initial et l'évolution ultérieure de notre patiente.

I/ RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES

1.1/ EPSTEIN BARR VIRUS

Le virus Epstein-Barr (EBV), virus de la famille des Herpesviridae a été découvert par A. Epstein en 1964 dans des lignées de cellules de lymphome de Burkitt africain [1]. Dans les décennies suivantes, il a été montré que l'EBV était l'agent responsable de la mononucléose infectieuse, mais qu'il était également associé à des proliférations épithéliales comme le carcinome indifférencié du nasopharynx, à des lymphomes non hodgkiniens [2], des lymphomes T [3], à la maladie de Hodgkin [4] ou à la leucoplasie chevelue de la langue chez des patients immunodéprimés [5].

1.1.1/ Virologie :

L'EBV infecte plus de 95% de la population humaine adulte, le plus souvent de façon inapparente. Le virus pénètre dans l'organisme par voie salivaire, se réplique dans l'oropharynx et infecte principalement les cellules B [6,7].

Le génome viral est une molécule d'ADN double brin, linéaire, contenu dans une capside protéique, elle-même entourée d'une enveloppe glycoprotéique. L'infection des cellules B se fait par interaction entre les glycoprotéines gp220 et gp350 et le récepteur CD21 (récepteur du complément) présent à la surface des lymphocytes B. D'autres interactions entre les glycoprotéines du virus et la cellule B sont nécessaires pour sa pénétration intracellulaire, impliquant notamment les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité CMH II.

L'activation cellulaire aboutit à l'expression de virions en grande quantité (phase lytique), à une prolifération B et une réponse immune. Le génome viral se circularise ensuite sous forme d'épisome, entre en phase de latence, et reste ainsi à vie dans quelques lymphocytes B (1 à 50 cellules par million) du sujet immunisé.

Phase lytique du virus [7]:

Elle est caractérisée par l'expression séquentielle d'une centaine de protéines virales.

On distingue une phase très précoce, pendant laquelle l'expression des gènes « immédiats précoces » aboutit à la formation de protéines activatrices de l'ensemble des gènes précoces (EA : Early Antigen). Ces derniers sont exprimés pendant la seconde phase dite précoce. Pendant cette phase, le génome de l'EBV est transcrit ce qui lui permet d'effectuer sa réplication virale. Tous les gènes codant pour les principales fonctions nécessaires à la réplication virale sont contenus dans le génome EBV. Enfin, pendant la phase tardive, les gènes dits tardifs sont exprimés pour produire les protéines de structure de la particule virale (VCA : Viral Capside Antigens). Il résulte de cette activation la production de virions et la présence du virus dans les sécrétions salivaires. Outre la primo-infection à EBV, la leucoplasie chevelue de la langue est également l'expression clinique de cette phase lytique [5,8].

Entrée en phase latente du virus :[8,9]

Après s'être circularisé sous forme épisomale, le génome persiste au fil des divisions cellulaires et se réplique de façon synchrone avec l'ADN cellulaire. Au cours de cette phase de latence, le nombre de gènes exprimés est très restreint aboutissant à la synthèse d'une dizaine de protéines seulement. En limitant ainsi l'expression de son génome, l'EBV limite la reconnaissance des cellules B infectées par les cellules T cytotoxiques.

Ces gènes de la phase latente codent pour six protéines nucléaires appelées EBNA (EBV Nuclear Antigen), deux protéines membranaires appelées LMP (Latent Membran Protein) et deux types d'ARN messagers non traduits : EBER (EBV encoded RNA) et l'ARN du gène BARF0. Ces protéines et ARNm ont chacun des rôles parmi lesquels le maintien du virus sous forme épisomale (EBNA 1), la régulation des protéines de membrane (EBNA 2 et EBNA-LP), la transformation des cellules B (LMP1), la résistance des protéines à l'apoptose (EBER) et autres non détaillés ici.

L'expression d'un seul, de plusieurs ou de tous ces gènes est variable et définit plusieurs programmes de latence, qui caractérisent les pathologies liées à l'EBV.

1.1.2/ Réponse immunitaire [7] :

La réponse immune à l'EBV est à la fois humorale et cellulaire. Bien que la production d'anticorps contre les antigènes viraux permette le diagnostic de l'infection, la réponse cellulaire prédomine dans le contrôle du virus.

Réponse humorale :

Après infection par le virus, les lymphocytes B sont activés, prolifèrent et se différencient en plasmocytes pour fabriquer les anticorps dirigés contre les antigènes de l'EBV (antigènes de latence EBNA et antigènes du cycle lytique EA et VCA). Cette synthèse d'anticorps spécifiques du virus limite la production de virions.

Réponse cellulaire :

Les lymphocytes CD8+ et CD4+ reconnaissent le virus présenté par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité présent à la surface des lymphocytes B infectés.

- A la phase aiguë, 40% des CD8+ circulants sont dirigés contre les antigènes précoces de la phase lytique présentés par le CMH I, alors que seulement 2% ont pour cible les antigènes de latence [9]. Cette activation se traduit par la présence dans le sang de lymphocytes activés hyperbasophiles (syndrome mononucléosique). La réponse T cytotoxique est prédominante avec un rapport CD4+/CD8+ en général diminué [10].
- Les fonctions principales des lymphocytes T CD4+ sont l'aide à la fabrication des anticorps spécifiques, la stimulation de la réponse CD8+ et une action effectrice directe par production d'interféron. Les épitopes reconnus par les CD4+ (présentés par les molécules de CMH II) sont également des antigènes de latence (EBNA3 et 1) et de la phase lytique (EA) [9].
- La réponse cytokinique est intense, faisant intervenir préférentiellement l'immunité Th1 (Annexe 2) avec une production d'interféron en grandes quantités.

1.1.3/ Détection du virus :

- MNI test ou réaction de Paul Bunell Davidson: Il permet de détecter les anticorps hétérophiles (IgM) qui agglutinent les hématies de mouton ou de cheval, présents dans 60 à 80 % des mononucléoses infectieuses.
- Sérologie: elle détecte les anticorps dirigés contre les antigènes VCA, EBNA et EA du virus. Elle permet chez l'adulte immunocompétent de différencier une infection nouvelle d'une immunisation ancienne :
 - Les *IgG anti-VCA* apparaissent dans toutes les primo-infections à EBV. Après une augmentation initiale, ils diminuent ensuite pour persister à vie. Les *IgM anti-VCA* apparaissent dans 100% des primo-infections aiguës pour se négativer en 4 à 8 semaines ; ils sont parfois présents lors des réactivations virales.
 - Les *IgG anti-EBNA* apparaissent 1 à 3 mois après la phase aiguë de la maladie. Ils persistent à vie chez le sujet immunocompétent.
 - Les *anticorps anti-EA* apparaissent et disparaissent précocement seulement dans 70% des cas.
- Biologie moléculaire :
 - La révélation du génome par hybridation moléculaire (Southern Blot) n'est pas assez sensible. Aujourd'hui, l'amplification génique par PCR (Polymerase Chain Reaction) l'a supplantée. On détecte donc le virus dans les cellules mononucléées sanguines (PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cell) et on quantifie le génome viral par extraction de l'ADN, technique appelée PCR en temps réel [11].

- Enfin, la technique de l'hybridation in situ par sonde EBER permet de localiser les cellules infectées en détectant les ARN EBER produits en grande quantité [7].

1.1.4/ Expression clinique de l'EBV [6,7,11]

La mononucléose infectieuse :

Alors que l'EBV est en général asymptomatique dans la petite enfance, il se manifeste de façon plus bruyante chez l'adolescent ou le jeune adulte par une mononucléose infectieuse. Les symptômes associent une pharyngite à des adénopathies périphériques et de la fièvre dans 50 % des cas. Une hépatosplénomégalie, un purpura du voile sont présents dans 10 % des cas. Des atteintes pluriviscérales, moins fréquentes, peuvent se manifester par une anémie hémolytique ou centrale, une thrombopénie, une hépatite, une myocardite, une rupture splénique, un rash cutané, des ulcérations génitales ou des atteintes neurologiques à type de méningite, d'encéphalite ou de Guillain Barré. Ces symptômes sont la traduction clinique de la réponse T contre les cellules B infectées par le virus. L'atteinte rénale a été rarement décrite (cf discussion).

Activation macrophagique:

Chez quelques individus ayant une susceptibilité accrue pour l'EBV (déficit immunitaire acquis ou congénital), l'EBV peut infecter les cellules T, principalement les CD8+. Il se produit alors un orage cytokinique avec activation des macrophages ($\text{TNF}\alpha$ et $\text{IFN}\gamma$, IL10 et 12) entraînant une symptomatologie clinique bruyante (fièvre, altération de l'état général,

hépatosplénomégalie, atteinte neurologique sévère) et des anomalies biologiques caractéristiques (pancytopénie, fibrinogène effondré, hypertriglycémie, hyperferritinémie majeure). Le diagnostic est fait par la présence de signes d'hémophagocytose sur un myélogramme ou sur biopsie de moelle ou d'organe.

Infection chronique active à EBV [11]:

Dans cette pathologie, le virus EBV atteint les cellules T et NK qui peuvent parfois exprimer le CD21. Cette atteinte se manifeste par une fatigue de plus de 6 mois après une primo-infection à EBV, une sérologie fortement positive en IgG anti-VCA, la défaillance d'un organe (micro ou macroscopique) et la présence du virus dans celui-ci. Cette maladie est sans doute liée à un déficit de l'immunité cellulaire .

1.2/ LA NÉPHROSE IDIOPATHIQUE

1.2.1/ Définition du syndrome néphrotique et anatomopathologie :

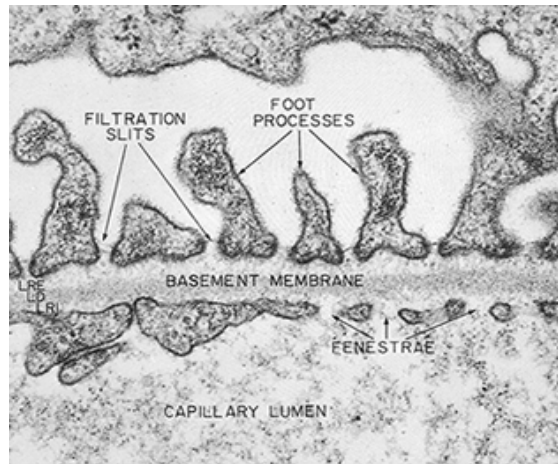
Le syndrome néphrotique idiopathique est défini par une protéinurie massive supérieure à 50 mg/kg/j et une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l. L'expression clinique de ces anomalies biologiques est un syndrome œdémateux avec œdèmes déclives et anasarque.

Cette pathologie est liée à une anomalie de la membrane basale glomérulaire qui perd son imperméabilité aux protéines de haut poids moléculaire comme l'albumine. Lorsqu'elle n'est pas altérée, celle ci, grâce aux pédicelles (pieds des podocytes), a une structure pouvant être assimilée à une fermeture éclair (*photo 3*), qui ne laisse passer que les molécules de faible poids moléculaire, inférieur à 68 000 Da [12]. Dans la néphrose, alors que l'examen anatomopathologique retrouve un glomérule le plus souvent normal en microscopie optique, l'examen en microscopie électronique montre des podocytes volumineux , avec un effacement diffus des pédicelles (*photo 1 et 2*). On parle alors de néphropathie à lésions glomérulaires minimales [13]. Chez 5

% des malades, une prolifération mésangiale diffuse peut être retrouvée, ainsi qu'une hyalinose segmentaire et focale dans 5 à 10 % des cas.

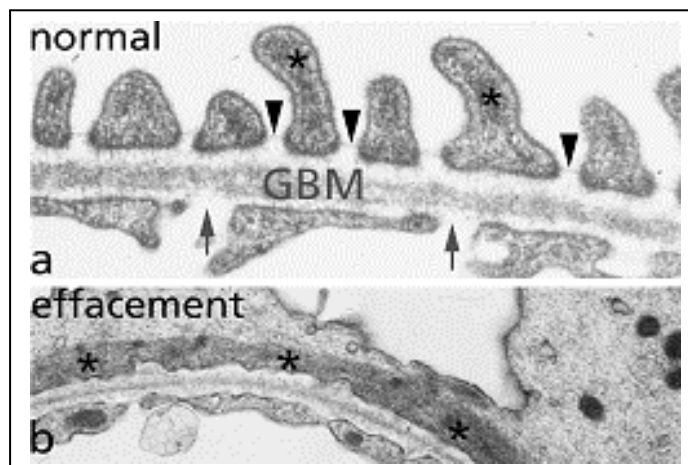
L'examen en immunofluorescence ne retrouve en règle générale aucun dépôt. Cependant, des dépôts minimes non spécifiques d'IgM, IgG, C1q et C3 sont parfois présents [14].

Photo 1: glomérule normal en microscopie électronique à transmission



Ref : Johnson & Kriz. Glomerular histology.
Site du National Institute Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK).

Photo 2 : aspect normal (a) de la membrane basale glomérulaire (GBM : glomerular basement membrane) et aspect d'effacement des pédicelles (b).



Ref : Johnson & Kriz. Glomerular histology.
Site du National Institute Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK).

La réponse à la corticothérapie permet de définir deux groupes de patients: corticosensibles ou corticorésistants. Dix à vingt pour cent des patients sont corticorésistants et éventuellement résistants à d'autres traitement

immunosuppresseurs. La moitié d'entre eux évolue vers l'insuffisance rénale terminale avec, sur la biopsie, l'apparition progressive de hyalinose segmentaire et focale aboutissant à une sclérose glomérulaire complète.

Le podocyte joue un rôle crucial dans le développement du syndrome néphrotique soit en tant que cible d'un facteur circulant de perméabilité membranaire, soit comme le siège d'altérations de composants structuraux .

Ainsi, on distingue deux groupes de syndromes néphrotiques [15] :

- le premier incluant les néphroses corticosensibles ou dépendantes, les néphroses corticorésistantes sensibles aux immunosuppresseurs et celles récidivant après transplantation rénale : ces maladies sont liées à un **dysfonctionnement du lymphocyte T** aboutissant à la présence d'un facteur circulant de perméabilité membranaire glomérulaire.
- le deuxième groupe dans lequel le syndrome néphrotique corticorésistant est dû à un **défait primitif d'un constituant du diaphragme de filtration**.

1.2.2/ le diaphragme de filtration : structure du podocyte [15] :

Photo 3 : Disposition en fermeture éclair.

Site du National Institute Diabetes and

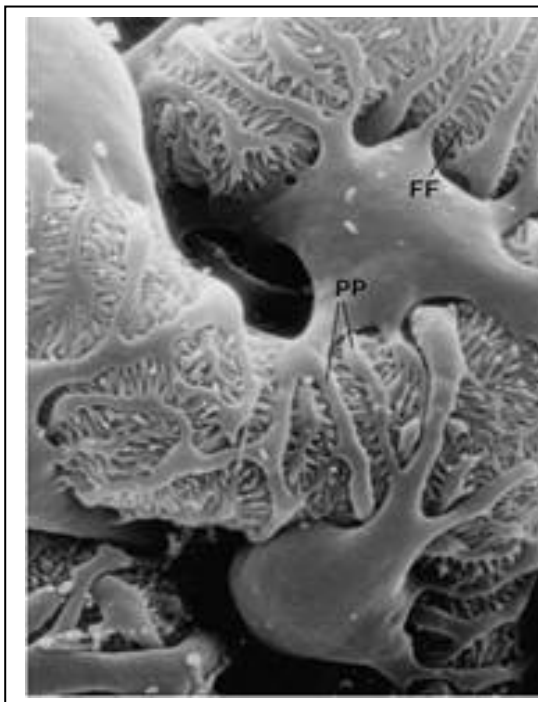
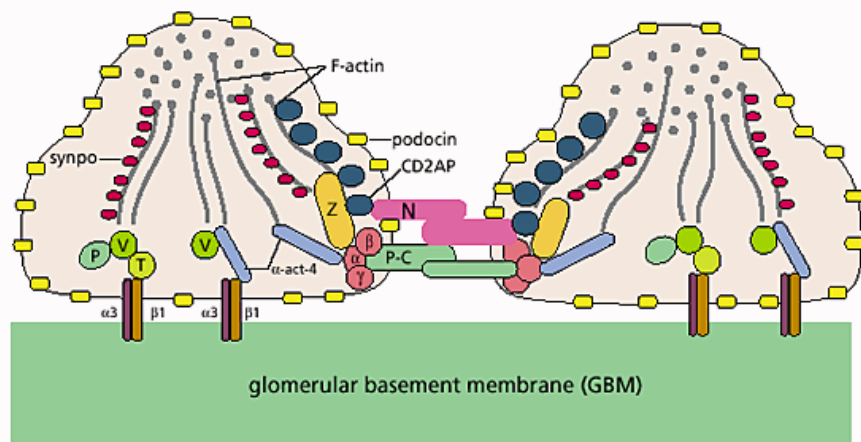


Schéma de la fente de filtration (Ref : Antinac C.

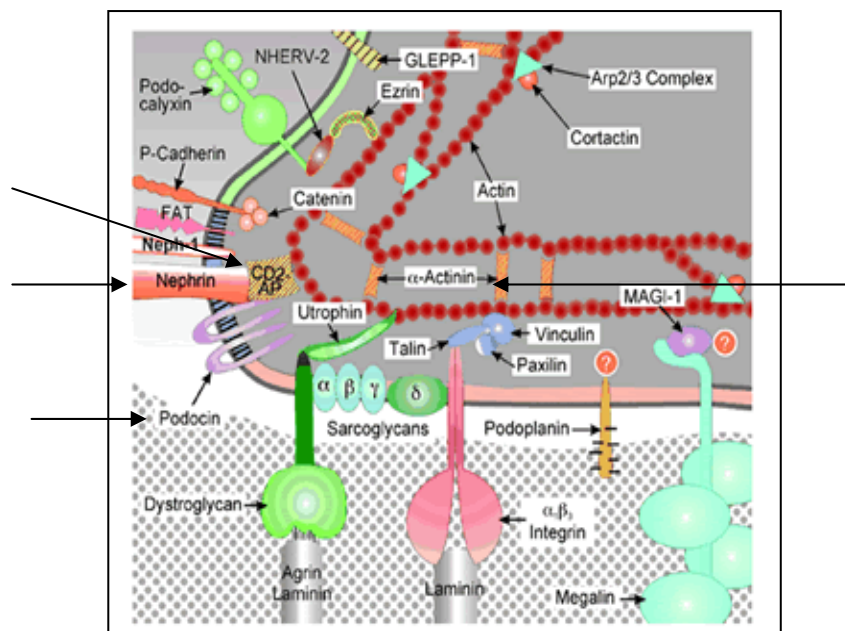


Le podocyte est une cellule épithéliale mature, émettant des prolongements larges eux mêmes ramifiés en prolongements digitiformes appelés pédicelles (PP).

Les pédicelles recouvrent le versant externe de la membrane basale glomérulaire, chaque podocyte s'accrochant sur plusieurs anses capillaires. Les espaces entre les pédicelles, ou fente de filtration, sont fermés en regard de la membrane basale glomérulaire par une mince membrane ou diaphragme de fente (FF).

Les études génétiques récentes de formes familiales humaines et de modèles animaux de syndrome néphrotique corticorésistant ont abouti à l'identification de nouvelles protéines podocytaires ayant un rôle crucial dans la barrière de filtration glomérulaire [16,17] :

- La néphrine : composant essentiel du diaphragme de fente reliant les pédicelles entre eux. La mutation de son gène NPHS 1 est responsable du syndrome néphrotique congénital finlandais (autosomique récessif).
- La podocine : la mutation de son gène NPHS2 est responsable du syndrome néphrotique corticorésistant.
- CD2AP (CD2 Associated Protein) : protéine favorisant le recrutement du récepteur CD2 sur les lymphocytes T. L'inactivation chez la souris provoque un déficit immunitaire et un syndrome néphrotique précoce. Une mutation a été retrouvée chez 2 patients présentant une hyalinose segmentaire et focale [18].
- α Actinine 4 : protéine du cytosquelette liant l'actine exprimée dans le podocyte. Des mutations du gène ACTN 4 pourraient avoir un rôle dans certaines formes autosomiques dominantes de hyalinose segmentaire et focale.
- Laminine $\beta 2$: Cette protéine est constitutive de la membrane basale glomérulaire. Des anomalies du gène LAMB2 ont été identifiées dans le syndrome de Pierson (associant une sclérose mésangiale et diffuse à des anomalies oculaires).



L'aide de la génétique dans la découverte de ces protéines a permis d'avancer dans la compréhension du fonctionnement du diaphragme de filtration. Les altérations structurales de ces protéines résultent en une anomalie de la fente de filtration, avec une répartition hétérogène des pédicelles sur la membrane basale, non visible en microscopie optique. Il a été montré récemment que ces protéines interagissent entre elles et avec le cytosquelette d'actine ; en plus du rôle structural, elles auraient également un rôle dans la signalisation intracellulaire [19].

Il existe aussi des syndromes néphrotiques secondaires à des mutations dans des gènes codant pour des facteurs de transcription (WT1 dans le syndrome de Deny-Drash et Frasier, Lmx1b dans le syndrome de Nail-Patella) qui pourraient réguler l'expression de la podocine et de la néphrine [15].

Ces progrès dans la connaissance de la structure du podocyte apportent aussi de nouveaux outils pour avancer dans la compréhension de la néphrose dite immunologique, maladie dans laquelle le podocyte est la cible d'un facteur de perméabilité membranaire.

1.2.3/ La néphrose d'origine immunologique :

Encore mal comprise, elle serait la somme de deux mécanismes : une anomalie du lymphocyte T et la synthèse d'un facteur circulant de perméabilité membranaire glomérulaire.

1/ Arguments en faveur d'une implication du système T [20,21] :

L'hypothèse de l'origine immunologique de certaines néphroses corticosensibles et de certaines formes corticorésistantes était évoquée dès 1974 par R.Shalhoub [20]. Il avait alors réuni plusieurs arguments convergeant vers l'étiologie très probable d'une maladie du lymphocyte T. Ces arguments sont toujours d'actualité :

- l'extinction de la maladie après une rougeole (qui inhibe la lymphoprolifération T),
- la sensibilité des patients aux infections à pneumocoque ou E.coli liée à une perte urinaire d'immunoglobulines mais qui pourrait aussi refléter une

immunosuppression T relative avec absence de coopération B-T pour la fabrication d'anticorps,

- l'association de la néphrose à un terrain atopique, suggérant une anomalie de l'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE, dont la fabrication dépend des lymphocytes Th2,
- la rémission de la maladie sous corticoïdes. En effet les cibles des corticoïdes sont tous les acteurs de la réponse immunitaire, mais plus particulièrement les cellules T (apoptose intrathymique, inhibition du facteur de transcription nucléaire des cytokines NF κ B, inhibition de la sécrétion de TNF α par les monocytes ou macrophages) ;
- l'efficacité des médicaments cytostatiques (cyclophosphamide) dont l'action est d'induire l'apoptose des thymocytes, et celle des anticalcineurines liée à la régulation du NF κ B (facteurs de transcription nucléaire des cytokines).
- enfin, l'association de la maladie à des proliférations lymphoïdes malignes du système T (Hodgkin, thymome).

Il est maintenant établi que la néphrose est une maladie du lymphocyte T. Cependant, la physiopathogénie du dysfonctionnement T n'est pas encore comprise et fait l'objet de nombreux travaux de recherche.

2/ Dysfonctionnement T [22]:

Le dysfonctionnement T reste flou ; les hypothèses actuelles sont basées sur des observations multiples, parfois contradictoires et souvent difficilement interprétables :

- Implication des cellules T immunorégulatrices CD4⁺ CD25⁺ (Annexe 3) : il existerait une augmentation des Treg naturelles pendant les poussées de néphrose [22], qui pourrait être réactionnelle à la présence de lymphocytes auto-réactifs. Cette voie de l'autoimmunité dans la physiopathogénie de la néphrose a été encore peu explorée.
- Profil d'activation cytokinique Th2 (Annexe 2) : la différenciation des lymphocytes CD4 se ferait préférentiellement vers le type Th2, avec une suppression de l'activité Th1 [22]. Cette déviation de la réponse immune expliquerait ainsi

l'association à la néphrose de manifestations atopiques par l'augmentation de production d'Il 13 favorisant la production d'IgE et la surexpression du récepteur Fc des IgE à la surface des lymphocytes B [12, 23]. Elle expliquerait également le déficit de l'immunité cellulaire Th1 se traduisant par une susceptibilité aux infections à pneumocoque et autres pathogènes [22]. Cependant les données sont contradictoires car certains auteurs pensent qu'une synthèse de cytokines Th1 ($TNF\alpha$, $IFN\gamma$, et Il 2) est prédominante [24, 25].

- Anomalies moléculaires du lymphocyte T:
 - Le facteur nucléaire de transcription comme NFkB est fortement activé dans les rechutes. Il favorise la transcription des gènes de nombreuses cytokines (Il 1, Il 2, Il 6, Il 8, Il 13, $TNF\alpha$, $TNF\beta$). Son activité est médiée par un autre facteur de transcription (IKBa), qui serait abaissé dans le syndrome néphrotique et inductible par les corticoïdes [26].
 - Un gène restreint au lymphocyte et au rein, le c-mip, est surexprimé dans le podocyte au moment des poussées de néphrose, en même temps que l'expression des protéines du diaphragme de filtration est diminuée. De façon concomitante, le gène c-mip oriente le lymphocyte T vers une différenciation Th2 et déprime la voie d'activation Th1 [27].

Toutes ces constatations n'apportent aucune conclusion sur l'anomalie lymphocytaire T ou le rôle des cytokines. L'hypothèse que les cytokines auraient une fonction dans la perméabilité glomérulaire n'a pas été démontrée.

3/ Existence d'un facteur de perméabilité membranaire :

Le dysfonctionnement lymphocytaire T serait à l'origine de la synthèse d'un facteur de perméabilité membranaire. Plusieurs arguments sont en faveur de l'existence de celui-ci :

- la récurrence du syndrome néphrotique sur le greffon rénal [28],
- l'induction d'une protéinurie chez le rat après injection de surnageant de lymphocytes T prélevés chez des patients ayant un syndrome néphrotique [29],
- l'apparition d'une protéinurie transitoire chez des nouveau-nés de mère ayant une néphrose cortico et ciclosporine résistante [30],
- les études chez le Rat buffalo/Mna (souche présentant un syndrome néphrotique à 2 mois de vie) ayant montré que la maladie récidivait chez ces rats sur un

greffon sain, alors qu'elle n'apparaissait pas en cas de transplantation d'un rein de cette souche chez un rat sain [31],

- les effets bénéfiques des échanges plasmatiques dans les récives de néphrose après transplantation [32],
- les effets bénéfiques de l'immunoadsorption sur colonne de protéine A [33] ou d'anti-Immoglobulines humaines [34].

Malgré toutes ces preuves indirectes de l'existence d'un facteur de perméabilité membranaire, la nature et l'action précise de celui-ci reste inconnue. Ce facteur est présent dans le surnageant d'hybridomes de lymphocytes T issus de patients porteurs de néphrose idiopathique [35]. Les travaux de Dantal et coll [33,34] éliminent l'hypothèse séduisante qu'une immunoglobuline pourrait être ce facteur (son poids moléculaire étant plus élevé que celui du facteur isolé après élution des colonnes de protéines A ou d'anti-Ig humaines). Actuellement il semble que l'hémopexine, une protéine porteuse de l'hème de 100kDa, possède des caractéristiques de ce facteur de perméabilité (diminution de la charge anionique du diaphragme de filtration et activité protéasique) [36]. Enfin, il a été mis en évidence des récepteurs pour l'Il 4, 10, 13, et pour le TNF alpha sur la membrane du podocyte ainsi qu'une action des cytokines sur les réarrangements du cytosquelette et sur l'expression de la néphrine [37], pouvant faire penser qu'une cytokine serait le facteur circulant.

Toutes ces recherches n'ont pas encore abouti à la compréhension de cette maladie immunologique complexe, faisant intervenir le lymphocyte T, le podocyte, les cytokines et un mystérieux facteur circulant.

II CAS CLINIQUE

Constance est née à terme eutrophe. Son seul antécédent est une bronchiolite à l'âge d'un mois. Elle a un frère et une sœur aînés sans antécédent. A l'âge de 2 ans, elle se présente aux urgences pour un syndrome œdémateux généralisé apparu au décours d'une otite traitée par céphalosporine de 3^{ème} génération. L'examen à l'arrivée (J1 : 18 octobre 2001) évoque en premier lieu un syndrome néphrotique devant les œdèmes des membres inférieurs et du visage accompagnés d'une protéinurie à trois croix sur la bandelette urinaire. Elle est apyrétique ; il n'existe aucun argument pour une thrombose profonde. Le bilan biologique (cf tableau p27) retrouve une protéinurie à 6,6 g/l, une protidémie à 56 g/l, et une hypoalbuminémie profonde à 10,6 g/l. La créatininémie est normale à 18 μ mol/l. La numération formule sanguine montre 11210 leucocytes/mm³, avec syndrome mononucléosique (nombreux lymphocytes T activés).

Le reste du bilan montre 48 heures plus tard un pic monoclonal à IgG κ sur l'électrophorèse des protides sériques avec une hypogammaglobulinémie globale (4,5 g/l). Des explorations complémentaires sont alors demandées :

- Sous populations lymphocytaires : Total des lymphocytes = 6090/ mm³, avec CD3+ 84%, CD8+ 40%, CD4+ 43%, CD19+ 9%, NK 7 %.
- Complément sérique normal : C3 : 1,75 g/l (N : 0,68-1,32), C4 : 0,35 g/l (N : 0,13-0,33), les LDH sont à 13 μ kat (N : 5-10).

- Echographie abdominale réalisée en urgence à J3: adénopathies mésentériques et rétropéritonéales supérieures à 3 cm, reins de taille normale, avec une bonne différenciation cortico-médullaire.
- Myélogramme (J5) : lymphocytose réactionnelle, sans lymphocytose monoclonale à l'immunophénotypage
- Biopsie ostéomédullaire (J5): hyperplasie lymphoïde globale sans spécificité. Il n'existe pas d'infiltrat CD19 ou CD20+. Pas de signe d'hémophagocytose.
- Liquide d'ascite prélevé par coelioscopie (J5): lymphocytose réactionnelle avec nombreux lymphocytes T hyperbasophiles (CD8+), sans lymphocytose B.
- Anatomopathologie des adénopathies biopsiées sous coelioscopie (J5): architecture ganglionnaire conservée, avec une hyperplasie lymphoïde globale, sans spécificité.
- La sérologie EBV est positive en IgM anti VCA/EA, avec une PCR EBV dans le sang positive à 5060 copies/10⁵ cellules PBMC. Les IgG sont négatives.

Traitement symptomatique : évolution :

Un traitement par diurétiques (Furosémide) est débuté. L'enfant se met en rémission spontanée à J13 (le 29 octobre), clinique et biologique (cf tableau), avec diminution de la charge virale et contrôle des LDH à 23 μ kat. Cependant, une hypoalbuminémie persiste.

Cinq semaines plus tard (le 5 décembre), la protéinurie réapparaît avec une hypoalbuminémie à 18,5 g/l. A l'échographie abdominale, les adénopathies rétropéritonéales sont identiques (diamètre maximal 26 mm). En revanche, il existe une hyperleucocytose à 14390/mm³, avec 8350 lymphocytes/mm³ et une expansion des lymphocytes CD19+ à 28% contrôlée à 22% une semaine plus tard (le 13 décembre). La charge virale EBV est inférieure à 50 copies/10⁵ PBMC et une immunisation par IgG apparaît (170 UI/ml). Le pic monoclonal est retrouvé sur l'électrophorèse des protides sériques, correspondant à une IgM λ .

Une biopsie rénale est alors réalisée : elle met en évidence un discret épaississement de quelques tiges mésangiales et une discrète hypertrophie podocytaire. Quelques floculus présentent un début de collapsus très segmentaire sans vraie lésion de hyalinose segmentaire. Un minime infiltrat lymphoïde focal est retrouvé. L'immunofluorescence n'est

pas possible en l'absence de parenchyme rénal sur le fragment congelé. Le marquage anti LMP est négatif, permettant d'éliminer la présence de l'EBV en intra-rénal.

Un simple traitement par diurétiques avec surveillance clinique et biologique est mis en route.

Indication d'une corticothérapie :

Le tableau reste stable (20 décembre, 31 décembre) avec une protéinurie importante, une hypoalbuminémie et une PCR EBV positive basse et toujours une expansion CD19 dans le sang. Au bout de 3 semaines (2 janvier 2002), les œdèmes réapparaissent, la protéinurie est massive, un pic monoclonal est à nouveau présent, constitué d'IgM λ . Un traitement par corticoïdes à 60mg/m²/j est débuté.

La corticothérapie n'améliore pas les symptômes : les œdèmes sont fluctuants et l'évolution se fait vers une aggravation biologique avec une hypoalbuminémie à 11,7g/l, une augmentation des lymphocytes CD19+ à 38% et une positivité de la charge virale EBV à 230 copies/10⁵ PBMC.

L'indication d'un traitement par anticorps monoclonaux anti CD20 est posée devant l'activation clonale lymphocytaire B.

Constance reçoit alors quatre injections de Mabthéra ® (Rituximab) à la dose de 375 mg/m² une fois par semaine. Les bilans successifs montrent une efficacité du traitement à la fois clinique (disparition du syndrome néphrotique) et paraclinique : disparition des adénopathies à l'échographie abdominale, lymphocytose B sanguine inférieure à 1% pour 16010 leucocytes/mm³, et une charge virale EBV par PCR indétectable (voir figure).

Evolution ultérieure :

Constance reconstitue un pool de lymphocytes B en 5 mois (9% de CD19 soit 590/mm³ pour 10990/mm³ leucocytes). A l'âge de 3 ans apparaît un eczéma.

Contre toute attente, elle présente une première rechute un an plus tard (février 2003) au décours d'une infection ORL, avec une PCR EBV négative. Les symptômes s'amendent avec la guérison de l'infection. Deux mois plus tard (avril 2003), une nouvelle rechute a lieu, avec une PCR EBV positive faible réalisée au moment de la mise en rémission. Dans la même année, elle présente deux autres rechutes, au moment de la baisse ou de l'arrêt des corticoïdes avec des PCR EBV négatives. Le traitement est donc maintenu à faibles doses pendant presque 18 mois (janvier 2005), exacerbant les poussées eczémateuses.

Constance présente une 5^{ème} rechute six mois après l'arrêt des corticoïdes (septembre 2005), avec une PCR EBV négative. Les corticoïdes sont repris et arrêtés rapidement.

Enfin, la dernière rechute a lieu en juin 2006, avec reprise de la corticothérapie. La PCR EBV n'a pas été contrôlée à cette occasion.

SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE CONSTANCE AU COURS DE LA PREMIÈRE POUSSÉE DE NÉPHROSE.

Date	18-oct-01	29-oct-01	5-nov-01	5-déc-01	13-déc-01	20-déc-01	31-déc-01
Poids (kg)	13,3	11,6	11	11,6	12,9	11,8	
Protéinurie (g/l)	6,6	0,29	0,06	+	+++	+++	0,75
Protidémie (g/l)	56	52	61	55	47	43	49
Albuminémie (g/l)	10,6	16,3	23,3	18,5		15,4	9,3
Gammaglobulines (g/l)	4,5	6,5	7,1	3,9		2,8	
Pic	IgGκ	Non		non	IgM λ		
LDH (N<10μkat)	13	23			10,5		
Taille des adénopathies (mm)	36 max			26	25		
PCR EBV (copies /10.5 PBMC)	5060	40			négative	positive <50	
Sérologie EBV	IgM +			IgM + faible, IgG 170 Ui/l			
Leucocytes (/mm3)	11210	16650		14390	15660	16850	15650
Lymphocytes (/mm3)	6090	10410		8350	9400	10950	6260
Lymphocytes activés	6%	1%			1%		1%
CD3 (%)	84%	83		66	73	72	67
CD4 (%)	40	22		39	45	43	39
CD8 (%)	43	59		25	27	26	27
NK (%)	11	17		10	10	7	28
CD19 (%)	9	8		28	22	24	26
Traitement	Furosémide				Furosémide		
		Rémission clinique		Prémices de rechute	Rechute clinique		

Date	2-janv-02	10-janv-02	21-janv-02	28-janv-02	4-févr-02	11-févr-02	18-févr-02	25-mars-02
Poids (kg)	12,9	11,9	11,9	11,9	11,9		12	12
Protéinurie (g/l)	4,1	0,43	+++		0,12	nég	nég	
Protidémie (g/l)	41	47	51	41	56	62	62	72
Albuminémie (g/l)	11,2	17,1		11,7	19	32,6	36	48
Gammaglobulines (g/l)	2	2,7		2	2,7	2,5	3,1	2,9
Pic	IgMλ	IgMλ	IgMλ					
LDH (N<10μkat)				8,2		11,6	9,1	10,2
Taille des adénopathies (mm)			22			5		
PCR EBV (copies /10.5 PBMC)		230	nég		nég	nég	nég	nég
Sérologie EBV								
Leucocytes (/mm3)		19870	17200	15840	14760	16100	12870	8590
Lymphocytes (/mm3)		10730	8600	7520	7970	8330	8130	5100
Lymphocytes activés						1%		
CD3 (%)		65	60	71	97	95	96	94
CD4 (%)		40	36	41	60	62	58	59
CD8 (%)		23	22	27	33	30	35	33
NK (%)		4	4	5		4	3	5
CD19 (%)		30	38	24		<1	0	0
Traitement	Corticoïdes			AntiCD20 1 ^{ère} cure	2 ^{ème} cure	3 ^{ème} cure	4 ^{ème} cure	
						Rémission		

III DISCUSSION :

3.1 CAS DE CONSTANCE : LES HYPOTHÈSES :

L'observation de Constance soulève de nombreuses hypothèses encore non résolues à ce jour. Chacune d'entre elle constituera une partie de la discussion.

- **Le tableau initial est complexe : comment expliquer l'intrication des trois événements, le syndrome néphrotique, la primo-infection à EBV et le syndrome lymphoprolifératif ? Trois mécanismes physiopathologiques sont suggérés :**

1/ Est-ce un **syndrome néphrotique lié à une primo-infection à l'EBV** ? Cette association est rare mais décrite dans la littérature.

2/ S'agit-il d'un **syndrome néphrotique secondaire à un syndrome lymphoprolifératif** ? en effet, cette observation se rapproche des atteintes glomérulaires présentes dans la maladie de Hodgkin ou d'autres désordres lymphoprolifératifs.

3/ Enfin, l'**immunoglobuline monoclonale** présente initialement pourrait-elle être **le facteur de perméabilité** à l'origine du syndrome néphrotique ? **L'efficacité des anti-CD20** dans cette observation irait dans ce sens.

- **En outre, ce tableau initial ne peut être considéré indépendamment de l'évolution ultérieure. Constance a sans doute un dysfonctionnement immunitaire non élucidé :**

4/ En effet, la présence **d'un syndrome lymphoprolifératif au cours d'une primo-infection à EBV** concerne en général les patients porteurs d'un déficit de l'immunité cellulaire. Constance est elle porteuse d'une telle anomalie? L'évolution ultérieure montre qu'elle a surtout une néphrose corticosensible sur un terrain atopique, ce qui pourrait s'intégrer dans une maladie du lymphocyte T, **avec une déviation de la réponse T vers**

Th2 et un probable déficit de l'immunité cellulaire Th1. Ce déficit de l'immunité Th1 constitue-t-il un risque éventuel d'infection virale sévère ou de lymphoprolifération chez les patients atteints de néphrose immunologique ? Peut-on plutôt imaginer qu'une **anomalie de la tolérance** expliquerait à la fois la sévérité de la primo-infection EBV, le syndrome lymphoprolifératif, la réponse aux anti-CD20, la néphrose persistante ?

3.1.1/ Atteinte rénale de l'EBV :

Pour Constance, l'hypothèse d'une atteinte rénale liée à l'EBV avait été évoquée initialement. Bien que la biopsie ait permis d'éliminer la présence du virus dans le rein, l'éventualité d'un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales secondaire à l'infection ne pouvait initialement être complètement écartée. Aussi, il nous semble intéressant de rappeler les différentes atteintes rénales du virus rapportées dans la littérature.

3.1.1.1/ Atteinte tubulo interstitielle :

Les anomalies du sédiment urinaire (hématurie micro ou macroscopique, protéinurie inférieure à 1g/l) sont présentes dans 5 à 15 % des cas lors de la primo infection à EBV [38]. En revanche, l'insuffisance rénale est rare et plutôt associée à des rhabdomyolyses ou des formes sévères de la maladie avec atteinte multiviscérale [10, 39]. Une épuration extrarénale est parfois nécessaire : 6 cas sur les 27 rapportés par Mayer et coll [38]. L'atteinte tubulointerstitielle, la plus fréquente (10 cas sur les 13 biopsiés de la même série) peut être secondaire à :

- un infiltrat de lymphocytes T CD8+ ou CD4+ réactionnels [38]
- un infiltrat de lymphocytes T infectés par le virus (dans un cas de maladie chronique active à EBV [40] avec infection des cellules T par le virus)
- un infiltrat de lymphocytes B infectés dans l'interstitium [41]
- une atteinte directe de l'épithélium tubulaire par le virus [41].

3.1.1.2/ Atteinte glomérulaire :

Moins d'une dizaine de cas sont rapportés dans la littérature. Le plus souvent, il s'agit d'un syndrome néphrotique apparaissant de manière concomitante à une infection à EBV. En règle générale, le tableau rénal régresse avec la guérison de l'infection virale et la biopsie rénale n'est donc pas toujours réalisée [42, 43]. Le virus est rarement présent dans le rein [44] mais n'a pas été toujours recherché. L'anatomopathologie avec ou sans immunofluorescence retrouve des glomérulonéphrites extra-membraneuses par dépôts de complexes immuns [41, 45], des lésions glomérulaires minimales [44, 46], ou parfois une association de lésions glomérulaires minimales et de dépôts minimes [44].

La physiopathologie de ces atteintes glomérulaires est encore incertaine [44] :

- Il pourrait s'agir de dépôts de complexes immuns circulants formés par un antigène inconnu et des IgM, présentes au cours de la mononucléose infectieuse. Une autre hypothèse est celle d'un dépôt d'anticorps hétérophiles directement dans la membrane basale glomérulaire.
- Enfin, un dysfonctionnement des cellules T avec production de cytokines est incriminé. Cette hypothèse est illustrée par l'observation d'Okada [40] dans laquelle l'infiltrat T interstitiel est accompagné par un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales, ce qui suggère l'action possible d'une lymphokine synthétisée par les lymphocytes infectés ou par les lymphocytes activés sur la perméabilité de la membrane basale.

3.1.1.3/ Cas de Constance :

La biopsie rénale de Constance, typique d'une lésion glomérulaire minime ne retrouvait qu'un discret infiltrat lymphocytaire; ces cellules n'ont pas pu être phénotypées pour des raisons matérielles. En outre, la présence du virus dans la biopsie a été écartée par une méthode d'immunomarquage anti-LMP, moins sensible que l'hybridation in situ avec une sonde EBER. L'hypothèse d'une atteinte rénale de l'EBV n'est pas complètement écartée, d'autant plus qu'une des rechutes de la maladie a été accompagnée d'une PCR faiblement positive non quantifiée.

3.1.2/ Désordre lymphoprolifératif et syndrome néphrotique :

La première poussée de néphrose de Constance, dans un contexte de lymphoprolifération EBV induite, semble s'intégrer dans une entité connue associant un syndrome néphrotique à un désordre lymphoprolifératif B ou T. Dans ce tableau, la guérison rénale est la plupart du temps obtenue avec la mise en rémission de l'anomalie hématologique après traitement par chimiothérapie [47]. Même si l'évolution ultérieure de Constance vers une néphrose corticosensible nous éloigne de cette hypothèse, il est intéressant, pour essayer de comprendre le tableau initial, de rapporter les associations décrites entre les désordres lymphoprolifératifs et le syndrome néphrotique. Les atteintes rénales des cancers solides ne seront pas évoquées.

3.1.2.1/ Associations décrites :

- La plus connue est celle entre une atteinte rénale avec lésions glomérulaires minimes et la maladie de Hodgkin [48, 49]. De nombreuses séries plus ou moins récentes ont été publiées [50, 51]. La fréquence de cette association reste néanmoins rare, de l'ordre de 3% dans la série des 124 adultes de Peces et al [51] et chez l'enfant de l'ordre de 1% (sur 483 enfants de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique) [52]. Exceptionnellement on observe une hyalinose segmentaire et focale [53].
- D'autres désordres lymphocytaires sont associés à des glomérulopathies de tous types (extramembraneuse, membranoproliférative, ou lésion glomérulaire minime) :

- lymphome non hodgkinien B ou T, leucémie lymphoïde chronique, lymphome immunoblastique [48],
 - réaction de greffon contre l'hôte dans l'allogreffe de moelle ou de cellules souches périphériques [54],
 - thymome lymphocytaire ou lymphoépithélial [55],
- Les désordres lymphoplasmatocytaires de type myélome ou dysglobulinémie de Waldenström s'associent à un syndrome néphrotique par dépôts d'amylose ou de chaînes légères [48].

3.1.2.2/ Chronologie

- Le syndrome néphrotique peut précéder la maladie hématologique de quelques mois [52] ou parfois plusieurs années [51]. Sa présence chez un patient en rémission peut annoncer une rechute de la maladie [56]. Cependant, l'apparition du syndrome néphrotique avant la maladie de Hodgkin doit être distinguée des désordres lymphoprolifératifs induits par l'utilisation des immunosuppresseurs dans le traitement de la néphrose corticorésistance [51, 57].
- Le plus souvent, le syndrome néphrotique et la maladie de Hodgkin se manifestent de façon concomitante [49, 52].
- Enfin, l'atteinte rénale apparaît parfois à distance de la maladie hématologique : au delà de 6 mois pour le syndrome néphrotique de la réaction chronique du greffon contre l'hôte (GVH) dans la greffe de moelle [54], et plusieurs années après la découverte d'un thymome [55].

3.1.2.3/ Mécanismes physiopathologiques proposés :

1/ Rôle des cytokines :

Un dysfonctionnement de la réponse T dans un contexte de désordre lymphoprolifératif pourrait être à l'origine d'une fabrication anormale de cytokines qui joueraient le rôle de facteur de perméabilité membranaire [51].

- Des dosages de $\text{TNF}\alpha$ et $\text{IFN } \gamma$ ont été réalisés dans un syndrome néphrotique secondaire à une GVH après greffe de cellules souches périphériques [58]. Des taux élevés étaient fabriqués par les lymphocytes T du donneur, et la diminution de ces taux après immunosuppression était corrélée avec la rémission de la poussée néphrotique.
- Des dosages cytokiniques ont également été réalisés dans un syndrome néphrotique associé à une maladie de Hodgkin [49] : dans ce cas, le $\text{TNF}\alpha$, l'IL 6, le récepteur à l'IL 2, et l' $\text{IFN}\gamma$ étaient augmentés. L'origine de cette synthèse n'est pas connue (cellules tumorales ou granulome réactionnel ?).

Comme dans la physiopathologie de la néphrose, le rôle des cytokines est mal défini. Dans ces deux cas, il s'agirait plutôt de cytokines Th1, ce qui rejoint les arguments de certains auteurs pour une activation préférentielle de la voie Th1 dans la néphrose idiopathique [24, 25].

2/ Rôle des auto-anticorps :

Un autre mécanisme potentiellement impliqué dans l'apparition d'un syndrome néphrotique au cours d'un désordre lymphoprolifératif serait une rupture de la tolérance (annexe 3), aboutissant à la production d'autoanticorps. Cette hypothèse résulte des observations rapportant l'association fréquente d'une autoimmunité à un désordre lymphoprolifératif [59, 60]. Que la prolifération soit B ou T, presque tous les organes peuvent être la cible des processus autoimmuns: la peau (pemphigus, vascularite, urticaire, acrosyndrome), le système nerveux central et périphérique (polyneuropathie), hématologique (cytopénie, anomalies de l'hémostase), rhumatologique (arthrite, vascularite systémique, myosite), endocrinien (thyroïdite), rénal (cryoglobulinémie, glomérulopathie), digestif (entérite Crohn like).

Ainsi, il se pourrait qu'un syndrome lymphoprolifératif s'accompagne d'une altération des fonctions T suppressives, d'anomalies de la voie Fas/Fas Ligand, de l'apparition d'une expansion clonale B CD5+ se traduisant par la production d'auto-anticorps (annexe 3). L'existence d'un lien étroit entre tolérance, lymphoprolifération et auto-immunité est illustrée par la description chez l'homme d'une entité appelée « syndrome lymphoprolifératif autoimmun » dans laquelle des mutations familiales du gène Fas ont été mises en évidence [61, 62]. Certaines de ces manifestations autoimmunes peuvent toucher le rein [62].

Sur le plan anatomopathologique, l'hypothèse des autoanticorps est satisfaisante pour expliquer l'origine des glomérulonéphrites avec dépôts dans ces maladies hématologiques.

Cependant, le mécanisme aboutissant à une lésion glomérulaire minime est moins évident, puisque le facteur de perméabilité glomérulaire n'est pas déterminé.

3/ A part : l'accumulation de chaînes légères :

Dans le myélome ou la maladie de Waldenström, le mécanisme de l'atteinte glomérulaire est moins complexe, résultant de l'accumulation dans le mésangium et sur la membrane basale de chaînes légères fabriquées directement par le clone plasmocytaire ou lymphocytaire. Parfois, l'accumulation de ces chaînes légères se fait sous forme fibrillaire, aboutissant à une amylose AL et à un syndrome néphrotique sévère [63].

3.1.2.4/ Cas de Constance :

Le tableau initial de Constance s'apparente aux observations décrites ci-dessus. Cependant, le mécanisme de sa maladie est obscur. La première poussée de néphrose est-elle liée à une forte sécrétion cytokinique dans ce contexte de primo-infection à EBV accompagnée d'un syndrome lymphoprolifératif ? Est-ce plutôt une rupture de la tolérance qui a abouti à la prolifération clonale B et à la formation d'une immunoglobuline monoclonale ? Sans tenir compte de l'évolution ultérieure (vers une néphrose corticosensible), la mise en rémission de cette première poussée après traitement par anti-CD20 suggère une forte implication des lymphocytes B dans ce tableau initial, ce qui nous amène à la troisième partie de la discussion.

3.1.3/ Pic monoclonal et syndrome néphrotique:

RÔLE DES ANTI-CD20 ?

Le cas de Constance, chez qui l'efficacité des anti-CD20 s'est traduite par une disparition du clone B mais aussi de la protéinurie, s'ajoute à d'autres arguments de la littérature pour nous orienter vers l'hypothèse de l'implication d'une immunoglobuline monoclonale et des lymphocytes B dans l'apparition du syndrome néphrotique.

3.1.3.1/ Arguments de la littérature en faveur d'une implication des cellules B :

- **Présence de dépôts dans la néphrose** : Dans les années 1990, l'équipe de Habib et coll montrait qu'en anatomopathologie, sur 222 patients porteurs de néphrose, seulement 125 n'avaient aucun dépôt en immunofluorescence. La présence des dépôts non spécifiques (IgM, IgG, C1q, C3) n'était liée ni au pronostic, ni à la réponse aux corticoïdes. Néanmoins, on peut se poser la question d'une activation des cellules B à l'origine de ces dépôts [14].
- **Efficacité de l'immunoabsorption** : Les travaux de Dantal et coll [33, 34] ont montré que l'immunoabsorption sur une colonne de protéine A (protéine du staphylocoque possédant des sites d'interaction avec les fractions constantes ou variables des immunoglobulines) ou d'anti-immunoglobuline humaine induisait une rémission de la maladie chez des patients en rechute après transplantation. En outre, après élution, les molécules reconnues par la protéine A injectées chez le rat induisaient un syndrome néphrotique. Cependant, après élution et migration en électrophorèse, il s'avérait que le poids moléculaire du facteur circulant supposé (environ 100 kDa) n'était compatible ni avec une chaîne légère (poids moléculaire < 100kDa), ni avec une immunoglobuline totale (poids moléculaire > 150 kDa).
- **Travaux sur le Rituximab** : Le Rituximab est un anticorps monoclonal largement utilisé dans les hémopathies malignes B. Il est dirigé contre la molécule CD20 spécifique du lymphocyte B et entraîne une déplétion B marquée et prolongée (6 à 9 mois en règle générale). Son utilisation depuis quelques années est de plus en plus large dans les maladies auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde [64], glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique [65], ou secondaire à un syndrome lymphoprolifératif [54], maladies à auto anticorps identifiés comme les anticorps anti-ADAMTS 13 ou la myasthénie [66, 67]. Son efficacité serait directement en relation avec le rôle du lymphocyte B dans l'autoimmunité. Celui-ci consisterait aussi bien dans la synthèse d'autoanticorps que dans la présentation d'antigènes avec un recrutement de lymphocytes T auto-réactifs [68, 65].

Cependant, peu d'observations rapportent l'utilisation des anti-CD20 dans le syndrome néphrotique idiopathique. La première concerne le cas d'une néphrose de haute corticodépendance compliquée de 35 rechutes, mise en rémission après un traitement par Rituximab indiqué sur l'apparition d'un purpura thrombopénique idiopathique réfractaire [69]. Deux autres observations mentionnent l'efficacité des anti-CD20 dans une récurrence de néphrose après greffe, compliquée d'un syndrome lymphoprolifératif B

post transplantation aggravant la protéinurie [70, 71]. Enfin, une observation rapporte le cas d'une néphrose isolée, marquée par 37 épisodes de rechute, réfractaire aux immunosuppresseurs, ayant répondu au traitement par Rituximab [72]. Cependant, un essai chez deux enfants présentant une hyalinose segmentaire et focale en post greffe n'a pas permis la rémission de la maladie [73].

Tous ces points soulèvent la question du rôle des cellules B et des immunoglobulines dans la physiopathogénie de la néphrose. En effet, il semble que des anomalies pourraient concerner à la fois les lymphocytes T et B dans la néphrose [74]. En outre, les traitements utilisés (corticoïdes, cyclophosphamide, anticalcineurines) pourraient aussi interférer avec la lignée B. L'anomalie réside t-elle dans un trouble de la coopération T-B, dans la production d'un facteur de perméabilité glomérulaire, dans la fabrication d'un vecteur de ce facteur de perméabilité ? Ces questions restent sans réponse, mais l'utilisation récente des anti-CD20 dans la néphrose ouvre de nouvelles voies dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie.

3.1.3.2/ Cas de Constance :

Lors du tableau initial, un pic monoclonal à IgG κ était présent, confirmé par la suite sous forme cette fois d'une IgM λ . La présence d'une immunoglobuline monoclonale IgG κ non spécifique peut avoir lieu lors d'une réaction immunitaire forte (tableau initial), tandis que le pic à IgM λ serait lié au clone lymphocytaire B émergeant de façon concomitante. La prolifération des cellules B, la présence de cette immunoglobuline monoclonale et la persistance du syndrome néphrotique ont été les arguments pour un traitement par anti-CD20. On peut noter que la littérature à cette époque (janvier 2002) n'avait encore jamais rapporté l'utilisation des anti-CD20 dans la néphrose. L'efficacité de ce traitement a été liée à la disparition de la lymphoprolifération B. On peut donc formuler deux hypothèses :

- le clone B activait des lymphocytes T, producteurs de cytokines agissant sur la perméabilité glomérulaire,
- ou ce clone B produisait directement le facteur circulant. La chaîne légère λ serait-elle ce facteur ? La recherche de celle-ci dans la membrane basale glomérulaire de Constance pourrait être informative.

Ce cas clinique s'intègre dans les voies récentes d'étude sur la néphrose, avec notamment l'implication d'une chaîne légère dans le mécanisme de perméabilité glomérulaire.

3.1.4/ Néphrose et désordre immunitaire de Constance : une seule maladie ?

L'intérêt de cette histoire ne se limite pas à l'observation du tableau bruyant initial. En effet, deux éléments sont en faveur d'un statut immunitaire particulier chez cette enfant : la sévérité de la primo-infection à EBV et les nombreuses rechutes de néphrose. Il est difficile de comprendre le mécanisme reliant ces deux anomalies.

3.1.4.1/ EBV et syndrome lymphoprolifératif:

Si l'EBV touche 95 % de la population mondiale, seules certaines personnes développent un processus malin lié au virus. L'apparition d'une prolifération lymphoïde résulte de la rupture d'un équilibre permettant, dans la population générale, la persistance de l'EBV dans les cellules sans transformation maligne. Le rôle de l'EBV est différent selon que le patient est immunocompétent ou immunodéprimé.

- **Chez l'immunocompétent**, l'EBV est un facteur associé à d'autres mécanismes d'oncogénèse pour induire un processus malin. Le meilleur exemple est le lymphome de Burkitt endémique (Afrique, Papouasie Nouvelle-Guinée), dans lequel la présence du virus (98 % des cas, contre 15% dans les formes sporadiques) s'associe à une translocation chromosomique du proto-oncogène Myc.

On retrouve également l'EBV dans la maladie de Hodgkin [4], des lymphomes non hodgkiniens, certains lymphomes T [3], le lymphome T nasal centrofacial [6], dans les cellules épithéliales transformées de quelques cancers gastriques et de carcinomes indifférenciés du nasopharynx [8]. Le rôle pathogène du virus dans ces maladies est encore mal connu [7].

- **Chez l'immunodéprimé**, le mécanisme est différent car c'est la réponse anormale à l'infection virale qui entraîne une lymphoprolifération.

La prolifération de type T est rare [75], liée à une réponse antivirale excessive. L'émergence d'une lymphoprolifération B est mieux connue ; elle peut être polyclonale ou monoclonale, ou se transformer en authentique lymphome monomorphe agressif [6].

- Les déficits de l'immunité cellulaire à l'origine de telles anomalies sont parfois acquis : greffe d'organe ou de moelle, syndrome d'immunodéficience acquise, traitements immunosuppresseurs. Ainsi, en transplantation d'organe, le risque de PTLN (Post Transplant Lymphoproliferative Disease) augmente avec l'intensité de l'immunosuppression et le statut EBV positif du donneur, négatif du receveur (situation fréquente chez l'enfant) [76]. En outre, l'apparition de lymphomes agressifs chez les patients porteurs du VIH correspond au stade SIDA de la maladie, lorsque le déficit lymphocytaire est maximal [7].
- Enfin, il existe des déficits de l'immunité cellulaire constitutionnels : le syndrome de Purtilo (ou syndrome lymphoprolifératif lié à l'X) se traduit par une incapacité à contrôler l'EBV, en l'absence d'une protéine de surface des lymphocytes T impliquée dans

l'interaction des lymphocytes T et B [6]. Ces garçons meurent de mononucléoses sévères avec activation macrophagique, d'hypogammaglobulinémie, ou de lymphome. Il existe une forme autosomale récessive. Le syndrome de Wiskott-Aldrich atteignant également les garçons associe un eczéma, une thrombopénie et un déficit immunitaire mixte, avec diminution des IgM et déficit fonctionnel des lymphocytes T pouvant entraîner une lymphoprolifération EBV [77]. Les autres déficits immunitaires connus pour le développement de syndromes lymphoprolifératifs liés à l'EBV sont les CVID (déficit immunitaire commun variable) et le syndrome d'hyper IgM [7].

- **Chez Constance** : bien que la réponse à l'EBV soit anormale avec l'émergence d'un clone B, il est difficile de parler de réel déficit immunitaire pour plusieurs raisons :
 - L'exploration complète de son immunité n'a pas été réalisée en raison de la mise au long cours sous corticoïdes. Des tests de transformation lymphocytaire aux mitogènes et antigènes, une intra-dermoréaction à la tuberculine, un dosage des sous classes d'immunoglobulines, sont à réaliser sans urgence.
 - En outre, elle est capable de fabriquer des anticorps contre le virus EBV mais aussi contre d'autres virus (sérologie rubéole positive) ce qui nécessite une réponse immunitaire de type hypersensibilité retardée efficace
 - Enfin, elle n'a pas un passé d'infections à répétition évoquant un déficit immunitaire.

3.1.4.2/ nephrose et anomalie immunitaire:

Description des rechutes :

La première rechute survient un an après le traitement par Rituximab. En l'absence de données sur les sous-populations lymphocytaires, il est difficile de savoir si elle correspond à la restauration complète du pool de cellules B. La maladie de Constance se présente en fait comme une néphrose à faible niveau de corticodépendance, avec des rechutes liées pour la plupart à l'arrêt et la diminution des corticoïdes, ou à une infection ORL intercurrente.

Quelle serait l'hypothèse unique qui permettrait d'expliquer à la fois le tableau initial et l'évolution ultérieure ?

➤ **Déficit immunitaire :**

Si Constance avait un déficit de l'immunité cellulaire, on pourrait imaginer qu'elle réactive l'EBV de façon chronique, avec à chaque réactivation, l'émergence d'un clone lymphocytaire fabriquant un facteur de perméabilité de la membrane glomérulaire à l'origine de poussées néphrotiques. Cette hypothèse est peu vraisemblable puisque toutes les PCR réalisées au moment des rechutes sont négatives. Une seule est faiblement positive, au moment de la mise en rémission d'une poussée, ce qui n'est pas significatif.

➤ **La néphrose : désordre cytokinique et lymphocytaire:**

En favorisant l'hypothèse cytokinique de la néphrose immunologique, on peut penser que Constance a un dysfonctionnement T à l'origine d'un déficit de l'immunité cellulaire Th1 (efficace dans la réponse anti-virale) et d'une orientation de la réponse cellulaire vers le type Th2 (à l'origine de son atopie importante). Ainsi, ce déficit Th1 pourrait expliquer le tableau initial par une mauvaise réponse à l'EBV, entraînant une lymphoprolifération B qui aggrave le syndrome néphrotique. Les autres poussées sont indépendantes de l'EBV, comme dans la néphrose idiopathique corticosensible.

Cependant, dans la logique de cette hypothèse, il faudrait alors évoquer la présence, chez les enfants porteurs de néphrose, d'une susceptibilité accrue aux virus, associée à un risque de lymphoprolifération, comme dans les déficits de l'immunité cellulaire. Il est en fait difficile de penser que le déficit Th1 dans la néphrose est responsable d'une telle anomalie, car aucune observation ne mentionne la présence d'un déficit immunitaire chez ces patients. Ces enfants présentent plutôt une déviation de la réponse immune sans réel déficit de l'immunité cellulaire.

➤ **Clone B auto-réactif :**

Une anomalie de la tolérance (Annexe 3) pourrait expliquer à la fois le tableau initial et l'évolution ultérieure : on peut imaginer qu'il existe un clone B auto-réactif, capable de

fabriquer une chaîne légère, facteur de perméabilité glomérulaire. Ce clone serait contrôlé par des cellules T suppressives. Une infection virale (EBV ou infection ORL bénigne) pourrait rompre cet équilibre et entraîner une poussée de néphrose. L'infection EBV entraîne des désordres cytokiniques bien plus importants qu'une simple infection virale. Ainsi, on peut comprendre que le clone lymphocytaire B ait pu émerger de façon bruyante lors du tableau initial, alors qu'il serait presque indétectable lors des poussées suivantes.

Dans ce cas, l'anomalie immunologique de Constance serait non pas un déficit de l'immunité cellulaire proprement dite, mais plutôt un déficit des fonctions impliquées dans la tolérance. Il faudrait alors procéder lors d'une poussée de néphrose à l'étude des sous-populations lymphocytaires, à la recherche d'un pic monoclonal discret sur l'électrophorèse des protides, et à la mise en évidence d'un clone B fabriquant cette immunoglobuline. Bien entendu, l'idéal serait de pouvoir mettre en évidence la chaîne légère, potentiel facteur de perméabilité glomérulaire, au sein même de la membrane basale d'une biopsie rénale faite lors d'une rechute.

Il est en fait impossible de conclure sur l'anomalie immunitaire de Constance pouvant être à l'origine de toutes ces anomalies : réponse anormale à l'EBV, syndrome lymphoprolifératif, pic monoclonal, syndrome néphrotique et néphrose corticosensible.

CONCLUSION

La néphrose idiopathique est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente chez l'enfant. C'est une maladie complexe, dont la prise en charge est parfois lourde, nécessitant des traitements immunosuppresseurs pour des durées plus ou moins longues. La gravité de cette pathologie se manifeste à travers les formes corticorésistantes, aboutissant parfois à l'insuffisance rénale terminale, à la greffe, avec l'existence d'un risque de récurrence sur le greffon.

Le dysfonctionnement immunitaire T à l'origine de cette pathologie, est encore mal compris. Il se traduit par une réponse cytokinique anormale, et par la présence d'un facteur de perméabilité de la membrane basale glomérulaire.

L'histoire de la néphrose de Constance est marquée par ce premier épisode bruyant de lymphoprolifération EBV induite et syndrome néphrotique, ayant répondu à un traitement par anti-CD20. Alors que le rôle du lymphocyte B est une des pistes actuelles de recherche sur la néphrose, notre observation apporte de nouveaux éléments de réflexion sur la physiopathogénie de cette maladie :

- L'anomalie immunologique des lymphocytes T pourrait elle entraîner une rupture de la tolérance, avec l'émergence de clones B autoréactifs, fabriquant le facteur circulant recherché ?
- Ce facteur circulant pourrait-il être la chaîne légère retrouvée chez notre patiente ?
- La néphrose immunologique est-elle une seule et unique maladie ? Comment expliquer que certaines formes corticosensibles disparaissent avec le temps, alors que d'autres nécessitant une immunosuppression forte risquent de récidiver sur le greffon ? Dans les dernières années, la génétique a permis de faire un pas considérable dans la compréhension de certaines formes corticorésistantes. Il est probable que les recherches en génétique et en immunologie vont permettre d'isoler plusieurs entités encore regroupées actuellement sous le nom de « néphrose idiopathique ».

ANNEXES

ANNEXE 1 : ABRÉVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ARN : Acide RiboNucléique

CPA : cellule présentatrice de l'antigène

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité (I ou II)

CD 3, 4, 8, 20, 21: cluster de différenciation 3, 4 , 8, 20, 21.

Da : Dalton

EBV : Epstein-Barr Virus

EA : Early Antigen

EBER : EBV Encoded RNA

EBNA : EBV Nuclear Antigen

Fc : Fraction constante d'une immunoglobine

Gp : glycoprotéine

GVH : graft versus host (greffon contre l'hôte)

IFN : interféron

Ig : Immunoglobuline

Il : interleukine

LMP : Latent Membran Protein

MNI : MonoNucléose Infectieuse

NK : Natural Killer

ORL : Oto-Rhino-Laryngé

PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cell

PCR : Polymerase Chain Reaction

Th : T helper

TNF : Tumor Necrosis Factor

TGF : Tumor Growth Factor

T reg : cellule T immunorégulatrice

VCA : Viral Capside Antigen

ANNEXE 2 : POPULATIONS LYMPHOCYTAIRES T :

Les lymphocytes CD8+ :

Ces cellules cytotoxiques sont capables d'induire la destruction des cellules qui présentent l'antigène présenté par le CMH I (complexe majeur d'histocompatibilité porté par presque toutes les cellules de l'organisme). Les mécanismes d'induction de mort cellulaire impliquent le système Fas-Fas ligand (Fas étant exprimé par la cellule cible) ou les perforines sécrétées par le lymphocyte cytotoxique.

Les lymphocytes CD4+ :

Après reconnaissance des antigènes présentés dans le CHM II (porté par les cellules spécialisées dans la présentation de l'antigène), ils se différencient selon leur profil de récepteur et de sécrétion des cytokines [22, 78] en plusieurs sous-groupes:

- Le phénotype Th1 est induit par la production d'IFN α , d'IFN β , et d'Il 12. Ces cellules fabriquent l'Il 2, l' IFN γ , le TNF α , et le TNF β . Les cytokines Th1 provoquent une réaction inflammatoire (type granulome), enclenchent une réponse immunitaire active (cytotoxicité) ainsi que des réactions d'hypersensibilité retardée. L' IFN γ inhibe la voie Th2 [78].
- Le phénotype Th2 est induit par la production d'Il 4 et d'Il 10. Ces lymphocytes synthétisent les cytokines TGF β , les Il 4, Il 5, Il 6, Il 10 et Il 13. La voie Th1 est inhibée par l'Il 10. Ces cytokines contribuent à la réaction inflammatoire, activent les lymphocytes B et la production d'anticorps (coopération T-B). L' Il 5 est un facteur de croissance et d'activation des polynucléaires éosinophiles, d'où l'importance des Th2 dans l'hypersensibilité immédiate.

Les lymphocytes NK :

Les *natural killers* sont fortement impliqués dans le contrôle des infections virales et des croissances tumorales. Ils sont actifs contre des cellules exprimant faiblement le CMH I. Les facteurs essentiels de stimulation des cellules NK sont les interférons.

ANNEXE 3 : NOTION DE TOLÉRANCE [63, 79] :

La tolérance est l'absence de réponse immunitaire à un antigène appartenant au soi, afin d'éviter l'émergence de maladies auto-immunes.

TOLÉRANCE CENTRALE :

Dans le thymus les lymphocytes T naïfs rencontrent les antigènes présentés par les cellules épithéliales et autres cellules présentatrices. Une première sélection dite positive élimine les lymphocytes T non capables de reconnaître le soi (CMH). Ensuite, une sélection négative entraîne l'apoptose des lymphocytes T ayant une trop forte affinité pour le soi. Les cellules à faible affinité pour le soi migrent en périphérie, prêtes à réagir contre des antigènes étrangers. Quant aux cellules à moyenne affinité pour le soi, elles constituent un pool de cellules immunorégulatrices [78].

TOLÉRANCE PÉRIPHÉRIQUE :

- ♦ **Mécanisme d'anergie** : les lymphocytes T auto-réactifs ayant échappé à la sélection négative sont confrontés en périphérie aux auto-antigènes exprimés par des cellules somatiques des différents tissus, qui ne sont pas spécialisées dans la présentation d'antigène et ne portent pas la molécule B7, signal de costimulation pour une activation lymphocytaire efficace. Les cellules T sont donc en état d'anergie, incapables d'être activées en l'absence de signaux de costimulation.
- ♦ **Suppression par des cellules T immunorégulatrices (Treg) CD4+CD25+ :**

Les Treg naturelles sont les lymphocytes T issus du thymus, sélectionnés avec une affinité moyenne pour le soi. Pour être fonctionnelles, elles nécessitent la présence d'IL 2. Elles inhibent ensuite la réponse immune par contact direct avec le lymphocyte T activé, en

inhibant la transcription de l'IL 2 dans ces lymphocytes [22]. Elles freinent également les NK, les macrophages, et les lymphocytes CD8+.

Les Treg acquises agissent par leur production de cytokines : l'IL 10 est produite par les Tr1 et le TGF β par les Th 3 [63]. Une diminution de ce pool serait liée à une baisse de la tolérance [80], en outre, les souris déplétées pour ce type cellulaire présentent des maladies auto-immunes [79].

- ♦ **Mécanisme de délétion clonale** par la voie d'activation de Fas Ligand.
- ♦ Il existe en outre des **lymphocytes B CD5+** fabriquant naturellement des anticorps dirigés contre le soi. La tolérance B est principalement liée au contrôle de leur activation par les lymphocytes T. Elle peut aussi être maintenue grâce à l'absence d'expression de l'auto-anticorps à la surface des lymphocytes B [63].

Bibliographie :

1. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet 1964 ; 1 : 702-3.
2. Ziegler JL, Drew WL, Miner RC, et al. Outbreak of Burkitt's like lymphoma in homosexual men. Lancet 1982 ; 2 : 631-3.
3. Jones JF, Shurin S, Abramowsky C, et al. T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections. N Engl J Med 1988 ; 318 : 733-41.
4. Weiss LM, Movahed LA, Warnke RA, Sklar J. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. N Engl J Med 1989 ; 320 : 502-6.
5. Greenspan JS, Greenspan D, Lennette ET, et al. Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral « hairy » leukoplakia, an AIDS-associated lesion. N Engl J Med 1985 ; 313 : 1564-71.
6. Cohen JL. Epstein-Barr Virus Infection. N Engl J Med 2000 ; 343 : 481-91.
7. Maréchal V, Segondy M, Nicolas JC. Les Herpès virus humains. Collection Option Bio. Elsevier 1999 ; p324-470.
8. Lopes V, Young LS, Murray PG. Epstein-Barr virus associated cancers : aetiology and treatment. Herpes 2003 ; 10 : 78-82.

9. Landais E, Saulquin X, Houssaint E. The human T cell immune response to Epstein-Barr virus. *Int J Dev Biol* 2005 ; 49 : 285-92.
10. Norwood VF, Sturgill BC. Unexplained acute renal failure in a toddler : a rare complication of Epstein-Barr Virus. *Ped Nephrol* 2002 ; 17 : 628-32.
11. Yamashita N, Kimura H, Morishima T. Virological aspects of Epstein-Barr Virus Infections. *Acta Med Okayama*, 2005 ; 59 : 239-46.
12. Deschênes G, Martinat L. Mécanismes moléculaires du syndrome néphrotique idiopathique. *Arch Pédiatr* 2000 ; 7 : 1318-29.
13. Noël LH, Gubler MC. Classification histologique des maladies glomérulaires chroniques. *Rev Prat* 2003 ; 53 : 2005-12
14. Habib R, Girardin E, Gagnadoux MF, Hinglais N, Levy M, Broyer M. Immunopathological findings in idiopathic nephrosis : clinical significance of glomerular « immune deposits ». *Pediatr Nephrol* 1988 ; 2 : 402-8.
15. Antignac C. Notions récentes sur la pathogénie de la néphrose. *Flammarion Médecine-Sciences. Journées Parisiennes de Pédiatrie* 2005, p69-76.
16. Antignac C . Bases génétiques des maladies rénales. *Annales Nestlé* 2003 ; 61 : p1-12.
17. Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004, 19 : 1313-18.
18. Kim JM, Wu H, Green G et al. CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. *Science* 2003 ; 300 : 1298-1300.
19. Benzing T. Signaling at the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15 : 1382-91
20. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis : a disorder of T-Cell function. *Lancet* 1974 ; 2 : 556-60.
21. Frange P, Frey MA, Deschênes G. Immunité cellulaire et traitement immunosuppresseur du syndrome néphrotique idiopathique corticosensible. *Arch Pédiatr* 2005 ; 12 :305-15.
22. Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 245-248.
23. Cho BS, Yoon SK, Jang JY, Pyun KH, Lee CE. Up-regulation of interleukin-4 and CD23/FcεRII in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999 ; 13 : 199-204.
24. Suranyi M, Guasch A, Hall B, Myers B : Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in the nephrotic syndrome in humans. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 21 : 251-59.

25. Lama G, Luongo I, Tirino G, Borriello A, Carangio C, Salsano M. T-Lymphocyte populations and cytokines in childhood nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 958- 65.
26. Rougier JP, Ronco P. Mécanismes des glomérulonéphrites. *Rev Prat* 2003 ; 53 : 1998-2004
27. Grimbert P, Valanciute A, Sahali D et al. Truncation of c-mip (Tc-mip), a new proximal signaling, induces c-maf Th2 transcription factor and cytoskeleton reorganisation.
28. Hoyer JR, Vernier RL, Najarian JS et al. Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet* 1972 ; 2 : 343-48.
29. Lagrue G, Branellec A, Blanc C et al. A vascular permeability factor in lymphocyte culture supernants from patients with nephrotic syndrome. II Pharmacological and physicochemical properties. *Biomedecine* 1975 ; 23 : 73-5
30. Lagrue G, Branellec A, Niaudet et al. Transmission d'un syndrome néphrotique à deux nouveau-nés. Régression spontanée. *Presse Med* 1991 ; 20 : 255-257.
31. Le Berre L, Godfrin Y, Gunther E et al. Extrarenal effects of the pathogenesis and relapse of idiopathic nephrotic syndrome in Buffalo/ Mna rats. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 491-8.
32. Cochat P, Kassir A, Colon S et al. Recurrent nephrotic syndrome after transplantation : early treatment with plasmapheresis and cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 1993 ; 7 : 50-4.
33. Dantal J, Bigot E, Bogers W et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 7-14.
34. Dantal J, Godfrin Y, Koll R et al. Anti human immunoglobulin after immunoadsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 1709-15.
35. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T-cell hybridomas. *Kidney Int* 1991 ; 40 :453-460.
36. Hervé C, Dantal J. New perspectives for our understanding of nephrotic syndrome recurrence. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 10-13.
37. Van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Science* 2004 ; 107 : 125-136.

38. Mayer HB, Wanke CA, Williams M, Crosson AW, Federman M, Hammer SM. Epstein-Barr virus-induced infectious mononucleosis complicated by acute renal failure : case report and review. *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 : 1009-18
39. Tsai JD, Lee HC, Lin CC, Liang DC, Chen SH, Huang FY. Epstein-Barr virus associated acute renal failure : diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 667-74.
40. Okada H, Ikeda N, Kobayashi et al. An atypical Pattern of Epstein Barr virus infection in a case with idiopathic tubulointerstitial nephritis. *Nephron* 2002 ; 92 : 440-4.
41. Joh K, Kanetsuna Y, et al. Epstein-Barr virus genome-positive tubulointerstitial nephritis associated with immune complex-mediated glomerulonephritis in chronic active EB virus infection. *Virchows Arch* 1998 ; 432 : 567- 73.
42. Blowey DL. Nephrotic syndrome associated with an Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Nephrol* 1996 ; 10 : 507-8.
43. Graffmann-Weschke K, Weissenborn JP, Bianchetti MG. Nephrotic syndrome and concurrent infectious mononucleosis. *Pediatr Nephrol* 1997 ; 11 :265-6.
44. Gilboa N, Wong W, Largent JA, Urizar RE. Association of infectious mononucleosis with nephrotic syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1981 ;105 : 259-62.
45. Araya CE, Gonzales-Peralda RP, Skoda-Smith S, Dharnidharka VR. Systemic Epstein Barr virus infection associated with membranous nephropathy in children. *Clin Nephrol* 2006 ; 65(3) : 160-4.
46. May A, Gagnadoux MF. Syndrome nephrotique et mononucléose infectieuse. *Arch Fr Pediatr* 1990 ; 47 : 764-65.
47. Baron F, Hermanne JP, Fassotte MF, Beguin Y, Fillet G. Association d'une maladie de Hodgkin et d'un syndrome néphrotique. *Rev Méd Liège* 1998 ; 53 : 651-3.
48. Alpers CE, Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 1986 ; 30, 465-73
49. Granier H , X Nicolas, JP Laborde, F Talarmin, J Martin. Association maladie de Hodgkin et syndrome néphrotique aigu. *Rev Med Interne* 2001 ; 22 : 488-9.
50. Plager J, Stutzman L. Acute nephrotic syndrome as a manifestation of active Hodgkin's disease. *Am J Med* 1971 ; 50 : 56-66
51. Peces R, Danchez L, Gorostidi M, Alvarez J. Minimal change nephrotic syndrome associated with Hodgkin's lymphoma. *Nephrol Dial Transplant* 1991 ; 6 : 155-8.

52. Stephan JL, Deschênes G, Perel Y, Beder Meunier B, Brunat-Mentigny M, Lejars O et al . Nephrotic syndrome and Hodgkin disease in children : a report of five cases. *Eur J Pediatr* 1997 ; 156 : 239-42
53. Phillips M, Neild GH, Cameron JS, Williams DG, Amlot P. Hodgkin's disease and focal glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 1389-90.
54. Rao PS. Nephrotic syndrome in patients with peripheral blood stem cell transplant. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 (4) : 780-5.
55. Schillinger F, Milcent T, Wolf C, Gulino R, Montagnac R. Syndrome néphrotique révélant un thymome malin. *Press Med* 1998 ; 27 : 60-3.
56. Mori T, Yabuhara A, Nakayama J, et al. Frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome with natural killer cell deficiency prior to the overt relapse of Hodgkin's disease. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 619-20
57. Deschênes G, Allard C, Benoit S, Lejars O, Lamagnere JP, Nivet H. Hodgkin disease following steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994, 8 : 395-6.
58. Seconi J, Watt V, Ritchies DS. Nephrotic syndrome following allogeneic stem cell transplantation associated with increased production of TNF-alpha and interferon-gamma by donor T cells. *Bone Marrow Transplant* 32 : 447-50, 2003.
59. Jardin F, Levesque H, Tilly H. Autoimmune manifestations in Non-Hodgkin's lymphoma. *Rev Med Interne*. 2005 ; 26: 557-71.
60. Polliack A, Lugassy G. Autoimmunity and auto-immune syndromes associated with and preceding the development of lymphoproliferative disorders. *Leukemia* 1992 ; 6 [Suppl 4] : 152-4.
61. Oliveira JB, Fleisher T. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004; 4 : 497-503.
62. Kanegane H, Vilela MM, Wang Y, Futatani T, Matsukura H, Miyawaki T. Autoimmune lymphoproliferative syndrome presenting with glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2003 : 18 : 454-6.
63. Bach JF, Chatenoud L. *Immunologie. Médecine-Sciences*. Ed Flammarion 2002.
64. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis and Rheumatism* 2006 ; 54 : 2793-806.
65. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002 ; 360 : 923-4.

66. Niewold TB, Alpert D, Scanzello CR, Paget SA. Rituximab treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of connective tissue disease. *J Rheumatol* 2006 ; 33 : 1194-96.
67. Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, Rodriguez V. Succesful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab : a pediatric case report. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 674-7.
68. Fadi Fakhouri. Rituximab : quel apport dans les maladies autoimmunes ? Séminaire Pierre Royer. Mars 2006. Paris.
69. Benz K, Dotsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependant nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 794-7.
70. Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20: 1660-3.
71. Pescovitz MD, Books B, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med* 2006 ; 345 : 1961-3.
72. Gilbert RD, Hulse E, Rigden S. Rituximab therapy for steroid dependant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1698-700. Epub Jul 2006.
73. Marks SD, McGraw M. Does Rituximab treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis post-renal transplantation ? *Pediatr Nephrol* Epub Aug 2006.
74. Kemper MJ, Meyer-Jark T, Lilova M et al. Combined T-cell and B-cell activation in childhood steroids sensitive nephritic syndrome. *Clin Nephrol* 2003 ; 60 : 242-8.
75. Gaillard F, Méchinaud-Lacroix F, Papin S et al. Primary Epstein-Barr virus infection with clonal T-cell lymphoprolifération. *Am J Clin Pathol* 1992 ; 98 : 324-33.
76. Straathof KCM, Bollard CM, Rooney CM, Heslop HE. Immunotherapy for Epstein-Barr virus associated cancers in children. *The Oncologist* 2003 ; 8 : 83-98.
77. Sebire NJ, Haselden S, Malone M, Davies EG, Ramsay AD. Isolated EBV lymphoproliferative disease in a child with Wiskott-Aldrich syndrome manifesting as cutaneous lymphomatoid granulomatosis and responsive to anti CD20 immunotherapy. *J Clin Pathol* 2003 ; 56 : 555-7.
78. Jiang H, Chess L. Regulation of Immune Responses by T Cells. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1166-76.
79. Revillard JP. Immunologie. Ed De Boek Université. 4^{ème} Edition 2001.

80. Thaunat O. Cellules T régulatrices. Actualités de l'American Transplant Congress. Le courrier de la Transplantation. 2005 ; 3; [Suppl 2] : 7-8.

NOM : ALLAIN-LAUNAY

PRENOM : Emma

TITRE DE THÈSE :

**SYNDROME NÉPHROTIQUE ET LYMPHOPROLIFÉRATION EBV INDUITE.
EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT PAR ANTI-CD20.
A PROPOS D'UN CAS.**

RÉSUMÉ :

La néphrose idiopathique est la première cause des néphropathies glomérulaires chez l'enfant. La physiopathogénie de cette maladie est mal connue, faisant intervenir un dysfonctionnement du lymphocyte T, et un facteur de perméabilité de la membrane glomérulaire encore non identifié.

Nous rapportons le cas d'une enfant atteinte d'une néphrose, dont la première poussée s'est révélée au décours d'une primo-infection à EBV compliquée d'un syndrome lymphoprolifératif B avec la présence d'une immunoglobuline monoclonale. Un traitement par anti-CD20 a permis la régression totale de l'ensemble des symptômes

Cette observation soulève l'hypothèse de l'implication des lymphocytes B dans la néphrose, et de leur rôle potentiel dans la fabrication d'un facteur circulant de perméabilité glomérulaire.

MOTS CLÉS

**NÉPHROSE - EPSTEIN-BARR VIRUS - SYNDROME LYMPHOPROLIFÉRATIF - ANTI-CD20 -
LYMPHOCYTE T - FACTEUR DE PERMEABILITE GLOMERULAIRE**