

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE SAAD DAHLEB DE BLIDA



FACULTÉ DE MEDECINE DE BLIDA

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention du diplôme de DOCTEUR EN PHARMACIE

INTITULE

**Les troubles de l'hémostase au cours du
syndrome néphrotique.**

SOUTENU PAR :

BOURAYOU Amira

FERGUENE Imène

FLITI Nihad

Le 13 Septembre 2020

Devant le jury composé de

- **présidente : Dr GHELLAIS Maitre assistante en Anesthésie réanimation– CHU Frantz FANON- BLIDA.**
- **Examinatrice : Dr HADDAD.N Maitre assistante en Hémobiologie – CHU HASSIBA BEN BOUALI- BLIDA.**
- **Promotrice : Dr HAMEL.H Maitre assistante en Hémobiologie – CHU Frantz FANON- BLIDA**

Année universitaire 2019 -2020

Remerciement :

Tout d'abord nous Tenons a remercié Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience de pouvoir réaliser ce travail.

A notre promotrice Dr H.Hamel

Maître assistante en hémobiole CHU Frantz Fanon - Blida

Vous nous avez accordé un grand honneur en nous confiant cet excellent sujet de travail, nous espérons être à la hauteur

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles. Votre sollicitude, votre disponibilité et vos précieuses directives et recommandations nous ont précieusement aidées.

Nous gardons les meilleurs souvenirs de votre enseignement brillant et précieux aussi bien que le passage dans votre service qui était très instructif.

Votre compétence, vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines, resteront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.

Veillez accepter, cher maitre dans ce travail nos sincères remerciements et notre profond respect.

Nos vifs remerciements pour les membres du jury à commencer par

Dr S.GHELLAI qui nous a fait l'honneur de présider notre jury.

Nous remercions aussi très vivement,

Dr N.HADDAD

*Maitre assistante en Hémobiole
de nous faire l'honneur de juger ce modeste travail.*

*Nous présentons nos profonds respects et nos reconnaissances à
Monsieur M.KASTALI, Professeur et chef de service de néphrologie d'EHS
TOT – BLID pour les moyens qu'il a mis à notre disposition pour pouvoir
accomplir le mémoire au sein de cet établissement dans les meilleures
conditions.*

Je dédie ce mémoire :

À Allah,

Le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.

À mes chers parents BOURAYOU Elhachemi , MESSAOUDI Nora

Que nulle dédicace ne peut exprimer mes sincères sentiments, l'amour, le respect que j'ai pour vous, J'ai conscience de tous les sacrifices que vous avez dû faire pour me permettre de mener mes études dans les meilleures conditions possibles. Ce travail est le fruit de vos efforts Que dieu vous préserve, vous accorde la santé, et vous protège de tout mal.

À ma sœur SILIA

Que je remercie pour ton soutien et encouragements, je n'aurais pas pu rêver mieux que toi. Je te dédie ce travail tout en te souhaitant le bonheur et le succès.

À la mémoire de mes grands-pères, Abdellah et Abdelkader ;

Ma grand-mère paternelle Torkia

Que dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

À ma chère grand-mère maternelle Aicha

Que dieu préserve ta santé et t'assure une longue vie à nos côtés.

À mes chères cousines Sabrina, Asma, Nesrine

Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie.

À toute la famille BOURAYOU et la famille MESSAOUDI.

À tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

À tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer.

À toutes les personnes souffrant de syndrome néphrotique, du courage dans le combat.

Amira.

DEDICACE

*Avec l'aide de DIEU tout puissant,
j'ai pu réaliser ce modeste travail que Je dédie :*

A mes très chers parents :

*Voici enfin le fruit de tant d'année de sacrifice et de patience
Je vous suis entièrement reconnaissante pour cette inestimable
compréhension.*

*Ce travail est avant tout le vôtre.
Que Dieu vous préserve, vous accorde santé, bonheur,
et vous protège de tout mal.*

A mes chers frères et sœur: Sedik, Khaled et Asma

A ma grand-mère paternelle,

*J'aurais tant aimée de partager ce moment avec toi mais la volonté de
Dieu a été toute autre.*

*Milles fois merci pour ton soutien et ton encouragement.
Qu'Allah le miséricordieux t'accueille dans son vaste paradis*

A toute ma grande famille

A mes proches binômes: Nihad et Amira
Pour les instants de joie partagés en leur compagnie

A mes meilleures amies: Fatima Ikram, Zineb, Sihem et Nassima
Pour leurs gentillesse, leur assistance et leur soutien.

Imene.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A Allah, tu as voulu et tu as permis que ce jour arrive ; par ta miséricorde ; ta bonté et ta grâce tu m'as assisté tout au long de ma vie.

A ma chère maman

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect ; mon amour éternel et ma considération pour tes innombrables sacrifices, tu m'as donnée la vie et tu m'as appris à la vivre pleinement ; je ne serai pas là sans toi, c'est grâce à toi que je deviens une pharmacienne.

A mon cher papa

Voilà le jour que vous avez attendu impatiemment, merci pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être.

Maman et papa, que dieu, le tout puissant, vous protège et vous accorde santé et longue vie ; afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

A mes chères sœurs Hind, Racha et Dalia, qui m'ont toujours entouré et motivé ; pour leur soutien moral, que dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mon adorable frère Walid, je te souhaite tout le bonheur et la réussite qu'on puisse espérer.

A ma grande mère, mes oncles et mes tantes.

A mes trinômes Imene et Amira pour leur aide ; leur compréhension et leur appui permanent

A mes chères amies : Kansaa, Assia, Yasmina, Lina ; Malika

Nihad

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Table des matières

I.	Introduction:	1
II.	Le syndrome néphrotique :	3
II.1	Rappel sommaire de l'anatomie du rein :	3
II.2	Physiologie rénale :	3
II.2.1	La fonction de filtration glomérulaire :	4
II.2.2	Les fonctions tubulaires de réabsorption et sécrétion :	6
II.3	Définition du syndrome néphrotique :	6
II.4	Étiologies et étude anatomopathologique :	6
II.4.1	Glomérulonéphrites chroniques primaires :	6
II.4.2	Glomérulonéphrites chroniques secondaires :	7
II.4.3	Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles :	8
II.5	La physiopathologie :	9
II.6	Les Complications du syndrome néphrotique :	10
II.6.1	Les œdèmes :	10
II.6.2	Insuffisance rénale aiguë :	10
II.6.3	Thromboses vasculaires et anomalies de la coagulation :	11
II.6.4	Complications infectieuses :	11
II.6.5	hyperlipidémie :	11
II.6.6	Hypertension artérielle :	11
II.6.7	Insuffisance rénale chronique :	12
II.6.8	Dénutrition et troubles de croissance :	12
II.6.9	Élévation plasmatique des fractions libres de médicaments liés à l'albumine :	12
II.6.10	Autres complications :	12
II.7	Le diagnostic du syndrome néphrotique :	13
II.7.1	Circonstances de découverte :	13
II.7.2	Diagnostic biologique du SN :	13
II.7.3	Diagnostic étiologique du SN :	14
II.8	Traitement et prophylaxie :	15
II.8.1	Traitement symptomatique :	15
	Traitements spécifiques :	17
III.	Les troubles d'hémostase au cours du syndrome néphrotique :	19

III.1	Rappels physiologiques sur l'hémostase :	19
III.1.1	Hémostase primaire :	19
	Les acteurs de l'hémostase primaire :	19
	Déroulement de l'hémostase primaire :	20
III.1.2	Physiologie de la coagulation :	20
	Les facteurs de coagulation :	20
	Le déroulement de la coagulation in vivo :	21
	La régulation de la coagulation :	22
III.1.3	La fibrinolyse :	23
	Les acteurs de la fibrinolyse :	23
	Les activateurs du plasminogène :	23
	Inhibiteurs de la fibrinolyse :	24
III.2	Epidémiologie des complications thromboemboliques :	25
III.3	Physiopathologie :	25
III.3.1	Hyperactivation de l'hémostase :	26
III.3.2	Réduction de l'activité fibrinolytique :	28
III.3.3	Rôle des hématies :	30
III.3.4	Le rôle des microparticules :	30
III.4	Les facteurs de risques associés aux complications thromboemboliques au cours du SN :	32
III.5	Diagnostic des thromboses veineuses :	34
III.5.1	Diagnostic de la TVP et EP :	34
III.5.2	Diagnostic de la TVR :	36
IV.	Méthodes et matériels :	38
IV.1	Stratégie de recherche :	38
IV.2	Critères d'inclusion et d'exclusion :	38
IV.3	Traitement des données :	38
V.	Les résultats :	40
VI.	Discussion :	74
VII.	Conclusion :	81

La liste des abréviations :

ACC	: anticoagulant circulant.
AD	: adénosine diphosphate.
ALAT	: alanine aminotransférase.
Alb	: albumine.
ANCA	: antineutrophil cytoplasmic antibodies.
Anti-DNAse	: anti-désoxyribonucléase.
Ag	: antigène.
ARA	: antagoniste des récepteurs de l'angiotensine.
Arg	: arginine.
ASAT	: aspartate aminotransférase.
Agg.sp	: agrégation spontanée.
AT	: antithrombine.
ATCD	: antécédents.
AVC	: accident vasculaire cérébral.
C4BP	: C4 binding protien.
CMV	: cytomégalovirus.
Cox	: proportional hasards model.
CRP	: protéine C réactive.
CRTC	: corticothérapie.
CT	: cholestérol total.
CTEV	: complication thromboembolique veineuse.
DD	: d-dimère.
DFG	: débit de filtration glomérulaire.
DNA	: acide désoxyribonucléique.
ECBU	: examen cyto bactériologique des urines.
EP	: embolie pulmonaire.
F	: féminin.
Fg	: fibrinogène.
FR	: facteur de risque.
FT	: facteur tissulaire.
FVW	: facteur de Von Willebrand.
FV	: facteur V.
FVIII	: facteur VIII.
Gamma GT	: gamma-glutamyl-transpeptidase.
GEM	: glomérulonéphrite extra-membraneuse.
GNMP	: glomerulonéphrite membranoproiférative.
GpIb	: glycoprotéine Ib.
GR	: globule rouge.

HBV	: hépatite B virus.
HCV	: hépatite C virus.
HDL	: high-density lipoproteins.
HIV	: Virus de l'immunodéficience Humaine.
HSF	: hyalinose segmentaire focale.
HTA	: hypertension artérielle.
HTe	: hématoците.
IC	: intervalle de confiance.
IDL	: lipoprotéine de densité intermédiaire.
IDM	: infarctus de myocarde.
IEC	: inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
IgA	: immunoglobuline A.
IGFBP	: insulin-like growth factor-binding protein.
IgG	: immunoglobuline G.
KDa	: kilo dalton.
LDL	: low-density lipoproteins.
LGM	: lésion glomérulaire minime.
LPa	: lipoprotéine a.
LPS	: lipopolysaccharides.
Lys	: lysine.
M	: masculin.
MBG	: membrane basale glomérulaire.
Mg	: milligramme.
MTEV	: maladie thromboembolique veineuse.
N	: nombre.
ND	: non déterminé.
NS	: non significative.
PAI-1	: inhibiteur de l'activateur du plasminogène.
PAL	: phosphatases alcalines.
PBR	: ponction de biopsie rénale.
PC	: protéine C.
PCT	: procalcitonine.
PLA	: phospholipase A.
PLA2R	: phospholipase A2 receptor.
PM	: poids moléculaire.
PS	: protéine S.
PS-tot-	: protéine S totale.
Pu	: protéinurie.
PZ	: protéine Z.
SAPL	: syndrome des anti- phospholipides.
SNCR	: syndrome néphrotique cortico résistant.
SNI	: syndrome néphrotique idiopathique.

SNICS	: syndrome néphrotique idiopathique cortico sensible.
SNLGM	: syndrome néphrotique a lésion glomérulaire minime.
TAFI	: thrombin activable fibrinolysis inhibitor.
TBG	: Thyroxine Binding Globulin.
TCA	: temps de céphaline activée
TEV	: thromboemboembolique veineux.
TFPI	: Tissue factor pathway inhibitor.
TG	: triglycéride.
TM	: thrombomoduline.
tPA	: activateur tissulaire du plasminogène.
TQ	: temps de Quick.
TRT	: traitement.
TSH	: thyroid-stimulating hormone.
TT	: temps de thrombine.
TV	: thrombose veineuse.
TVP	: thrombose veineuse profonde.
TVR	: thrombose veineuse rénale.
Txa	: thromboxane.
uPa	: activateur du plasminogène de type urokinase.
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein.
VPN	: Valeur prédictive négative.
VPP	: Valeur prédictive positive.
VS	: vitesse de sédimentation.

Liste des figures :

Figure 1 : Rôle de la thrombine.

Figure 2 : Schéma de déroulement de la coagulation.

Figure 3 : Schématisation de la fibrinolyse.

Figure 4 : Coupe d'un rein.

Figure 5 : Coupe de corpuscule de malbigi permettant de voir les structures interne.

Figure 6 : Détails de la barrière glomérulaire.

Figure 7 : ultrastructure de la barrière glomérulaire.

Figure 8 : Notion de filtration, sécrétion, réabsorption et excrétion.

Figure 10 : Arbre décisionnel. Modalités de prescription de prednisone.

Figure 11 : Troubles de l'hémostase au cours du SN

Figure 12 : Syndrome néphrotique est un état prothrombotique d'une magnitude variable

Figure 13 : Arbre décisionnel du diagnostic devant une suspicion thrombose profonde.

Figure 14 : Algorithme simplifié utilisant l'angioscanner thoracique.

Figure 15 : Algorithme utilisant l'échographie veineuse des membres inférieurs et la scintigraphie pulmonaire

Figure 16 : Répartition des patients en fonction de l'âge, de l'étiologie et la réponse aux corticostéroïdes

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Les facteurs de coagulation.

Tableau 2 : Etiologies secondaires du syndrome néphrotique

Tableau 3 : les SN congénitaux et infantiles

Tableau 4 : Score de Wells et score de Wells modifié

Tableau 5 : Score de prédiction clinique de l'embolie pulmonaire

Tableau 6 : Classification du SN en fonction de l'évolution après corticothérapie

Tableau 7 : les molécules potentielles pour le traitement du SN

Tableau 8 : Points isoélectriques de l'albumine et des inhibiteurs de la coagulation.

Tableau 9 : Poids moléculaires des protéines de la coagulation.

I. Introduction:

Le syndrome néphrotique est une pathologie glomérulaire caractérisée par une définition purement biologique associant une protéinurie abondante à une hypoalbuminémie [1]

L'incidence annuelle du SN est estimée de 2 à 7 nouveaux cas pour 100,000 enfants âgés moins de 18 ans alors que chez les adultes elle est estimée de 3 nouveaux cas pour 100,000 personnes [2,3].

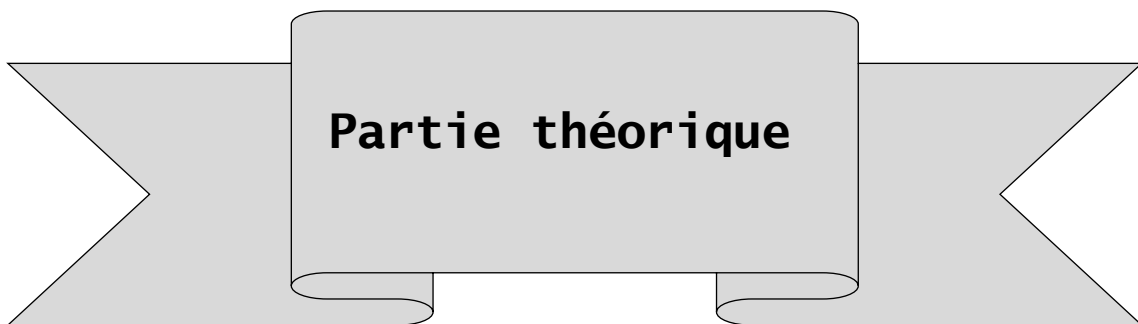
Le SN est associé à un risque élevé d'événements thromboemboliques principalement veineux entraînant une morbidité et une mortalité accrues [4]. Ce risque thrombotique a pour origine l'existence d'un état d'hypercoagulabilité provenant de l'altération des différents processus de l'hémostase en rapport avec la pathologie rénale principalement [5] d'où la prise en charge préventive anticoagulante s'avère nécessaire [6].

Les études épidémiologiques récentes se sont intéressées à étudier l'association entre le couple protéinurie, albumine sérique et le risque thromboembolique, montrant comme résultats une corrélation entre la sévérité de la protéinurie et l'hypoalbuminémie et l'augmentation du risque thromboembolique. Ces résultats suggèrent ainsi l'existence d'une corrélation directe entre la sévérité du SN et la sévérité des troubles de l'hémostase associés.

La détermination de la relation existante entre l'hypercoagulabilité et les marqueurs de la sévérité de la maladie et les différents facteurs de risque permettra d'identifier des seuils cliniques significatifs de protéinurie et/ou d'albumine sérique pour établir des schémas de prophylaxie anticoagulante [7].

Nous avons réalisé ce travail afin de :

- Déterminer les différentes perturbations des paramètres d'hémostase au cours du SN ;
- D'étudier l'association entre les paramètres d'hémostase et les paramètres biochimiques caractéristiques du SN.
- Et de déterminer l'intérêt des paramètres d'hémostase dans la prédiction du risque thromboembolique veineux au cours du SN.



II. Le syndrome néphrotique :

II.1 Rappel sommaire de l'anatomie du rein :

Les reins sont des organes pleins, sécréteurs de l'urine, situés de part et d'autre du rachis, dans la région lombaire, contre la paroi postérieure de l'abdomen.

La coupe frontale d'un rein permet de distinguer, sous une capsule fibreuse lisse, le parenchyme rénal, composé d'une partie corticale externe et d'une partie médullaire interne (figure 1).

La partie médullaire est formée par les pyramides de Malpighi, dont la base s'appuie sur le cortex et le sommet pénètre dans la médullaire profonde.

La partie corticale s'étend de la capsule rénale aux bases des pyramides et entre les pyramides où elle forme alors les colonnes de Bertin. En périphérie, on trouve les corpuscules de Malpighi au niveau desquels prennent naissance les tubes urinifères.

L'élaboration de l'urine résulte du travail effectué par les néphrons ou unités fonctionnelles qui sont au nombre de 1 à 1,5 million dans chaque rein [15].

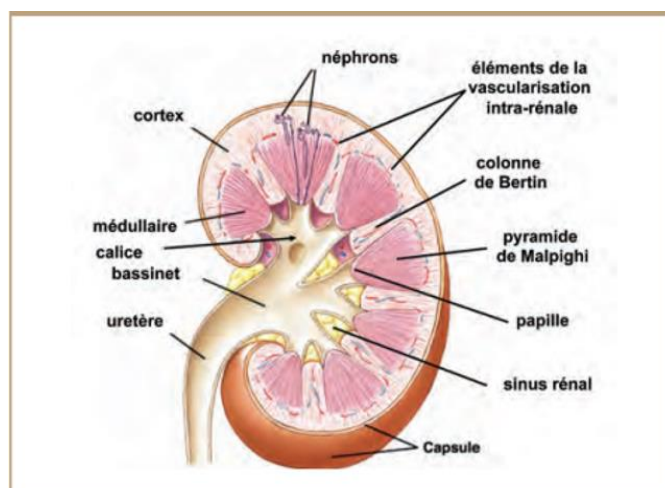


Figure 4 : Coupe d'un rein [15].

II.2 Physiologie rénale :

Le rein assure le maintien de la stabilité hydro-électrolytique de l'organisme et la fonction d'élimination des déchets et d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire. Il joue en plus un rôle important dans la régulation de la tension artérielle, la synthèse de vitamine D, la minéralisation osseuse et la promotion de l'érythropoïèse [15,16].

La compréhension de ces fonctions passe par une bonne connaissance de l'histologie fonctionnelle rénale où chaque segment histologique ayant des fonctions précises [16].

Le néphron est composé de 2 parties, le corpuscule de Malpighi et le tubule urinaire, qui vont assurer les opérations de filtration glomérulaire pour former l'urine primitive, et de réabsorption et de sécrétion tubulaires pour former l'urine définitive [15].

II.2.1 La fonction de filtration glomérulaire :

La filtration du sang est effectuée dans chaque corpuscule de Malpighi, sphère creuse constituée par une structure épithéliale à double paroi, la capsule de Bowman, au sein de laquelle se trouve le glomérule [15].

Ce dernier est un réseau de 4 à 6 capillaires issus de l'artériole afférente qui sont enroulés autour d'une tige mésangiale, elle-même formée de cellules mésangiales qui ont la propriété d'être contractiles [15].

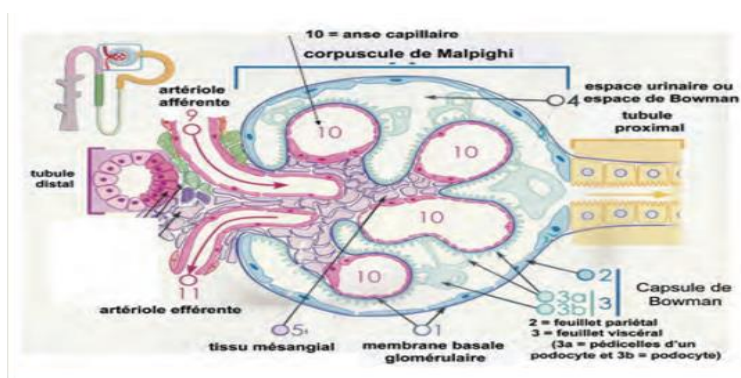


Figure 5 : Coupe de corpuscule de Malpighi permettant de voir les structures interne [15].

L'urine primitive est formée par l'ultrafiltration du plasma contenu dans les capillaires sanguins à travers une structure hautement spécialisée, la barrière de filtration glomérulaire [15].

Ce filtre ou barrière de filtration glomérulaire est composé de plusieurs couches en partant du sang vers la chambre glomérulaire :

- d'une couche simple de cellules endothéliales.
- d'une membrane basale glomérulaire formée de glycoprotéines et de protéoglycanes ;
- d'une couche de cellules épithéliales ayant des pieds ou podocytes, qui forment le feuillet viscéral de la capsule de Bowman [15,16]

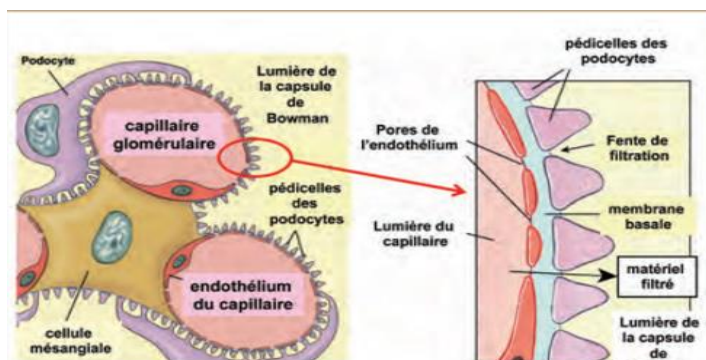


Figure 6 : Détails de la barrière glomérulaire [15].

Chacun des trois composants du filtre a un rôle important :

○ **Cellules endothéliales :**

Les cellules endothéliales glomérulaires forment un endothélium fenestré d'une épaisseur de 200 nm. Les pores, ou fenestrations, mesurent 60 à 80 nm de diamètre et couvrent 20 % de la surface endothéliale. L'organisation de ces fenestrations leur confère des caractéristiques de sélectivité. Par ailleurs, la surface endothéliale contient des glycosaminoglycanes dont la charge négative réduit la quantité de protéines qui traversent l'endothélium [17].

○ **Membrane basale glomérulaire :**

Elle se compose essentiellement de nombreuses glycoprotéines anioniques, principalement le collagène de type IV, la laminine, des protéoglycanes et du nidogène.

Elle possède trois feuilletts visibles en microscopie électronique et son épaisseur totale est de 300 nm, variable selon l'âge et le sexe. Elle est complètement imperméable aux protéines de poids moléculaire supérieur à 62 kDa [17].

○ **Les podocytes :**

Ce sont des cellules épithéliales, qui forment le feuillet viscéral de la capsule de Bowman. Elles sont caractérisées par un corps cellulaire volumineux situé dans la chambre urinaire et par des expansions cytoplasmiques, les pédicelles.

Les pédicelles recouvrent la membrane basale et forment un réseau serré dont les espaces intercellulaires forment les diaphragmes de fente, espaces intercellulaires hautement spécialisés ayant un rôle fondamental dans la barrière de filtration glomérulaire [17,16].

À travers la barrière de filtration glomérulaire ne passent quasiment pas de protéines d'un poids moléculaire supérieur à celui de l'albumine. Pour les protéines comprises entre 7 et 70 kDa, leur filtration diminue lorsque le poids moléculaire augmente. En dehors du poids moléculaire, la barrière glomérulaire est chargée négativement, ce qui freine le passage des molécules chargées négativement [16].

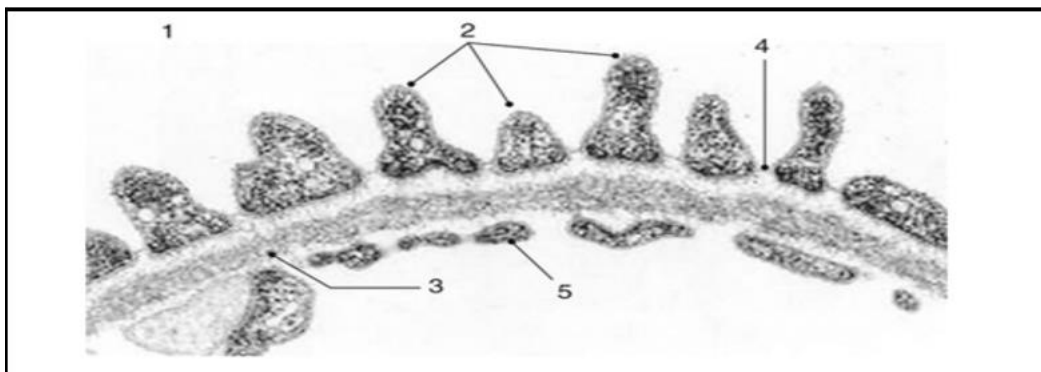


Figure 7 : Ultrastructure de la barrière glomérulaire [18].

II.2.2 Les fonctions tubulaires de réabsorption et sécrétion :

Le tubule fait suite au corpuscule de Malpighi et comporte différents segments: le tube contourné proximal, l'anse de Henlé, le tube contourné distal et le canal collecteur de Bellini qui aboutit à la papille rénale [15].

Après sa filtration par les glomérules, l'ultrafiltrat chemine à travers les différents segments tubulaires jusqu'au bassinnet. Durant tout son trajet intratubulaire, le liquide ultrafiltré subit des modifications importantes de volume et de composition en fonction des besoins de l'organisme [15].

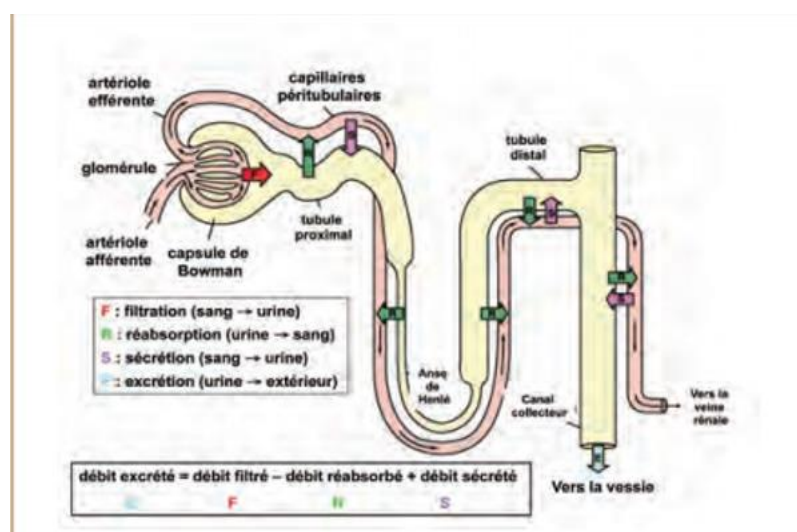


Figure 8 : Notion de filtration, sécrétion, réabsorption et excrétion [15].

II.3 Définition du syndrome néphrotique :

Le syndrome néphrotique est une néphropathie glomérulaire définie par l'association d'une protéinurie supérieure à 3 g/jr chez l'adulte ou 50 mg/kg/j chez l'enfant et d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l, souvent accompagné d'un syndrome œdémateux [1].

Le syndrome néphrotique est qualifié de pur s'il n'est accompagné ni d'hématurie microscopique, ni d'hypertension artérielle, ni d'insuffisance rénale organique et qualifié d'impur s'il est associé à un ou plusieurs de ces signes [1].

II.4 Étiologies et étude anatomopathologique :

Le SN peut être primaire (idiopathique) ou secondaire

II.4.1 Glomérulonéphrites chroniques primaires :

Un SN est dit primaire ou idiopathique si l'enquête étiologique s'avère négative. Les glomérulonéphrites chroniques primaires sont définies par leur type histologique après une étude anatomopathologique de la ponction biopsique rénale (PBR) [19].

○ **Glomérulonéphrites chroniques primaires non prolifératives :**

Avec trois grades d'atteintes de gravité croissante :

- ✓ Les lésions glomérulaires sont minimales : Ce sont les plus courantes chez l'enfant ; elles se caractérisent par l'absence de lésions glomérulaires visibles en microscopie optique et l'absence de dépôts d'immunoglobulines ou de compléments en immunofluorescence [19,22].
- ✓ Les glomérulonéphrites avec hyalinose segmentaire et focale : on retrouve des dépôts hyalins, ou des dépôts d'immunoglobulines (IgG essentiellement) ou de complément (C3) en immunofluorescence [19].
- ✓ Les glomérulonéphrites extra-membraneuses avec des dépôts extra-membraneux : ce sont les plus courantes chez l'adulte ; elles peuvent être secondaires. Des dépôts d'immuns complexes, d'IgG ou de C3 sont vus en immunofluorescence [19].

○ **Glomérulonéphrites chroniques primaires Prolifératives :**

- ✓ Glomérulonéphrites capillaires : on retrouve le plus souvent des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) ; l'insuffisance rénale peut s'installer très rapidement.
- ✓ Glomérulonéphrites membrano-prolifératives : avec prolifération de cellules mésangiales ; on retrouve des dépôts en immunofluorescence, surtout de C3 ; certaines sont secondaires.

II.4.2 Glomérulonéphrites chroniques secondaires

Un SN est dit secondaire si l'atteinte glomérulaire n'est que la conséquence d'une maladie générale ; les causes de glomérulonéphrites chroniques secondaires sont multiples et l'apparition d'un syndrome néphrotique sera toujours un facteur aggravant la maladie primitive et va assombrir le pronostic [19].

L'évolution vers l'insuffisance rénale va beaucoup dépendre de cette maladie sous-jacente, tout comme la guérison du SN et si on réalise la PBR, on va retrouver les mêmes atteintes que dans glomérulonéphrites chroniques primaires [19].

La liste des causes glomérulaires secondaires potentielles est longue, à savoir que la néphropathie diabétique reste la cause la plus fréquente [19].

- ✓ **Le diabète :** l'excès de glucose va altérer le peloton capillaire glomérulaire donnant un aspect de glomérulosclérose diffuse ou nodulaire. Cette atteinte glomérulaire rénale entre dans le cadre de la micro-angiopathie généralisée du diabétique [19].
- ✓ **Les connectivites :** essentiellement au cours du lupus systémique et du purpura rhumatoïde. Les formes histologiques peuvent être prolifératives, avec des dépôts d'immunoglobulines ou d'immuns complexes. Le SN est plus rare dans la vascularite nécrosante ou les cryoglobulinémies essentielles [19].

- ✓ **L'amylose** : elle peut être primaire, comme au cours d'un myélome, ou secondaire à une maladie inflammatoire chronique ; l'examen histologique montre des dépôts amyloïdes sur les glomérules [19].
- ✓ **Les infections** : il s'agit de glomérulonéphrites à antigène connu, soit bactérien (infections à streptocoque ou pneumocoque, syphilis...), soit viral (hépatite B ou C, VIH...), ou encore parasitaire (paludisme, filariose...). Il peut aussi s'agir d'une réaction immuno-allergique (vaccins, sérothérapies, piqûres venimeuses...) [19].
- ✓ **Les cancers** : il peut s'agir de tumeurs solides (comme le cancer bronchique), ou de leucémies [19].
- ✓ **Les causes iatrogènes** : sont particulièrement incriminés les sels d'or et la D-pénicillamine. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent aussi donner des syndromes néphrotiques [19].

Metabolic	Medication/drug use	Infection (continued)
Amyloidosis	Heroin	Viral
Diabetes mellitus	Interferon alfa	Epstein-Barr virus
Immunologic	Lithium	Hepatitis B and C
Cryoglobulinemia	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Herpes zoster
Erythema multiforme	Pamidronate	Human immunodeficiency virus
Henoch-Schönlein purpura	Infection	Allergic
Microscopic polyangiitis	Bacterial	Antitoxins
Polyarteritis nodosa	Infective endocarditis	Insect stings, venomous snake bites
Sjögren syndrome	Leprosy	Poison ivy or oak
Systemic lupus erythematosus	Syphilis	Genetic syndromes
Idiopathic/primary	Protozoan	Congenital nephrotic syndrome (Finnish type)
Neoplastic	Filariasis	Familial focal segmental glomerulonephritis
Carcinoma (e.g., bronchus, breast, colon, stomach, kidney)	Helminthiasis	Hereditary nephritis (Alport syndrome)
Leukemia, lymphomas	Malaria	Other
Melanoma	Schistosomiasis	Castleman disease
Multiple myeloma		Chronic allograft nephropathy
		Malignant hypertension
		Preeclampsia
		Sarcoidosis

Information from references 1 and 3.

Tableau 2. Etiologies secondaires du syndrome néphrotique [3]

II.4.3 Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles :

Syndrome néphrotique congénital : il s'applique aux patients dont la maladie est présente à la naissance ou apparaît au cours des trois premiers mois de vie [20].

Syndrome néphrotique infantile : lorsqu'il débute entre le troisième et le 12e mois [20].

Dans la majorité des cas, le pronostic est sévère, l'évolution se faisant vers l'insuffisance rénale terminale. Cependant, il existe des causes plus rares et éventuellement curables, comme le syndrome néphrotique congénital secondaire à la syphilis ou à la toxoplasmose [20].

Tableau 3. Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles

Syndrome néphrotique congénital de type finlandais.
Scélrose mésangiale diffuse.
Syndrome de Denys-Drash.
Syndrome néphrotique idiopathique et mutations du gène NPHS2.
Syndrome de Pierson.
Syndrome de Galloway
Cytopathies mitochondriales
Causes infectieuses (syphilis, toxoplasmose, CMV, VIH)
Autres.

Tableau 3 : les SN congénitaux et infantiles [20].

II.5 La physiopathologie :

Le syndrome néphrotique est une maladie rénale touchant à l'intégrité structurelle et/ou fonctionnelle du glomérule, et est caractérisé par une protéinurie au quelle s'associe une hypoalbuminémie [1].

La protéinurie est due à une augmentation de la perméabilité du filtre glomérulaire aux macromolécules, en particulier l'albumine. En effet le passage des protéines à travers la barrière glomérulaire est limité par une sélectivité de taille et une sélectivité de charge électrique, et la protéinurie glomérulaire apparaît lorsque l'un de ces mécanismes est défaillant [1].

La protéinurie du SN est donc toujours majoritairement constituée d'albumine (> 60 %), plus ou moins associée à des protéines de haut poids moléculaire et l'hypoalbuminémie survient lorsque la fuite urinaire de protéines dépasse les capacités de synthèse hépatique [1].

Mécanismes et lésions élémentaires : schématiquement l'altération de la perméabilité du filtre glomérulaire est liée à : [21]

○ L'altération du podocyte:

Le SNI traduit une maladie du podocyte, qui se manifeste sur le plan histologique essentiellement sous deux formes, LGM et HSF primitive. L'atteinte podocytaire dans le SNI peut résulter, soit d'une anomalie structurale, soit d'une altération des signaux cellulaires, aboutissant à une perte de l'intégrité fonctionnelle qui est réversible dans les formes sensibles au traitement et irréversible dans les formes résistantes [18].

○ La perte des charges électro-négatives de la MBG :

Au cours du SNLGM, un facteur circulant non encore identifié interagit avec les charges négatives de la MBG, modifie ces charges et augmente la perméabilité glomérulaire [22,17].

○ Aux dépôts de protéines dans les glomérules (GEM) :

La GEM se caractérise par l'accumulation de dépôts immuns sur le versant externe de la MBG, constitués d'IgG, principalement d'IgG4, d'antigènes dont certains ont été récemment identifiés, et du complexe d'attaque membranaire du complément C5b-9.

Ces complexes immuns activent le complément, induisant ainsi une cascade d'événements qui augmentent la perméabilité de la paroi capillaire aux protéines et provoquent l'apparition d'un syndrome néphrotique [23].

- **Une anomalie de la structure de la MBG :**

Mutation d'une des chaînes collagéniques dans le syndrome d'Alport, ou de la laminine au cours du syndrome de Pierson [16].

- **L'altération de l'endothélium :** au cours des microangiopathies thrombotiques [21].

II.6 Les Complications du syndrome néphrotique :

II.6.1 Les œdèmes :

Le syndrome néphrotique est souvent découvert suite à des œdèmes. La physiopathologie des œdèmes au cours du SN est complexe et débattue.

Selon la théorie du « underfilling », l'hypoalbuminémie entraîne une diminution de la pression oncotique plasmatique responsable d'une fuite liquidienne vers le secteur interstitiel. L'hypovolémie efficace qui en résulte active le système rénine-angiotensine-aldostérone à l'origine de l'augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium qui contribue à la rétention hydrosodée.

Selon la théorie du « overfilling », il existe une rétention hydrosodée primitive indépendante d'un stimulus volémique [1].

II.6.2 Insuffisance rénale aigue :

L'insuffisance rénale aiguë est une complication rare du SN qui peut apparaître de façon inaugurale ou lors d'une rechute. Les facteurs déclenchant incluent :

- ✓ L'hypovolémie liée au SN lui-même ou causée par le traitement diurétique.
- ✓ L'agglutination intratubulaire de protéines de haut poids moléculaire.
- ✓ Une nécrose tubulaire aiguë et/ou un œdème interstitiel sévère.
- ✓ Une thrombose veineuse rénale ou un sepsis.
- ✓ L'effet de certains médicaments souvent prescrits, sur l'hémodynamique glomérulaire, comme l'association diurétique et inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2) [1, 24].

II.6.3 Thromboses vasculaires et anomalies de la coagulation :

Le SN constitue un facteur de risque d'évènement thromboembolique essentiellement veineux. Sur le plan physiopathologique on assiste à une perte rénale de facteurs anticoagulants de bas poids moléculaire (ATIII, protéine S) et à une augmentation concomitante de la synthèse de facteurs procoagulants (fibrinogène, facteurs V et VIII).

Le risque est encore plus important en cas de déplétion volumique, d'utilisation de diurétiques et d'immobilisation [1,20].

II.6.4 Complications infectieuses :

Les patients atteints de SN sont à haut risque de développer des infections et qui peuvent être très grave. Il peut s'agir de cellulites, pneumonies, de péritonites et même des états septiques [1, 20, 27].

Plusieurs facteurs expliquent la susceptibilité aux infections bactériennes : diminution du taux des IgG, fuite urinaire du facteur B et altérations des fonctions des lymphocytes T en relation avec la pathogenèse du SN [1,20].

A noter que les infections virales sont souvent un facteur déclenchant d'une rechute de SNCS et que le risque d'infection concerne en particulier les enfants, les patients avec récurrences du SN et les patients faisant l'objet d'une immunosuppression médicamenteuse [20].

II.6.5 hyperlipidémie :

L'hyperlipémie est si fréquente chez les patients ayant une protéinurie abondante qu'elle est considérée comme un des signes principaux du syndrome néphrotique [1].

Elle est corrélée à la sévérité du SN, la dyslipémie est d'autant plus fréquente que la protéinurie est abondante [1].

La physiopathologie est complexe. Il a été démontré que la chute de la pression oncotique accompagnant l'hypoalbuminémie stimule la transcription du gène de l'apoprotéine B par un mécanisme encore inconnu, augmentant ainsi la synthèse hépatique des low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL) et intermediate density lipoprotein (IDL) [1].

Le catabolisme des chylomicrons et du VLDL semble également diminué, en partie par inhibition de la lipoprotéine lipase [1].

II.6.6 Hypertension artérielle :

La physiopathologie de l'hypertension artérielle dans le syndrome néphrotique est complexe et multifactorielle, impliquant à la fois des facteurs rénaux et extra-rénaux :

- Les facteurs rénaux :

Une rétention hydro sodée excessive.

Activation du système rénine-angiotensine-aldostérone.

L'atteinte rénale et la diminution du débit de filtration glomérulaire.

-Les facteurs extra-rénaux constituent les facteurs de risques classiques de l'HTA [25].

II.6.7 Insuffisance rénale chronique :

En dehors de la néphropathie à lésions glomérulaires minimales, la plupart des causes de syndrome néphrotique sont associées au risque de survenue d'une insuffisance rénale [24].

La persistance d'une protéinurie abondante et d'une hypertension artérielle représente les deux facteurs de risque essentiels de progression de l'insuffisance rénale chronique [24].

Dans les conditions normales, les protéines traversent la barrière de filtration glomérulaire et sont ensuite réabsorbées au niveau tubulaire proximal, ce même mécanisme est observé en cas de protéinurie abondante. Les protéines filtrées/ réabsorbées seront responsables d'une activation tubulaire proximale, conduisant à une synthèse importante de substances vasoactives et pro inflammatoires, qui seront sécrétées vers l'interstitium rénal et responsables de lésions inflammatoires [24].

II.6.8 Dénutrition et troubles de croissance :

- ✓ Dénutrition : La fuite massive et prolongée de protéines peut être responsable d'une dénutrition protidique parfois sévère [1].
- ✓ Troubles de la croissance : Un retard de croissance staturale est souvent observé chez les enfants présentant un SN prolongé.

Ce retard de croissance est lié d'une part à la diminution des taux d'insuline growth factor 1 et 2 (IGF1 et IGF2) suite à la fuite urinaire des IGF-binding proteins (IGFBPs) et d'autre part à la corticothérapie, où le risque serait encore plus important avec un traitement à long terme et par de fortes doses [20].

II.6.9 Elévation plasmatique des fractions libres de médicaments liés à l'albumine :

La baisse de l'albumine sérique est directement responsable de l'augmentation de la fraction libre de certains médicaments, conduisant ainsi à un risque de surdosage et d'effet toxique [26].

II.6.10 Autres complications :

De nombreuses protéines de liaison sont éliminées dans les urines au cours du SN. De ce fait, les concentrations plasmatiques de nombreux ions, vitamines et hormones sont abaissées :

- ✓ La fuite de la thyroxine binding globuline (TBG) peut entraîner des anomalies des tests thyroïdiens, dont un abaissement de la thyroxine.
- ✓ La perte de cholécalciférol binding protéine peut conduire à un déficit en vitamine D, avec une hyperparathyroïdie secondaire.
- ✓ L'augmentation de l'excrétion de la transferrine peut entraîner une anémie microcytaire hypochrome résistante au fer.
- ✓ Des déficits en cuivre et en zinc peuvent également être observés, conséquence de la fuite urinaire des protéines de liaison de ces métaux [26].

II.7 Le diagnostic du syndrome néphrotique :

II.7.1 Circonstances de découverte :

○ Circonstances cliniques :

Le syndrome néphrotique est souvent découvert devant un syndrome œdémateux. Il s'agit d'œdèmes blancs, mous indolores, gardant les marques de pression et qui se localisent généralement au niveau des jambes et des chevilles en position debout et au niveau des paupières et lombes chez le sujet alité [1].

Un œdème des séreuses peut se développer avec une ascite, un épanchement pleural, un épanchement péricardique, une hydrocèle et dans des formes sévères un tableau d'anasarque peut s'installer. Un choc hypovolémique peut aussi s'observer lors d'une chute brusque de l'albuminémie et s'accompagne de douleurs abdominales, d'extrémités froides et d'hypotension [20]

Les patients peuvent également se plaindre d'avoir des urines mousseuses, d'une dyspnée à l'effort, une fatigue et une prise de poids [3].

○ Circonstances biologiques :

- ✓ **Dépistage et suivi d'une protéinurie :** Le SN peut être découvert lors du dépistage systématique d'une protéinurie chez un patient atteint d'une pathologie pourvoyeuse de néphropathie (diabète, lupus, etc.) ou lors du suivi d'une maladie rénale connue.
- ✓ **La découverte d'une protéinurie abondante lors d'un examen systématique** (médecine du travail ou médecine scolaire).
- ✓ **-Lors d'une complication :**

Le SN peut être révélé par une complication, en particulier infectieuse ou thromboembolique. A savoir que la complication infectieuse s'observe essentiellement chez l'enfant et qui se manifeste typiquement par une atteinte des voies aériennes supérieures [1,27]

II.7.2 Diagnostic biologique du SN :

Diagnostic positif du SN :

-Urinaire :

- Dépistage par les bandelettes urinaires : résultats positifs > 3+.
- Protéinurie de 24h: > 3g/j chez l'adulte et >50mg/kg/j chez l'enfant.
- Rapport protéinurie/creatininurie > 3-3.5mg/mg chez l'adulte et > 2g/g chez l'enfant.

-sanguin :

- Albuminémie < 30g/l chez l'adulte et < 25-30g/l chez l'enfant.

-examens complémentaires et recherche des complications :

- analyse microscopique du sédiment urinaire à la recherche d'une hématurie.
- dosage de la protidémie.
- électrophorèse des protéines sériques et urinaires.
- ECBU.
- bilan rénal et hydro électrolytique : urée, créatinine, ionogramme, DFG
- bilan lipidique : cholestérol total, triglycéride, HDL-c, LDL-c.
- glycémie et bilan hépatique : ASAT, ALAT, PAL, gamma GT, bilirubinémie, LDH.
- bilan inflammatoire : CRP, PCT, VS.
- hémogramme et bilan d'hémostase : TP, TCA, Fibrinogène, AT III, et D-dimères [28,29,3].

Ponction de biopsie rénale

Chez l'adulte :

Le syndrome néphrotique est une indication formelle à la biopsie rénale, dont le rendement diagnostique et pronostic dans ce contexte est majeur.

Cependant, il existe deux situations dans lesquelles la biopsie n'est pas indiquée :

- chez les adultes diabétiques depuis au moins 10 ans, avec rétinopathie diabétique
- en cas d'amylose lorsqu'il existe des signes extrarénaux, et si une biopsie d'organe plus facilement accessible est envisageable pour établir le diagnostic.

Chez l'enfant :

Chez les enfants âgés de 1 an à jusqu' à l'âge de la puberté, le diagnostic de lésions glomérulaires minimales (LGM) est évoqué en premier lieu. la biopsie n'est envisageable qu'en cas de :

- tableau atypique : diminution du C3, hématurie macroscopique, insuffisance rénale d'allure organique, suspicion de maladie dysimmunitaire avec signes extrarénaux.
- Un traitement d'épreuve par corticothérapie est instauré dès le diagnostic et la biopsie n'est réalisée qu'en cas de corticorésistance.
- Chez les enfants âgés de moins d'un an chez lesquels les LGM sont rares, la biopsie est indiquée d'emblée afin d'identifier d'autres étiologies de syndrome néphrotique pour lesquelles le diagnostic est histologique et génétique [30,24].

Examens selon le contexte clinique, les antécédents et le résultat de la biopsie :

- Recherche d'anticorps antinucléaires, antiDNA, anti-DNAse B et ANCA
- Dosage des fractions du complément C3, C4, CH50
- Anticorps anti PLA2R
- Bilan thyroïdien (TSH) ;
- Sérologies virales HBV, HCV, HIV (HIV1 HIV2), syphilis, tuberculose
- Immunofixation (ou immunoelectrophorèse) du sérum et de l'urine en présence d'un pic étroit sur l'électrophorèse des protéines sériques ou urinaire.
- recherche d'un néoplasie.
- autres [28, 29, 3]

Examens radiologiques :

- Radiographie du thorax en cas de suspicion d'un épanchement pleural.
- ultrasonographie abdominale si une ascite est suspectée
- ultrasonographie rénale si le DFG est réduit.
- Échographie rénale : en cas de ponction biopsie rénale.
- Échographie Doppler des membres inférieurs, Gaz du sang, L'angioscanner thoracique et la scintigraphie pulmonaire en cas de suspicion de thromboses.
- autres examens radiologiques selon le contexte [28, 29, 3] .

II.8 Traitement et prophylaxie :

II.8.1 Traitement symptomatique :

○ Surcharge hydrosodée :

- ✓ Etablir un régime restreint en sel ;
- ✓ augmenter l'excrétion urinaire de sodium par l'utilisation de diurétiques, en préférant les diurétiques de l'anse (furosémide et bumétanide) [1].

○ Protéinurie :

La protéinurie doit être réduite afin de ralentir la progression vers l'insuffisance rénale chronique. Les médicaments les plus adaptés sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

(IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) qui permettent une réduction significative de la protéinurie [1].

- **Hyperlipidémie :**

Chez l'adulte, en cas de SN persistant associer à une augmentation du LDL-C, un traitement hypolipémiant doit être envisagé [28].

- **Prévention des thromboses :**

Actuellement, il n'existe pas de consensus concernant la prophylaxie primaire, mais une albuminémie inférieure à 20 g/L serait un facteur de risque de thrombose, pouvant justifier une anticoagulation préventive. Cependant, la stratégie préventive reste à discuter selon les critères prédictifs du risque thromboembolique [32,33]

- **Mesures générales:**

- ✓ Éviter le repos au lit et favoriser la mobilisation ;
- ✓ Éviter la déplétion hydrosodée brutale au cours du traitement diurétique et corriger l'hypovolémie ;
- ✓ Le traitement rapide d'une complication infectieuse ;
- ✓ Proscrire les ponctions artérielles ou de veines profondes, la pose de cathéters centraux et éviter les perfusions inutiles [28,31]

- **Traitement pharmacologique :**

- ✓ Chez l'adulte :

Pour les patients à haut risque thrombotique (SN durable et marqué avec albuminémie < 20 g/l, autres facteurs de risque thromboembolique) : le traitement préventif par AVK est recommandé bien que son efficacité n'ait pas été démontrée en l'absence d'étude prospective.

Pour le cas particulier de la GEM, un traitement anticoagulant pourra être instauré pour une albuminémie < 25 g/l [28].

La prophylaxie par l'aspirine a été également proposée pour les patients avec GEM et à haut risque cardiovasculaire, pour une albuminémie supérieure à 25g/l. Elle peut être considérée aussi chez les patients avec GEM ayant simultanément un haut risque thrombotique et hémorragique, pour une albuminémie inférieure à 25g/l [34].

- ✓ chez les enfants :

Il n'existe à ce jour aucun consensus basé sur la littérature ou sur avis d'expert sur l'anticoagulation prophylactique chez l'enfant.

Pour certains, seuls les syndromes néphrotiques majeurs avec anasarque justifient un traitement préventif anticoagulant. Pour les formes modérées, il peut être proposé un

traitement antiagrégant par aspirine voire même une abstention thérapeutique sous surveillance clinique attentive.

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

- Albuminémie < 20 g/L ;
- Fibrinogène > 6 g/L ;
- Antithrombine III < 70 % ;
- D-dimères > 1000 ng/mL. [31]

Traitements spécifiques :

Classification	Adulte	Enfant
Rémission complète (RC)	Pu < 0,3 g/j et une albuminémie > 30 g/l.	Pu /créatininurie < à 0,02 en g/mmol (ou 0,2 g/g) ou une Pu < à 5 mg/kg/j.
Rémission partielle (RP)	Albuminémie > 30 g/l et une Pu persistante >0,3 g/j.	Diminution franche du débit de Pu avec une albuminémie > 30 g/L
Rechute	Récidive de la Pu > 3 g/j chez un patient en RC ou RP	Pu /Cru >0,2 g/mmol ou d'une Pu > 50 mg/kg/j avec albuminémie <30 g/L
Corticorésistance	Absence de rémission obtenue au bout de 16 semaines de traitement par corticoïdes à 1 mg/kg/jour	Absence de rémission 8 jours après les perfusions de solumédrol faisant suite aux 4 semaines de corticothérapie per os
Corticodépendance	Rechute durant la diminution des doses de corticoïdes ou dans les deux semaines suivant l'arrêt des corticoïdes	Survenant lors de la décroissance de la corticothérapie ou moins de trois mois après l'arrêt de celle-ci

Tableau 6 : Classification du SN en fonction de l'évolution après corticothérapie [28,31]

Le traitement spécifique du SN dépend de l'étiologie et repose principalement sur l'utilisation des glucocorticoïdes et des molécules immunosuppressives [28,31]

Adrenocorticotrop hormone
Alkylating agents (chlorambucil [Leukeran], cyclophosphamide)
Azathioprine (Imuran)
Biologics (rituximab [Rituxan], eculizumab [Soliris])
Calcineurin inhibitors (cyclosporine [Sandimmune], tacrolimus [Prograf])
High-dose immune globulin
Mycophenolate mofetil (Cellcept)
<i>Tripterygium wilfordii</i> (thunder god vine; traditional Chinese immunosuppressive therapy)
<i>Information from reference 15.</i>

Tableau 7 : Molécules potentielles pour le traitement du SN [3]

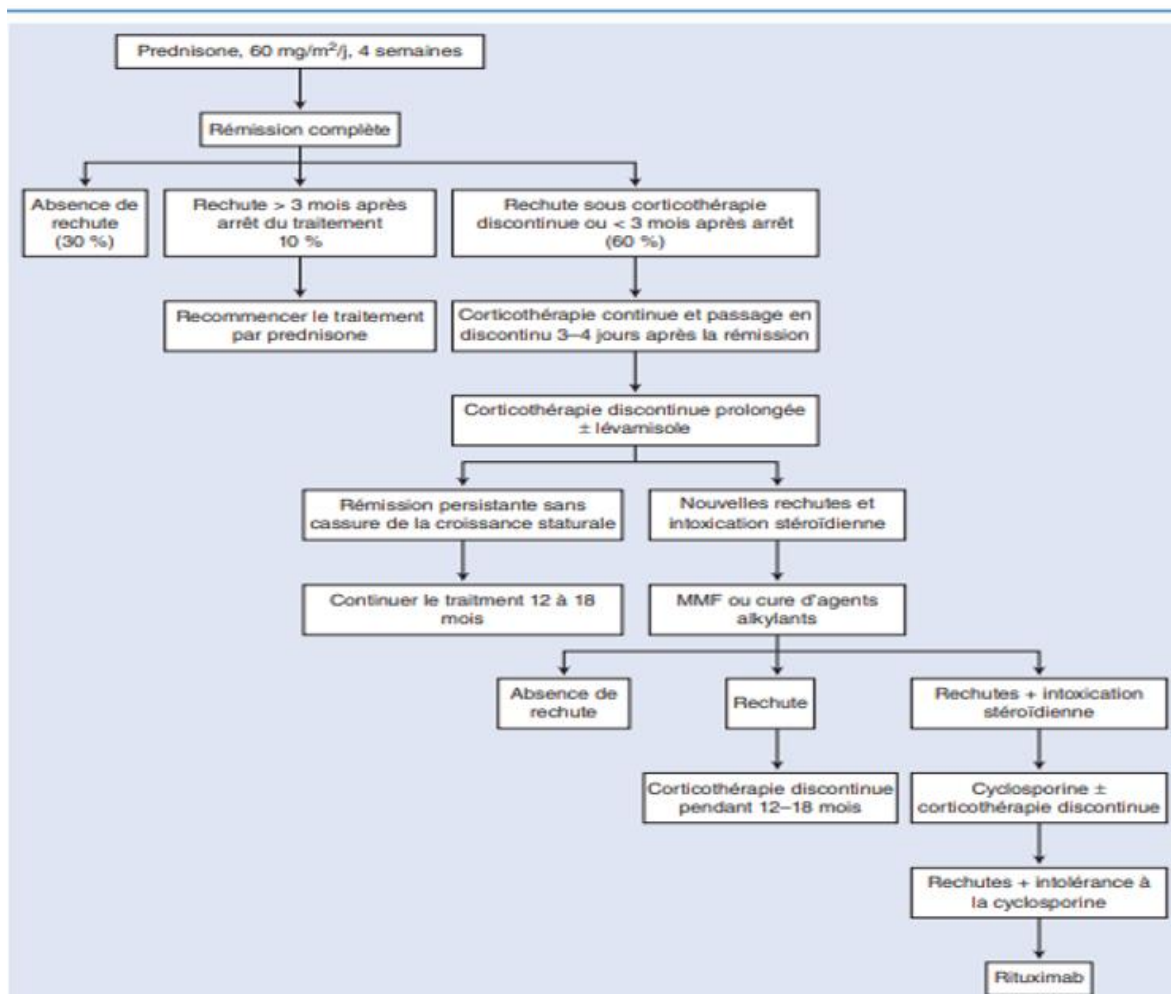


Figure 9 : Arbre décisionnel. Schémas thérapeutiques de la néphrose corticosensible chez l'enfant [20].

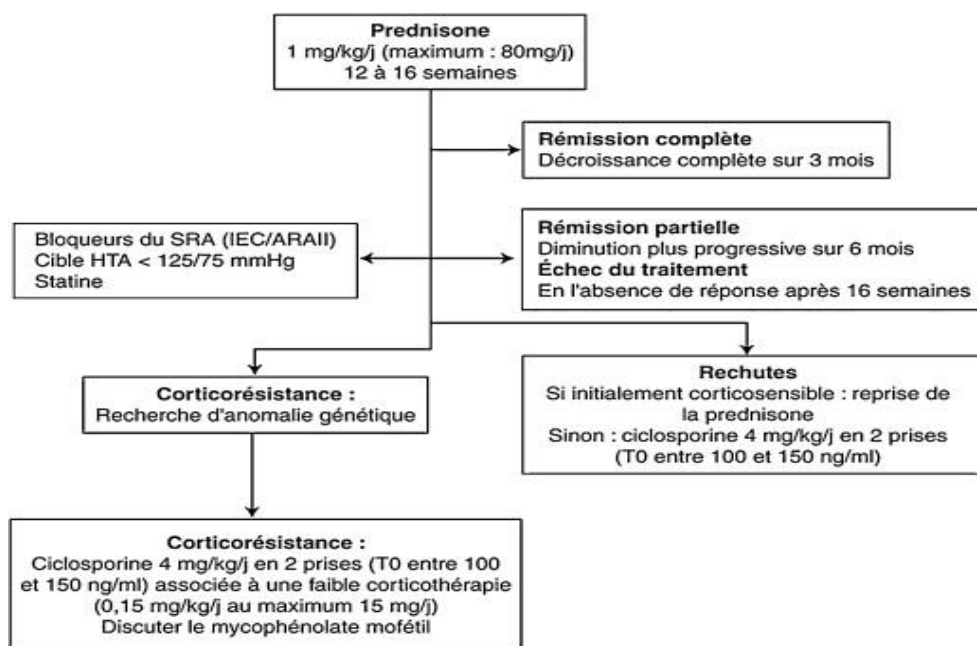


Figure 10 : Arbre décisionnel. Modalités de prescription de prednisone chez un patient adulte [18]

III. Les troubles d'hémostase au cours du syndrome néphrotique :

III.1 Rappels physiologiques sur l'hémostase :

L'hémostase est un processus physiologique, dynamique complexe qui assure la prévention des saignements spontanés et la formation d'un thrombus pour arrêter une hémorragie apparue lors de la rupture de la continuité de la paroi vasculaire, faisant ainsi intervenir plusieurs mécanismes intriqués et interdépendants qu'il convient d'isoler par souci descriptif en :

- hémostase primaire, appelée aussi temps vasculaire et plaquettaire ;
- la coagulation.
- et fibrinolyse.

L'ensemble de ces processus est étroitement régulé par la mise en œuvre d'un système très complexe d'activateurs et d'inhibiteurs [8,9].

III.1.1 Hémostase primaire :

L'hémostase primaire est un processus permettant le colmatage initial d'une brèche vasculaire par formation d'un caillot essentiellement plaquettaire [9].

Les acteurs de l'hémostase primaire :

- **L'endothélium vasculaire:** La cellule endothéliale à l'état de repos est thermorésistante, une fois activée elle devient thrombogène. Les structures sous endothéliales, riche en molécules adhésives sont hautement thrombogènes [9].

Toute rupture de l'intégrité de la couche endothéliale met ainsi à nu les structures sous endothéliales qui, en contact direct avec le sang circulant, induisent les phénomènes de l'hémostase primaire et de la coagulation à l'origine d'un thrombus [9]

- **Les plaquettes :** Il s'agit de cellules anucléées de 2 à 3µm de diamètre, produites dans la moelle osseuse par le biais d'une fragmentation cytoplasmique de leurs précurseurs mégacaryocytaires. Elles sont caractérisées par une structure très particulière en accord avec leurs fonctions primaires d'adhésion à l'endothélium et d'autoagrégation [9].
- **Les protéines adhésives :**
 - ✓ Le facteur de Von Willebrand : glycoprotéine de synthèses endothéliale et mégacaryocytaire, qui permet l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales activées, ou au sous-endothélium. Il joue en outre le rôle de protéine transporteuse du F.VIII coagulant [9].
 - ✓ Le fibrinogène : protéine soluble de synthétisée hépatique qui joue également un rôle important dans l'hémostase primaire en se fixe sur la glycoprotéine IIb/IIIa à la surface des plaquettes activées [9,8].

Déroulement de l'hémostase primaire :

Plusieurs étapes permettent la formation du clou plaquettaire :

- **La vasoconstriction** : Un traumatisme ou une lésion endothéliale entraînent rapidement une vasoconstriction, permettant un ralentissement du débit sanguin et facilitant les premières interactions entre les différents acteurs de l'hémostase primaire [8].
- **L'adhésion plaquettaire** : Il s'agit d'une interaction entre les plaquettes et le sous-endothélium par l'intermédiaire du FVW, qui établit un pont entre la GPIb plaquettaire et le sous-endothélium [10].
- **Activation plaquettaire** : elle est caractérisée par deux phénomènes principaux, leur changement de forme et leur activation métabolique [9].
- **Agrégation plaquettaire** : elle est permise par le fibrinogène qui crée de véritables ponts adhésifs interplaquettaires par le biais de sa fixation à son récepteur membranaire spécifique IgpIIb/IIIa [9].

III.1.2 Physiologie de la coagulation :

L'hémostase obtenue par le clou plaquettaire est fragile et temporaire, et doit être consolidée par la génération d'un réseau protéique qui réalise ainsi une hémostase permanente. Il s'agit du processus de coagulation du plasma sanguin [9].

Les facteurs de coagulation :

La coagulation nécessite l'intervention de nombreux facteurs plasmatiques, qui sont des protéines au nombre de 12 désignés de I à XIII et dont on distingue trois groupes différents :

- **Précurseurs enzymatiques** :
- ✓ Zymogènes de sérine protéase : Ils s'agissent des facteurs II, VII, IX, X, XI, XII, et la prékallitréine, qui circulent dans le plasma sous la forme d'un précurseur enzymatique inactif, ou proenzyme [9].

La vitamine K est nécessaire à l'acquisition des propriétés fonctionnelles des facteurs II, VII, IX et X dénommés ainsi facteurs vitamine K-dépendants [9].

Les facteurs XI, XII, prékallitréine sont dénommés facteurs contacts et leur synthèse est indépendante la vitamine K. Il semble que leur rôle dans l'hémostase physiologique soit mineur [9].

- ✓ Zymogènes d'une transglutaminase : Le facteur XIII de coagulation est une protransglutaminase qui après activation joue un rôle important dans la stabilisation du caillot de fibrine [9].
- **Les cofacteurs** : facteurs V et VIII : sont dépourvus d'activité enzymatique mais accélèrent les réactions entre une enzyme et son substrat. Ils sont activés par la thrombine en facteurs Va et VIIIa [9].

- **Les protéines substrats** : Le fibrinogène joue le rôle du substrat final de la coagulation [9].

Facteur	Nom	Fonction	Lieu de synthèse	Vitamine K dépendance
Facteurs de la coagulation				
I	Fibrinogène	Substrat	Foie	
II	Prothrombine	Zymogène	Foie	+
V	Proaccélélerine	Cofacteur	Foie	
VII	Proconvertine	Zymogène	Foie	+
VIII	Facteur antihémophilique A	Cofacteur	Foie	
IX	Facteur antihémophilique B	Zymogène	Foie	+
X	Facteur Stuart	Zymogène	Foie	+
XI	Facteur Rosenthal	Zymogène	Foie	
XII	Facteur Hageman	Zymogène	Foie	
XIII	Facteur stabilisant la fibrine	Zymogène	Foie	
	Facteur tissulaire	Récepteur VIIa	Multicellulaire	
Facteurs inhibiteurs				
	Antithrombine	Inhibiteur	Foie	
	Protéine C	Zymogène	Foie	+
	Protéine S	Cofacteur	Foie	+
	Thrombomoduline	Récepteur IIa	Cellule endothéliale	

Tableau 1 : Les facteurs de coagulation [9].

Le déroulement de la coagulation in vivo :

- **Initiation** : La coagulation est initiée par la mise à nu du facteur tissulaire, une glycoprotéine ancrée à la surface des cellules musculaires lisses et des fibroblastes de la paroi vasculaire.

Le FT démasqué se lie au FVII plasmatique et le complexe facteur tissulaire (FT) – VIIa active simultanément les facteurs IX et X [8].

Les facteurs IXa et Xa activent ensuite leurs substrats respectifs (facteur X et facteur II). Le FXa permet l'activation de la prothrombine en thrombine [8].

- **Amplification** : L'apparition des premières traces de thrombine permet l'amplification du processus de coagulation à différents niveaux [8] :
 - ✓ La thrombine provoque le recrutement et l'activation de nouvelles plaquettes avec exposition de phospholipides anioniques membranaires ;
 - ✓ La thrombine active les facteurs VIII et V et le facteur XI présent à la surface des plaquettes.

Le facteur XI peut également être activé par les facteurs contacts après exposition des composants du sous-endothélium, mais l'importance de cette voie d'activation est mineure [8].

- **Propagation** : Elle entraîne la génération de grandes quantités de thrombine à la surface des plaquettes [8].
- **Fibrinoformation** : Le fibrinogène soluble se transforme en fibrine insoluble sous l'action de la thrombine [9].

Le caillot de fibrine est tout d'abord instable et sera solidifié par l'intermédiaire du facteur XIII [9].

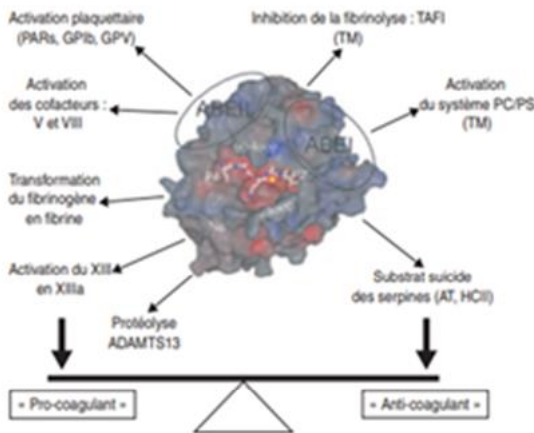


Figure 1 : Rôle de la thrombine [8].

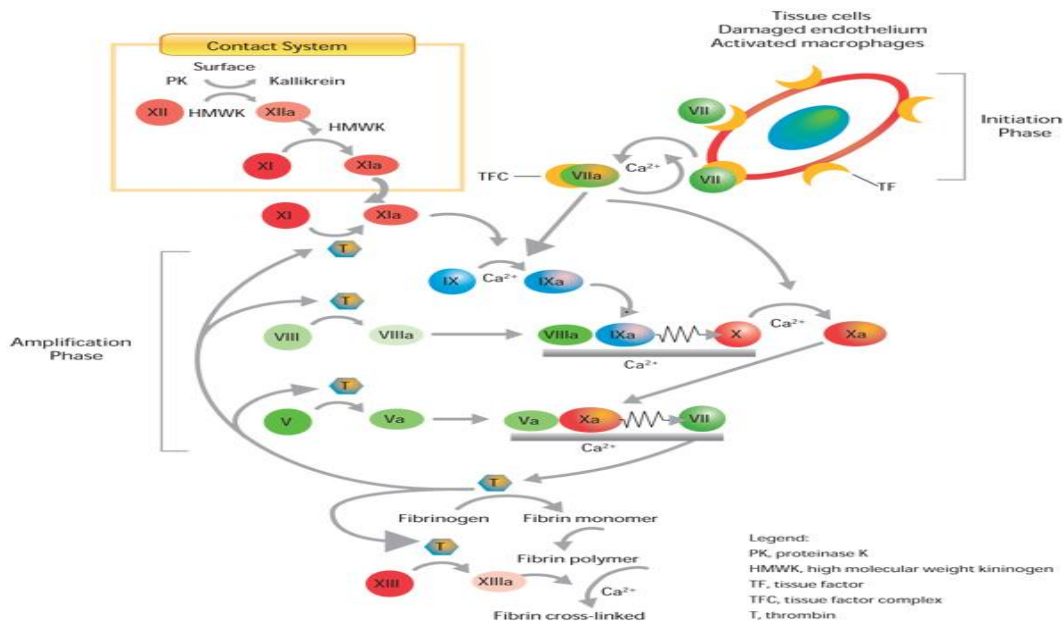


Figure 2 : Schéma de déroulement de la coagulation

La régulation de la coagulation :

- **L'antithrombine (AT) :** C'est une protéine plasmatique de synthèse hépatique, représentante principale de la famille des inhibiteurs de sérine protéases ou serpinés. Elle exerce une action de neutralisation irréversible vis-à-vis des enzymes de la coagulation (facteurs IIa, Xa, IXa, XIa, et VIIa liés au FT) [11].
- **Système de la protéine C :** Il est composé principalement de trois éléments : la thrombomoduline (TM), la protéine C (PC) et la protéine S (PS).

La PC et la PS sont des protéines de synthèse hépatique vitamine-k dépendantes avec la PS étant le cofacteur de la protéine C activée (PCa).

La thrombomoduline (TM) est un protéoglycane récepteur de la thrombine présent à la surface endothéliale.

La thrombine (T) une fois fixée à la TM perd son activité procoagulante et le complexe TM-T est alors capable d'activer la PC en PCa, qui en présence de PS, inhibe par protéolyse les facteurs Va et VIIIa [8, 11].

- **Inhibition de la voie du FT** : Le TFPI (tissue factor pathway inhibitor) est une glycoprotéine de synthèse endothéliale et mégacaryocytaire qui inhibe l'activité catalytique du complexe FT-VIIa [11].
- **La protéine Z** : C'est une protéine vitamine K dépendante synthétisée par le foie qui semble jouer un rôle important dans la régulation de la coagulation [12].

III.1.3 La fibrinolyse :

C'est un processus physiologique permettant la dissolution du caillot de fibrine en vue de rétablir le flux sanguin [9].

Les acteurs de la fibrinolyse :

- **Le plasminogène** : C'est une glycoprotéine principalement synthétisée par le foie, précurseur de la plasmine. Elle possède des sites de haute affinité pour la lysine (LBS) qui interviennent dans la fixation du plasminogène à la fibrine [13].
-
- **La plasmine** : C'est une sérine protéase qui dégrade la fibrine, le fibrinogène et d'autres facteurs de la coagulation (V, VIII, XIII) [11].

Les activateurs du plasminogène :

- **Activateur tissulaire du plasminogène (tPA)** : C'est une glycoprotéine monocaténaire synthétisée principalement par la cellule endothéliale sous une forme spontanément active [13].
- **Le système pro-urokinase, urokinase** : L'urokinase (uPA) est une sérine-protéase issue de la protéolyse de la pro-urokinase [14].

La pro-urokinase possède une faible activité intrinsèque et ne devient totalement fonctionnelle qu'après sa transformation en urokinase sous l'effet de la plasmine [13]. La pro-urokinase peut également être activée sous l'effet de la kallikréine activée par le système contact [11].

- **Système activateur dépendant du facteur XII** : Le facteur XII activé en présence de kininogène de haut poids moléculaire, agit sur la prékallikréine pour la transformer en

kallikréine ; cette dernière est capable à son tour d'activer la pro-urokinase en urokinase [13].

Inhibiteurs de la fibrinolyse :

- **Les anti-activateurs du plasminogène:**
 - ✓ Le PAI-1 est une glycoprotéine appartenant à la famille des serpinés, principal inhibiteur du tPA et de l'uPA par la formation d'un complexe covalent [9].
 - ✓ Le PAI-2 est une protéine qui s'oppose essentiellement à l'action de l'urokinase, plus faiblement à celle du t-PA [13].
- **Les anti-plasmines :**
 - ✓ L' α_2 -antiplasmin : glycoprotéine de synthèse hépatique, et principale protéine à activité antiplasmin [9]. Son effet inhibiteur est puissant et spécifique sur la plasmine [14].
 - ✓ Autres : l' α_2 -macroglobuline, [13].
- **TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) :** Il s'agit d'une molécule à activité carboxypeptidase activée par le complexe thrombomoduline/thrombine, qui exerce une activité inhibitrice sur l'action de la fibrine dans la transformation du plasminogène [11].
-

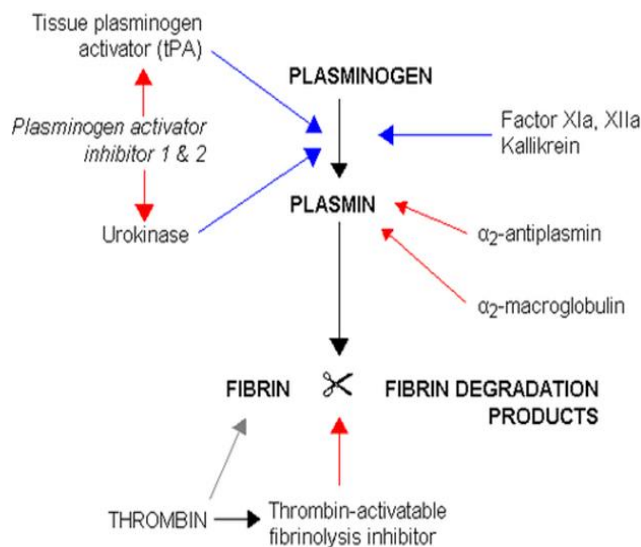


Figure 3 : Schématisation de la fibrinolyse.

III.2 Epidémiologie des complications thromboemboliques :

Les complications thromboemboliques au cours du SN sont des complications graves et potentiellement fatales. L'incidence de ces complications diffère significativement entre les adultes et les enfants, entre les causes primaires et secondaires et dépend également du type histologique du SN [35].

En effet l'incidence est estimée approximativement de 25% chez l'adulte et globalement de 3% chez l'enfant, quoique cette incidence puisse varier au sein de ces 2 groupes dépendamment d'autres facteurs, voir l'incidence peut aller jusqu'à 10% au cours du SN congénital et jusqu'à 17.1% au cours des vascularites de l'enfant [35].

La glomérulonéphrite extra-membraneuse représente le type histologie le plus fréquemment associé aux complications TE chez les adultes ainsi que chez les enfants [35].

Les complications TE au cours du SN peuvent toucher les territoires veineux et artériels, cependant les événements TEV sont nettement plus fréquents [35].

Les thromboses veineuses les plus communément observées au cours du SN sont les TVP, les thromboses veineuses rénales et l'embolie pulmonaire. L'EP a comme origine le plus souvent la TVP des membres inférieurs, quoique le risque soit également important au cours de la thrombose de la veine rénale. D'autres sites veineux peuvent être également touchés [35]

Les thromboses artérielles sont rares mais très grave. Elles sont plus fréquemment observées chez les patients pédiatriques par rapport aux adultes. Elles peuvent toucher plusieurs artères mais le site le plus concerné par la thrombose artérielle semble être l'artère fémorale [36].

Il faut signaler également que la fréquence réelle des complications TE au cours du SN est difficile à déterminer vu que l'évènement TE peut être asymptomatique ou subcliniques et ne soit pas diagnostique [37].

III.3 Physiopathologie :

Le syndrome néphrotique est associé à un état d'hypercoagulabilité jouant un rôle primordial dans la survenue des complications thromboemboliques. En effet au cours du SN, tous les processus de l'hémostase (hémostase primaire, coagulation et fibrinolyse) peuvent être perturbés, quoique les mécanismes responsables du déclenchement de ces perturbations ne soient pas parfaitement compris [35, 5, 38]

Schématiquement, les anomalies de l'hémostase survenant au cours du SN résultent d'un déséquilibre entre les pertes urinaires des protéines de faibles poids moléculaire et l'augmentation de la synthèse protéique hépatique en réponse à l'hypoalbuminémie.

En effet, l'élévation de la synthèse protéique hépatique n'est pas suffisante pour compenser les pertes urinaires des protéines ayant un PM < 70 kDa, Par contre, elle entraîne une élévation des concentrations en protéines ayant un PM > 100 kDa, qui serait à l'origine

d'un déséquilibre entre les protéines anticoagulantes et les protéines procoagulante en faveur de ces derniers, créant ainsi un état d'hypercoagulabilité au quel s'associe une hyperactivation plaquettaire et une diminution de l'activité fibrinolytique [39,40,5]

Pour les protéines ayant un PM entre 70 et 100 kDa, un équilibre se fait entre la fuite urinaire et la synthèse hépatique [39].

La physiopathologie qui explique cet état prothrombotique reste évasive mais en même temps multifactorielle impliquant différents mécanismes [37] :

III.3.1 Hyperactivation de l'hémostase :

○ Hyperactivation de l'hémostase primaire :

Au cours du SN, une thrombocytose est présente chez un grand nombre de patients [26].Le mécanisme responsable de cette hyperplaquettose n'est pas clair, mais plusieurs hypothèses suggèrent un lien avec l'hypoalbuminémie et l'hypercholestérolémie [41].

Un autre mécanisme est proposé, c'est celui de la perte urinaire d'un polypeptide, la pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), un inhibiteur de la mégacaryopoïèse. [41].

En plus de la thrombocytose, Une hyperréactivité plaquettaire est également retrouvée chez 70% des patients néphrotiques et dont la pathogénèse est multifactorielle [42] :

- ✓ D'une part on assiste à une augmentation de l'adhésion plaquettaire, attribuée à l'augmentation du taux du facteur VW (en relation avec le SN) qui va favoriser le transport des plaquettes vers la paroi vasculaire et potentialiser leurs interactions avec cette dernière [43].
- ✓ D'autre part on observe une hyperagrabilité plaquettaire en présence des différents agonistes (ADP, collagène, acide arachidonique, ristocétine), associée à l'hyperfibrinogénémie, à l'hypoalbuminémie, et à l'hypercholestérolémie [43].

L'hyperagrabilité s'explique par le fait que l'hypoalbuminémie est responsable d'une augmentation de la biodisponibilité de l'acide arachidonique, précurseur du Txa2 [26], pendant que l'hypercholestérolémie augmente la sensibilité des plaquettes aux agonistes avec un mécanisme imparfaitement connu [42].

On parle probablement d'une accumulation de cholestérol dans la membrane plasmique de la cellule plaquettaire qui peut potentiellement altérer la structure de cette dernière et affecter la signalisation via les récepteurs de surface [44].

○ Perte urinaire des protéines anticoagulantes :

- ✓ **Antithrombine III (65KD) :**

La diminution de l'AT III est observée chez 40 à 80% des patients néphrotiques, présumée liée à la perte urinaire de cet anticoagulant endogène, non toujours compensée par l'augmentation de la synthèse [5, 39].

Un autre mécanisme expliquant également cette diminution au cours du SN peut être la consommation de la protéine en rapport avec des thromboses subcliniques constamment en cours [38].

Le déficit acquis en antithrombine entraîne une diminution de l'inhibition de la thrombine et contribue à l'état d'hypercoagulabilité mis en évidence au cours du SN [39].

- **Augmentation de la synthèse hépatique de protéines procoagulantes :**

De différents facteurs de coagulation de haut poids moléculaire : fibrinogène (340KD), facteurs V (330KD), F. VIII (>200KD), et F.XIII se retrouvent fréquemment à des taux élevés au cours du SN. Ceci est la conséquence de l'augmentation de la synthèse hépatique de ces protéines en rapport avec l'hypoalbuminémie [26, 43].

L'hyperfibrinogénémie contribue à l'état procoagulant en assurant plus de substrat pour la formation de la fibrine, en potentialisant l'hyperagréabilité plaquettaire et en augmentant l'hyperviscosité sanguine et l'agrégation des GR [5].

Les facteurs V et VIII sont des amplificateurs de la cascade de coagulation et leurs augmentations au cours du SN dépassent les 200% responsables alors d'une augmentation de la génération de la thrombine et marquant ainsi leurs rôles dans la survenue de l'état prothrombotique [45].

- **Autres perturbations :**

- ✓ **Le facteur XII (80KD) :**

Un déficit en facteur XII a été rapporté, bien que le déficit soit responsable d'un allongement du TCA, il n'entraîne pas une augmentation du risque hémorragique. Il favoriserait plutôt un état prothrombotique vu l'implication du facteur XII dans la genèse de la fibrinolyse [40].

La diminution du facteur XII est liée à sa perte urinaire mais peut être également due à sa consommation intravasculaire [39]

- ✓ **Facteur XI :**

Une diminution du taux du facteur XI a été également rapportée, ce qui est intéressant vu que la protéine a un poids moléculaire (160KD) nettement supérieure à celui de l'albumine [35]. Ce qui suggère probablement une consommation intravasculaire accrue [39].

La diminution du facteur XI peut jouer un rôle protecteur contre les événements thromboemboliques, ce qui peut être expliqué par le fait que son augmentation présage un risque thrombotique chez les patients non néphrotiques [38].

- ✓ **Les autres facteurs de coagulation :**

Les concentrations en facteurs vitamine-K dépendants (II, VII, IX et X) sont plus variables mais le plus souvent normales du fait d'un plus grand équilibre existant entre leur synthèse hépatique accrue et leur fuite urinaire [39].

✓ **La protéine C (62KD) :**

Les concentrations plasmatiques de la protéine C sont préservées et / ou augmentées. Certaines études menées chez la population pédiatrique néphrotique ainsi que plusieurs auteurs ont trouvé une augmentation significative de l'activité de la protéine C, jouant ainsi un rôle de mécanisme protecteur antithrombotique [5].

Une diminution de l'activité de la protéine C a été également rapportée [43].

✓ **Protéine S (69KD) :**

La protéine S, un cofacteur nécessaire à l'efficacité de l'activité de la protéine C existe sous deux formes dans le plasma : une forme libre active et une forme liée à la C4b-binding protein (C4BP), une protéine du système du complément [35, 5,45].

Au cours du SN, il y'a une perte urinaire de la fraction libre de la protéine S pendant que le taux de la C4BP (570KD) est préservé ou augmenté, liant ainsi le reste de la protéine S libre [35, 5,45].

Quoique des études sur la fraction libre de la protéine S n'ont pas montré un déficit systématique de son taux, ainsi que quelques études ont même rapporté une augmentation de la concentration de la fraction libre de la protéine S au cours de l'état néphrotique [35, 5,45].

✓ **TFPI (Tissue factor pathway inhibitor) (34-41KD):**

Le TFPI apparait augmenté chez les patients néphrotiques malgré le fait que ça soit une protéine de bas PM (25). Cette augmentation se voit particulièrement au cours des phases de rechutes comme un mécanisme compensatoire à ses pertes urinaires.

Des études ont trouvé que le TFPI total et libre sont augmentés chez la population pédiatrique et ayant un rôle de mécanisme protecteur contre l'hypercoagulabilité [5,38]

III.3.2 Réduction de l'activité fibrinolytique :

La réduction de l'activité du système fibrinolytique est multifactorielle, liée à :

- Une diminution des taux du plasminogène (62KD) et son activateur tissulaire (tPA) (72KD), accompagnée d'une augmentation dans les taux du PAI-1 (52KD) et α -2 antiplasmine.

La diminution des taux du plasminogène est corrélée au degré de la protéinurie [35,43].

- Une augmentation d'a2-macroglobuline et lipoprotéine (a), inhibiteurs importants de la fibrinolyse [35].

L'augmentation de la lipoprotéine (a) entre dans le cadre des dyslipidémies du SN. Elle exerce une inhibition compétitive de la fibrinolyse qui s'explique par son homologie structurale avec le plasminogène [39].

En effet la LP(a) possède dans sa structure l'Apo(a) qui est une plasminogen-like glycoprotéine possédant un site de liaison à la lysine (LBS) similaire à celui du plasminogène [43, 39].

L' α_2 macroglobuline (725KD) est une protéine de haut poids moléculaire et l'augmentation de sa synthèse hépatique est en rapport avec l'hypoalbuminémie [43]

➤ Le rôle de l'hypoalbuminémie elle-même :

Il a été postulé que l'hypoalbuminémie diminue la liaison du plasminogène au réseau de fibrine [45,46]. .

Selon une étude, l'albumine peut modifier la conformation moléculaire des monomères de fibrine favorisant ainsi l'accès aux sites liants au plasminogène, ce qui suggère que l'hypoalbuminémie altère l'interaction moléculaire entre le plasminogène et la fibrine et donc l'hypoalbuminémie peut ralentir la fibrinolyse [45,46].

➤ Au cours du SN : L'endothélium, l'épithélium glomérulaire et les cellules mesangiales secrètent le tPA et le PAI-1 dans le rein de manière disproportionnelle [5,47].

En effet une augmentation de l'expression du PAI-1 dans le glomérule par rapport à celle du tPA a été démontrée, conduisant ainsi à diminution de l'activité fibrinolytique [5,47].

➤ Altération de la structure du thrombus :

Des données provenant des études par microscopie confocale à balayage laser du caillot de fibrine ont démontré qu'il y a une altération de la structure du caillot formé à partir du plasma d'un patient néphrotique, qui se montre moins poreux par rapport à un thrombus normal [35].

L'implication potentielle de cette structure « fermée » réside dans le fait que le caillot soit moins perméable et donc plus résistant à la fibrinolyse [35].

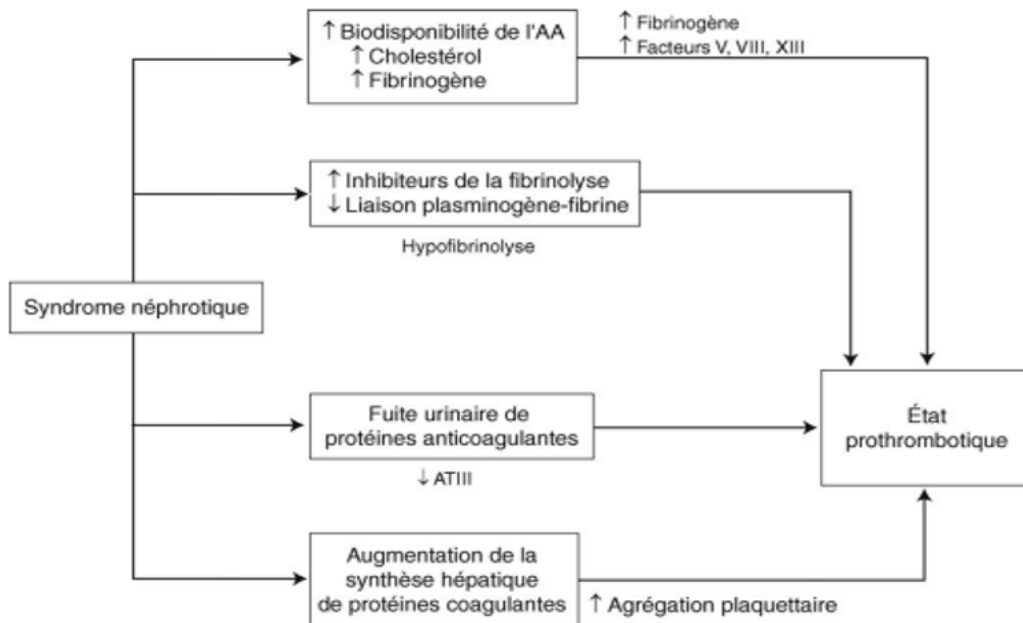


Figure 11 : Troubles de l'hémostase au cours du SN

III.3.3 Rôle des hématies :

Il existe un nombre significatif de travaux dans la littérature sur l'hyperagrégabilité des hématies dans le SN [35].

Il est suspecté que ce phénomène est en relation avec l'hypoalbuminémie et/ou la déplétion du volume intravasculaire, vu que la reconstitution des échantillons avec l'albumine abolit cette hyperagrégabilité [35].

Il y a également suffisamment de données démontrant que les hématies déshydratées expriment des molécules d'adhésions supplémentaires, ce qui peut ralentir le flux sanguin et renforcer l'hémostase, de ce fait ça ne sera pas déraisonnable de supposer que la déshydratation des hématies secondaire à une contraction du volume et à la rétention sodée peut contribuer à la thrombogénicité du SN [35].

Plusieurs études ont rapporté également une diminution de la déformabilité des hématies et une augmentation de leur détérioration au cours du SN [35].

III.3.4 Le rôle des microparticules :

L'étude des microparticules qui est devenue un domaine émergent dans la science de l'hémostase, rapporte que ces petites particules de diamètre inférieur à 1 microns dérivants d'une variété de cellules dont les plaquettes, les leucocytes ou les cellules endothéliales fournissent une surface phospholipidique prothrombotique et peuvent exprimer d'importants fragments procoagulants à leurs surfaces comme la phosphatidyl-serine, la P-selectine et le FT fonctionnel [35,83].

Des taux élevés de ces microparticules ont été identifiés chez les enfants atteints d'un SNI ainsi que chez les adultes atteints de SN, associées à une élévation de l'exposition des phosphatidyl-serine sur les GR et les plaquettes [35,83].

	Anti-Thrombotic		Pro-Thrombotic
Procoagulant	N or ↓ factor XI (160) ⁸	↑, N, or ↓ factor II (69) ⁸ ↑, N, or ↓ factor VII (50) ⁸ ↑, N, or ↓ factor IX (56) ⁸ ↑, N, or ↓ factor X (56) ⁸ ↓ or ↑ Plt Function ^{8,48}	N or ↓ factor XII (80) ^{8,49} ↑ Plt Count ^{8,50,51} ↑ vWF (variable) ⁸ ↑↑ fibrinogen (340) ⁸ ↑ factor V (330) ⁸ ↑ factor VIII (330) ⁸
Anticoagulant	↑ protein C (62) ^{8,14,54,55}	↑, N, or ↓ protein S (69) ^{8,14,54}	↓ protein Z (62) ^{43,54} ↓ or ↓↓ AT (65) ^{8,14,54}
Profibrinolytic		↑, N, or ↓ α ₂ -AP (70) ⁸	↓ Plasminogen (92) ⁸ ↓, N, or ↓ tPA (72) ^{8,55}
Antifibrinolytic	↓ α ₁ -AT (54) ⁸	↓ or ↑ PAI (52) ^{8,42}	↑ Lp(a) (~500) ⁸ ↑↑ α ₂ -M (725) ⁸
Other		*Thrombophilia ^a APL	↑ RBC Aggregation ⁸ Clot Structure ^{8,62} Hyperlipidemia ⁸

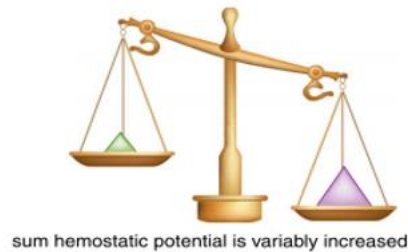


Figure 12 : Syndrome néphrotique est un état prothrombotique d'une magnitude variable [35]

Tableau 8. Points isoélectriques de l'albumine et des inhibiteurs de la coagulation [85].

Protéines	Points isoélectriques
Albumine	4.7
Antithrombine	4.9 - 5.3
Protéine C	4.4 - 4.8
Protéine S	5.0 - 5.5

Tableau 9. Poids moléculaires des protéines de coagulation

Protéines	PM (Kda)
Fibrinogène	340
Facteur II	69
Facteur V	330
Facteur VII	50
Facteur VIII	265-330
Facteur IX	56
Facteur X	56
Facteur XI	160
Facteur XII	80
Facteur XIII	320
Antithrombine	65
Protéine C	62
Protéine S	69
TFPI	34-41

III.4 Les facteurs de risques associés aux complications thromboemboliques au cours du SN :

✓ Chez l'adulte :

Les complications thromboemboliques veineuses :

Les facteurs de risques biologiques :

- 1- Taux d'albumine sérique :
 - Au cours des GEM le risque s'observe à partir de taux d'albumine < 28g/l
 - Pour les autres étiologies du SN le risque est lié à un taux d'albumine < 20g/l
- 2- Protéinurie :
Une protéinurie abondante est associée à la survenue de CTEV : Pu > 10g/24h.
- 3- Ratio protéinurie/albumine sérique
- 4- Antithrombine : AT III < 75%
- 5- Fibrinogène : Fg > 6g/l
- 6- Thrombocytose
- 7- Hémococoncentration : Augmentation du taux d'hématocrite (HTe >50%)
- 8- Augmentation des taux des facteurs : V, VIII, FVW. [38, 5,54, 41, 55]

Les facteurs de risque cliniques :

- 1- Le type histologique :
La GEM est associée au plus haut risque de survenue de complications TEV.
 - 2- Age :
Les adultes ont approximativement 7 à 8 fois plus de risque comparés aux enfants.
 - 3- Temps depuis le diagnostic :
Chez l'adulte le risque est plus important au cours des 6 premiers mois.
 - 4- Usage des corticostéroïdes et des diurétiques
 - 5- Un SN cortico-résistant
 - 6- Les rechutes au cours des HSF
 - 7- autres
- Il est essentiel de garder à l'esprit que plusieurs patients néphrotiques peuvent aussi avoir d'autres FR considérés comme classiques : Immobilisation prolongée, Chirurgie récente ATCD de TVP et EP, Présence d'un cathéter central, SAPL....[35, 5, 38, 55]

Les complications thrombotiques artérielles

Les facteurs de risque biologiques

Le risque thrombotique artériel est attribué essentiellement à l'hyperactivation et agrégation plaquettaire observé au cours du SN.

- Les facteurs de risque biologiques qui ont été associée aux thromboses artérielles au cours du SN à travers différentes études sont :
 - 1- LA réduction du DFG
 - 2- L'hyperlipidémie : hypercholestérolémie et augmentation du Lp(a)
 - 3- L'hypoalbuminémie
 - 4- L'hyperfibrinogénémie [5, 56, 41,54]

Les facteurs de risque cliniques :

- 1- les facteurs de risque classique de L'athérosclérose :
Age, sexe, HTA, diabète, tabac, ATCD de TA, où le risque chez les patients néphrotiques est estimé d'être 8 fois plus supérieur que chez la population générale.
- 2- la déshydratation et usage des corticostéroïdes et des diurétiques.
- 3- les traumatismes artériels iatrogéniques [35, 5, 56, 54]

✓ Chez l'enfant :

Les facteurs de risque biologiques :

- 1-Degree de la protéinurie
- 2- taux d'albumine sérique : (Albumine sérique < 20g/l)
- 3-thrombocytose (taux de PQ > 450.10³/mm³)
- 4- AT <70 %
- 5-hyperfibrinogenemie (Fg >6g/l)
- 6- d-dimeres > 1000 ng/ml
- 7- Anémie
- 8-hemoconcentration
- 9- hypercholestérolémie [48, 49, 50, 51, 52, 53]

Les facteurs de risque cliniques

- 1-Age : l'incidence de survenue de thromboses est particulièrement plus élevée au cours de SN congénital et chez les adolescents > 12 ans.
 - 2- le type histologique : la GEM et au cours des néphrites lupiques.
 - 3- le SN cortico-résistant et les rechutes fréquentes.
 - 4- temps depuis le diagnostic : le risque est plutôt important au cours des 3 premiers mois.
 - 5- notion de thrombophilie héréditaire: essentiellement mutation facteur V Leiden.
 - 6- la corticothérapie et usage exacerbé des diurétiques.
 - 7-les ponctions veineuses et artérielles.
- Autres :-inflammation et infections, SAPL, immobilisation. [35, 48, 49, 50, 51, 52, 53]

III.5 Diagnostic des thromboses veineuses :

III.5.1 Diagnostic de la TVP et EP

De nos jours le diagnostic de la MTEV repose sur des stratégies diagnostiques plutôt qu'un test diagnostique seul, incluant l'évaluation de la probabilité clinique, dosage des D-dimères et l'imagerie [57].

○ **Évaluation de la probabilité clinique :**

L'étape initiale de la démarche diagnostique consiste donc à affiner le degré de suspicion clinique par évaluation de la probabilité clinique, notamment à l'aide de scores. Leur principe est de regrouper des signes cliniques suggestifs et de facteurs de risque, la présence d'un nombre croissant de ces éléments correspondant à une prévalence croissante de la maladie. Le score Wells pour la TVP est le score le plus largement validé et le plus utilisé [57].

Tableau 2.
Score de Wells et score de Wells modifié ^a.

Items	Score
Cancer actif (traitement en cours ou pendant les 6 derniers mois ou palliatif)	+1
Paralysie ou immobilisation plâtrée récente	+1
Alitement > 3 j ou chirurgie < 4 semaines	+1
Tuméfaction de la cuisse ou du mollet	+1
Tuméfaction du mollet (> 3 cm de différence entre les deux côtés)	+1
Œdème prenant le godet	+1
Veines superficielles dilatées	+1
Diagnostic alternatif au moins aussi probable	-2
Antécédent de thrombose veineuse profonde documentée ^b	+1

^a Catégories de risque : risque bas ≤ 0 point ; risque intermédiaire = 1 ou 2 points ; haut risque ≥ 3 points. Pour le score de Wells en deux catégories : < 2 points *unlikely* ; ≥ 2 points *likely*.

^b Caractéristique additionnelle dans le score de Wells modifié.

Tableau 5 : Score de Wells et score de Wells modifié [58].

Tableau 10.3 Scores de prédiction clinique de l'embolie pulmonaire.

Score de Genève [8]				Score de Wells [7]		Score révisé de Genève [9]		
Âge		PaO ₂		Cancer	+1	Âge > 65 ans	+1	
- 60-79 ans	+1	- < 49	+4	Hémoptysie	+1	Cancer	+2	
- ≥ 80	+2	- 49-59,9	+3	Antécédent de MTEV	+1,5	Hémoptysie	+2	
Antécédent de MTEV	+2	- 60-71,2	+2	FC > 100/min	+1,5	Antécédent de MTEV	+3	
Chirurgie récente	+3	- 71,3-82,4	+1	Chirurgie/immobilisation	+1,5	Douleur spontanée du mollet	+3	
FC > 100/min	+1	Radiographie		Signes cliniques de TVP	+3	Chirurgie ou fracture récente	+2	
PaCO ₂		- Atélectasie	+1	Diagnostic alternatif moins probable que l'EP	+3	Signes cliniques de TVP	+4	
- < 36 mmHg	+2	- Élévation de coupole	+1			Fréquence cardiaque		
- 36-39 mmHg	+1					- 75-94/min	+3	
						- ≥ 95/min	+5	
Probabilité clinique	Points	EP (%)	Probabilité clinique	Points	EP (%)	Probabilité clinique	Points	EP (%)
Faible	0-4	8-13	Faible	< 2	2-6	Faible	0-3	7-12
Intermédiaire	5-8	34-43	Intermédiaire	2-6	17-24	Intermédiaire	4-10	24-31
Forte	≥ 9	69-90	Forte	> 6	54-78	Forte	≥ 11	58-82

EP : embolie pulmonaire ; FC : fréquence cardiaque ; min : minute ; MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde.

Tableau 6 : Score de prédiction clinique de l'embolie pulmonaire [57]

- **Le dosage des D-dimères :**

Les D-dimères proviennent de l'action protéolytique de la plasmine sur la fibrine lors de l'étape de la fibrinolyse, et sont caractérisés par la présence du motif protéique D-D.

En raison de la valeur prédictive négative (VPN) élevée du test vis-à-vis du processus thrombotique, le dosage des D-dimères permet d'exclure une suspicion de TVP ou d'EP chez près d'un tiers des patients ambulatoires en évitant ainsi la réalisation d'exams complémentaires inutiles et coûteux. Néanmoins, en raison de leur faible spécificité, leur utilisation pour le diagnostic d'exclusion de la thrombose doit être intégrée dans une stratégie diagnostique qui nécessite le calcul d'un score de probabilité clinique [58].

- **Imagerie :**

- **TVP :** Ecographie de compression veineuse reste à l'heure actuelle la principale méthode échographique utilisée pour le diagnostic de la TVP. [57].

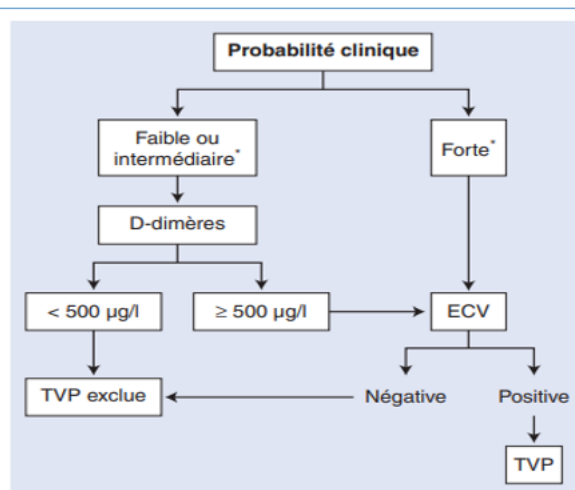


Figure 13 : Arbre décisionnel du diagnostic devant une suspicion thrombose profonde [57].

- **Embolie pulmonaire :** plusieurs techniques sont utilisées :

- ✓ Angioscanner thoracique.
- ✓ Échocardiographie.
- ✓ Scintigraphie pulmonaire.
- ✓ Échographie veineuse des membres inférieurs. [58].

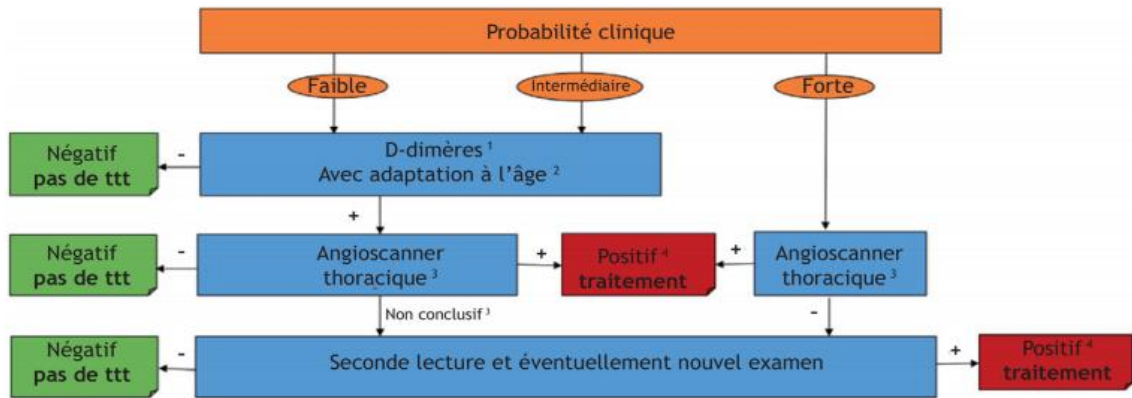


Figure 14 : Algorithme simplifié utilisant l'angioscanner thoracique [59].

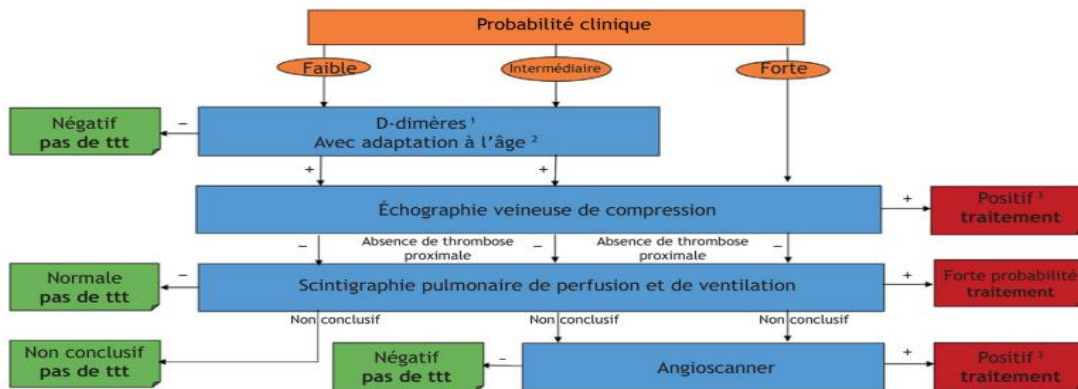


Figure 15 : Algorithme utilisant l'échographie veineuse des membres inférieurs et la scintigraphie pulmonaire [59].

III.5.2 Diagnostic de la TVR :

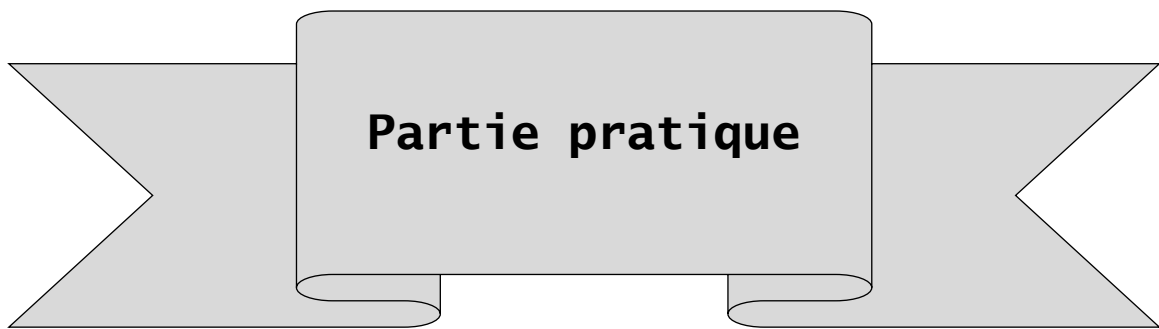
Les manifestations cliniques des TVR sont différentes selon leur mode d'installation chronique ou aigu [22]:

Les TVR chroniques unilatérales ou bilatérales sont souvent asymptomatiques, parfois révélées par une embolie pulmonaire [22].

Les TVR aiguës se manifestant par des douleurs lombaires, une hématurie macroscopique, une insuffisance rénale si la thrombose est bilatérale.

Le diagnostic de TVR peut être suspecté par l'échographie Doppler qui peut mettre en évidence une augmentation de volume du (ou des) rein(s) atteint(s) et la diminution ou la disparition du flux veineux rénal [22]. .

La TVR est confirmée soit directement par la veinographie rénale, invasive et avec risque de mobiliser un caillot, soit, au mieux, par l'angioscanner rénal, ou l'angio-IRM avec étude de la phase de retour veineux qui montre le défaut d'imprégnation du produit de contraste correspondant au caillot et la circulation collatérale [22].



IV. Méthodes et matériels :

IV.1 Stratégie de recherche :

Afin de réaliser cette revue de littérature, on a utilisé un moteur de recherche couramment employé, PubMed, en introduisant les mots clés suivants : *nephrotic syndrome, proteinuria, hemostasis, hypercoagulability, coagulopathy, coagulation factors, fibrinogen, antithrombin, coagulation inhibitors, platelet functions, fibrinolysis, TFPI, plasminogen, d-dimer, thrombosis, venous thrombosis, thromboembolic complications, risk factors.*

Ces mots clés ont été employés dans des équations de recherche d'une manière à être la plus exhaustive possible. Ensuite une recherche manuelle a été effectuée à partir des sources contenues dans les études sélectionnées et non détectées par les équations de recherche.

IV.2 Critères d'inclusion et d'exclusion :

- Les critères d'inclusion étaient les suivants :
 - ✓ Articles sélectionnés devraient porter sur les objectifs recherchés.
 - ✓ Articles ayant comparé les résultats des études entre des patients néphrotiques et des témoins sains exempts de toutes pathologies.
 - ✓ Articles ayant comparé les résultats des études entre des patients en phase active et des patients en phase de rémission.
 - ✓ Articles ayant comparé les résultats des études chez des patients néphrotiques en différentes phases de la maladie.
- Les critères d'exclusion étaient les suivants :
 - ✓ Articles n'ayant été traduits ni en anglais ni en français.
 - ✓ Articles n'ayant pas traité au moins un seul paramètre d'hémostase.
 - ✓ Article ayant rapporté des cas ou des séries de cas.

IV.3 Traitement des données :

Ce travail repose sur une synthèse de 19 études explorant l'hémostase chez des patients néphrotique.

L'ensemble des patients étaient subdivisé en différents groupe en fonction de l'âge, de l'étiologie du SN et de la réponse aux corticostéroïdes.

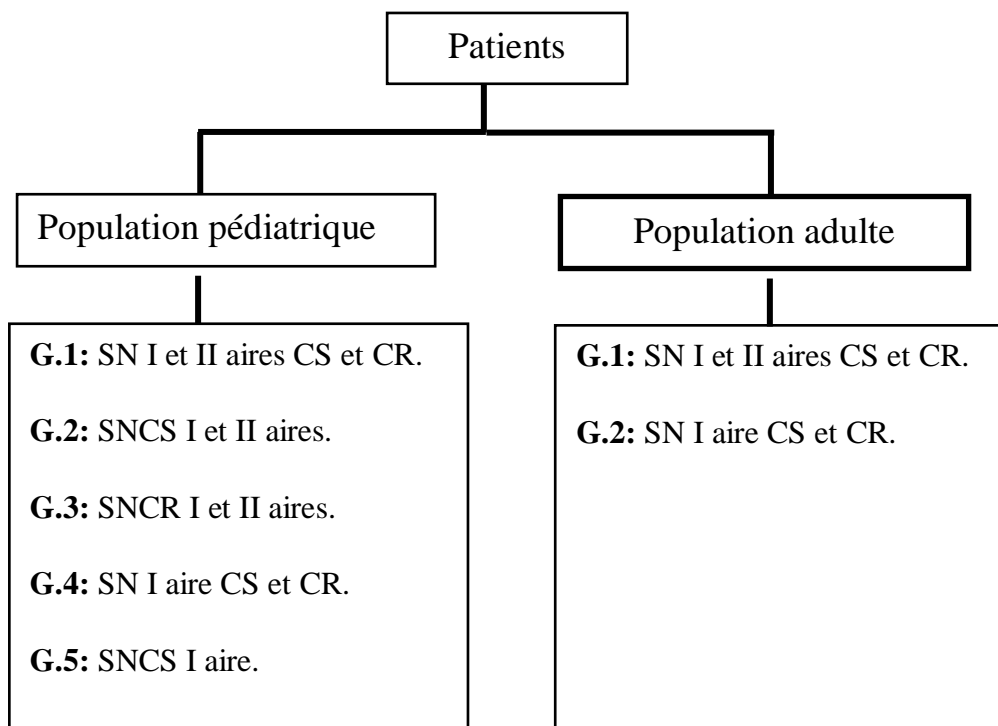


Figure 16 : Répartition des patients en fonction de l'âge, de l'étiologie et la réponse aux corticostéroïdes.

- La population pédiatrique : correspondait aux patients dont l'âge était moins de 18 ans.
- SN primaire (SN I aire) : Il est dit primaire si l'enquête étiologique s'avère négative.
- SN secondaire (SN II aire) : Il est dit secondaire si l'atteinte glomérulaire n'est que la conséquence d'une maladie générale
- Corticosensible : Rémission complète après corticothérapie.
- Corticorésistant : Absence de rémission après corticothérapie.
- Rémission complète : Pu < 0,3 g/j chez l'adulte ou < à 5 mg/kg/j chez l'enfant pendant 3 jours successifs.
- Rechute : récurrence de la Pu > 3 g/j chez l'adulte ou >50 mg/kg/j chez l'enfant pendant 3 jours successifs après rémission complète. [28,31]

V. Les résultats :

Trouble de l'hémostase au cours du SN :

Population pédiatrique :

Groupe 1:

A- Caractéristiques des études :

Tableau 1. Caractéristiques des études incluses dans la revue de littérature

Etude	type	Année	n	Paramètres de l'hémostase	Paramètres biochimiques
Citak et al. [63]	Cohorte	2000	49	TQ, TCA, Fg, taux de PQ AT, PC, PS	
Neşe Özkayin et al. [70]	Cohorte	2004	26	TP, TCA, Fg, TT, taux de PQ AT, PC, PS Plasminogène, anti-plasmine, PAI, t-PA, DD,	Pu, Alb sérique, CT, Lp (a)
Ahmed Farid et al. [74]	Transversale	2011	30	TQ, TCA, taux de PQ, TFPI	Prot sériques totales, Alb sérique, créatinine, PU/créatinurie
Limantara et al. [75]	Transversale	2016	36	Fg, taux de PQ	Alb sérique, CT
Trianita et al. [76]	Cohorte	2018	12	TCA, Fg	Alb sérique, CT

Tableau 3. Caractéristiques épidémiologiques des patients et des témoins

Ahmed Farid et al						
caractéristiques	Rechute	Rémission	Témoins	*P	**P	***P
N	15	15	15			
Age (années)	7.77 ± 4.14	10.13 ± 3.85	8.67 ± 2.89	0.08	0.51	0.28
Sexe (M/F)	9/6	6/9	9/6	NS	NS	NS

*P entre les patients en rechute et en rémission

**p entre les patients en rechute et les témoins

***p entre les patients en rémission et les témoins

Dans ce tableau, les caractéristiques épidémiologiques des témoins ne sont pas significativement différentes de celles des patients.

Tableau 4. Caractéristiques épidémiologiques des patients inclus dans l'étude

caractéristiques	patients	
	Limantara et al	Trianita et al
N	36	12
Age (années)	7.4 ± 2.3	9.58 ± 4.42
Sexe (M/F)	19/17	10/2

C- Résultats des paramètres de l'hémostase:

C-1- Paramètres d'hémostase de routine :

a- Taux de plaquettes :

Tableau 5. Taux de PQ chez les patients (avant et après rémission) et les témoins

Neşe Özkayin et al					
paramètre	Patients (Moyenne ± σ)	Rémission (Moyenne ± σ)	*p	Témoins (Moyenne ± σ)	**p
PQ (10 ³ /mm ³)	394.96 ± 124.26	337.40 ± 126.91	0.028	336.16 ± 79.23	0.028

*P entre les patients avant et après rémission

**p entre les patients en phase active les témoins

Tableau 6. Comparaison résultats des taux de PQ entre les patients (en rechute et en rémission) et les témoins

Ahmed Farid et al					
Taux de plaquettes (10 ³ /mm ³)					
Rechute (Moyenne ± σ)	Rémission (Moyenne ± σ)	Témoins (Moyenne ± σ)	*p	**p	***p
406.20±94.78	385.73±116.85	243.67±35.13	0.533	<0.0001	<0.0001

*P entre les patients en rechute et en rémission

**p entre les patients en rechute et les témoins

***p entre les patients en rémission et les témoins

Neşe Özkayin et al ont trouvé les taux de PQ significativement plus élevés chez les patients par rapport aux témoins. Ce taux a diminué significativement après la rémission.

Dans l'étude d'Ahmed Farid et al, le taux de PQ chez les patients (en rechute et en rémission) était significativement élevé par rapport aux témoins. Cependant la différence n'était pas significative en comparant les résultats des patients avant et après rémission.

b- TQ, TP, TCA, TT:

Tableau 7. Comparaison des résultats des paramètres d'hémostase de routine entre les patients et les témoins

paramètres	Citak et al			Neşe Özkayin et al		
	Patients (Moyenne ± σ)	Témoins (Moyenne ± σ)	p	Patients (Moyenne ± σ)	Témoins (Moyenne ± σ)	p
TQ (s)	14.6 ± 8.7	11.06 ± 0.4	<0.01			
TCA (s)	38.2 ± 21.8	32.4 ± 3.3	>0.05			
TCA (ratio)				1.42 ± 0.69	1.11 ± 0.11	0.028
TT (s)				27.00 ± 5.20	18.70 ± 2.00	<0.001

Citak et al ont trouvé le TQ significativement allongé chez les patients par rapport aux témoins, cependant ils n'ont trouvé aucune différence significative entre le TCA des patients et celui des témoins

Neşe Özkayin et al ont trouvé le TCA et le temps de thrombine significativement plus allongés chez les patients par rapport aux.

Tableau 8. Comparaison du TQ et du TCA entre les patients et les témoins

paramètres	Ahmed Farid et al					
	Rechute (Moyenne ± σ)	Rémission (Moyenne ± σ)	Témoins (Moyenne ± σ)	*p	**p	***p
TQ (s)	12.00±0.85	11.87±0.74	11.80±0.86	0.66	0.51	0.82
TCA (s)	34.93±1.67	35.00± 1.46	35.47±1.60	0.91	0.36	0.42

*P entre les patients en rechute et en rémission

**p entre les patients en rechute et les témoins

***p entre les patients en rémission et les témoins

Ahmed Farid et al n'ont pas trouvé de différences significatives entre le TQ et le TCA des patients (en rechute et en rémission) et ceux des témoins.

Tableau 9. Comparaison des résultats des paramètres d'hémostase de routine entre les patients au cours des phases de rechute et de rémission

paramètres	Limantara et al			Neşe Özkayin et al		
	rechute (Moyenne ± σ)	Rémission (Moyenne ± σ)	p	Phase active (Moyenne ± σ)	Rémission (Moyenne ± σ)	p
TCA (s)	34.17±5.65	30.08±8.49	0.236			
TCA (ratio)				1.42 ± 0.69	1.25 ± 0.24	>0.05
TT (s)				27.00 ± 5.20	20.00 ± 1.90	0.046

Dans l'étude de Neşe Özkayin et al, le TCA n'a pas changé significativement après la rémission alors que le temps de thrombine a diminué significativement.

Dans l'étude de limantara et al, le TCA des patients de phase de rechute n'était pas significativement différent de celui des patients de phase de rémission.

c- Le fibrinogène :

Tableau 10. Comparaison des taux de fibrinogène entre les patients et les témoins

paramètre	Neşe Özkayın et al		Témoins (Moyenne ± σ)	*p	**p
	Phase active (Moyenne ± σ)	Rémission (Moyenne ± σ)			
Fibrinogène (mg/dl)	249 ± 43	194 ± 23	187 ± 19	<0.001	<0.001

*P entre les patients en phase active et en rémission

**p entre les patients en phase active et les témoins

Neşe Özkayın et al ont trouvé le taux de fibrinogène significativement plus élevé chez les patients au stade aigue par rapport aux témoins et ce taux a diminué significativement après la rémission.

Tableau 11. Variations des taux de fibrinogène chez les patients selon le stade de la maladie

paramètres	Limantara et al			Trianita et al		
	Rechute (Moyenne ± σ)	Rémission (Moyenne ± σ)	p	Rechute (Moyenne ± σ)	rémission (Moyenne ± σ)	p
Fg (mg/dl)	671.8±102.71	255.2±50.5	<0.001	390.08±164.87	273.17±150.56	0.042

Limantara et al ont trouvé le taux de fibrinogène significativement plus élevé chez les patients au cours de la rechute par rapport à la rémission.

Trianita et al ont noté une diminution significative du taux de fibrinogène chez les patients après rémission.

C-2- Les inhibiteurs de la coagulation:

a- Antithrombine :

Tableau 12. Comparaison des résultats du dosage antigénique et l'activité de l'AT entre les patients et les témoins

paramètres	Citak et al			Neşe Özkayın et al		
	Patients (Moyenne ± σ)	témoins (Moyenne ± σ)	p	Patients (Moyenne ± σ)	Témoins (Moyenne ± σ)	p
AT (%)	68.2 ± 23.4	84.0 ± 7.6	<0.05	88.92±18.69	105.01 ± 17.23	0.001
AT(Ag) (mg/dl)				24.06±9.07	37.78 ± 18.80	<0.001

Tableau 13. Activité et taux antigénique de l'AT chez les patients néphrotique avant et après rémission

etude	paramètres	Phase active (Moyenne ± σ)	Rémission (Moyenne ± σ)	p
Neşe Özkayın et al	AT (%)	88.92±18.69	113.18 ± 14.80	<0.001
	AT (mg/dl)	24.06±9.07	52.97 ± 25.33	<0.001

L'activité de l'AT était significativement plus basse chez les patients par rapport aux témoins dans les 2 études. Le dosage antigénique a également révélé une diminution significative du taux d'AT chez les patients néphrotiques (Neşe Özkayın et al.)

Neşe Özkayın et al ont noté également une augmentation significative de l'activité et du taux antigénique de l'AT après la rémission

b- PC et PS :

Tableau 14. Résultats des dosages des protéines C et S chez les patients et les témoins

paramètres	Citak et al			Neşe Özkayin et al		
	Patients (Moyenne ± σ)	témoins (Moyenne ± σ)	p	Patients (Moyenne ± σ)	témoins (Moyenne ± σ)	p
PC (%)	114.5± 43.0	58.6 ± 22.9	<0.01	155.88±39.26	93.30 ± 18.97	<0.001
PS-tot (%)	94.2± 44.3	101.4± 28.6	>0.05	66.48±15.08	86.07 ± 16.85	<0.001

L'activité de la PC était significativement plus élevée chez les patients par rapport aux témoins dans les 2 études.

Neşe Özkayin et al ont trouvé une activité plasmatique de PS significativement plus basse chez les patients par rapport aux témoins, alors que la différence n'était pas significative dans l'étude Citak et al.

Tableau 15. Résultats des dosages des protéines C et S chez les patients néphrotiques avant et après

etude	Paramètres	Phase active (Moyenne ± σ)	Rémission (Moyenne ± σ)	p
Neşe Özkayin et al	PC (%)	155.88±39.26	125.04 ± 62.81	0.031
	PS-tot (%)	66.48±15.08	78.82 ± 20.43	0.014

Neşe Özkayin et al ont trouvé qu'après la rémission, l'activité plasmatique de la PC a diminué significativement alors que celle de la PS a augmenté significativement

c- TFPI :

Tableau 16. Taux plasmatiques du TFPI chez les patients (en rechute et en rémission) et les témoins.

Paramètres	Ahmed Farid et al					
	Rechute (Moyenne ± σ)	Rémission (Moyenne ± σ)	témoins (Moyenne ± σ)	*p	**p	***p
TFPI (ng/ml)	102.53±14.23	82.93±3.83	62.40 ±7.53	<0.0001	<0.0001	<0.0001

*P entre les patients en rechute et en rémission

**p entre les patients en rechute et les témoins

***p entre les patients en rémission et les témoins

Ahmed Farid et al ont trouvé les taux plasmatiques du TFPI significativement plus élevés chez les patients par rapport aux témoins, cependant le taux du TFPI était plus significativement élevé chez les patients en phase de rechute comparé à celui des patients en rémission.

C-3-Parametres de Fibrinolyse :

a- Les acteurs de la fibrinolyse :

Tableau 17. Résultats des paramètres de fibrinolyse chez les patients et les témoins

Neşe Özkayin et al					
Paramètres	Phase active (Moyenne ± σ)	Rémission (Moyenne ± σ)	témoins (Moyenne ± σ)	*p	**p
Plasminogen (%)	106.04 ± 13.99	104.86 ± 19.58	-	>0.05	-
tPA (ng/ml)	4.85 ± 3.75	5.61 ± 4.88	6.64 ± 4.90	>0.05	>0.05
PAI-1 (ng/ml)	65.08 ± 22.95	56.66 ± 26.01	40.45 ± 7.07	>0.05	0.003
Anti-Plasmine (%)	106.75 ± 16.66	114.54 ± 33.04	-	>0.05	-
α1 AT (mg/dl)	123.76 ± 48.80	140.47 ± 40.5	138.86 ± 20.18	0.027	0.049

*P entre les patients en phase active et en rémission

**p entre les patients en phase active et les témoins

Les patients avaient des taux plasmatiques de tPA non significativement différents de ceux des témoins.

Par rapport aux témoins, les patients avaient des taux plasmatiques significativement plus élevés de PAI et significativement plus bas d' α1-antitrypsine.

Les variations des taux plasmatiques de plasminogène, tPA, PAI et anti-plasmine chez les patients après la rémission n'ont pas été statistiquement significatives sauf les taux de l'α1-antitrypsine qui se voient augmentés significativement après la rémission.

b- Les produits de dégradation de la fibrine : les d-dimères

Tableau 18. Comparaison des résultats du dosage des DD entre les patients et les témoins

Neşe Özkayin et al					
paramètres	Phase active (Moyenne ± σ)	Rémission (Moyenne ± σ)	Témoins (Moyenne ± σ)	*p	**p
DD (mcg/ml)	1.36 ± 0.97	0.61 ± 0.72	0.46 ± 0.28	0.002	<0.001

*P entre les patients en phase active et en rémission

**p entre les patients en phase active et les témoins

Dans l'étude de Neşe Özkayin et al, le taux plasmatique des DD était significativement plus élevé chez les patients par rapport aux témoins et a diminué significativement après la rémission

D - La corrélation entre les troubles de l'hémostase et les paramètres biochimiques au cours du SN :

D-1- Les paramètres biochimiques :

Tableau 19. Résultats des dosages biochimiques chez les patients

étude	paramètres	Rechute	Rémission	p
		(Moyenne ± σ)	(Moyenne ± σ)	
Trianita et al	Alb sérique (g/l)	22.2 ± 11.4	35.7 ± 8.5	0.001
	Cholestérol total (mg/dl)	413.75 ± 201.33	271.42 ± 136.45	0.027

Trianita et al ont trouvé les taux de cholestérol significativement plus élevés chez les patients en phase de rechute par rapport aux ceux en rémission.

Tableau 20. Résultats des dosages biochimiques chez les patients avant et après rémission

Neşe Özkayin et al					
paramètres	Phase active (Moyenne ± σ)	Rémission (Moyenne ± σ)	Témoins (Moyenne ± σ)	*p	**p
Protéinurie (g/l)	2.05 ± 1.90	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	<0.001	<0.001
Protéines- tot (g/l)	45.7 ± 6.1	67.9 ± 5.6	69.4 ± 8.3	<0.001	<0.001
Alb sérique (g/l)	22.9 ± 5.4	43.0 ± 6.2	44.2 ± 4.9	<0.001	<0.001
Lipide tot (mg/dl)	1192.07 ± 414.08	749.50 ± 330.46	578.45 ± 69.86	<0.001	<0.001
CT (mg/dl)	397.00 ± 106.34	209.87 ± 72.74	152.15 ± 20.72	<0.001	<0.001
TG (mg/dl)	240.42 ± 136.93	109.08 ± 54.18	72.84 ± 27.22	<0.001	<0.001
Lp(a) (mg/dl)	52.61 ± 63.06	30.81 ± 48.66	17.18 ± 19.79	0.002	0.007

*P entre les patients en phase active et en rémission

**p entre les patients en phase active et les témoins

Dans cette étude, les taux des lipides totaux, de cholestérol, de triglycérides et de Lp (a) étaient significativement plus élevés chez les patients durant la phase active par rapport aux témoins et ont diminués significativement avec la rémission.

Tableau 21. Comparaison des résultats biochimiques entre les patients et les témoins

Ahmed Farid et al						
paramètres	Rechute (Moyenne ± σ)	Rémission (Moyenne ± σ)	Témoins (Moyenne ± σ)	*p	**p	***p
Protéines- tot (g/l)	43.4 ± 4.6	66.5 ± 5.8	69.4±5.4	<0.0001	<0.0001	0.14
Alb sérique (g/l)	1.89±0.37	3.95±0.60	4.32±0.69	<0.0001	<0.0001	0.86
Créatinine (mg/dl)	0.20 ±0.10	0.20±0.10	0.50±0.65	0.09	<0.0001	<0.0001
PU/ créatininurie	6.30±5.30	0.30± 0.20	0.07±0.02	<0.0001	<0.0001	<0.0001

*P entre les patients en rechute et en rémission

**p entre les patients en rechute et les témoins

***p entre les patients en rémission et les témoins

D-2- Résultats des études de corrélation entre les paramètres de l'hémostase et les paramètres biochimiques :

a - Albumine sérique :

Tableau 22. Corrélation entre les paramètres de l'hémostase l'Alb sérique

variable	Albumine sérique			
	Citak et al	Ahmed Farid et al	Limantara et al	Trianita et al
TCA	-	-	-	r = -0.196 p= 180
Fibrinogène	-	-	r = -0.91 P < 0.001	r = -0.460 p = 0.012
Antithrombine	P < 0.05	-	-	-
Protéine C	P < 0.05	-	-	-
Protéine S	P < 0.05	-	-	-
TFPI total		r = -0.68 p < 0.0001		

Trianita et al n'ont trouvé aucune corrélation entre le TCA et l'albumine sérique.

L'étude de Limantara et al et celle de Trianita et al ont trouvé une corrélation négative statistiquement significative entre le fibrinogène et l'albumine sérique.

Citak et al ont trouvé une corrélation positive statistiquement significative entre les inhibiteurs de la coagulation (AT et PS) et l'albumine sérique et une corrélation négative significative entre la PC et l'albumine sérique.

Ahmed Farid et al ont trouvé une corrélation négative statistiquement significative entre le taux du TFPI total et l'albumine sérique.

b- Cholestérol total, protéinurie et ratio protéinurie/créatininurie :

Tableau 23. Corrélation entre les paramètres d'hémostase et les paramètres biochimiques

variable	Cholestérol total		protéinurie	PU/ créatininurie
	Citak et al	Limantara	Citak et al	Ahmed Farid et al
Eg	-	r = 0.80 P < 0.001	-	-
AT	P < 0.05	-	P > 0.05	-
PC	P < 0.05	-	P > 0.05	-
PS	-	-	P > 0.05	-
TFPI total				r = 0.59 P = 0.001

Citak et al ont trouvé une corrélation négative significative entre l'AT et le cholestérol et une corrélation positive entre la PC et le cholestérol, mais ils n'ont pas trouvé de corrélations entre les inhibiteurs de la coagulation et la protéinurie.

Ahmed Farid et al ont trouvé une corrélation négative significative entre le TFPI total et le ratio protéinurie/créatininurie

Liamtara et al ont trouvé une corrélation positive significative entre le fibrinogène et le cholestérol.

Limantara et al ont effectué ensuite une analyse de régression multiple afin d'analyser l'association entre albumine, cholestérol, statut rechute/rémission et la concentration de fibrinogène. Uniquement le statut rechute/rémission était significativement associé aux concentrations de fibrinogène $p < 0.001$.

1-2- Groupe 2:

A- Caractéristiques des études :

Tableau 24. Caractéristiques des études incluses dans la revue de littérature

Etude	type	Année	n	Paramètres de l'hémostase	Paramètres biochimiques
Citak et al. [63]	Cohorte	2000	9	TQ, TCA, Fg, AT, PC, PS	
Al-Mugeiren et al. [77]	transversale	2006	131	Fg, PC, PS, TFPI (total et libre) PAI, tPA	

B- Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients :

Tableau 25. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients

étude	Caractéristiques	patients
Citak et al	N	9
	Type histologiques	LGM
	Traitement	Prednisolone
	Durée de traitement	12 semaines

Tableau 26. Caractéristiques épidémiologique des patients et des témoins inclus dans l'étude

caractéristiques	Al-Mugeiren et al				
	Rechute (avant TRT)	Rechute (sous TRT)	Rémission (encore sous TRT)	Rémission (après TRT)	Témoins
N	25	37	45	24	84
Age (années)	7.0±4.1	7.2±4.2	7.4±2.7	6.3±2.94	7.3±3.1

C- Résultats des paramètres de l'hémostase :

C-1- Paramètres de l'hémostase de routine : TQ, TCA, Fg

Tableau 27. Résultats des dosages des paramètres d'hémostase de routine chez les patients avant et après la corticothérapie

Citak et al					
paramètres	Avant CRCT Moyenne ± σ	Après CRCT Moyenne ± σ	*P	Témoins Moyenne ± σ	**P
TQ (s)	20.7 ± 18.3	11.8 ± 0.8	-	12.2 ± 0.2	> 0.05
TCA(s)	53.9 ± 38.5	29.8 ± 5.0	< 0.02	31.7 ± 7.1	> 0.05
Fg (mg/dl)	660.7±469.6	360.06±90	< 0.05	-	-

*P entre les patients avant et après CRCT

**p entre les patients avant CRCT et les témoins

Citak et al n'ont pas trouvé de différence significative entre le TQ et le TCA des patients avant traitement et ceux des témoins sains, cependant le TCA a diminué significativement après la corticothérapie ainsi que le taux de fibrinogène

Tableau 28. Taux de fibrinogène au cours des différentes phases du SN comparés à ceux des témoins

Al-Mugeiren et al					
caractéristiques	Rechute (avant TRT)	Rechute (sous TRT)	Rémission (sous TRT)	Rémission (après TRT)	Témoins
Fg (Moyenne ± σ) mg %	555±310	555±305.8	351.2±140.9	374±219.6	299±106.7
P	0.003	0.001	0.059	0.289	

P : patients vs témoins

Le taux de fibrinogène était significativement plus élevé chez les patients en période de rechute (avant et au cours du traitement) par rapport aux témoins, cependant la différence des taux de fibrinogène entre les patients (au cours et après rémission) et les témoins n'était pas significative.

C-2- Les inhibiteurs de la coagulation :

Tableau 29. Résultats des dosages des inhibiteurs de coagulation chez les patients néphrotiques (avant et après traitement) et chez les témoins

Citak et al					
paramètres	Avant CRCT Moyenne ± σ	Après CRCT Moyenne ± σ	*P	Témoins Moyenne ± σ	**P
AT (%)	63.1 ± 22.9	85.4 ± 13.2	> 0.05	84.0 ± 7.6	> 0.05
PC (%)	122.5 ± 65.7	130.5 ± 38.6	> 0.05	85.6 ± 22.9	> 0.05
PS (%)	103.2 ± 53.2	172.2 ± 30.9	< 0.05	101.4 ± 28.6	> 0.05

*P entre les patients avant et après CRCT

**p entre les patients avant CRCT et les témoins

Le taux plasmatique de l'AT des patients avant la corticothérapie n'était pas significativement différent de celui des témoins, et il n'a pas varié après le traitement.

Initialement, les activités plasmatiques de la PC et la PS des patients cortico-sensibles n'étaient pas significativement différentes de ceux des témoins. Cependant après le traitement, les activités des 2 protéines ont augmenté mais l'augmentation n'était significative que pour la PS.

Tableau 30. Résultats des dosages des inhibiteurs de coagulation au cours des différentes phases du SN comparés à ceux des témoins

Al-Mugeiren et al					
caractéristiques	Rechute (avant TRT)	Rechute (sous TRT)	Rémission (encore sous TRT)	Rémission (après TRT)	Témoins
Protéine C (%)	124.2±42.0*, P=0.001	149.3±47.5*, P=0.001	105.3±27.14*, P=0.001	94.8±33.28, P=0.68	83.5±15.2
PS-totale (%)	89.4±18.3*, P=0.001	97.5±15.3*, P=0.001	97.5±17.3*, P=0.001	96.6±13.3*, P=0.001	74.1±18.8
PS-libre (%)	66.9±23.6, P=0.51	70.4±16.7, P=0.286	66.0±19.2, P=0.661	64.0±13.1, P=0.028	68.7±19.0
TFPI (total) (ng/ml)	100.8±45.6*, P=0.001	101.2±36.1*, P=0.001	75.6±33.6*, P=0.011	62.9±13.8, P=0.971	60.0±13.9
TFPI (libre) (ng/ml)	14.0±6.7*, P=0.005	12.5±4.4*, P=0.001	10.3±3.2*, P=0.001	10.6±6.7*, P=0.002	7.6±2.3

(*) p significatif

Les taux plasmatiques de la PC et du TFPI total étaient significativement plus élevés chez les patients en phase de rechute (avant et sous traitement) et chez les patients en cours de rémission par rapport aux témoins sains. Cependant le taux de la PC chez les patients après rémission n'était pas significativement différent de celui des témoins.

Le taux plasmatique de la fraction libre de la TFPI était significativement plus élevé au cours des différentes phases du SN par rapport aux témoins.

Le taux plasmatique de la PS totale était significativement plus élevé au cours des différentes phases du SN par rapport aux témoins. Cependant, pour la fraction libre de la PS, il n'y avait pas de différence significative entre les différentes phases et les témoins.

C-3- les paramètres de fibrinolyse :

Tableau 32. Résultats du dosage du tPA et du PAI au cours des différentes phases du SN comparés à ceux des témoins

Al-Mugeiren et al					
caractéristiques	Rechute (avant TRT)	Rechute (sous TRT)	Rémission (encore sous TRT)	Rémission (après TRT)	Témoins
PAI (nmol/l)	23.6±10.1*, P=0.011	29.4±15.8*, P=0.012	33.6±25.5*, P=0.009	23.7±17.4*, P=0.015	20.7±13.3
tPA (nmol/l)	2.2±2.2, P=0.869	2.9±2.9, P=0.843	1.9±1.8*, P=0.011	1.3±1.4*, P=0.014	3.5±1.7

Le taux plasmatique du PAI était significativement plus élevé au cours des différentes phases du SN par rapport aux témoins.

Les taux plasmatiques du tPA des patients en phase de rechute (avant et sous traitement) n'étaient pas significativement différents de ceux des témoins. Cependant les taux étaient significativement élevés chez les patients en cours et après rémission par rapport aux témoins.

Groupe 3:

A- Caractéristiques des études :

Tableau 32. Caractéristiques des études incluses dans la revue de littérature

Etude	Année	n	Paramètres de l'hémostase	Paramètres biochimiques
Citak et al. [63]	2000	40	TQ, TCA, Fg, AT, PC, PS PS,TFPI, PAI, tPA	
Al-Mugeiren et al.[77]	2006	8		

B- Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients :

Tableau 33. Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude

étude	Caractéristiques	patients
Citak et al	N	40
	Types histologiques	
	LGM	3
	HSF	8
	GNMP	4
	Autres	5
	ND	20
Traitement	Prednisolone , cyclophosphamide	
Durée de la CRCT	[8- 13.4] semaines	

Tableau 34. Caractéristiques des patients et des témoins inclus dans l'étude

étude	caractéristiques	Patients (phase active)	Témoins
Al-Mugeiren et al.	N	8	84
	Age (années)	6.3±2.94	7.3±3.1

C- Les résultats des paramètres de l'hémostase

C-1- Les paramètres de l'hémostase de routine :

a- TQ et TCA :

Tableau 35. Comparaison entre le TQ et le TCA des patients avant et après traitement

paramètres	Avant CRCT Moyenne ± σ	Après CRCT Moyenne ± σ	*P	Témoins Moyenne ± σ	**P
TQ (s)	14.2 ± 4.8	12.1 ± 1.2	-	11.9 ± 0.1	< 0.02
TCA(s)	36.6 ± 20.3	32.9 ± 6.5	> 0.05	30.2 ± 2.8	> 0.05

*P entre les patients avant et après CRCT

**p entre les patients avant CRCT et les témoins

Le TQ était significativement plus allongé chez les patients avant le traitement alors que le TCA n'était pas significativement différent entre les patients et les témoins.

b- Le fibrinogène :

Tableau 36. Variation des taux de fibrinogène chez les patients avant et après traitement

étude	paramètres	Avant corticothérapie	Après corticothérapie	P
		Moyenne ± σ	Moyenne ± σ	
Citak et al	Fg (mg/dl)	754.3 ± 212.2	575.6 ± 167.9	<0.01

Citak et al ont trouvé une diminution significative des taux plasmatiques du fibrinogène chez les patients cortico-résistants après le traitement

. C-2- Les inhibiteurs de la coagulation :

a- Antithrombine :

. Tableau 37. Résultats du dosage plasmatique de l'AT chez les patients et les témoins

paramètres	Citak et al				
	Avant CRCT Moyenne ± σ	Après CRCT Moyenne ± σ	*P	Témoins Moyenne ± σ	**P
AT (%)	72.5 ± 17.2	74.4 ± 15.3	> 0.05	84.0 ± 7.6	< 0.05

*P entre les patients avant et après CRCT

**p entre les patients avant CRCT et les témoins

Le taux d'AT était significativement plus bas chez les patients avant la corticothérapie, et aucune différence significative n'a été observée après le traitement.

b- PC et PS :

Tableau 38. Résultats des dosages des Protéines C et S chez les patients et les témoins

étude	paramètres	Avant CRCT	Après CRCT	*P	Témoins	**P
		Moyenne ± σ	Moyenne ± σ		Moyenne ± σ	
Citak et al	PC (%)	114.1 ± 35.5	137.1 ± 47.8	>0.05	85.6 ± 22.9	<0.02
	PS (%)	86.0 ± 45.9	118.6 ± 45.0	<0.02	101.4 ± 28.6	>0.05

*P entre les patients avant et après CRCT

**p entre les patients avant CRCT et les témoins

Citak et al ont noté que l'activité de la PC n'a pas changé significativement après le traitement.

Citak et al ont trouvé l'activité de la PS chez les patients avant traitement non significativement différente de celle des témoins, cependant l'activité a augmenté significativement après le traitement.

Tableau 39. Résultats des dosages des Protéine S chez les patients et les témoins

étude	paramètres	Patients	Témoins	p
Al-Mugeiren et al.	PS-tot (%)	103.1±13.3	74.1±18.8	0.001
	PS- libre (%)	88.8±23.8	68.7±19.0	0.015

Dans l'étude d'Al-Mugeiren et al, le taux plasmatique de la PS totale et sa fraction libre étaient significativement plus élevés chez les patients par rapport aux témoins.

c- Le TFPI :

Tableau 40. Résultats du dosage plasmatique du TFPI chez les patients et les témoins

Etude	paramètres	Patients	témoins	P
		Moyenne ± σ	Moyenne ± σ	
Al-Mugeiren et al.	TFPI (total) (ng/ml)	118.6±56.1	60.0±13.9	0.021
	TFPI (libre) (ng/ml)	18.6±11.3	7.6±2.3	0.011

Le taux plasmatique de la TFPI total et sa fraction libre étaient significativement plus élevés chez les patients par rapport aux témoins.

C-3- Les paramètres de fibrinolyse:

Tableau 41. Comparaison entre les taux du PAI et du tPA des patients et des témoins

étude	paramètres	Patients	témoins	P
		Moyenne ± σ	Moyenne ± σ	
Al-Mugeiren et al.	PAI (nmol/l)	59.3±22.8	20.7±13.3	0.012
	tPAI (nmol/l)	3.5±1.7	6.5±4.3	0.012

Al-Mugeiren et al ont trouvé une augmentation significative du taux plasmatique du PAI chez les patients et une diminution significative du taux du tPA par rapport aux témoins.

Groupe 4:

A- Caractéristiques des études :

Tableau 42. Caractéristiques des études incluses dans la revue de littérature

Etude	type	Année	n	Paramètres de l'hémostase	Paramètres biochimiques
Beata Bienias et al. [78]	cohorte	2012	36	Fg, AT, DD	Pu, Alb sérique, CT, LDL-c, HDL-c, Lp(a), TG

B- Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients :

Tableau 43. Caractéristiques épidémiologiques des patients inclus dans l'étude

étude	caractéristiques	patients
Beata Bienias et al	N	36
	Age (années)	[1-17]
	Sexe (M/F)	32/4

C-Résultats des paramètres de l'hémostase:

Tableau 44. Comparaison des résultats des paramètres de l'hémostase entre les patients et les témoins

Paramètres		N	mediane	intervalle	P
Fibrinogène (mg/dl)	stade aigue	36	499.0	261.0-1434.0	0.0000001
	Témoins	33	228.5	165.0-312.0	
AT (%)	stade aigue	36	66.6	35.0-97.2	0.0000001
	Témoins	33	117.0	98.2-150.1	
D-dimères (ng/ml)	stade aigue	36	505.0	243.0-1118	0.0000001
	Témoins	33	161.5	112.0-221.0	

Les taux plasmatiques du fibrinogène et des d-dimères étaient significativement plus élevés chez les patients au stade aigue par rapport aux témoins.

Le taux d'AT était significativement plus bas chez les patients par rapport aux témoins

Tableau 45. Résultats des paramètres d'hémostase chez les patients avant et après rémission

Paramètres		N	mediane	intervalle	P
Fibrinogène (mg/dl)	stade aigue	36	499.0	261.0-1434.0	0.0001
	rémission	36	255.0	209.0-380.0	
AT (%)	stade aigue	36	66.6	35.0-97.2	0.0001
	rémission	36	109.0	80.0-130.0	
D-dimères (ng/ml)	stade aigue	36	505.0	243.0-1118	0.0003
	rémission	36	161.5	115.0-243.0	

Les taux de fibrinogène et des d-dimères ont diminué significativement après la rémission alors que le taux d'AT a augmenté significativement après la rémission.

D- La corrélation entre les troubles de l'hémostase et les paramètres biochimiques au cours du SN :

D-1- Les paramètres biochimiques :

Tableau 46. Résultats des paramètres biochimiques chez les patients et les témoins

Paramètres		N	mediane	intervalle	Analyse statistique
Albumine sérique (g/l)	stade aigue	36	25	12-36	* p=0.0000001
	rémission	36	45	36-50	** p=0.0000001
	Témoins	33	43	41-50	
CT (mg/dl)	stade aigue	36	276.0	157.0-702.0	* p=0.00003
	rémission	36	162.0	124.0-238.0	** p=0.000001
	Témoins	33	160.0	98.0-85.0	
LDL-c (mg/dl)	stade aigue	36	175.9	86.8-613.0	* p=0.0009
	rémission	36	102.9	57.3-166.0	** p=0.0005
	Témoins	33	103.0	79.0-129.8	
TG (mg/dl)	stade aigue	36	157.0	57.0-732.0	*p=0.0001
	rémission	36	53.0	41.0-121.0	**p=0.000001
	Témoins	33	71.0	46.0-104.0	
Lp(a) (mg/dl)	stade aigue	11.3	11.3	3.1-80.2	* p=0.0001
	rémission	6.3	6.3	1.9-10.6	**p=0.00008
	Témoins	5.2	5.2	1.7-9.0	

*p entre les patients au stade aigue et ceux après rémission

**p entre patients au stade aigue et les témoins

Les taux de cholestérol total, LDL-c, et triglycérides étaient significativement plus élevés chez les patients au stade aigue par rapport aux témoins et ont diminué significativement après la rémission.

Les taux de Lp(a) étaient significativement plus élevés chez les patients au stade aigue par rapport aux témoins et ont diminué significativement après la rémission.

D-2- Etude de la corrélation entre les paramètres de l'hémostase et les paramètres biochimiques :

a- Albumine sériques :

Tableau 47. Etude de corrélation entre les paramètres de l'hémostase et l'albumine

	Fibrinogène	antithrombine	D-dimères
Albumine sérique	r = -0.49 P < 0.05	r = 0.54 P < 0.05	r = -0.49 P < 0.05

Beata Bienias et al ont trouvé une corrélation positive significative entre les taux d'albumine sérique et l'AT et une corrélation négative significative entre les taux d'albumine sérique et taux de fibrinogène et des D-dimères.

Groupe :

A- Caractéristiques des études :

Tableau 48. Caractéristiques des études incluses dans la revue de littérature

Etude	type	Année	n	Paramètres de l'hémostase	Paramètres biochimiques
Mortazavi et al. [68]	Cas-témoins	2008	30	Taux de PQ, Fg PC, PS, AT	
Mittal et al. [79]	cohorte	2013	29	TP, TCA, TT , PC, PS Etude des fonctions plaquettaires	

B- Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients :

Tableau 49. Caractéristiques cliniques des patients et des témoins inclus dans l'étude caractéristiques

caractéristiques	Mortazavi et al.		P	Mittal et al
	Patients	Témoins		Patients
N	30	30		29
Age (années)	5.38±3.07	5.43 ±2.96	NS	5.38±3.07
Sexe (M/F)	23/7	21/9	NS	23/6
Traitement	Prednisolone	-	-	-
Durée de traitement (semaines)	[12-14]	-	-	-

C- Résultats des paramètres de l'hémostase :

C-1- paramètres de l'hémostase de routine :

a- TQ, TCA et TT :

Tableau 50. Résultats des études des paramètres d'hémostase avant et après traitement

étude	paramètres	Avant traitement	Après traitement	p
Mittal et al	TQ (s)	15.17 ± 1.73	15.93 ± 1.85	>0.05
	TCA (s)	36.21 ± 2.194	39.31 ± 4.56	<0.05
	TT (s)	18.07 ± 0.258	18.23 ± 0.649	>0.05

Le TQ et le TT de ces patients n'ont pas variés significativement après la corticothérapie. Cependant le TCA a augmenté significativement après le traitement.

b- Le fibrinogène :

Tableau 51. Le taux de fibrinogène chez les patients et les témoins inclus dans l'étude

Paramètres	Mortazavi et al			*p	**p
	Rechute Moyenne ±σ	Remission Moyenne ±σ	Témoins Moyenne ±σ		
Fg (mg/100)	374.5±46.1	228.1±42.9	218.8±57.1	P<0.05	P<0.05

*P entre les patients avant et après CRTC

**p entre les patients avant CRTC et les témoins

Le taux de fibrinogène était significativement plus élevé chez les patients en phase de rechute et a diminué significativement après la rémission.

C-2- les inhibiteurs de la coagulation :

a- Antithrombine :

Tableau 52. Le taux plasmatique d'AT chez les patients et les témoins inclus dans l'étude

Mortazavi et al					
Paramètres	Rechute	Remission	Témoins	*p	**p
	Moyenne $\pm\sigma$	Moyenne $\pm\sigma$	Moyenne $\pm\sigma$		
AT (%)	81.7 \pm 18.3	105.1 \pm 11.7	104.4 \pm 15.2	P<0.05	P<0.05

*P entre les patients avant et après CRTC

**p entre les patients avant CRTC et les témoins

Le taux plasmatique de l'AT était significativement plus bas chez les patients en phase de rechute par rapport aux témoins et a augmenté significativement après la rémission.

b- PC et PS :

Tableau 53. Résultats de comparaison des taux plasmatiques d'AT entre les patients et les témoins

Mortazavi et al					
Paramètres	Rechute	Remission	Témoins	*p	**p
	Moyenne $\pm\sigma$	Moyenne $\pm\sigma$	Moyenne $\pm\sigma$		
PC (%)	99.4 \pm 15.5	99.8 \pm 17.2	94.3 \pm 23.4	P>0.05	P>0.05
PS (%)	88.4 \pm 16.7	98.6 \pm 14.8	103.9 \pm 22.6	P<0.05	P<0.05

Le taux plasmatique de la PC des patients (en rechute) n'était pas significativement différent de celui des témoins et il n'a pas varié significativement après la rémission.

Le taux plasmatique de la PS était significativement plus bas chez les patients en phase de rechute par rapport aux témoins et a augmenté significativement après la rémission.

Tableau 54. Résultats des études de coagulation avant et après corticothérapie

étude	paramètres	Avant traitement	Après traitement	p
Mittal et al	PC (%)	137.95	92.5	0.041
	PS (%)	108.44	82.75	>0.05

Tableau 55. Comparaison entre les résultats des études de coagulation avant et après la corticothérapie

paires		Moyenne	Ecart-type	Erreur-type	IC 95%	
					inférieure	supérieure
Paire 1	PC1-PC2	59.688	67.648	23.917	3.132	116.243
Paire 2	PS1-PS2	19.262	38.477	13.604	-12.905	51.430

Dans cette étude, le taux plasmatique de la PC a diminué significativement après le traitement, cependant la différence n'était pas significative pour la PS.

C-4 Etude des fonctions plaquettaires :

Tableau 56. Résultats de l'étude des fonctions plaquettaires chez les patients

agonistes	Moyenne d'agrégation	p
ADP (2.5 et 5 µl)	79.9%	0.043
Collagène (1 et 2.5 µl)	79.2%	0.037
Acide arachidonique	72.6%	0.200

Le taux des plaquettes chez les patients était de $307000 \pm 49099.5/\text{mm}^3$, correspondant à un intervalle normal.

L'agrégation plaquettaire a été trouvée augmentée en présence d'ADP, de collagène et d'acide arachidonique, cependant l'augmentation était significative en présence des 2 concentrations d'ADP et de collagène mais non significative en présence d'acide arachidonique (72.6 ± 24.32 contre les valeurs de référence de 64 ± 10.24 $p > 0.05$)

Il n'y avait pas d'augmentation dans l'agrégation en présence de la ristocetine.

2- Population adulte :

Groupe 1 :

A- Caractéristiques des études :

Tableau 57. Caractéristiques des études incluses dans la revue de littérature

Etude	type	Année	n	Paramètres de l'hémostase	Paramètres biochimiques
Rvdzewski et al. [80]	Transversale	1986	17	AT, α 1-AT	Alb sérique, CT
Machleidt et al. [81]	Cas-témoins	1989	13	Taux de PQ, Fg, AT, étude des fonctions plaquettaires	Pu, Alb sérique, CT
Malyzsko et al [67]	Transversale	2002	22	Taux de PQ, Fg, PC, DD, TAFI	
Podda et al [82]	Cas-témoins	2007	88	Antithrombine	
Mahmoodi et al. [60]	Transversale	2011	32	Fg, FV, FVIII, FVW AT, PC, PS	

B- Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients:

Tableau 58. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients

	Rvdzewski et al	Mache leidt et al	Malyzsko et al	Podda et al	Mahmoodi et al
N	17	13	22	84	32
Age (années)	38.8±11.3	46.4±14.8	46.8± 14.1	54 ± 18	51(43-59)
Sexe (M/ F)	10/7	8/5		41/43	24/8
etiologies (n)					
LGM	3	4	1	10	2
GEM	2	3	4	25	6
HSF	3	1	4	7	7
GNMP	6	-	4	-	2
Autres	3	5	7	35	11
ND	-	-	2	7	4

Tableau 59. Caractéristiques épidémiologiques des témoins

	Rvdzewski et al	Mache leidt et al	Malyzsko et al	Podda et al	Mahmoodi et al
N	14	13	12	84	32
Age (années)	30.1 ± 10.4	48.1 ± 14.6	42.7 ± 15.1	54 ± 13	46 (32–52)
Sexe (M/ F)		8/5		41/46	24/8

C-Résultats des paramètres de l'hémostase:

c-1- les paramètres de l'hémostase de routine :

a- Taux de plaquettes :

Tableau 60. Comparaison entre le taux de plaquettes des patients et celui des témoins.

Taux de plaquettes ($10^3/mm^3$)					
Machleidt et al			Malyszko et al		
Patients	Témoins	p	Patients	Témoins	p
Moyenne $\pm\sigma$	Moyenne $\pm\sigma$		Moyenne $\pm\sigma$	Moyenne $\pm\sigma$	
283.4 \pm 98.7	206.4 \pm 25.4	0.012	209 \pm 92	215 \pm 65	NS

Dans l'étude de Machleidt et al, le taux de plaquettes était significativement plus élevé chez les patients par rapport aux témoins, cependant il était dans les limites normales.

Malyszko et al n'ont trouvé aucune différence significative entre le taux de plaquettes des patients et celui des témoins.

b- Le fibrinogène :

Tableau 61. Comparaison entre le taux de fibrinogène des patients et celui des témoins

études	Fg (mg/dl)			
	Résultats			p
		Patients	Témoins	
Machleidt et al		729.6 \pm 263.1	283.1 \pm 95.9	<0.001
Malyszko et al	Moyenne $\pm\sigma$	365 \pm 239	239 \pm 64	<0.001
Mahmoodi et al	Médiane (intervalle)	390 (360–430)	270 (240–290)	<0.001

Dans les 3 études, les taux de fibrinogène étaient significativement plus élevés chez les patients par rapport aux témoins. L'augmentation était très marquée chez les patients de l'étude de Machleidt et al.

C-2- Les inhibiteurs de la coagulation :

a- Antithrombine :

Tableau 62. Taux plasmatique d'AT III des patients comparés à celui des témoins sains

études	paramètres	Patients moyenne $\pm\sigma$	Témoins moyenne $\pm\sigma$	p
Rvdzewski et al	AT III (Ag), g/l	0.260 \pm 0.083	0.244 \pm 0.034	NS

Aucune différence significative n'a été trouvée entre le taux plasmatique de l'antithrombine des patients et celui des témoins.

Tableau 63. Comparaison entre l'activité de l'AT chez patients et les témoins

AT III (activité),%				
études		Résultats		
		Patients	Témoins	p
Machleidt et al		81.4 ± 15.4	113.7 ± 11.0	0.001
Podda et al	moyenne ± σ	97 ± 19	100 ± 10	0.225
Mahmoodi et al	Médiane (intervalle)	98 (93–109)	99 (93–108)	0.70

Machleidt et al ont trouvé une activité plasmatique d'AT significativement plus basse chez les patients, alors que Podda et al et Mahmoodi et al n'ont pas trouvé de différence significative entre les résultats des patients et des témoins.

b- PC et PS :

Tableau 64. Comparaison des résultats du dosage de la PC entre des patients néphrotiques et des témoins sains

études	Paramètre	Patients	Témoins	p
		Moyenne ± σ	Moyenne ± σ	
Malyszko et al	PC (activité),%	133.82 ± 33.94	93.94 ± 9.68	<0.05

Malyszko et al ont trouvé une augmentation significative de l'activité de la PC chez les patients par rapport aux témoins.

Tableau 65. Les taux plasmatiques des PC et PS des patients comparés à ceux des témoins

étude	paramètres	Patients	Témoins	p
		Médiane (intervalle)	Médiane (intervalle)	
Mahmoodi et al	PC (activité),%	113 (103–131)	109 (100–126)	0.51
	PS-total (Ag)	129 (111–140)	121 (104–135)	0.31
	PS-libre (Ag)	127 (101–147)	81 (66–101)	<0.001

Mahmoodi et al n'ont pas trouvé de différence significative entre l'activité de la PC des patients et celle des témoins.

Le taux total en PS n'était pas significativement différent entre les patients et les témoins cependant le taux de la fraction libre était significativement plus élevé chez les patients par rapport aux témoins.

c- TFPI :

Tableau 66. Résultats du dosage du TFPI chez des patients néphrotiques et des témoins

étude	paramètres		N	Moyenne ± σ	p
Malyszko et al	TFPI (activité),%	Patients	31	162 ± 43	<0.0001
		Témoins	62	104 ± 19	
	TFPI- total (ng/ml)	Patients	23	125.5 ± 30.2	<0.0001
		Témoins	62	89.0 ± 17.9	
	TFPI- libre (ng/ml)	Patients	23	30.46 ± 13.01	<0.0001
		Témoins	62	8.92 ± 1.64	

Malyszko et al ont trouvé une augmentation significative de l'activité de la TFPI ainsi que son taux plasmatique (total et fraction libre) chez les patients comparés aux témoins.

C-3- Les facteurs de l'hémostase :

Tableau 67. Résultats du dosage des facteurs V et VIII et du facteur Von Willebrand chez les patients et les témoins

paramètres	Patients	Témoins	p
	Médiane (intervalle)	Médiane (intervalle)	
F. V (activité),%	137 (111–164)	104 (83–121)	0.004
F.VIII (activité),%	180 (140–213)	117 (94–136)	< 0.001
F. VW (Ag),%	191 (151–232)	100 (85–114)	< 0.001

Les activités plasmatiques des facteurs V et VIII ainsi que le taux plasmatique du F.VW étaient significativement plus élevés chez les patients par rapport aux témoins.

C-4- Les paramètres de la fibrinolyse :

a - α1-antitrypsine :

Tableau 68. Comparaison des taux de l' α1-antitrypsine entre les patients et les témoins

étude	paramètres	Patients	Témoins	p
		moyenne ± σ	moyenne ± σ	
Rvdzewski et al	α1-AT (g/l)	2.10 ± 0.51	2.76 ± 0.69	< 0.01

Le taux plasmatique de l' α1-antitrypsine était significativement plus bas chez les patients par rapport aux témoins.

c- TAFI :

Tableau 69. Activité et taux plasmatique du TAFI chez les patients et les témoins

paramètres	Malyszko et al		p
	Patients	Témoins	
	moyenne ± σ	moyenne ± σ	
TAFI (activité), µg/ml	110.6 ± 44.2	162.0 ± 70.8	< 0.05
TAFI (Ag),%	0.78 ± 0.31	4.16 ± 3.42	< 0.01

L'activité et le taux plasmatique du TAFI étaient significativement plus bas chez les patients par rapport aux témoins.

d- Produits de dégradation de la fibrine : d-dimères

Tableau 70. Taux plasmatiques des d-dimères chez les patients et les témoins

Malyszko et al			
paramètres	Patients moyenne ± σ	Témoins moyenne ± σ	p
d-dimères (ng/l)	491 ± 198	318 ± 133	NS

Le taux plasmatique des d-dimères n'était pas significativement différent entre les patients et les témoins.

C-5- Etude des fonctions plaquettaires :

Tableau 71. Comparaison des résultats des études d'agrégation plaquettaire entre les patients et les témoins

Machleidt et al				
	EC50		Concentration seuil	Agg.sp (Moyenne ± σ)
	ADP (μmol/l) (Moyenne ± σ)	Collagène (μg/ml) (Moyenne ± σ)	AA (mmol/l) (Moyenne ± σ)	
Patients	0.455 ± 0.198	0.367 ± 0.146	0.204 ± 0.246	10.41 ± 7.27
Témoins	1.12 ± 0.395	0.580 ± 0.233	0.454 ± 0.272	-
P	1.4 × 10 ⁵	0.06	0.016	-

EC50 : concentration nécessaire pour obtenir 50% de l'agrégation maximale

Agg.sp : Agrégation spontanée

Les EC50 de l'ADP et du collagène et la concentration seuil de l'acide arachidonique étaient significativement plus basses chez les patients par rapport aux témoins.

Tableau 72. Etude de la corrélation entre la EC50 de l'ADP et l'agrégation spontanée

étude	Ec 50 ADP	
Machleidt et al	Agrégation plaquettaire spontanée	r = - 0.702 P = 0.008

Il existe une intercorrélation significative entre EC50 de l'ADP et l'agrégation plaquettaire spontanée chez les patients de Machleidt et al.

D- La corrélation entre les troubles de l'hémostase et les paramètres biochimique au cours de SN :

D-1- Résultats des paramètres biochimiques :

Tableau 73. Caractéristiques biochimiques des patients

paramètres	étude	Patients (Moyenne ± σ)	Témoins (Moyenne ± σ)	p
Protéinurie (g/24h)	Rvdzewski et al	5.76 ± 1.94	-	-
Albumine sérique (g/l)	Rvdzewski et al	24.6 ± 7.6	-	-
	Machleidt et al	21.6 ± 4.9	43.9 ± 3.4	<0.001
Cholestérol-tot (mg/dl)	Rvdzewski et al	374.4 ± 186.8	-	-
	Machleidt et al	492.4 ± 134.6	232.2 ± 33.7	<0.001

D-2- Etudes des corrélations :

Tableau 74. Etude de corrélation entre les paramètres biochimiques et l'AT et l' α 1-AT

Rvdzewski et al				
	Protéinurie	Albumine sérique	Cholestérol	Fibrinogène
AT III	r = - 0.531 p < 0.05	r = + 0.718 p < 0.05	r = -0.651 p < 0.05	r = -0.330 NS
α1-AT	r = -0.434 NS	r = +0.643 p < 0.05	r = -0.347 NS	r = -.320 NS

Rvdzewski et al ont trouvé une corrélation négative significative moyenne entre l'AT et protéinurie et cholestérol, et une corrélation positive significative assez forte avec l'albumine sérique.

Ils ont trouvé également une corrélation positive significative entre l' α 1-antitrypsine et l'albumine sérique.

Tableau 75. Corrélation entre les paramètres biochimiques et l'agrégation plaquettaire

Machleidt et al			
	Alb sérique	CT	Fibrinogène
EC50 ADP			
r =	+ 0.59	-0.577	-0.593
p =	0.034	0.039	0.003
EC50 collagène			
r =	-0.04	-0.21	0.19
p =	NS	NS	NS
Concentration seuil AA			
r =	-0.08	-0.16	-0.20
p =	NS	NS	NS
Agrégation spontanée			
r =	-0.815	0.43	0.683
p =	0.0007	0.14	0.010

Les valeurs des EC50 d'ADP corrélaient significativement avec les taux sériques d'albumine qu'avec les taux de cholestérol et de fibrinogène.

Les EC50 du collagène et les concentrations seuils de l'acide arachidonique ne corrélaient ni avec les taux sériques d'albumine ni avec les taux de cholestérol ou de fibrinogène.

Il existe une corrélation négative significative forte entre l'agrégation spontanée et les taux d'albumine sérique chez les patients de Machleidt et al.

Groupe 2 :

A- Caractéristiques des études :

Tableau 76. Caractéristiques des études incluses dans la revue de littérature

Etude	type	Année	n	Paramètres de l'hémostase	Paramètres biochimiques
Gao et al. [83]	transversale	2012	20	TQ,TCA,Fg, DD	

B- Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients :

Tableau 77. Caractéristiques épidémiologiques des patients inclus dans l'étude

paramètres	Gao et al			*p	**p
	Patients (GEM) Moyenne ± σ	Patients (LGM) Moyenne ± σ	Témoins Moyenne ± σ		
N	10	10	10	NS	NS
Age (années)	51.7 ± 5.2	44.7 ± 15.3	44.8 ± 14.4	NS	NS
Sexe (M/F)	3/6	3/7	5/5	NS	NS

*p entre patients avec GEM vs témoins

**p entre les patients avec LGM vs témoins

C- Résultats des paramètres de l'hémostase :

C-1- paramètres d'hémostase de routine :

Tableau 78. Résultats des paramètres d'hémostase chez les patients et les témoins

parametres	Patients (GEM) Moyenne ± σ	Patients (LGM) Moyenne ± σ	Témoins Moyenne ± σ	*p	**p
Taux de PQ ($10^3/\text{mm}^3$)	240 ± 55.9	231.5 ± 84.4	235.9 ± 56.3	NS	NS
TQ (s)	10.9 ± 0.5	11.3 ± 1.3	11.9 ± 0.5	<0.05	NS
TCA (s)	25.7 ± 3.8	30.0 ± 5.1	34.4 ± 2.5	<0.001	NS

*p entre patients avec GEM et les témoins

**p entre les patients avec LGM et 1 témoins

Le taux de plaquettes n'était pas significativement différent entre les patients (GEM et LGM) et les témoins.

Le TQ et le TCA étaient significativement accélérés chez les patients avec GEM par rapport aux témoins. Cependant aucunes différences dans les résultats n'ont été trouvées entre les patients LGM et les témoins.

C-2- Les produits de dégradation de la fibrine : d-dimères

Tableau 79. Comparaison des résultats du dosage des DD entre les patients et les témoins

parametres	Patients (GEM) Moyenne ± σ	Patients (LGM) Moyenne ± σ	Témoins Moyenne ± σ	*p	**p
DD (ng/ml)	79.4 ± 32.8	187.3 ± 116.1	79.4 ± 32.8	<0.05	<0.05

*p entre patients avec GEM et les témoins

**p entre les patients avec LGM et 1 témoins

Les taux plasmatiques des d-dimères étaient significativement plus élevés chez les patients (GEM et LGM) par rapport aux témoins sains.

Les facteurs de risque des complications thromboemboliques veineuses au cours du SN :

Population pédiatrique

A- Caractéristiques des études :

Tableau 80. Caractéristiques des études incluses dans la revue de littérature

étude	année	n	Thromboses (n)(%)	siege	FR étudiés
Citak et al.	2000	49	2 (4%)	TV	-
Neşe Özkayin et al.	2004	26	Non	-	-
Al-Mugeiren et al.	2006	25	Non	-	-
Mortazavi et al.	2008	30	Non	-	-
Beata Bienias et al.	2012	36	Non	-	-
Mittal et al.	2013	29	1(3%)	TV	-
Limantara et al.	2016	36	Non	-	-
Trianita et al.	2018	12	Non	-	-

Les facteurs de risque TEV n'ont pas été étudiés chez cette population pédiatrique.

Population adulte:

Groupe 1 :

A- Caractéristiques des études :

Tableau 81. Caractéristiques de l'étude incluse dans la revue de littérature

étude	type	année	n	Thromboses (n)(%)	siege	Facteurs de risque étudiés
Yang et al. [84]	transversale	2014	312	65 (20.8%)	EP	Hb, taux de PQ, Alb sérique, Pu, créatinine, TG, CT, Fg, DD, GEM

B- Caractéristiques des patients :

Tableau 82. Caractéristiques cliniques des patients néphrotiques avec et sans EP

parametres	Avec EP, n = 65	Sans EP, n= 247	P
Sexe masculine n (%)	49 (75.4)	164 (66.4)	0.167
Age (années)	43.6 ± 17.7	41.8 ± 18.7	0.363
Durée du SN (mois)	17.7 ± 37.7	13.1 ± 35.1	0.108
Signes d'EP, n (%)	16 (24.6)	34 (13.8)	0.006
Traitement, n (%)			
Diurétiques			
Aucun	24 (36.9)	95 (38.5)	
Furosémide <80 mg/j	28 (43.1)	99 (40.1)	
80 mg/j ≤ Furosemide < 160mg/j	7 (10.8)	47 (19.0)	
Furosemide 160 mg/j	1 (1.5)	10 (4.0)	
Corticostéroïdes, n (%)			
Aucun	14 (12.5)	95 (38.5)	
Prednisone < 0.5 mg/kg/j	7 (10.8)	22 (8.9)	
0.5 mg/kg/j ≤ Prednisone < 1.0 mg/kg/j	28 (43.1)	93 (37.7)	
Prednisone 1.0 mg/kg/j	11 (16.9)	33 (13.4)	

Tableau 83. Caractéristiques pathologiques des patients néphrotiques avec et sans EP

Diagnostic pathologique	Avec EP (n =48)	Sans EP (n=192)
Lésions glomérulaires minimes	10 (20.8)	60 (31.3)
Glomérulonéphrite mesangiale proliférative non-I gA	1 (2.1)	4 (2.1)
Glomérulonéphrite extra-membraneuse	17 (35.4)	39 (20.3)
Glomérulonéphrite membranoproliférative	1 (2.1)	1 (0.5)
Néphropathie a IgA	2 (4.2)	20 (10.4)
Néphrite lupique	7 (14.6)	20 (10.4)
Néphrite associée au HBV	4 (8.3)	19 (9.9)
Purpura de de Henoch-Schönlein	2 (4.2)	0 (0)
Amyloses	2 (4.2)	4 (2.1)
Maladie des chaines légères	0 (0)	1 (0.5)
Néphropathie diabétique	0 (0)	1 (0.5)
Glomérulonéphrite a hyalose segmentale et focale	2 (4.2)	20 (10.4)
cryoglobulinemie	0 (0)	2 (1.0)

C- Analyse des facteurs de risque :

Tableau 84. Caractéristiques biologiques des patients néphrotiques avec et sans EP

parametres	Avec EP, n = 65	Sans EP, n= 247	P
Protéinurie (g/24h)	7.93 ± 4.23	9.32 ± 3.71	0.02
Albumine sérique (g/l)	21.1 ± 4.2	20.0 ± 4.2	0.090
Créatinine (umol/l)	128.0 ± 124.5	130.0 ± 11.6	0.932
Triglycéride (mmol/l)	2.36 ± 1.52	2.80 ± 1.7	0.044
Cholestérol (mmol/l)	8.13 ± 3.04	9.15 ± 3.71	0.064
Hémoglobine (g/l)	125.0 ± 28.8	127.4 ± 26.7	0.632
Taux de plaquettes (10 ⁹ /l)	232.2 ± 109.7	256.2 ± 100.7	0.045
Fibrinogène (g/l)	5.42 ± 8.53	5.29 ± 2.00	0.002
D-dimères (mg/l)	2.05 ± 1.91	0.95 ± 1.10	<0.001

Les patients néphrotiques avec EP avaient des taux de plaquettes, de triglycéride, de protéinurie, et de d-dimères supérieurs à ceux des patients sans EP. La GEM était fortement associée au développement de l'EP (p<0.027).

- **Détermination des facteurs de risque TEV**

Tableau 85. Facteurs de risque cliniques prédictifs de l'EP chez des patients néphrotiques

	univariée			multivariée		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Male	1.55	0.83-2.89	0.17			
Age (années)	1.01	0.99-1.02	0.48			
GEM	1.159	0.118-11.402	1			

Tableau 86. Facteurs de risque biologiques prédictifs de l'EP chez des patients néphrotiques

	univariée			multivariée		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Protéinurie (g/24h)	0.93	0.871-0.999	0.046	0.94	0.87-1.01	0.073
Alb sérique (g/l)	1.06	0.99-1.13	0.09			
Créat (umol/l)	1	0.99-1.00	0.9			
TG (mmol/l)	0.83	0.677-1.026	0.086			
CT (mmol/l)	0.92	0.836-1.001	0.053			
Hémoglobine (g/l)	1	0.99-1.01	0.54			
plaquettes ($10^9/l$)	1	0.99-1.00	0.11			
Fibrinogène (g/l)	1.01	0.947-1.071	0.826			
D-dimères (mg/l)	1.61	1.335-1.946	<0.001	1.54	1.269-1.88	<0.001

L'analyse univariée des facteurs de risque de l'EP chez les patients néphrotiques a montré que la protéinurie et les d-dimères étaient associés au développement de l'EP.

L'analyse multivariée a montré qu'uniquement le taux des d-dimères était un Facteur de risque indépendant de l'EP.

Groupe 2 :

A- Caractéristiques des études :

Tableau 87. Caractéristiques des études incluses dans la revue de littérature

étude	type	année	n	Thromboses (n)(%)	sieges	Facteurs de risque étudiés
Li et al. [72]	Transversale	2012	100	36 (36%)	TV	Pu, Pu/Alb, DD, taux de PQ
Ismail et al. [61]	cohorte	2013	256	29 (11%)	TV	Sexe, Pu, Alb sérique, AT (activité), Fg, calcium ionisé.
Li et al [55]	Transversale	2015	120	12 (10%)	TV	Sexe masculin, rechute du SN DD, AT (Ag), Fg, Pu, Alb sérique, Hb, Hte, taux de PQ

B- Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients :

Tableau 88. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients

Li et al (2012)	
Caractéristiques	patients
N	100
Age (années)	18-73
Sexe (M/F)	80/20
Types histologiques	GEM
Thromboses, n (%)	36 (36%)
Sieges, n	
TVR	18
TVR + EP	15
TVP + EP	1
EP	1
autres	1

Tableau 89. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients

Li et al (2015)	
Caractéristiques	patients
N	120
Age (années)	12-69
Sexe (M/F)	89/31
etiologie	HSF primaire
Thromboses, n (%)	12 (10%)
Sieges (n)	
TVR + EP	3
EP	2
Autres sites veineux	7

Tableau 90. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients

Ismail et al	
Caractéristiques	patients
N	256
Age (années)	47.2 ± 14.6
Sexe (M/F)	82/174
La durée du suivi (mois)	24[12-72]
Etiologies (%)	36 (36%)
GEM	29
HSF	25
Néphropathie a IgA	18
GNMP	15
LGM	13
Thromboses, n (%)	29(11)
Sieges, n	
TVR	14
TVP	31
TVR + EP	3
TVP + EP	7
EP	31
autres	14

C- Analyse des facteurs de risque :

Tableau 91. Répartition des patients avec et sans thromboses en fonction de l'âge et du sexe inclus dans l'étude

paramètres	Ismail et al		
	avec thromboses	sans thromboses	P
N	29	227	
Age (années)	49.9 ± 15.3	46.9 ± 14.5	0.3
Sexe (% male)	49%	28%	<0.001

Les complications TEV étaient significativement plus fréquentes chez le sexe masculin.

Tableau 92. Résultats biochimiques des patients avec et sans thromboses

étude	paramètres	Avec thromboses N= 29	Sans thromboses N= 227	p
Ismail et al	PU (g/24)	8.90 ± 2.1	7.60 ± 1.8	0.003
	Alb sérique (g/L)	12.9 ± 4.8	25 ± 6.7	<0.001
	DFG (ml/min/1.73m ²)	75 ± 21	73 ± 18	0.7
	CT (mg/dl)	312 ± 66	299 ± 53	0.3
	TG (mg/dl)	243 ± 51	237 ± 44	0.6

Les patients avec thromboses avaient une protéinurie et des taux d'albumine sériques significativement différents de ceux des patients sans thromboses

Tableau 93. Résultats hématologiques des patients avec et sans thromboses

étude	paramètres	Avec thromboses n= 29	Sans thromboses N= 227	p
Ismail et al	TQ (s)	14.5 ± 1.7	14.3 ± 1.2	0.5
	TCA (s)	33.3 ± 5.8	34.9 ± 4.6	0.2
	Taux de PQ (10 ³ /mm ³)	277.6 ± 56.1	274 ± 56.5	0.8
	Fibrinogène (mg/dl)	749 ± 111	678 ± 105	0.003
	Calcium ionisé (mg/dl)	30.8 ± 0.1	3.5 ± 0.2	<0.001
	AT (activité),%	63 ± 5.8	76.5 ± 8	<0.001
	PC (activité),%	118.6 ± 17.8	111.9 ± 19.6	0.07
	PS (activité),%	78.8 ± 8.8	80.6 ± 10.2	0.3
	PAI-1(ng/ml)	63.9 ± 11.2	61.1 ± 9.1	0.2
	tPA (ng/ml)	4.7 ± 1.7	5.3 ± 1.6	0.1

Il n'y avait pas de différences significatives entre les taux de plaquettes, le TQ, le TCA, les activités des PC et PS, les taux de PAI-1 et t-PA des patients avec thromboses et ceux des patients sans thromboses.

Il y avait une diminution significative dans le taux plasmatique de l'AT chez les patients avec thromboses par rapport aux patients sans thromboses contrairement aux taux de fibrinogène et de calcium ionisé, qui se voient augmentés significativement chez les patients avec thromboses.

Tableau 94: Facteurs de risque associés aux évènements thromboemboliques veineux chez des patients néphrotiques (Cox proportional hazards model)

paramètre	Exp(B)	95 % IC pour exp(B)		p
		inférieure	supérieure	
Sexe (F/M)	0.41	0.18	0.94	0.04
Albumine sérique	0.31	0.15	0.65	0.01
Protéinurie	1.37	1.10	1.72	0.006
AT (activité)	0.87	0.81	0.93	<0.001
Fibrinogène	1.00	0.99	1.01	0.24
Calcium ionisé	10.38	1.61	66.82	0.01

Dans cette étude : le sexe, la protéinurie, albumine sérique, calcium ionisé, et l'activité ATIII, étaient indépendamment associées aux évènements TEV.

Les femmes avaient un risque TEV de 59% de moins que les hommes. Le risque TEV était de 1,37, 3,2 et 10,38 fois plus important pour chaque augmentation de 1 g / jour de protéinurie, de diminution de 10 g /L d'albumine sérique et pour chaque augmentation de 1 mg/dl de calcium ionisé, respectivement. Cependant, pour chaque diminution de 1% dans l'activité de l'ATIII, une augmentation de 1,15 fois du risque TEV a été observée.

Tableau 95. Caractéristiques cliniques des patients (GEM) avec et sans thromboses

paramètres	Li et al (2012)		
	avec thromboses	sans thromboses	P
N	36	64	
Age (années)	35.1 ± 15.0	40.8 18.1	NS
Durée de la maladie (mois)	3.5 [0.3- 30]	4 [0.2- 36]	NS
Durée de suivi (mois)	11.2 ± 3.89 (n= 33)	10.5 ±3.92 (n=57)	NS
Rémission complète (n)	5	12	NS
Rémission partielle (n)	9	20	NS
Pas de réponse (n)	19	25	NS

Tableau 96. Caractéristiques biochimiques des patients (GEM) avec et sans thromboses

paramètres	Li et al (2012)		
	avec thromboses (n=36)	sans thromboses (n=64)	P
Protéinurie (g/j)	7.98 ± 3.93	6.39 ± 2.52	<0.05
Alb sérique (g/L)	22.6 ± 3.1	23.7 ± 2.8	NS
Créatinine (µmol/l)	77.8 2[7.4-212]	75.1[42.4-118]	NS
Cholestérol (mmol/l)	10.1 ± 2.5	9.2 ± 2.8	NS
Triglycérides (mmol/l)	30 [1.3-12.4]	2.6[0.7-11.5]	NS

La protéinurie était significativement plus élevée chez les patients avec thromboses comparée à celle des patients sans thromboses, cependant ils n'y avaient pas de différences significatives entre les taux d'albumine sérique, de créatinine, de cholestérol total et de triglycérides entre les patients avec et sans complications thromboemboliques.

Tableau 97. Caractéristiques hématologiques des patients (GEM) avec et sans thromboses

paramètres	Li et al (2012)		
	avec thromboses (n=36)	sans thromboses (n=64)	P
Hémoglobine (g/l)	123 ± 19.7	128 ± 21.0	NS
Taux de PQ (10 ⁹ /l)	194 ± 75.6	251 ± 90.8	<0.05
TQ (s)	10.4[9.4-15.8]	10.4[8.5-13.1]	NS
TCA (s)	24.4 ± 7.0	25.8 ± 5.2	NS
Fibrinogène (mg/l)	406 ± 103	441 ± 75.5	NS
DD positifs, n (%)	34 (94.4%)	15 (23.4%)	<0.01
AT déficit n (%) (< 25 mg/dl)	22 (61.1%)	33 (54.7%)	NS

(DD+) seuil de positivité du dosage des d-dimères > 0.5 mg/dl

Le taux des d-dimères positifs était significativement plus élevé chez les patients atteints de thromboses par rapport aux non atteints, et les valeurs prédictives positives et négatives des DD étaient respectivement 69.4% et 96.1%.

Le taux des plaquettes était significativement plus bas chez les patients atteints de thromboses. Le TQ et TCA sont restés inchangés chez tous les patients.

Une diminution du taux d'AT était notée chez 61.1 % des patients avec thromboses et chez 54.7% de patients sans thromboses, mais aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes.

Tableau 98. Analyse univariée: FR thromboemboliques veineux chez les patients atteints de GEM

	Li et al (2012)		
	Odds ratio	IC 95%	P
D-Dimères (mg/dl)	7.79	3.01-20.2	<0.0001
PU (g/j)	1.18	1.02-1.35	0.02
PU/albumine sérique	45.8	2.31-908	0.01
Taux de PQ (10 ⁹ /l)	0.90	0.85-0.97	0.003

Les D-Dimères, protéinurie des 24 h, et ratio protéinurie/albumine sérique étaient des FR indépendants des CTEV chez les patients atteints de GEM.

Les autres facteurs tels que l'hémoglobine, Fibrinogène, albumine sérique, cholestérol et antithrombine n'ont pas atteint une signification statistique en tant que facteurs de risques indépendants des CTEV chez les patients atteints de GEM.

Tableau 99. Répartition des patients (HSF) avec et sans thromboses en fonction de l'âge et du sexe

paramètres	Li et al (2015)		
	avec thromboses	sans thromboses	P
N	12	108	
Age (années)	30.3 ± 19.4	33.5 ± 16.4	0.29
Male, n(%)	9 (75)	80 (74.1)	1.00

Tableau 100. Caractéristiques hématologiques chez les patients (HSF) avec et sans thromboses

paramètres	Li et al (2015)		
	Avec thrombose (n=12)	Sans thromboses (n=108)	P
Hémoglobine (g/l)	165 ± 35.5	136 ± 23.3	0.01
Hématocrite (%)	49 ± 11	41 ± 08	0.01
TQ (s)	11.0 0.72	10.8 ± 1.67	0.44
Fibrinogène (mg/l)	446 ± 173	463 ± 103	0.77
DD positifs, n (%)	12 (100)	38 (35.1)	0.01
AT (mg/dl)	17.2 ± 6.51	18.8 ± 5.81	0.47
AT déficit (n %) (< 25 mg/dl)	83	86.9	NS

(DD+) le seuil de positivité du dosage des d-dimères est > 0.5 mg/dl

Le taux des DD positifs était significativement plus élevé chez les patients atteints de thromboses par rapport aux non atteints, avec des VPP (24%) et VPN (100%). la sensibilité et la spécificité étaient 100% et 64.8% respectivement.

Le type histologique (HSF), l'hémoglobine et l'hématocrite étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de thromboses par rapport aux non atteints.

La diminution du taux plasmatiques de l'AT était notée chez 83 % des patients avec thromboses et chez 86.9% de patients sans thromboses, mais aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes de patients.

Aucunes différences significatives dans les taux de fibrinogène ou de plaquettes n'ont été observées entre les 2 groupes.

Tableau 101. Analyse univariée: FR thromboemboliques veineux chez les patients (HSF)

paramètres	Li et al 2015		
	Odds ratio	IC 95%	P
Rechute du SN	4.9	1.25-19.2	<0.05
Sexe masculin	0.95	0.24-3.77	0.94
D-Dimères (mg/dl)	7.47	2.62-21.3	<0.01
AT (mg/dl)	0.95	0.82-1.09	0.46
Fibrinogène (mg/l)	0.99	0.99-1.00	0.63
Protéinurie (g/24h)	0.99	0.86-1.16	0.95
Alb serique (g/l)	0.93	0.79-1.10	0.41
Hémoglobine (g/l)	1.63	1.23-2.15	<0.01
Hématocrite (%)	1.15	1.06-1.26	<0.01

Hémoglobine élevée, hématocrite et rechute du SN étaient des facteurs de risque du développement de la complication TEV chez les patients atteints de HSF.

Autres caractéristiques cliniques et biologiques telles que la protéinurie, hypoalbuminémie, taux de fibrinogène et d'AT III n'ont pas atteint une signification statistique en tant que facteurs de risque TEV chez les patients atteints de HSF.

VI. Discussion :

Le SN est une glomérulopathie caractérisée par une hypercoagulation résultante de la perturbation de l'ensemble de l'hémostase dont le mécanisme exact de déclenchement n'est pas parfaitement élucidé [37]

Les variations de concentrations des différentes protéines plasmatiques observées au cours du SN suggèrent une fuite urinaire de protéines de bas poids moléculaires accompagnée d'une élévation de la synthèse protéique hépatique en réponse à l'hypoalbuminémie [39].

Au cours du SN, les anomalies plaquettaires sont d'origine quantitative et qualitative. Une thrombocytose est retrouvée dans de nombreux cas (Neşe Özkayin et al; Ahmed Farid et al ; Machleidt et al) mais elle n'est cependant pas constante (Malyzko et al; Mittal et al).

Le mécanisme responsable de cette hyperplaquettose n'est pas clair, mais plusieurs hypothèses suggèrent un lien avec l'hypoalbuminémie et l'hypercholestérolémie [41]

Une hyperactivité avec hyperagrégabilité plaquettaire spontanée et/ou en présence de différents agonistes tels que l'adénosine diphosphate, le collagène et l'acide arachidonique a été observée au cours du SN (Mittal et al; Machleidt et al).

L'étiologie de cette hyperagrégabilité est probablement multifactorielle, en relation avec l'hypoalbuminémie, l'hypercholestérolémie et l'hyperfibrinogénémie [42]. En effet, l'agrégation plaquettaire en présence d'ADP corrélait négativement avec les taux d'albumine sériques (Machleidt et al) et positivement avec les taux de cholestérol et de fibrinogène (Machleidt et al).

Machleidt et al ont trouvé également que les patients avec des taux d'albumine inférieures à 23g/l avaient une agrégation plaquettaire spontanée remarquable, qui corrélait significativement avec les taux d'albumine sérique et de fibrinogène.

L'élévation du fibrinogène est l'anomalie de coagulation la plus constante au cours du SN aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Dans la plupart des séries, la concentration moyenne en fibrinogène des patients néphrotiques excède 6 g/l (Citak et al, Limantara et al, Trianita et al, Al-Mugeiren et al, Beata Bienias et al, Machleidt et al).

L'augmentation du taux de fibrinogène au cours du SN est liée à l'élévation de la synthèse protéique hépatique en rapport avec l'hypoalbuminémie non compensée par la perte urinaire

vu son haut poids moléculaire [39]. En effet une corrélation négative entre le taux de fibrinogène et le taux de l'albumine sérique a été établie (Limantara et al, Trianita et al).

Le taux de fibrinogène a diminué pour revenir à la normale après la mise en route de la corticothérapie et complétion de la rémission (Neşe Özkayin et al, Citak et al, Beata Bienias et al, Trianita et al, Mortazavi et al). Cependant chez les patients corticorésistants (Citak et al), malgré la diminution du taux de fibrinogène après la corticothérapie, il était toujours élevé par rapport aux valeurs normales.

Trianita et al ont trouvé une association entre le statut rechute/rémission et les variations de concentration de fibrinogène, soulignant ainsi l'importance de ce statut dans la compréhension des fluctuations des taux de fibrinogène chez les patients néphrotiques.

La concentration plasmatique et l'activité de l'antithrombine sont généralement diminuées au cours du SN (Citak et al, Neşe Özkayin et al, Beata Bienias et al, Mortazavi et al, Machleidt et al), ceci est principalement dû à sa perte urinaire favorisée par son faible poids moléculaire [5]. En effet le taux plasmatique de l'AT est corrélé négativement à la protéinurie (Rydwzki et al), quoique cette corrélation n'est pas toujours retrouvée (Citak et al, Mortazavi et al). La notion de la perte urinaire de l'AT est encore soutenue par le fait que les patients traités pour une protéinurie ont montré une augmentation plasmatique en cet anticoagulant endogène [60].

Le taux plasmatique d'AT est corrélé positivement à l'albuminémie (Citak et al, Beata Bienias et al, Mortazavi et al) et cette corrélation peut être expliquée par son poids moléculaire et sa charge similaires à celles de l'albumine [61].

Le déficit en antithrombine n'est cependant pas constant (Citak et al, Mahmoodi et al, Podda et al, Rydwzki et al). Ces fluctuations des résultats peuvent s'expliquer par le degré de sévérité de la protéinurie où la fuite urinaire est contrebalancée par une augmentation de sa synthèse hépatique ; par la glomérulonéphrite sous-jacente ou l'âge des patients [60].

Effectivement, les concentrations et l'activité de l'antithrombine sont plus souvent anormales chez les enfants que chez les adultes, probablement liées à une hypoalbuminémie plus profonde chez l'enfant [39].

La concentration et l'activité de l'antithrombine redeviennent normales en période de rémission (Neşe Özkayin et al, Beata Bienias et al, Mortazavi et al) chez les patients corticosensibles mais reste souvent plus bas chez les corticorésistants (Citak et al).

La concentration et l'activité de la PC au cours du SN se trouvent préservées (Citak et al, Mortazavi et al, Mahmoodi et al) et/ou élevées (Neşe Özkayin et al, Citak et al, Al-Mugeiren et al) malgré son poids moléculaire proche de celui de l'antithrombine.

Pour expliquer ces variations de PC, 2 mécanismes possibles sont suggérés :

La perte urinaire de la PC est modérée du fait de sa charge négative élevée, qui est plus importante que celle de l'AT. Des travaux ont montré que la perte urinaire de la PC est 40 fois moins que celle de l'AT.

Des études expérimentales ont montré une augmentation de la synthèse hépatique des zymogènes vitamine K-dépendants associée au SN. De ce fait l'augmentation de la PC est donc probablement liée à l'augmentation de sa synthèse hépatique et sa faible perte urinaire [62].

L'activité plasmatique de la PC est corrélée négativement à l'albumine sérique (Citak et al) mais elle n'est pas corrélée à la protéinurie (Citak et al).

La concentration et l'activité de la PC se voient diminuées après la rémission (Neşe Özkayin et al, Al-Mugeiren et al, Mittal et al). Chez les patients corticorésistants, l'activité de la PC est restée élevée après la corticothérapie.

L'élévation de l'activité de la PC pourrait permettre de contrebalancer l'état d'hypercoagulabilité mis en évidence au cours du SN [39].

La PS existe sous 2 formes : une forme libre active et une forme liée à la C4BP (C4b binding protein).

Une diminution dans l'activité de la PS est retrouvée dans plusieurs études (Neşe Özkayin et al, Mortazavi et al), qui peut s'expliquer par la fuite urinaire de la fraction libre active de la PS vu son faible poids moléculaire et que le reste de la protéine est complexée par la C4BP [35].

La concentration totale en PS est retrouvée normale ou augmentée chez les patients néphrotiques (Al-Mugeiren et al, Mahmoodi et al), ceci s'explique par le fait que la synthèse hépatique de la C4BP augmente au cours du SN [35].

De ce fait même si le taux total de de la PS se trouve normal ou même élevé, l'activité de la protéine est probablement diminuée [35].

Cependant ces résultats ne sont pas retrouvés chez tous les patients. La concentration de la fraction libre a été trouvée normale chez les patients corticosensibles d'Al-Mugeiren et al et même augmentée chez leurs patients corticorésistants et chez les patients de Mahmoodi et al.

L'activité de la PS chez les patients corticosensibles et corticorésistants de Citak et al était normale, et a même augmenté après la corticothérapie, ceci peut indiquer que chez ces patients le taux de la fraction libre de la PS n'a pas diminué et que l'augmentation de l'activité après le traitement est probablement liée à une diminution ou à l'arrêt de la protéinurie [63].

De ce fait l'interprétation des résultats des dosages de la PS chez les patients néphrotiques est délicate et nécessite de la vigilance [35].

La concentration plasmatique totale en TFPI et en sa fraction libre apparaît augmentée au cours du SN, essentiellement au cours de la phase active de la maladie (Ahmed Farid et al, Al-Mugeiren et al). Cette élévation en TFPI est probablement liée à l'augmentation de sa libération par l'endothélium vasculaire pour compenser ses pertes urinaires [5].

Une corrélation négative modérée entre le TFPI et l'albumine a été rapportée par Ahmed Farid et al ainsi qu'une corrélation modérée positive avec le ratio protéinurie/créatininurie.

L'élévation des taux plasmatiques du facteur Von Willebrand a été observée chez les patients néphrotiques (Mahmoodi et al.). Cette augmentation est probablement liée à l'hyperactivité plaquettaire ou reflète l'existence d'un dysfonctionnement endothélial au cours du SN [64, 65,66].

En effet, la fonction endothéliale peut être altérée dans les maladies rénales protéinuriques, ainsi que plusieurs études ont démontré une augmentation de concentration plasmatique en différents marqueurs de lésions endothéliales au cours du SN [64, 65, 66].

Il y'a une élévation des activités des facteurs V et VIII au cours du SN (Mahmoodi et al), et cette élévation est principalement liée à l'augmentation de leur synthèse hépatique non contrebalancée par la protéinurie en raison de leurs hauts poids moléculaires [39].

Une augmentation en taux plasmatique de PAI au cours de la phase active du SN est retrouvée dans plusieurs études (Neşe Özkayin et al, Al-Mugeiren et al), où il est resté toujours élevé même après la rémission.

Chez les patients de Neşe Özkayin et al et les patients corticosensibles d'Al-Mugeiren et al, le taux de tPA est resté normale durant la phase active de la maladie indiquant ainsi l'existence d'un état hypofibrinolytique accentuant l'hypercoagulation chez ces patients.

Les patients corticoresistants d'Al-Mugeiren et al, leurs taux de PAI et de tPA ont augmenté simultanément au cours de la pathologie néphrotique, cependant l'augmentation en PAI était très marquée indiquant également un état d'hypofibrinolyse chez ces patients.

D'autres travaux ont montré que les augmentations en PAI et en tPA sont des marqueurs du dysfonctionnement endothélial au cours du SN [64, 65,66]

Le taux plasmatique en α 1-antitrypsine se trouve diminué au cours du SN (Neşe Özkayin et al, Rydzewski et al) en raison de la fuite urinaire de la protéine due à son faible PM [39]. En effet le taux plasmatique en α 1-antitrypsine est corrélé positivement à l'albumine sérique (Rydzewki et al).

L'élévation de la concentration et l'activité du TAFI au cours du SN est rapportée par Malyzysko et al, suggérant ainsi que les variations du TAFI peuvent également être impliquées dans les perturbations d'hémostase au cours du SN [67].

La concentration plasmatique en lipoprotéine (a), un inhibiteur de la fibrinolyse, se voit augmentée au cours du SN (Neşe Özkayin et al, Beata Bieniaś et al). Cette élévation rentre dans le cadre des dyslipidémies observées au cours du SN. En effet dans les études de Neşe Özkayin et al et Beata Bieniaś et al, les variations des taux de la Lp (a) avant et après rémission sont concordantes avec les variations des concentrations du cholestérol et des triglycérides.

L'élévation du risque thromboembolique principalement veineux dans le cadre du SN est une complication bien connue depuis que la maladie est décrite [39].

La physiopathologie de cette complication n'est pas complètement élucidée, elle est probablement multifactorielle. Cependant le mécanisme principal incriminé est l'état prothrombotique acquis résultant des différents troubles de l'hémostase associés à la maladie [39].

Plusieurs études ont été réalisées afin de déterminer l'intérêt de la protéinurie et l'albumine sérique en tant que facteurs de risque prédictifs de la complication thromboembolique au cours du SN, étant donné que ce sont les 2 paramètres biologiques caractéristiques de la pathologie et que leurs variations sont à l'origine des perturbations d'hémostase décrites [7]. Dans ce travail on s'est intéressé en plus aux rôles des paramètres d'hémostase dans la prédiction du risque TEV chez l'adulte.

La perte de l'antithrombine a été suggérée comme le mécanisme principal impliqué dans la survenue de la CTEV au cours du SN [60]. Dans l'étude d'Ismail et al, l'activité de l'AT dans le modèle de régression de Cox était indépendamment associée au risque TEV. Chaque diminution de 1% de son activité augmentait le risque TEV de 1.15 fois.

Dans les études de Li et al (2012 et 2015), le déficit en AT n'était pas associé au risque TEV. Ce déficit a été trouvé chez plus de 80% des patients (HSF) et chez 50.7% des patients (GEM) sans thromboses, indiquant ainsi que probablement la coexistence de plusieurs facteurs est nécessaire au développement de la CTEV au cours de SN [68].

Ismail et al ont trouvé que le taux plasmatique du calcium ionisé est un facteur de risque indépendant puissant des TV chez les patients néphrotiques. Pour chaque augmentation de 1mg/dl, le risque est 10.38 plus élevé.

Les données concernant les variations du taux de calcium ionisé au cours du SN sont rares et controversés. A noter que le calcium ionisé est le facteur IV de coagulation et son rôle est crucial dans le processus d'hémostase [61].

Li et al ont trouvé qu'un taux bas de plaquettes chez les patients atteints de GEM est un facteur de risque indépendant de la TV. Cette baisse en taux de plaquettes est attribuée à leur activation et agrégation pour former des thrombus.

Dans une étude par thromboélastographie réalisée chez des patients atteints de GEM, il a été démontré que les patients sont en hypercoagulation et que tout le processus thrombotique est accéléré : accélération de la voie intrinsèque, anomalies de l'activation plaquettaire et accélération de l'interaction fibrine-plaquette [69].

Li et al ont trouvé l'augmentation en taux d'hématocrite chez les patients (HSF) atteints de thromboses est un facteur de risque indépendant des TV chez ces patients, de ce fait il est

raisonnable de prendre comme hypothèse que l'hémoconcentration est un facteur contributeur au développement des CTEV chez les patients atteints de HSF.

Il y a une augmentation modérée des taux des d-dimères au cours la phase active du SN (Neşe Özkayin et al, Beata Bienias et al, Gao et al) mais pas toujours constante (Malyszko et al). Cette augmentation indique l'existence d'une activité thrombotique qui a activé le système fibrinolytique [70]. Cependant si cette élévation reflète l'augmentation de processus de synthèse de la fibrine au cours du SN ou l'existence de thromboses subcliniques de bas grade n'est pas claire [71].

Dans les études de Li et al et Yang et al, le taux de d-dimères était un facteur de risque indépendant des CTEV. De ce fait les d-dimères doivent être ajoutés à la liste des facteurs de risque TEV au cours du SN et pris en considération dans la décision de l'anticoagulation prophylactique.

Les valeurs prédictives positives (VPP) des d-dimères chez les patients atteints de GEM et de HSF étaient respectivement 69.4% et 24% alors que valeurs prédictives négatives (VPN) étaient 96.1% et 100 % respectivement. Vu les VPN élevées.

Le dosage des d-dimères est donc utile dans l'exclusion des TV et doit être réalisé en routine chez les patients néphrotiques.

La protéinurie et l'albumine sérique sont les facteurs de risque TEV les plus étudiés chez les patients atteints de SN. Dans certains mais pas toutes les études, ce risque augmente proportionnellement avec la sévérité de la NS, reflétée par une protéinurie plus élevée et une albuminémie plus basse [61].

Li et al ont trouvé que la protéinurie et le ratio protéinurie/albumine sérique sont des facteurs de risque indépendants des TV chez les patients atteints de GEM. Dans d'autres travaux, des résultats similaires ont été rapportés. Kato et al ont trouvé que les patients avec protéinurie avaient un risque TEV 3.4 fois plus important comparés aux patients sans protéinurie [72]. Mahmoodi et al ont démontré que le ratio protéinurie/albumine sérique était un facteur prédictif puissant de la CTEV [54].

Ismail et al ont également trouvé que la protéinurie et l'albumine sérique sont des facteurs de risque indépendants des TV. Cependant dans l'étude de Li et al réalisée chez les patients atteints de HSF, la protéinurie et l'albumine sérique n'ont pas été associés aux CTEV.

De nombreux autres travaux ont montré l'association entre la sévérité du SN reflétée et le risque TEV. Gyamlani et al [73] ont rapporté que les patients ayant une albuminémie entre 25 et 30 g/l avaient un risque 2 fois plus important de TV et lorsqu'elle est inférieure à 25 g/l le risque devient 3 fois plus important. Bellomo et al ont aussi démontré que les patients avec albuminémie inférieure à 25g/l sont associés à un haut risque TEV [72]. Dans une autre étude, Chreng et al ont démontré que les patients ayant un taux d'albumine sérique inférieur à 20 g/l sont à haut risque thrombotiques [38].

Cette association étroite entre la sévérité du SN et l'augmentation du risque TEV est une preuve que la sévérité de l'hypercoagulation au cours du SN est directement corrélée à la sévérité de la maladie, en plus il existe des travaux expérimentaux qui ont également confirmé cette hypothèse [7]. De ce fait il est pertinent d'utiliser la protéinurie et/ou l'albumine sérique comme des biomarqueurs de l'hypercoagulopathie au cours du SN afin d'identifier les patients à haut risques thrombotiques pour une éventuelle thromboprophylaxie.

VII. Conclusion :

Au cours du SN l'ensemble du processus d'hémostase est perturbé, cependant les anomalies les plus rapportées sont : l'hyperfibrinogénémie, la perte de l'antithrombine et l'augmentation de l'activité de la PC.

La diminution de l'AT a été identifiée comme facteur de risque indépendant de la TV, cependant la coexistence de plusieurs facteurs est probablement nécessaire à la survenue des thromboses chez les patients néphrotiques.

L'identification des D-dimères en tant que facteur de risque indépendant des CTEV et leurs utilités dans l'exclusion des thromboses au cours du SN souligne l'importance d'effectuer leur dosage en routine chez les patients néphrotiques.

Les différentes anomalies d'hémostase observées sont étroitement corrélées au degré de l'hypoalbuminémie et de la protéinurie. La protéinurie et l'albumine sériques sont probablement de bons marqueurs de l'hypercoagulation au cours du SN, permettant ainsi leur utilisation dans l'identification des patients à risque de thromboses.

References bibliographies:

- 1- J. Desprez : Assistant spécialiste, N. Maisonneuve-Housieaux : Praticien hospitalier, L. Vrigneaud : Praticien hospitalier, Syndrome néphrotique, AKOS (Traité de Médecine) [67037]
- 2- Carolina Tapia; Khalid Bashir. Instituto Mexicano del Seguro Social Creighton University School of Medicine, Nephrotic Syndrome, July 26, 2020.
- 3- CHARLES KODNER, MD, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky Am Fam Physician, Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults, 2016 Mar
- 4- Sarah Keldal, Karen Marie Nykjær, Jon Waarst Gregersen & Henrik Birn, Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome prevents thromboembolic complications, BMC Nephrology volume 20, Article number: 139 (2019)\
- 5- Biagio Barbano , Antonietta Gigante, Antonio Amoroso, Rosario Cianci, Thrombosis in nephrotic syndrome, Semin Thromb Hemost, 2013 Jul;39(5):469-76.
- 6- A. Bettaieb, A. Harzallah M. Neji, H. Kaaroud, F. Ben Hamida, S. Barbouch, Gorsane, T. Ben Abdallah, Anticoagulation préventive au cours du syndrome néphrotique, Néphrologie & Thérapeutique 14 (2018) 335–402
- 7- Bryce A. Kerlin, Amanda P. Waller, Ruchika Sharma, Melinda A. Chanley, arvin T. Nieman, and William E. Smoyer, Disease Severity Correlates with Thrombotic Capacity in Experimental Nephrotic Syndrome, J Am Soc Nephrol 2015 Dec;26(12):3009-19.
- 8- M.-H. Horellou – C. Flaujac – J. Conard –M.-M. Samama, BIOLOGIE VASCULAIRE. 2010 Traité de médecine vasculaire.
- 9- T. de Revel (Professeur agrégé du Val-de-Grâce, chef de service adjoint) a, K. Doghmi (Assistant des Hôpitaux des Armées, spécialiste d'hématologie) EMC-Dentisterie (2004) 71–81
- 10- Rauch A, Paris C. Hémostase primaire. EMC - Traité de Médecine Akos 2017;12(4):1-12 [Article 1-1272]
- 11- A. Tournoy Physiologie de l'hémostase. Réanimation, Chapitre 38, 1-16 4e édition.
- 12- V. Le Cam-Duchez, V. Barbaya, C. Soria b, J.-Y. Borga, Protéine Z, polymorphismes du gène de la protéine Z et thromboses, La Revue de médecine interne 31 (2010) 551–557.
- 13- M.C. Alessi, Le système fibrinolytique : activation et inhibition. Ses modifications en cas de CIVD Réanimation 2002 ; 11 : 591-8.
- 14- Gaussem P, Anglés-Cano E. Physiologie et exploration de la fibrinolyse. EMC - Hématologie 2014;9(3):1-12.
- 15- Bernard Lacour, Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales, REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - AVRIL 2013 - N°451.
- 16- Claude Martin Bruno Riou Benoît Vallet 2e édition, 2017.
- 17- Dumas De La Roque C, et al. Actualité sur les mécanismes physiopathologiques des syndromes néphrotiques idiopathiques : lésions glomérulaires minimales et hyalose segmentaire et focale. Nephrol ther (2018)

- 18- Dil Sahali, Vincent Audard, Philippe Remy , Philippe Lang, Syndromes néphrotiques idiopathiques : physiopathologie et prise en charge thérapeutique spécifique chez l'adulte. *Néphrologie & Thérapeutique* 8 (2012) 180–192
- 19- Bruno Baudin, Syndrome néphrotique. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - SEPTEMBRE-OCTOBRE 2013 - N°455*.
- 20- Niaudet P. Syndrome néphrotique chez l'enfant. *EMC - Néphrologie* 2017;14(1):1-18 [Article 18-064-C-15].
- 21- protéinurie et syndrome néphrotique – CUEN, Chapitre 8 – Item 256.
- 22- Alain Kanfer, Olivier Kourilsky, Marie-Noëlle Peraldi, Christian Combe, *Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques* 3e édition.
- 23- Dahan K. Physiopathologie, démarche diagnostique et avancées thérapeutiques dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses. *Rev Med Interne* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.02.003>.
- 24- N. Maisonneuve (Praticien hospitalier), R. Binaut (Praticien hospitalier), P. Vanhille (Praticien hospitalier), Syndrome néphrotique Nephrotic syndrome : practical issues, *EMC-Médecine* 1 (2004) 102–109
- 25- Ibrahim F. Shatat, Lauren J. Becton, and Robert P. Woroniecki, Hypertension in Childhood Nephrotic Syndrome, *Front Pediatr.* 2019; 7: 287.
- 26- Didier Ducloux, Physiopathologie et traitement des complications du syndrome néphrotique, *Néphrologie & Thérapeutique* 7 (2011) 52–57.
- 27- Mallory L. Downie, Claire Gallibois, Rulan S. Parekh & Damien G. Noone (2017) Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management, *Paediatrics and International Child Health*.
- 28- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte, Centre de Référence, Syndrome Néphrotique Idiopathique Avril 2008, Actualisation Novembre 2014.
- 29- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant, Centre de Référence, Syndrome Néphrotique Idiopathique Avril 2008, Actualisation Avril 2016
- 30- Traité de Néphrologie: <http://traitenephrologie.lavoisier.fr>
- 31- Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2016).
- 32- C.FraisseaM. NouvierbS. LainezaP. NesmeaS. ErnestoaG. Devouassoux Embolie pulmonaire révélant un syndrome néphrotique *Revue des Maladies Respiratoires* Volume 34, Issue 7, September 2017, Pages 765-769.
- 33- A. Zammouri, S. Barbouch, F. Jaziri, I. Gorsane, K. Ben Abdelghani , F. Ben Hamida , T. Ben Abdallah, Les complications thromboemboliques au cours du syndrome néphrotique de l'adulte, *La Revue de médecine interne* 36S (2015) A76–A185.
- 34- Judit Gordon-Cappitelli and Michael J. Choi, Prophylactic Anticoagulation in Adult Patients with Nephrotic Syndrome. *CJASN* 15: 123–125, 2020.
- 35- Bryce A. Kerlin, Rose Ayoob, and William E. Smoyer, Epidemiology and Pathophysiology of Nephrotic Syndrome–Associated Thromboembolic Disease, *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 513–520, 2012.

- 36- Gui Fen Yang, U Joseph Schoepf, Hong Zhu, Guang Ming Lu, J Cranston Gray III² and Long Jiang Zhang, Thromboembolic complications in nephrotic syndrome: imaging spectrum. *Acta Radiologica* 2012: 1–9.
- 37- Whitney Sharp, D.O. and Juan Jose Olivero, M.D. enous Thrombosis in Nephrotic Syndrome *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2018 Jul-Sep; 14(3): 237–238.
- 38- Aibek E. Mirrakhimov, Alaa M. Ali, Aram Barbaryan, Suartcha Prueksaritanond, and Nasir Hussain¹, Primary Nephrotic Syndrome in Adults as a Risk Factor for Pulmonary Embolism: An Up-to-Date Review of the Literature. *International Journal of Nephrology* Volume 2014, Article ID 916760, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/916760>.
- 39- Mathilde Jehanne, Valérie Bardet, Erwan Pencreach, Georges Deschênes, Rémi Favier. Le risque thromboembolique dans le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant, *STV*, vol. 18, n° 9, novembre 2006
- 40- D.J.P.DioneS. El Housni H.Jmahri F. En NiyaK.Flaiyou M.Belrhiti H.RhouL.Benamar N.Ouzeddoun R.Bayahia, Allongement du TCA par déficit en facteur XII au cours du syndrome néphrotique : à propos de cinq cas, *Néphrologie & Thérapeutique* Volume 10, Issue 5, September 2014, Page 337.
- 41- Benedicte Eneman &, Elena Levtchenko & Bert van den Heuvel &Chris Van Geet & Kathleen Freson. Platelet abnormalities in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*
- 42- Joseph Loscalzo, M.D., Ph.D. Venous Thrombosis in the Nephrotic Syndrome. *The New England Journal of Medicine.*
- 43- Rajni Singhal, K. Scott Brimble Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management, *Thrombosis Research* (2006) 118, 397 — 407.
- 44- Nan Wang and Alan R. Tall Cholesterol in platelet biogenesis and activation. *Blood.* 2016 Apr 21; 127(16): 1949–1953.
- 45- NICOLE SCHLEGEL, M.D., Ph.D, Thromboembolic Risks and Complications in Nephrotic Children *SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS—VOL. 23, NO. 3, 1997.*
- 46- S. Gandrille, M. Aiach, Albumin Concentration Influences Fibrinolytic Activity in Plasma and Purified Systems. *Fibrinolysis* (1990) 4,225-23201990 Longman Group UK Ltd.
- 47- Yukiko Yoshida Hideo Shiiki Masayuki Iwano Hideto Uyama Kazumasa Hamano Toshihiko Nishino Kazuhiro Dohi. Enhanced Expression of Plasminogen Activator Inhibitor 1 in Patients with Nephrotic Syndrome. *Nephron* 2001;88:24–29
- 48- Deepti Suri, Jasmina Ahluwalia, Akshay K. Saxena, Kushaljit S. Sodhi, Paramjeet Singh, Bhagwant R. Mittal, Reena Das, Amit Rawat , Surjit Singh. Thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: a clinical profile *Clin Exp Nephro*, 2013.
- 49- Ronaldo Afonso Torres, Bruna Ribeiro Torres, Alessandra Soares Rocha de Castilho, Ronaldo Honorato. Venous sinus thrombosis in a child with nephrotic syndrome: a case report and literature review. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(4):430-434
- 50- B. K. Brahmhatt, A. Mathew, R. Rajesh, G. Kurian, V. N. Unni, Brachiocephalic artery thrombosis in adult nephrotic syndrome, *Indian Journal of Nephrology.*
- 51- Tahar Gargah, Kamal Abidi, Khelil Nourchène, Chokri Zarrouk, Mohamed R Lakhoua,

Complications thromboemboliques du syndrome néphrotique de l'enfant, La tunisie Medecale - 2012 ; Vol 90 (n°02) : 161-165.

- 52- Raja Arrab, Aicha Bourrahouate, Mohamed Sbihi, Imane Ait Sab, Thrombose artérielle du membre inférieur sur un syndrome néphrotique. *Néphrologie & Thérapeutique* 13 (2017) 248–250
- 53- MARCO ZAFFANELL & MASSIMO FRANCHINI, Thromboembolism in childhood nephrotic syndrome: A rare but serious complication, *Hematology*, February 2007; 12(1): 69-73
- 54- Bakhtawar K. Mahmoodi, BSc; Min Ki ten Kate, BSc; Femke Waanders, MD; Nic J.G.M. Veeger, MSc; Jan-Leendert P. Brouwer, MD; Liffert Vogt, MD; Gerjan Navis, MD, PhD; Jan van der Meer, MD, PhD. High Absolute Risks and Predictors of Venous and Arterial Thromboembolic Events in Patients With Nephrotic Syndrome. *Circulation*. 2008; 117:224-230; originally published online December 24, 2007.
- 55- Shi-jun Li • Yuan-Mao Tu • Chang-sheng Zhou • Li-Hua Zhang • Zhi-hong Liu, Risk factors of venous thromboembolism in focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol*, DOI 10.1007/s10157-015-1149-4.
- 56- Julia M. Hofstra and Jack F.M. Wetzels, Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? *Kidney International* (2016) 89, 981–983; <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.01.019>.
- 57- F. Mahhou Sennouni, H. Robert-Ebadi, M. Righini, Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. *EMC Angéologie*, 2016. [Article 19-2030]
- 58- La maladie thrombo-embolique veineuse. Coordination:Philippe Lacroix. Comité de rédaction François Becker, Christian Boissier, Luc Bressollette, Alessandra Bura-Rivière, Patrick Carpentier, Joël Constans, Jean-Louis Guilmot, Philippe Lacroix, Claire Le Hello, Guillaume Mahé, Gilles Pernod, Marie-Antoinette Sevestre-Pietri, Denis Wah
- 59- O. Sanchez, Y. Benhamou, L. Bertolletti, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Revue des Maladies Respiratoires* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.01.003>
- 60- B. K. MAHMOODI, A. B. MULDER, F. WAANDERS, H. M. H. SPRONK, R. MULDER, M. C. J. SLAGMAN, L. VOGT, G. NAVIS, H. TEN CATE, H. C. KLUIN-NELEMANS and G. D. L A V E R M A N, The impact of antiproteinuric therapy on the prothrombotic state in patients with overt proteinuria. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9: 2416–2423.
- 61- Gener Ismail, Gabriel Mircescu, Alecse Valerian Ditoiu, Beatrice Dorina Tacu, Roxana Jurubita, Mihai Harza. Risk factors for predicting venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome: focus on haemostasis-related parameters. *Int Urol Nephrol* 21 September 2013.
- 62- R. A. S. Ariëns, M. Moia, E. Rivolta, C. Ponticelli P. M. Mannucci, High Levels of Tissue Factor Pathway Inhibitor in Patients with Nephrotic Proteinuria, *Thromb Haemost* 1999; 82: 1020–3.
- 63- Agop Citak · Sevinç Emre · Aydan S, irin · Ilmay Bilge Ahmet Nayır Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children *Pediatr Nephrol* (2000) 14:138–142.-.

- 64- Marcin Tkaczyk, Aneta Czupryniak, Danuta Owczarek, Jolanta Lukamowicz, Michał Nowicki a, Department of Nephrology, Markers of Endothelial Dysfunction in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome, *Am J Nephrol* 2008; 28:197–202.
- 65- Bharat Sharma, Abhijeet Saha, N.K. Dubey, Kanika Kapoor, Anubhuti b, Vinita Vijay Batra , Ashish Datt Upadhayay. Endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Atherosclerosis* 233 (2014) 704e706.
- 66- Bhatia A, Saha A, Deepthi B, Goyal P, Upadhyay AD, Dubey NK. Endothelial dysfunction in children with frequently relapsing and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Asian J Pediatr Nephrol* 2020; 3: 4-9.
- 67- J. Malyszko, J. S. Malyszko and M. Mysliwiec, Markers of endothelial cell injury and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in nephrotic syndrome, *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2002, 13:615–621.
- 68- Fakhrossadat Mortazavi, Jafar Majidi, EVALUATION OF HEMOSTATIC FACTORS IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME, *Pak J Med Sci* April - June 2008 (Part-II) Vol. 24 No. 3 356-359.
- 69- M. Huang, et al., Mechanisms of hypercoagulability in nephrotic syndrome associated with membranous nephropathy as assessed by thromboelastography, *Thromb Res* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.06.031>.
- 70- Nese O'zkay, Sevgi Mir & Kaan Kavakl, Hypercoagulability risk factors in children with minimal change disease and the protective role of protein-C activity. *International Urology and Nephrology* 36: 599603, 2004.
- 71- J. Sexton1,, Declan G. de Freitas, Mark A. Little1, Tomas McHugh, Colm Magee, Peter J. Conlon1 and Conall M. O'Seaghdha. Direct-Acting Oral Anticoagulants as Prophylaxis against Thromboembolism in the Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep* (2018) 3, 784–793; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.02.010>.
- 72- Shi-Jun Li a, Jing-Zhou Guo a, Ke Zuo a, Jiong Zhang a, Yang Wu a, Chang-sheng Zhou,Guang-ming Lu , Zhi-hong Liu. Thromboembolic complications in membranous nephropathy patients with nephrotic syndrome-a prospective study. *Thrombosis Research* 130 (2012) 501–505.
- 73- Geeta Gyamlani, Miklos Z. Molnar, Jun L. Lu, Keiichi Sumida, Kamyar Kalantar-Zadeh and Csaba P. Kovesdy. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome, *Nephrol Dial Transplant* (2017) 32: 157–164.
- 74- Farida Ahmed Farid, Ahmed Abdullah Mohammed, Hanaa Mohammed Afifi, and Rania Saleh Beltagi. Tissue factor pathway inhibitor in paediatric patients with nephrotic syndrome. *SAJCH*. 2011 Dec; 5(4): 107–111.
- 75- Veronica Lily Limantara, Ida Bagus Mudita, I Ketut Suarta, Fibrinogen status in relapse and remission of childhood nephrotic syndrome. *Paediatrica Indonesiana*, Vol. 46, No. 7-8 • July - August 2006.
- 76- Trianita Tarigan1, Adi Koesoema Aman1, Oke Rina Ramayani ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME AND FIBRINOGEN IN PEDIATRIC NEPHROTIC SYNDROME DURING RELAPSE AND REMISSION. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 2018 July; 24 (3): 272-275.

- 77- Mohamed M. Al-Mugeiren .Abdel Galil M. Abdel Gader . Saud A. Al-Rasheed . Abdullah A. Al-Salloum. Tissue factor pathway inhibitor in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2006) 21: 771–777.
- 78- Beata Bieniaś, Małgorzata Zajączkowska, Halina Borzęcka, Przemysław Sikora, Marek Majewski, Ewelina Książek, Anna Wieczorkiewicz-Płaza, Grzegorz Borzęcki. Selected thrombosis and atherosclerosis risk factors in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Biochem Tech* (2012) 3(4):317-321
- 79- Aliza Mittal, Kailash Chandra Aggarwal, Sumita Saluja, Archana Aggarwal, Binit Surek. Platelet Functions and Coagulation Changes in Indian Children with Nephrotic Syndrome.
- 80- Andrzej Rvdzewski, Michat Mysliwiec. Joanna Soszka, Concentration of Three Thrombin Inhibitors in the Nephrotic Syndrome in Adults, *Nephron* 42: 200-203 (1986).
- 81- C. MACHLEIDT, T. METTANG, E. STARZ, J. WEBER, T. RISLER, and U. KUHLMANN. Multifactorial genesis of enhanced platelet aggregability in patients with nephrotic syndrome. *Kidney International*, Vol. 36 (1989), pp. 1119—1124.
- 82- Gian Marco Podda , Federico Lussana , Gabriella Moroni ,Elena M. Faioni , Rossana Lombardi , Gessica Fontana ,Claudio Ponticelli , Claudio Maioli , Marco Cattaneo Abnormalities of homocysteine and B vitamins in the nephrotic syndrome. *Thrombosis Research* (2007) 120, 647–652
- 83- Chunyan Gao; Rui Xie; Chengyuan Yu; Qin Wang; Fangfang Shi; Chunying Yao; Rujuan Xie; Jin Zhou1; Gary E. Gilbert; Jialan Shi. Procoagulant activity of erythrocytes and platelets through phosphatidylserine exposure and microparticles release in patients with nephrotic syndrome. *Thromb Haemost* 2012; 107: 681–689.
- 84- Yihe Yang, MD, Jicheng Lv, MD, Fude Zhou, MD, Min Chen, MD, Rongfu Wang, MD, Minghui Zhao, MD, PhD and Haiyan Wang, MD, PhD. Risk Factors of Pulmonary Thrombosis/Embolism in Nephrotic Syndrome *Am J Med Sci* 2014;348(5):394–398.
- 85- Haematologic Technologies (HTI) provider of coagulation reagents for research, IVD and point-of-care device use and analytical services to support the research, development and commercialization of large molecule biotherapeutics from inception to market and beyond.

