

# PARTICULARITES DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE DE L'ENFANT

## CHRONIC RENAL FAILURE IN CHILDREN

B. MAALEJ<sup>1,3,\*</sup>, M. JELLOULI<sup>2,3</sup>, M. WELI<sup>1,3</sup>, M. ZRIBI<sup>1,3</sup>, M. HSAIRI<sup>1,3</sup>, T. GARGAH<sup>2,3</sup>,  
L. GARGOURI<sup>1,3</sup> ET A. MAHFOUDH<sup>1,3</sup>

1 : Service de Pédiatrie Urgence et réanimation pédiatrique, CHU Hédi Chaker, Sfax.

2 : Service de Pédiatrie, Hôpital Charles Nicole, Tunis

3: Faculté de Médecine, Université de Sfax- Tunisie

\*e-mail de l'auteur correspondant : mm\_bayen@yahoo.fr

### Résumé

L'insuffisance rénale chronique (IRC) n'est pas exceptionnelle chez l'enfant. Elle peut survenir à un âge très jeune. Elle présente des particularités spécifiques à l'enfant, vu que son organisme est en croissance. Elle constitue un problème majeur de santé publique aussi bien pour les pays pauvres que pour les pays développés. Elle se définit par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire secondaire à une destruction irréversible d'un nombre significatif de néphrons. Le déclin de la filtration glomérulaire s'accompagne également d'une altération plus tardive des fonctions tubulaires et endocrines du rein. A travers cette mise au point, nous rapportons les particularités pédiatriques de l'IRC touchant le volet étiologique, les comorbidités et l'impact de la maladie sur la croissance et la qualité de vie.

**Mots clés :** Insuffisance rénale chronique ; Retard de croissance ; Enfant

### Abstract

Chronic renal failure is not exceptional for children. It can occur even at a very young age. It certainly presents specific particularities to the child since his organism is growing. It is a major problem for public health in both poor and developed countries. It is defined by a permanent decrease in glomerular filtration rate secondary to an irreversible destruction of a significant number of nephrons. The reduction in glomerular filtration is also accompanied by an alteration of the tubular and endocrine functions of the kidney, which comes usually later. Through this development, we report the pediatric particularities of the chronic renal failure concerning the etiology, comorbidities and the impact of the disease on the growth and quality of life.

**Keywords:** Chronic renal failure; growth failure; Children

### ملخص

الفشل الكلوي المزمن ليس استثنائياً عند الأطفال و يمكن أن يحدث حتى في سن مبكرة جداً. ومن المؤكد أنه يقدم خصوصيات محددة للطفل، لأن كائنه ينمو في هذه الفترة.

تبدو هذه الحالة بأنها مشكلة صحية عامة و رئيسية لكل من البلدان الفقيرة والمتقدمة. يتم تعريفه من خلال انخفاض دائم في معدل الترشيح الكبيبي الثانوي إلى تدمير لا رجعة فيه لعدد كبير من النيفرون. ويرافق أيضا انخفاض في الترشيح الكبيبي من خلال تغيير الوظائف الأنبوبية و وظائف الغدد الصماء في الكلى، والتي عادة ما تكون في وقت لاحق. من خلال هذا التوثيق، نقدم تقريرا عن خصوصيات الأطفال المصابين بداء الفشل الكلوي المزمن و في المسببات والأمراض المصاحبة وتأثير المرض على النمو ونوعية الحياة.

**الكلمات المفتاح :** الفشل الكلوي المزمن ; تراجع النمو ; الطفل.

## INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une pathologie complexe aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Elle est associée à une morbidité et une mortalité non négligeable ainsi qu'une altération de la qualité de vie. Cette maladie peut demeurer longtemps silencieuse. Le diagnostic doit être précoce afin d'instaurer une prise en charge adaptée et de retarder l'évolution vers le stade terminal et l'apparition de complications [1].

## DEFINITION - CLASSIFICATION

La maladie rénale chronique (MRC) est définie par la présence, pendant plus de 3mois, de marqueurs d'atteinte rénale qui peuvent être morphologiques, histologiques ou biologiques (protéinurie, albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) en dessous de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Elle est classée en stades de sévérité croissante selon le niveau de DFG et de la protéinurie (Figure I). Cette classification ne s'applique pas aux nourrissons puisqu'ils ont un débit de filtration inférieur à celui de l'enfant et de l'adulte et la maturation rénale s'achève à l'âge de 2 ans [1].

La DFG est estimé par la formule de Schwartz simplifiée [2] :

$$\text{DFGe (mL/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{Taille(en cm)} \times 36,5}{\text{créatininémie (mmol/L)}}$$

$$\text{DFGe(mL/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{Taille (en cm)} \times 0,413}{\text{créatininémie (mg/dL)}}$$

## INCIDENCE ET PREVALENCE

L'incidence et la prévalence globale de l'IRC chez l'enfant ne sont pas bien étudiées [3]. Elles diffèrent certainement selon les pays, l'âge de l'enfant et le stade de l'IRC [4]. La plupart des études épidémiologiques publiées proviennent des pays occidentaux. Elles rapportent une incidence variant de 6 à 22 nouveaux cas / million d'habitants/an [5]. La prévalence Européenne de l'IRC varie de 55 à 75 par million d'enfants ayant le même âge [6-8]. Il existe peu de données concernant les pays en voie de développement du fait de l'absence de registres nationaux, comme le cas de notre pays, et de défaut d'accessibilité aux soins.

## ETIOLOGIES

En Europe, les uropathies malformatives constituent la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale (19,5% et 22,3%), suivies des

glomérulonéphrites (7,9% et 8,2%) [9]. En Amérique du Nord [10] et au Canada [11], les glomérulopathies sont les causes les plus fréquentes (25,2% et 22,3%) suivies par les uropathies malformatives (22,3% et 22,4%). Les néphropathies vasculaires constituent la 3<sup>ème</sup> cause (10,8 et 10,9%). Dans les pays en voie de développement, les IRC post infectieuses sont les plus fréquentes (dysenterie, HIV, paludisme...) [12]. Dans une étude Tunisienne, Jellouli et al [13] ont trouvé une prédominance des malformations de l'appareil urinaire (35,5%), suivies par les néphropathies héréditaires (31,3%), puis viennent les néphropathies glomérulaires (9,6%).

## RETENTISSEMENT DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Les retentissements cliniques de l'IRC chez l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte. Ils sont multiples, non spécifiques, et liées entre elles par des liens physiopathologiques complexes non encore complètement élucidés. La particularité de la survenue de l'IRC chez l'enfant est que son organisme est en croissance. La perte fonctionnelle progressive des néphrons dans l'IRC est responsable d'une altération de toutes les fonctions rénales [14,15], en particulier l'élimination des déchets, l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique, la synthèse de vitamine D et d'érythropoïétine et le contrôle de la pression artérielle. Ainsi, la perturbation de ces fonctions rénales est responsable de plusieurs complications [16].

### Anémie

Il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative. Elle est secondaire à un défaut de sécrétion de l'érythropoïétine par le cortex rénal qui est observé dès que la filtration glomérulaire est < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. D'autres facteurs peuvent être incriminés notamment l'inhibition de l'érythropoïèse par les toxines urémiques, l'hyperparathyroïdie secondaire, la carence en vitamines B12 et en folates [17]. Un autre facteur physiopathologique très important est la carence martiale secondaire à une carence d'apport et à l'accumulation d'hepcidine qui réduit l'absorption intestinale du fer. C'est une protéine physiologiquement libérée en cas d'infection bactérienne à fin de limiter l'accès des bactéries au fer nécessaire à leur prolifération. Puisque, elle est de haut poids moléculaire, elle n'est pas éliminée par les moyens d'épuration extracorporelle [18].

Le traitement de l'anémie repose sur la supplémentation en fer (IV ou orale) et en érythropoïétine recombinante (IV ou en sous cutané) [18].

### **Croissance et nutrition**

Le retard de croissance est un symptôme fréquent chez l'enfant urémique. Plusieurs facteurs interviennent principalement l'âge de début de l'IRC, plus il est précoce plus le retentissement sur la croissance est important, la néphropathie causale et ses conséquences telles que la présence d'une polyurie ou d'une déperdition protidique importante (exemple: le syndrome néphrotique congénital), l'acidose métabolique, les troubles électrolytiques en particulier une hyponatrémie. D'autre part, les apports caloriques sont souvent insuffisants et sont aggravés par l'anorexie. Enfin, l'atteinte osseuse secondaire à l'hyperparathyroïdie, les perturbations de la sécrétion de l'hormone de croissance et le retard pubertaire ne font qu'aggraver ce retard [19].

En effet, au cours de l'IRC de l'enfant, il existe une perturbation importante de l'axe GH-insulin like growth factor (IGF)- protéine de liaison de l'IGF (IGFBP). Le taux de GH et d'IGF sont normaux, cependant, il existe une augmentation de la synthèse des IGFBP inhibitrices (IGFBP 1,2,4), faiblement dialysables et qui entrent en compétition avec les autres IGFBP au niveau des récepteurs de l'IGF1 [20]. En plus, la synthèse d'IGFBP 5, stimulatrice est réduite [21]. Il en résulte une résistance partielle à la GH et à l'IGF1.

L'administration de l'hormone de croissance (GH) améliore la vitesse de croissance, permet un rattrapage de la croissance et une amélioration de la taille adulte finale. Alors que la greffe rénale corrige le métabolisme et les dérèglements endocriniens associés à l'IRC, cependant, le rattrapage de la croissance est généralement limité [22].

### **Acidose métabolique**

Dès que la baisse de la filtration glomérulaire au cours de l'IRC s'approche de 50%, une tendance à l'acidose métabolique chronique est observée. Ce déséquilibre acido-basique résulte d'un certain nombre d'anomalies rénales représentées par une baisse de la réabsorption des bicarbonates filtrés, une synthèse réduite d'ammoniac et une diminution de l'excrétion d'acidité titrable [23]. Cette acidose métabolique entraîne une augmentation du catabolisme protidique et retentit ainsi sur la

croissance. Une étude récente sur l'IRC chez l'enfant suggère que l'acidose métabolique est associée à une baisse plus rapide du taux de filtration glomérulaire estimé [24]. L'acidose chronique entraîne aussi un changement dans la composition ionique, augmente la résorption osseuse, et émousse les effets trophiques de GH. Elle réduit la génération rénale de 1,25 (OH) 2 D 3 qui, en combinaison avec l'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie sont responsables d'une hyperparathyroïdie secondaire [25].

### **Ostéodystrophie rénale**

Les perturbations du métabolisme phosphocalcique sont observées précocement au cours de l'IRC, avec une tendance à l'hypocalcémie, l'hyperphosphatémie, la baisse du taux sérique du calcitriol et l'élévation progressive du taux de PTH. Il en résulte une ostéodystrophie rénale qui apparaît plus tardivement [26]. L'hyperparathyroïdie secondaire en est l'une des composantes principales. La sécrétion de parathormone (PTH) est sous la dépendance directe de trois facteurs : le calcium ionisé, la phosphorémie et le taux de 1,25 (OH) D3 circulant. La baisse de la synthèse du 1,25 (OH) D par la cellule paratubulaire proximale contenant la 1alpha hydroxylase tend à abaisser la calcémie par la diminution de l'absorption intestinale de calcium, d'où l'augmentation de sécrétion de la PTH. Aussi, l'hyperphosphorémie secondaire à un défaut d'élimination urinaire, va stimuler la sécrétion de PTH [27].

L'augmentation de la phosphorémie est au début faible puisque la PTH et le FGF-23 (facteur de croissance des fibroblastes sécrété par l'os) ont un effet phosphaturiant. En outre, le FGF-23 est un inhibiteur de la 1alpha hydroxylase [18].

Ces perturbations sont responsables de l'ostéodystrophie rénale qui comprend l'ostéite fibreuse, l'ostéomalacie et l'ostéopathie adynamique et les calcifications des tissus mous [27].

### **Altération de l'axe gonadotrope**

L'IRC est associée à des perturbations de la sécrétion de LH et FSH avec une perte de la pulsativité normale de LHRH et de LH/FSH. Ainsi, un retard pubertaire et de la maturation sexuelle de deux ans en moyenne sont observés chez les enfants en IRC. Ces anomalies sont plus prononcées chez ceux ayant un retard de croissance sévère préexistant avant la puberté [28].

## Hypertension artérielle

Contrairement aux adultes où l'hypertension est une cause majeure de maladie rénale chronique, en pédiatrie, l'hypertension est principalement une conséquence de l'IRC, souvent associée à une diminution plus rapide de la fonction rénale ou à l'installation du stade terminal de l'IRC.

L'hypertension artérielle peut aussi être secondaire à une rétention hydrosodée et à la stimulation du système rénine angiotensine, observées en particulier dans les glomérulonéphrites ou le syndrome hémolytique et urémique. Cette hypertension peut avoir des répercussions cardiaques par l'hypertrophie ventriculaire gauche à l'origine d'une vascularisation myocardique inadéquate et de troubles de rythme [29].

## Impact neurocognitif et qualité de vie

Il a été démontré que l'IRC, même dans les stades précoces, a un impact sur les capacités neurocognitive et la qualité de vie liée à la santé [30].

Elle peut être à l'origine d'une anxiété et de symptômes dépressifs [31].

Ceci est d'autant plus important lorsque la maladie s'est installée à un âge précoce. La petite taille, associée à de faibles scores dans les domaines physiques et sociaux, a une influence sociale et comportementale importante [30]. Le traitement par l'hormone de croissance avec le rattrapage statural est associé à une amélioration de la qualité de vie [32].

## CONCLUSION

L'IRC de l'enfant est une pathologie complexe de part sa physiopathologie et son retentissement sur un organisme en croissance. La recherche en néphrologie pédiatrique a fait des efforts louables et passionnants. Cependant, il en reste beaucoup à faire sur les thèmes de l'optimisation de la pré-transplantation, la prise en charge de la progression de l'IRC et des complications, la croissance et la maladie cardiovasculaire.

Évaluation du risque de progression de la MRC en fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie				Albuminurie : stades, description et valeurs		
				A1	A2	A3
				Normale ou légèrement augmentée	Modérément augmentée	Sévèrement augmentée
				< 30 mg/g ou < 3 mg/mmol [protéinurie/créatininurie < 20 mg/mmol (<200 mg/g)]	30-300 mg/g ou 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g ou > 30 mg/mmol
Débit de filtration glomérulaire estimé : stades, description et valeurs (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal ou augmenté	> 90			
	G2	Légèrement diminué	60-89			
	G3a	Légèrement à modérément diminué	45-59			
	G3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44			
	G4	Sévèrement diminué	15-30			
	G5	Insuffisance rénale terminale	<15			

**Figure I :** Classification et risque de progression de la MRC. Risque de progression de la maladie rénale chronique(MRC): faible (blanc), modéré (gris clair), important (gris foncé), très important (noir) [1].

## REFERENCES

- [1] Pietrement C, Allain-Launay E, Bacchetta J, Bertholet-Thomas A, Dubourg L, Harambat J et al. Diagnostic et prise en charge de la maladie rénale chronique de l'enfant : Recommandations de la Société de néphrologie pédiatrique (SNP). *Arch Pediatr*. 2016; 23(11):1191-1200.
- [2] Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-637.
- [3] Lagou DA, Gnionsahe DA, Tia W. L'insuffisance rénale chronique chez l'enfant en milieu hospitalier en coté d'ivoire, étude de 24 cas. *Rev IntSc Med* 2006.8:18-22.
- [4] Allain-Launay E, Roussey-Kesler G. Insuffisance rénale chronique de l'enfant. *La Presse Médicale*. 2011;40:1028-1036.
- [5] Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2007; 22:1999-2009.
- [6] Ardisino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics*. 2003; 111: 382-387.
- [7] Deleau J, Andre JL, Briancon S, Musse JP. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975-1990. *PediatrNephrol*. 1994;8:472-476.
- [8] Esbjorner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. *Swedish Pediatric Nephrology Association. PediatrNephrol*. 1997;11:438-442.
- [9] European Renal Association-European Dialysis And Transplantation Association ERA-EDTA Registry 2012 Annual Report. [consulté le 17/8/2018]. Disponible à l'URL : <http://www.era-edta.org>.
- [10] U.S Renal Data System:USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of end stage End-Stage Renal Disease in the United States, 2010 Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes And Digestive and Kidney Diseases.
- [11] Canadian institute for Health information, Health Services Databases. [consulté le 17/08/2018]. Disponible à l'URL : <http://www.cihi.ca>.
- [12] Bhimma R, Adhikari M, Asharam K, Connolly C. The spectrum of chronic kidney disease (stages 2-5) in KwaZulu-Natal, South Africa. *PediatrNephrol*. 2008;23:1841-1846.
- [13] Jellouli M, Boussetta A, Abidi K, Hammi Y, Zarrouk C, Gargah T. Etiologies of end-stage renal disease of children in Tunisia. *NephrolTher*. 2016; 12:166-170.
- [14] Nugent RA, Fathima SF, Feigl AB, Chyung D. The burden of chronic kidney disease on developing nations: a 21st century challenge in global health. *Nephron ClinPract*. 2011; 118:269-277.
- [15] Demirjian S, Lane BR, Derweesh IH, Takagi T, Fergany A, Campbell SC. Chronic kidney disease due to surgical removal of nephrons: relative rates of progression and survival. *J Urol*. 2014; 192:1057-1062.
- [16] Guebre-Egziabher F, Fouque D. Altérations métaboliques au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2004; 18:3-6.
- [17] Atkinson MA, Furth SL. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 7: 635-641.
- [18] Ulinski T. Insuffisance rénale chronique et terminale : Retentissement clinique. In : Cocha P, Bérard E, Progrès en pédiatrie Néphrologie pédiatrique, Rueil-Malmaison, Wolters Kluwer France ; 2011.p 98-102.
- [19] Ingulli EG, Mak RH. Growth in children with chronic kidney disease: role of nutrition, growth hormone, dialysis, and steroids. *CurrOpinPediatr*. 2014 ; 26:187-192
- [20] Rees L, Shaw V. Nutrition in children with CEF and on dialysis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1689-1702.
- [21] Ulinski T, Mohan S, Kiepe D, Blum WF, Wingen AM, Mehls O et al. Serum insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 and IGFBP-5 in children with chronic renal failure: relationship to growth and glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:589-597.
- [22] SeikalyMG, Waber P, Warady BA, Stablein D. The effect of rhGH on height velocity and BMI in children with CKD: a report of the NAPRTCS registry. *PediatrNephrol* 2009; 24: 1711-1717.
- [23] Kaspar CD, Bholah R, Bunchman TE. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*. 2016;41(1-3): 211-217.
- [24] Harambat J, Kunzmann K, Azukaitis K, Bayazit AK, Canpolat N, Doyon A et al. Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017; 92:1507-1514.
- [25] Denburg MR. Skeletal manifestations of renal disease in childhood. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016; 25:292-300.
- [26] Kuizon BD, Salusky IB. Cell biology of renal osteodystrophy. *PediatrNephrol*. 2002; 17:777-789.
- [27] Malluche HH, Mawad H, Trueba D, Monier-Faugere MC. Parathyroid hormone assay evolution and revolutions in the care of dialysis patients. *Clin Nephrol* 2003; 59:313-318.
- [28] Haffner D, ZivicnjakM. Pubertal development in children with chronic kidney disease. *PediatrNephrol*. 2017;32:949-964
- [29] Gallibois CM, Jawa NA, Noone DG. Hypertension in pediatric patients with chronic kidney disease: management challenges. *Int J NephrolRenovasc Dis*. 2017; 10:205-213.
- [30] Gerson AC, Wentz A, Abraham AG, Mendley SR, Hooper SR, Butler RW et al. Health-related quality of life of children with mild to moderate chronic kidney disease. *Pediatrics* 2010; 125:349- 357.
- [31] Moreira JM, Bouissou Morais Soares CM, Teixeira AL, Simões E Silva AC, Kummer AM. Anxiety, depression, resilience and quality of life in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease. *PediatrNephrol* 2015; 30:2153-2162.
- [32] Al-Uzri A, Matheson M, Gipson DS, Mendley SR, Hooper SR, Yadin O et al. The impact of short stature on health-related quality of life in children with chronic kidney disease. *J Pediatr* 2013; 163: 736-741.