



République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abou Bakr Belkaid– Tlemcen

Faculté de Medecine



Syndrome néphrotique Chez l'enfant

Service de pédiatrie

CHEF DE SERVICE :

PR .A.S. BENDEDDOUCHE

Préparé par :

- ZERARI YASMINA

-BOUADJAIB KHAWLA

-TALHA NAWEL

-BERRADDANE MERIEM

Encadré par :

PROFESSEUR: D.SENOUCI

Remerciements :

-Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de notre stage et qui nous ont aidées lors de la réalisation de ce mémoire.

*-Je voudrais dans un premier temps remercier, notre directeur de recherche de ce mémoire **le professeur ; A.S .BENDEDDOUCHE** professeur en Pédiatrie et chef de service de Pédiatrie B de Tlemcen, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.*

-A Madame Dr.SENOUCI l'encadreur responsable de ce mémoire qui a su nous guider vers les bonnes références, on vous remercie pour votre engagement, votre disponibilité et vos encouragements qui nous ont été d'une grande utilité.

-Un grand merci à l'équipe de pédiatrie B, pour leur aide dans la réalisation de ce mémoire .

-A tout le personnel de pédiatrie B pour leur collaboration .

-A tous nos camarades et nos collègues .

-A nos amis, pour leurs soutiens et leur bienveillance .

-A nos parents, pour nous avoir tout offert, Dieu vous bénisse .

Plan de travail:

- ❖ **Introduction**
- ❖ **Définition du Syndrome Néphrotique**
- ❖ **Rappel sur la physiologie rénale**
- ❖ **Les étiologies du syndrome néphrotique**
- ❖ **Pathogénie–physiopathologie du syndrome néphrotique**
- ❖ **Les signes cliniques et biologiques**
- ❖ **Diagnostic**
- ❖ **Complications**
- ❖ **formes histologiques**
- ❖ **L'évolution de la maladie**
- ❖ **Le traitement du syndrome néphrotique idiopathique**
- ❖ **Conclusion**
- ❖ **Bibliographie**

1-INTRODUCTION :

Le syndrome néphrotique est une maladie rénale.

Bien que cette affection évolue le plus souvent vers une guérison sans séquelle rénale, elle peut être qualifiée de chronique car elle dure habituellement une à plusieurs années, nécessitant une surveillance médicale, des examens biologiques de contrôle, un traitement médicamenteux au long cours et elle expose au risque de rechutes.

Le traitement médicamenteux est le plus souvent fait d'une corticothérapie à forte dose et parfois, en cas d'échec de celle-ci, d'un traitement par les immunodépresseurs.

La rémission d'un syndrome néphrotique primitif est caractérisée par la disparition de la protéinurie et de ses conséquences. Une telle rémission peut être complète et durable à l'arrêt du traitement.

Dans d'autres formes dites cortico-dépendantes, le syndrome néphrotique réapparaît quand on diminue les doses des médicaments ; le traitement demande alors la poursuite d'une corticothérapie à une dose qui varie d'un malade à l'autre et qui peut être minime. Les risques de la corticothérapie prolongée sont bien connus, notamment le risque sur la croissance chez l'enfant.

Dans d'autres cas, le syndrome néphrotique est dit cortico-résistant.

Dans les formes cortico-dépendantes et dans les formes cortico-résistantes, d'autres types de traitement sont disponibles ; il en est de même dans les formes à rechutes fréquentes, en particulier pour éviter les effets néfastes des corticoïdes sur la croissance chez l'enfant.

Le syndrome néphrotique idiopathique est la cause de loin la plus fréquente de syndrome néphrotique chez l'enfant, et rend compte de 90 % des cas de syndrome néphrotique avant l'âge de 10 ans et de 50 % des cas après cet âge.

2-Définition du Syndrome Néphrotique :

La définition du syndrome néphrotique (SN) est **clinico_biological**. Il s'agit de l'association de :

- ↳ Une **Protéinurie massive** supérieure ou égale à **50 mg / kg / 24h** ou supérieure ou égale à **40mg / m² / heure** ;
- ↳ Une **Protidémie** inférieure à **60 g/l** ;
- ↳ Une **Albuminémie** inférieure à **30 g/l** ;

Les signes cliniques d'appel habituels associent la présence d'**œdèmes** et la détection d'une protéinurie à la bandelette urinaire.

Ce tableau peut s'accompagner parfois ; d'une **hématurie** d'une **hypertension** et/ou d'une **insuffisance rénale**. Ces trois symptômes étaient utilisés classiquement pour séparer le syndrome néphrotique **pur** du syndrome néphrotique **impur**.

Les principales complications du SN sont représentées par les **œdèmes**, l'**hyperlipémie**, les **infections** et les **complications thromboemboliques**. Le SN peut s'associer à d'autres complications (**malnutrition protidique**, anémie, hypothyroïdie, déficit en vitamine D, en Zinc ou en cuivre, augmentation **détraction libre des médicaments**).

3- Rappel sur la physiologie rénale:

A/ rappel d'anatomie :

1) Organisation générale du rein :

Les reins sont des organes pairs (rétro-péritonéaux) en forme d'haricot, la partie concave constitue le hile par où entrent et sortent les vaisseaux et nerfs, c'est également le point de départ de l'uretère. :Le rein est entouré par une capsule conjonctive fibreuse.

A première vue, le rein est composé de 2 zones ;

- une zone médullaire centrale qui correspond au sinus, qui contient les conduits d'évacuation intra rénaux (petits calices, grands calices, bassinet et départ de l'uretère) ainsi que les vaisseaux sanguins et lymphatiques, et les nerfs.
- une zone corticale périphérique qui contient le parenchyme rénal qui contient les unités morphologiques fonctionnelles du rein (les néphrons) ainsi que les vaisseaux, entourés par une fine charpente conjonctive.

En fait, la topographie est plus complexe, la notion de médullaire et corticale est définie par la répartition des différents segments du tube urinaire.

2) Le néphron :

C'est l'unité fonctionnelle du rein ; Il y en a plus d'un million par rein, ils sont composés :

-De glomérule rénal (corpuscule rénal ou corpuscule de Malpighi), lieu de filtration du sang, c'est-à-dire lieu de « contact » entre vaisseaux sanguins et conduits urinaires,

-De système tubulaire: tube proximal, Anse de Henlé, tube distal, puis tube collecteur.

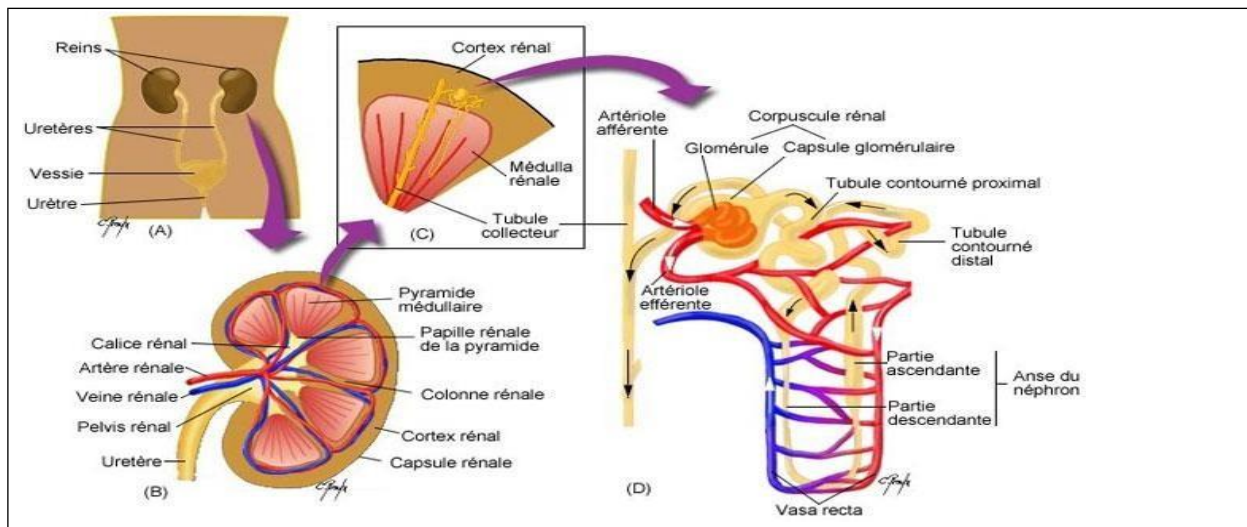


Figure 1 :Reins ; organisation générale.

3) Structure histologique des différents segments du néphron:

a. Le glomérule rénal de Malpighi :

Le corpuscule de Malpighi, structure sphérique de 200 μ M, est le lieu de filtration initiale du sang qui arrive par les artérioles afférentes. Cette filtration va produire l'urine primitive. Il est donc composé de deux pôles ; un pôle vasculaire et un pôle urinaire. Entre les deux se situe la barrière de filtration.

- **Pôle vasculaire :**

L'artériole afférente entre par le hile glomérulaire, se divise en 4 à 6 branches qui elles-mêmes se divisent chacune en un réseau capillaire anastomosé autonome, soutenu par du tissu interstitiel, le mésangium.

L'ensemble forme le glomérule vasculaire ou peloton vasculaire.

La division du peloton vasculaire en différents réseaux capillaires indépendants a une importance fonctionnelle en cas de pathologie glomérulaire.

- **Cellules mésangiales :**

Les cellules mésangiales possèdent des prolongements cytoplasmiques. Leur noyau est volumineux avec une hétérochromatine disposée en périphérie.

Ce sont des fibroblastes particuliers dotés de propriétés contractiles, elles participent au contrôle du flux sanguin intra-glomérulaire et donc de la filtration grâce à la présence de myosine et de récepteurs à l'angiotensine II. Elles possèdent également des propriétés macrophagiques.

Les capillaires convergent pour donner l'artériole efférente qui ressort au voisinage de l'artériole afférente. Cette artériole efférente est de diamètre inférieur, elle contribue ainsi à l'augmentation de la pression sanguine, nécessaire à la filtration glomérulaire.

A l'extérieur du glomérule, entre ces deux artérioles, on trouve les cellules du Lacis ainsi qu'un segment du TU, le TCD.

Ces différents éléments, au niveau du pôle vasculaire, forment ce que l'on appelle l'Appareil juxta-glomérulaire.

- Pôle urinaire :

Ce pôle correspond à une invagination du tube rénal qui forme une capsule autour du peloton vasculaire (la capsule de Bowman), et qui se déverse dans le début du TU (TCP)

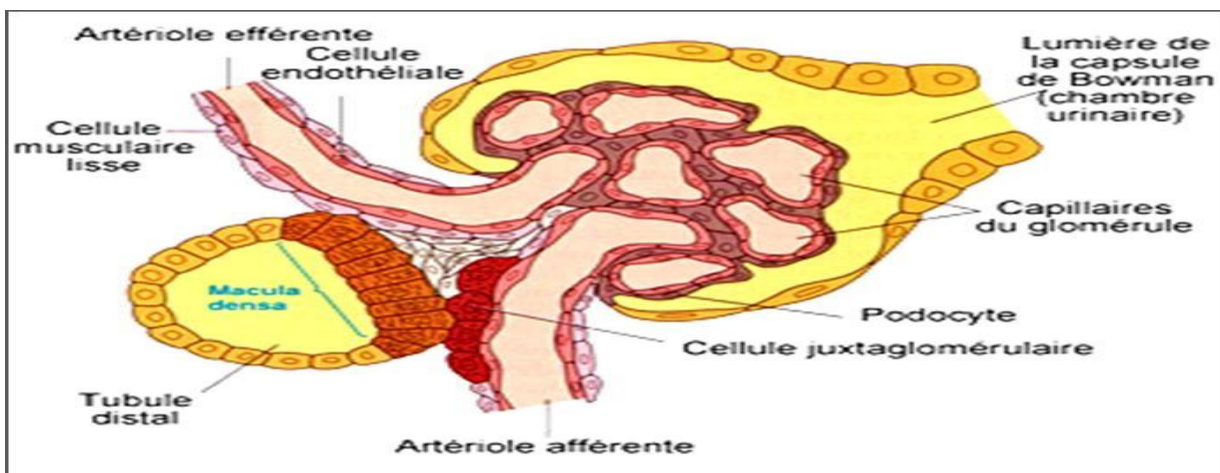


Figure 2 : Glomérule rénale de Malpighi

b. Capsule de Bowman :

Elle entoure le glomérule vasculaire, formant la chambre urinaire. La capsule comporte un feuillet viscéral accolé aux capillaires, un feuillet pariétal entourant l'ensemble, et entre les deux, la chambre urinaire qui se prolonge par le TCP, permettant l'évacuation de l'urine primitive.

1. Feuillet viscéral (podocytes) :

Composé de grosses cellules aplaties hautement spécialisées avec de nombreux prolongements cytoplasmiques très ramifiés, d'où leur nom:

Les podocytes. Les prolongements primaires correspondent aux pieds de 1er ordre qui se divisent eux-mêmes au contact des capillaires pour

former les prolongements secondaires ou pieds de 2ème ordre ou pédicelles. Les pédicelles sont disposés sur la membrane de façon à former des fentes de filtration qui sont obturées par une membrane très fine (appelée diaphragme ou membrane de filtration) qui laisse passer l'ultra-filtrat plasmatique vers la chambre urinaire.

2. Feuillet pariétal (capsule proprement dite) :

Ce feuillet englobe l'ensemble, il est constitué d'un épithélium pavimenteux (endothéliforme) en continuité avec l'épithélium du TCP.

c. La barrière de filtration :

Cette barrière correspond à ce qui se trouve entre le sang d'une part et le contenu de la chambre urinaire d'autre part, c'est-à-dire :

-L'endothélium capillaire : Il est mince et fenêtré, les pores sont abondants, la partie plus épaisse qui englobe le noyau se trouve au contact du mésangium.

-La membrane de filtration des podocytes :est composée de protéines, par exemple la podocytine et la néphrine. Les fentes de filtration ne suffisent pas à jouer le rôle de filtre, ce sont les membranes qui assument cette fonction, mais la disposition des pédicelles organisés de façon à créer les fentes est très importante. Cette disposition est due principalement à une protéine très électronégative (la podocalyxine) située à la surface des pédicelles et qui les fait se repousser pour maintenir les fentes.

- La lame basale : située entre les deux autres éléments. Elle est commune et épaisse, synthétisée par les cellules endothéliales et les podocytes. Elle est classiquement organisée en trois couches, elle constitue un maillage qui empêche les molécules de plus de 70Kd de passer. De plus, la présence de GAG chargés négativement, freine le passage des molécules chargées positivement.

□ Remarque : la lame basale est absente aux points de contact entre capillaires et mésangium, créant ainsi des zones d'échange privilégiées.

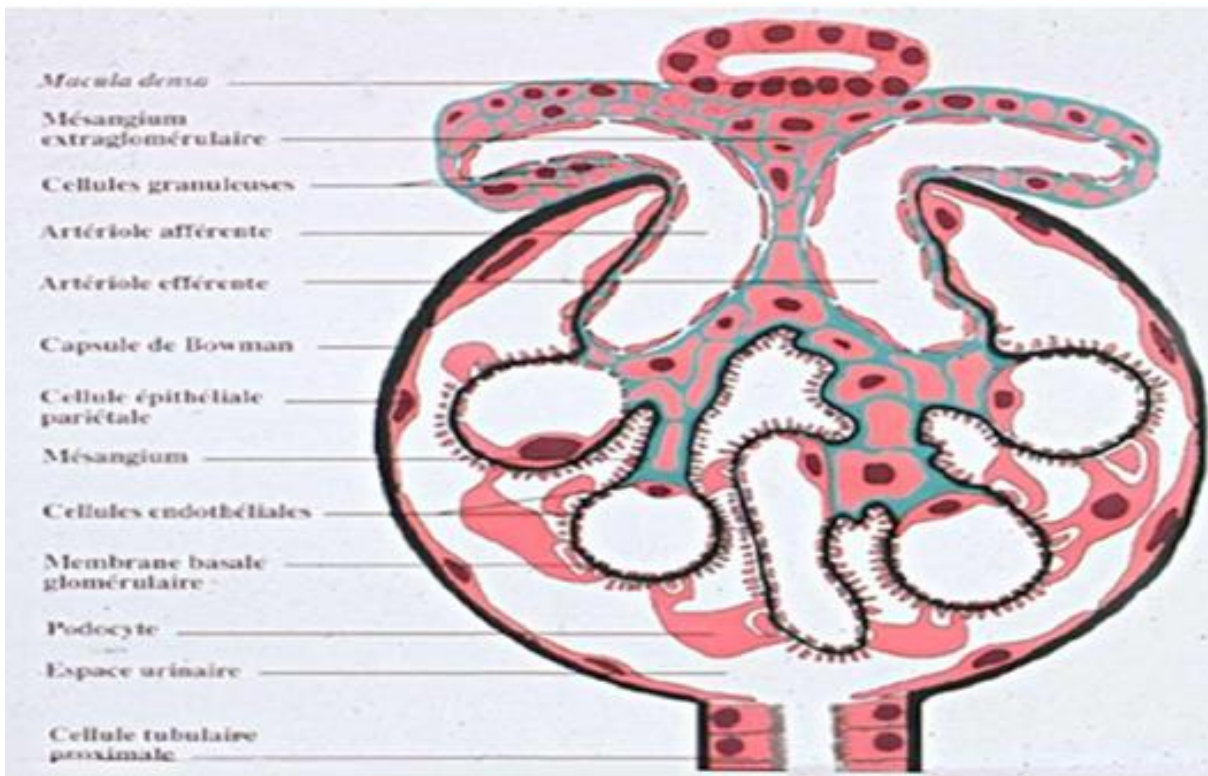


Figure 3 : Glomérule rénale ultrastructure

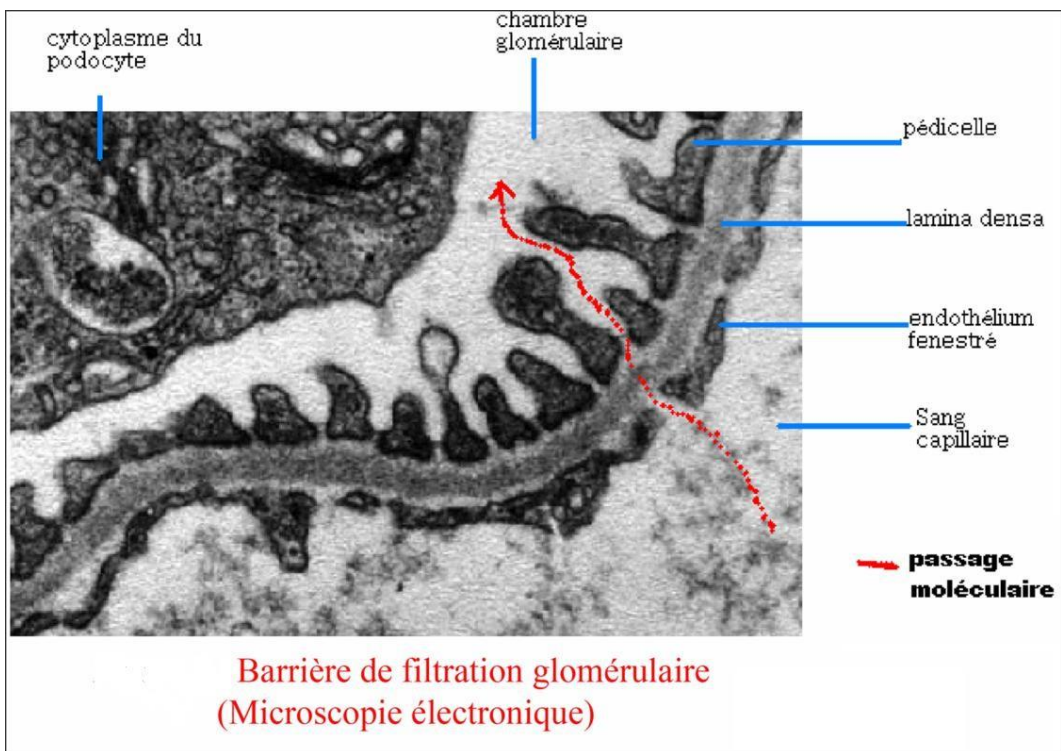


Figure 4 : Barrière de filtration glomérulaire.

d. système tubulaire:

Est un système fait d'une succession de tubules qui conduisent l'urine du glomérule au tube collecteur.

Le passage par les tubules rénaux permet notamment la réabsorption d'une grande partie de l'eau filtrée par le glomérule ainsi que la sécrétion et la réabsorption de certaines molécules. Le système tubulaire peut-être divisé en plusieurs parties.

Cette division n'est pas arbitraire mais prend en compte les différences de structure histologique et de fonction des segments.

Le tube contourné proximal :

C'est le plus long segment du néphron. Il est situé uniquement dans la corticale rénale.

Il est bordé par un épithélium prismatique simple, dont le pôle apical comporte une bordure en brosse (microvillosités).

La paroi du tubule possède des transporteurs qui récupèrent certaines molécules pour les renvoyer dans le milieu intérieur (sang). C'est le cas par exemple du glucose .

Il est filtré intégralement par le glomérule pour se retrouver dans l'urine primitive au niveau de la capsule de Bowman.

Dans des conditions normales, il est totalement réabsorbé par des transporteurs spécifiques et est totalement absent de l'urine finale. Il n'est plus réabsorbé si le taux est supérieur à 1,80 g/L, on parle de substance seuil. .

Il est mené aussi d'une sécrétion qui est parallèle à la réabsorption. Elle permet le passage de molécules du sang des capillaires péri-tubulaires vers le filtrat à travers les cellules du tubule.

Elle permet d'éliminer dans l'urine des substances indésirables ou en excès qui ont été insuffisamment filtrées au niveau du glomérule.

Les mécanismes sont toujours actifs (transport contre le gradient de concentration) et font appel à des transporteurs spécifiques.

Anse de Henle :

L'anse de Henle est le segment droit du néphron qui permet de former une urine hypertonique

il part du tube contourné proximal dans le cortex, descend dans la médullaire, fait une boucle et remonte vers le tube contourné distal présent dans le cortex. On distingue donc une partie descendante et une partie ascendante

*** Branche descendante :**

Grêle est totalement perméable à l'eau et imperméable aux ions donc elle augmente l'osmolarité.

*** Branche ascendante :**

Epaisse ; imperméable à l'eau et perméable au sodium et aux autres ions. Elle diminue l'osmolarité.

Le tube contourné distal :

il est entièrement situé dans la corticale rénale.

Dans sa partie initiale, la réabsorption de sodium se fait par co-transport sodium-chlore.

Dans la deuxième partie, elle est réglée par l'aldostérone, et se fait donc par des canaux à sodium, en échange de potassium.

Le tube distal est imperméable à l'eau .

il permet en outre une réabsorption régulée de Ca, sous l'effet de deux hormones qui sont : l'hormone parathyroïdienne (PTH) et le calcitriol (CT), sous l'influence notamment de la vitamine D. Sa partie contournée est en contact avec l'artériole afférente de son néphron au niveau d'une structure appelée l'appareil juxta glomérulaire.

C'est à ce niveau que se fait la sécrétion de rénine, hormone du contrôle de la tension artérielle par le rein.

Le tube collecteur :

Le tubule collecteur possède une partie corticale et une partie médullaire.

Sous l'effet d'hormones, il y aura modification de la perméabilité de la membrane plasmique.

L'aldostérone : qui permet une augmentation de la réabsorption de Na⁺, et par conséquent d'eau, ce qui entraîne une augmentation du volume sanguin (volémie) et donc une augmentation de la tension artérielle.

ANP : sécrétée au niveau de l'oreillette cardiaque qui inhibe la réabsorption de Na⁺, donc favorise l'élimination d'eau. Ceci entraîne une diminution de la volémie et donc de la tension artérielle.

Vasopressine ou hormone antidiurétique (ADH) : qui va augmenter le transport de l'eau, en induisant la synthèse de canaux ' Aquaporines'

La concentration de l'urine dépend de l'hormone ADH et de sa conséquence sur l'absorption d'eau : en l'absence d'ADH, les tubules collecteurs sont imperméables à l'eau et l'urine résultante est diluée ; en présence d'ADH ils sont perméables et l'urine résultante est concentrée

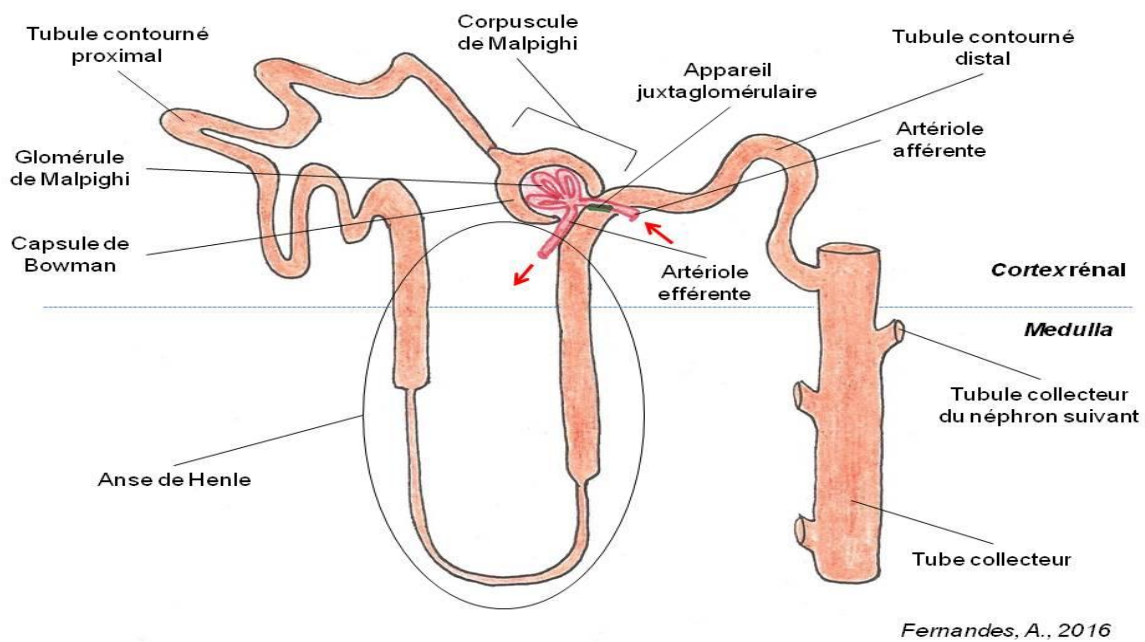


Figure 5 : système tubulaire .

B/ Rappel de physiologie :

La barrière de filtration glomérulaire (BFG) ne laisse habituellement pas passer les protéines qui sont retenues grâce à leurs taille et charge. Le tubule rénal proximal participe à la réabsorption des protéines de petite taille et à la fraction d'albumine qui passe cette barrière. Des anomalies de la BFG et du tubule peuvent engendrer l'apparition d'une albuminurie et d'une protéinurie.

1) Barrière de filtration glomérulaire :

La BFG sépare le sang qui se trouve dans les capillaires glomérulaires de l'urine filtrée dans l'espace de Bowman. Elle a deux fonctions : d'une part, elle est perméable à l'eau et aux solutés de faible poids moléculaire (PM) et d'autre part,

elle restreint le passage des molécules de haut PM (au-delà de 60 kDa) et des éléments figurés du sang. Pour ce faire, elle se compose de trois couches aux caractéristiques spécifiques qui permettent de restreindre le passage aux particules en fonction de leur taille, configuration ou charge : l'endothélium, la membrane basale et les podocytes.

a. Endothélium capillaire glomérulaire :

Il est largement fenestré et ne laisse pas passer les éléments cellulaires. Toutefois, vu la taille des pores (70-100 nm), l'albumine et certaines protéines devraient théoriquement être filtrées.

La présence de glycocalyx, chargé négativement à la surface des cellules endothéliales, restreint ce passage puisque l'albumine est aussi chargée négativement. Ceci est démontré dans de nombreuses maladies glomérulaires où l'absence de glycocalyx est concomitante à une fuite protéique.

Par ailleurs, dans des modèles de déficience en VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) avec atteinte de l'endothélium, une protéinurie importante est observée. Les cellules endothéliales et leur revêtement participent donc activement à la BFG.

b. Membrane basale glomérulaire (MBG) :

Elle est un assemblage de glycoprotéines anioniques sur lesquelles sont arrimés les cellules endothéliales et les podocytes. Elle est

composée d'un réseau de protéines qui sont essentiellement le collagène de type IV, la laminine, les protéoglycanes et le nidogène.

Les protéoglycanes confèrent une partie de la charge négative. La

laminine est également primordiale puisque son absence amène à une protéinurie massive. Le collagène de type IV, muté dans le syndrome d'Alport, participe à la BFG mais son déficit ne s'accompagne pas forcément d'une protéinurie majeure.

c. Cellules épithéliales (podocytes) :

Elles recouvrent le versant externe de la MBG. Cette couche assure l'essentiel de la restriction au passage de taille, empêchant le passage des protéines de PM supérieur à 60 kDa. Les pédicelles (ramifications des podocytes), qui s'entrelacent et recouvrent entièrement la MBG, sont également recouverts de glycoprotéines polyanioniques et assurent ainsi une restriction au passage de charge. Les pédicelles sont connectés entre eux par des diaphragmes de fente, une jonction cellulaire spécialisée.

Les podocytes sont arrimés à la MBG (notamment la laminine) par des intégrines et des récepteurs cellulaires.

L'absence de ces molécules entraîne le détachement des podocytes et l'apparition d'une protéinurie.

Récemment uPAR, un récepteur à l'urokinase, a été impliqué dans la genèse de certaines protéinuries en interagissant avec les intégrines. Sur leur surface apicale, les podocytes expriment également la podocalyxine, une protéine transmembranaire glycosylée et sialylée qui participe au maintien de la forme des pédicelles.

Le diaphragme de fente est l'élément central de la BFG. Cette structure est spécifique au glomérule et assure la fonction de filtration avec des pores de taille inférieure à celle de l'albumine et restreint donc la filtration des protéines.

Le diaphragme de fente est la structure reliant les pédicelles entre eux et est composé de protéines retrouvées dans de nombreuses jonctions cellulaires (cadhérines et cathénines) et de protéines spécifiques exprimées uniquement dans le rein. Parmi celles-ci, on retiendra la néphrine, la podocine, le canal TRPC6 et des cadhérines spécifiques (P-cadhérine, FAT). L'absence de chacune de ces protéines est associée à l'apparition de protéinurie, ce qui confirme leurs rôles prépondérants dans la BFG.

Finalement, les pédicelles contiennent un cytosquelette formé d'actine et de synaptopodine qui maintient la structure du pédicelle et interagit avec les protéines du diaphragme de fente. Ces protéines sont indispensables au maintien de la structure du pédicelle et leurs lésions s'associent également à une protéinurie.

Les protéines traversent ainsi la BFG de manière inversement proportionnelle à leurs tailles et à leurs charges négatives : les protéines avec un PM de moins de 20 kDa passent facilement la BFG.

A l'inverse, les plus grosses protéines avec un PM supérieur à 65 kDa et chargées négativement ne passent pas la barrière.

L'essentiel de l'albumine est également retenu par cette barrière, mais on pense actuellement qu'une partie est néanmoins filtrée, bien que la quantité exacte reste probablement faible. Les plus petites protéines ainsi que la fraction d'albumine filtrée sont réabsorbées au niveau du tubule proximal.

2) Réabsorption dans le tubule proximal :

Alors que de nombreux gènes codant pour les protéines de la BFG sont altérés dans les syndromes néphrotiques familiaux, des variants de la cubuline, le récepteur principal de l'albumine dans le tubule proximal, sont associés dans la population générale à la présence de microalbuminurie.

Ceci démontre bien que le tubule proximal a un rôle important dans la réabsorption de l'albumine et qu'une certaine quantité d'albumine passe le glomérule. Une altération de la réabsorption tubulaire de l'albumine est donc un facteur important pour l'apparition d'une microalbuminurie, même si on ne sait pas comment les anomalies de la cubuline s'associent aux pronostics cardiovasculaires et rénaux.

Le processus de réabsorption dans le tubule proximal se fait par endocytose des protéines par les cellules proximales à l'aide d'un complexe endocyttaire fait de trois protéines:

1) la cubuline est une protéine membranaire périphérique (460 kDa). C'est le récepteur principal auquel se lie l'albumine ;

2) la mégaline, qui est une grande protéine transmembranaire (600 kDa), qui appartient à la famille du récepteur LDL. Elle aurait plus une fonction d'internalisation du complexe albumine-cubuline que de récepteur en soi, bien qu'elle lie une petite quantité d'albumine et ;

3) l'amionless (AMN) est une protéine transmembranaire de 50-KD qui interagit avec la cubuline. L'absence soit de la mégaline, soit de la cubuline, entraîne une albuminurie, mais de façon non additive puisqu'elles ont des rôles différents mais complémentaires dans ce processus. On connaît moins bien le rôle de l'amionless.

4-Les étiologies du syndrome néphrotique:

Le syndrome néphrotique peut être primitif ou secondaire

1. Syndrome néphrotique primitif ou idiopathique : il peut être congénital ou acquis.

-Congénital ou SN infantile touchant l'enfant de moins de un an, surtout de type finlandais.

-Acquis : de loin le plus fréquent ; touche l'enfant entre 1 et 10 ans ; c'est la classique « néphrose lipoïdique » ou syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.

2.Syndrome néphrotique secondaire

Selon l'âge on distingue :

*Chez le nourrisson de moins de un an, il peut être secondaire à :

- Une infection : syphilis, toxoplasmose, CMV
- Une intoxication aux métaux lourds
- Une thrombose des veines rénales

* Chez le nourrisson de plus de un an peut être secondaire à:

- Des maladies infectieuses
- Des néoplasies
- Maladies de système
- Maladies métaboliques et endocriniennes
- Maladies allergiques
- Maladies héréditaires : syndrome d'Alport, drépanocytose, sphérocytose
- Maladies diverses : sténose de l'artère rénale, thrombose de l'artère pulmonaire, péricardite constructive

5- Pathogénie – Physiopathologie du syndrome néphrotique idiopathique:

1-Pathogénie :

Le syndrome néphrotique idiopathique est secondaire à l'augmentation de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire aux protéines plasmatiques qui s'explique par plusieurs facteurs.

-Le facteur essentiel est la perte des charges anioniques de la membrane basale glomérulaire par perturbation de l'organisation des protéoglycans à héparane sulfate par des anticorps spécifiques.

nous avons actuellement deux hypothèses pour expliquer la disparition des charges. Il pourrait s'agir de :

a/ Une réaction de type allergie réaginique : en effet, les éléments en faveur de cette hypothèse sont :

- les antécédents personnels et / ou familiaux d'allergie
- les rechutes saisonnières
- l'augmentation des IgE sériques
- l'amélioration voir la disparition du syndrome néphrotique après éviction de l'allergène.

b/ Un trouble de l'immunité cellulaire : ce trouble est suspecté en raison des constatations suivantes :

- la rémission d'un syndrome néphrotique après une rougeole
- la susceptibilité aux infections à pneumocoque et autres bactéries
- la rémission induite par les stéroïdes et cyclophosphamide
- l'association SN et maladie de Hodgkin

-On retrouve aussi un effacement des pédicelles avec désorganisation du cytosquelette, constamment observé en microscopie électronique dans les syndromes néphrotiques qui suggère le rôle crucial du podocyte dans le développement du syndrome néphrotique, soit comme la cible d'un facteur circulant de perméabilité glomérulaire, soit comme siège d'altérations de composants structuraux du podocyte .

-De nombreux progrès ont été accomplis dans la compréhension de l'architecture moléculaire du podocyte grâce à l'identification de plusieurs gènes dont les mutations sont associées à la survenue d'un syndrome néphrotique cortico-résistant.

Tableau I: Syndromes d'origine génétique (1)

Nom du gène	Syndrome associé	Chromosomique localisation	Type de transmission	Caractéristiques cliniques	Relation structure/fonction
Néprine (NPHS1)	Syndrome néphrotique congénital de type finlandais	19q13	Autosomique récessif	Protéinurie massive débutant avant la naissance (hydramnios)	Protéine d'adhésion transmembranaire localisée dans le diaphragme de fente
Podocine (NPHS2)	Syndrome néphrotique corticorésistant	1q25-q31	Autosomique récessif	Protéinurie survenant entre 3 mois et 5 ans, parfois chez l'adulte avec progression vers l'insuffisance rénale	Protéine structurale impliquée dans la voie de signalisation de la néprine
Alpha-actinine4 (FSGS1)	Hyalinose segmentaire et focale héréditaire	19q13	Autosomique dominant	Âge d'apparition et sévérité variable Progression vers l'insuffisance rénale	Protéine du cytosquelette
Canal calcique <i>Trpc6</i> (<i>transient receptor potential cation channel-FSGS2</i>)	Hyalinose segmentaire et focale héréditaire	11q21-22	Autosomique dominant	Protéinurie sévère apparaissant à l'âge adulte avec progression vers l'insuffisance rénale dans 60 % des cas	Canal calcique qui interagit avec la plateforme de signalisation diaphragme de fente
Protéine associée à CD2 (FSGS3)	Hyalinose segmentaire et focale	6p12	Autosomique récessif	Hyalinose segmentaire et focale	Protéine interagissant avec le domaine cytoplasmique de la néprine
Phospholipase C epsilon 1 (PLce1-NPHS3)	Hyalinose segmentaire et focale	10q23-q24	Autosomique récessif	Hyalinose segmentaire et focale d'apparition précoce avec rapide progression vers l'insuffisance rénale	Phospholipase catalysant l'hydrolyse des polyphosphoinositides Rôle important dans la signalisation proximale

Les travaux qui ont découlés de l'étude de ces gènes ont permis de concevoir une approche fonctionnelle du podocyte qui met en évidence le rôle central du cytosquelette podocytaire qui interagit d'une part, avec le diaphragme de fente et, d'autre part, avec le domaine basal qui permet l'ancrage de la cellule à la membrane basale glomérulaire.

Tout processus qui interfère avec cette interconnexion dynamique est susceptible d'altérer le fonctionnement de la barrière de filtration et d'induire une protéinurie .

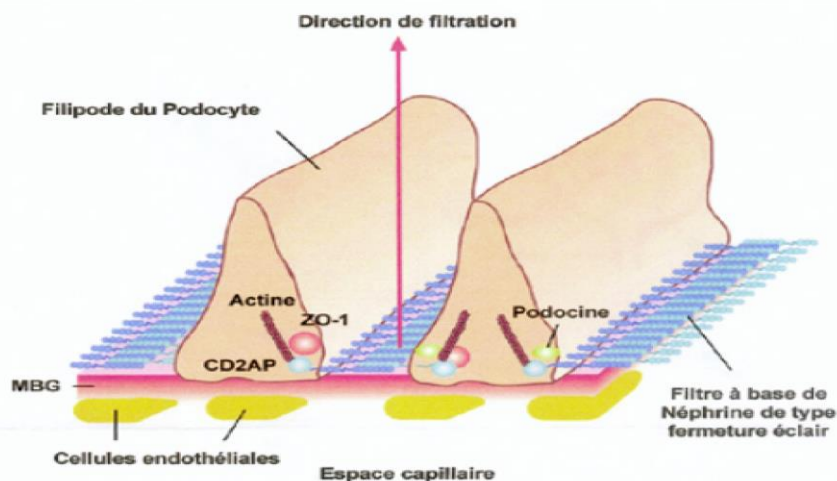
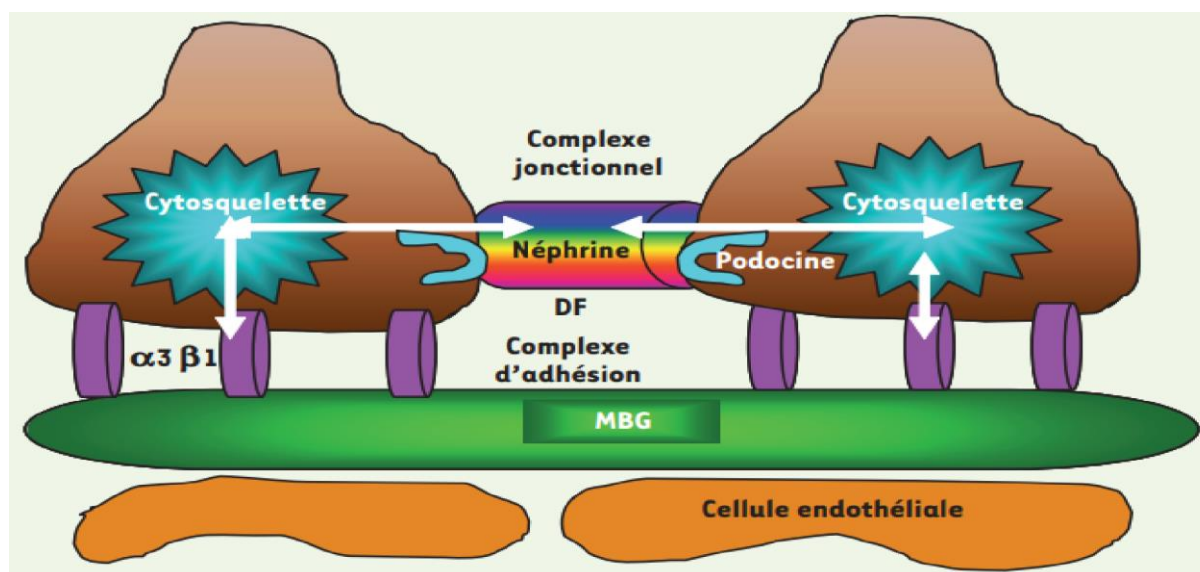


Figure 4: Modèle de la structure moléculaire de la barrière de filtration glomérulaire selon le Professeur Karl Tryggvason

L'atteinte podocytaire dans le Syndrome néphrotique idiopathique résulte d'une altération des signaux cellulaires comment? Les données actuelles indiquent clairement que le diaphragme de fente n'est pas une structure statique mais une plateforme dynamique qui communique en continu avec le cytosquelette, via un recrutement séquentiel des protéines présentes dans les couches lipidiques de la membrane plasmique. Cette signalisation bidirectionnelle est cruciale pour le maintien de l'intégrité fonctionnelle et la survie du podocyte. Le déficit quantitatif ou qualitatif d'une protéine clé du diaphragme de fente comme la **Néphrine** interrompt la transduction des signaux vers l'intérieur du podocyte et entraîne une désorganisation du cytosquelette, une rétraction des pédicelles et un affaissement des podocytes.



Outre ces formes génétiques, il s'agit d'une maladie du système immunitaire dont le rein est la cible unique et dont l'originalité est l'absence de réaction inflammatoire.

Quelques arguments cliniques et expérimentaux permettent de supposer la présence d'un facteur de perméabilité circulant :

--- La transplantation de reins de donneurs atteints de SNI, chez les receveurs indemnes de cette maladie entraîne la disparition du syndrome néphrotique en moins d'une semaine.

--- La récurrence du syndrome néphrotique après transplantation rénale.

--- Les échanges plasmatiques réalisés de façon exceptionnelle chez les patients en poussée résistants au traitement peuvent conduire à des rémissions ponctuelles, suggérant que le facteur pathologique est présent dans le sang périphérique.

--- Les surnageants de lymphocytes T périphériques isolés chez des patients atteints de SNI et activés *in vitro* ainsi que le plasma prélevé au cours des rechutes ou lors des récurrences après transplantation rénale sont capables d'induire une protéinurie chez le rat.

--- La transmission materno-foetale transitoire du syndrome néphrotique.

Les études physiopathologiques des formes cortico-sensibles ont été quasi exclusivement centrées sur les perturbations immunologiques. Les principales hypothèses pathogéniques actuelles sont:

--- La perturbation des fonctions lymphocytaires avec une inhibition de l'hypersensibilité retardée, une hypo réactivité cellulaire aux mitogènes et une polarisation T helper contrariée en lien avec des anomalies de distribution des cytokines et des voies de signalisation.

--- Les anomalies du phénotype

- o Déséquilibre de la répartition T CD4+/TCD8+ au profit des lymphocytes T

CD8+

- o Augmentation des LT CD4+ exprimant le marqueur CD25

- o Augmentation des LT CD4+ et CD8+ mémoires exprimant le marqueur CD45RO

--- La perturbation des fonctions lymphocytaires B

- o Expansion de la population lymphocytaire B au cours des poussées

- o Diminution des taux d'immunoglobulines qui ne peut être expliquée par la seule fuite urinaire car elle n'affecte que certaines fractions d'IgG, ce qui suggère des anomalies de la coopération T/B au cours du SNI.

Ces observations peuvent contribuer à la compréhension de l'effet bénéfique potentiel du traitement par des anticorps anti-CD20 pour certaines formes de SNI.

2- Physiopathologie :

1/ Œdèmes :

La protéinurie est responsable d'une hypo-albuminémie d'où baisse de la pression oncotique et passage de l'eau vers le milieu interstitiel avec parallèlement baisse du volume plasmatique et intervention du système rénine hydro sodée . Ces différents mécanismes aboutissent à la formation des œdèmes.

2/ Hyperlipémie : est la conséquence:

- d'une augmentation de la synthèse de cholestérol, de triglycerides et de lipoprotéines,
- une diminution du catabolisme des lipoprotéines secondaires à une diminution de l'activité de la lipoprotéine-lipase qui normalement transforme les very low density prote in (VLDL) en low density lipoprotein (LDL)
- une diminution des récepteurs des LDL
- Une augmentation de la fuite urinaire des HDL :

Le cholestérol total et le LDL cholestérol sont augmentés tandis que le HDL cholestérol est normal ou diminué, ce qui entraîne une augmentation du rapport LDL cholestérol HDL cholestérol.

*Lorsque l'hypoalbuminémie est profonde, les triglycérides et les VLDL sont augmentés. Les apoprotéines (apoB, apoCII et apoCIII) sont également augmentées. La lipoprotéine Lp(a) est augmentée au cours du syndrome néphrotique, ce qui augmente encore le risque de complications cardiovasculaires et de thrombose.

3/ Accidents thromboemboliques : ils s'expliquent par :

- l'augmentation des facteurs V, VII, VIII, X et fibrinogène
- l'augmentation modérée des plaquettes
- l'augmentation de l'agrégabilité plaquettaire
- la baisse de l'antithrombine III

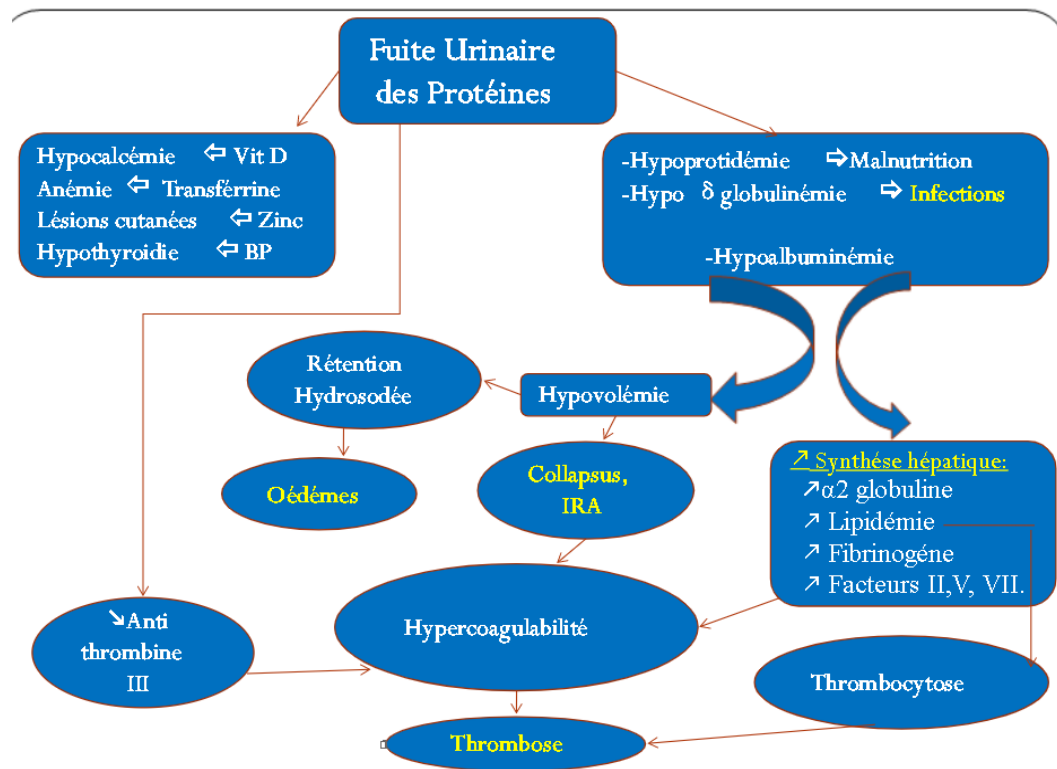
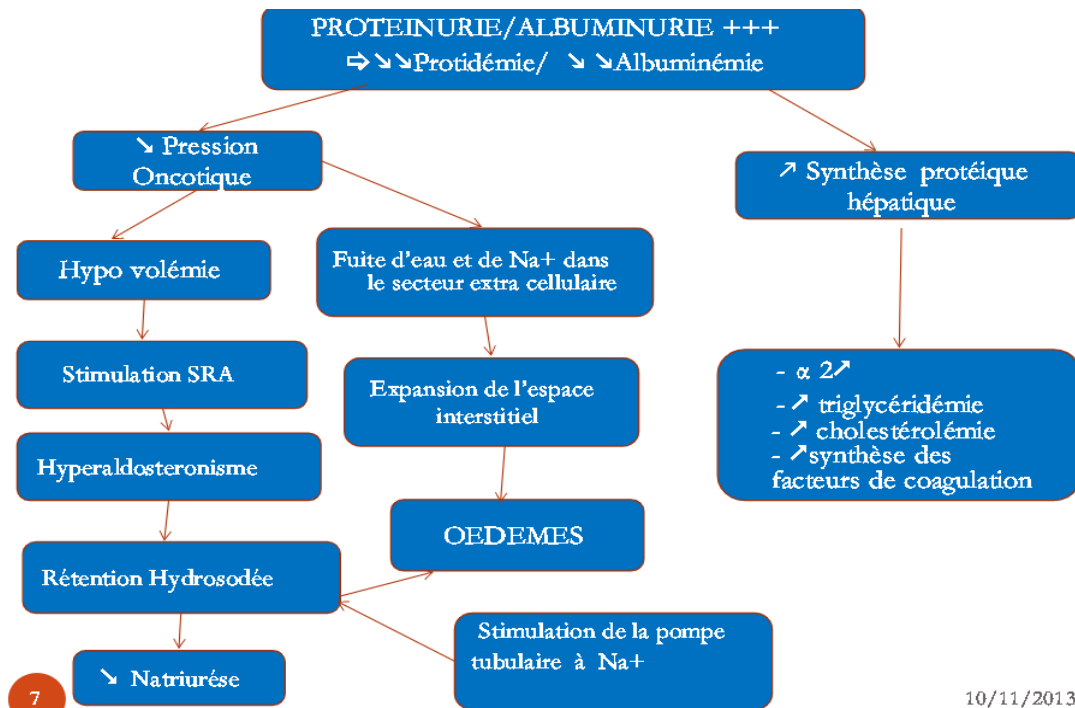
4/ Infections : dues à :

- diminution globale des immunoglobulines
- baisse franche des IgG ; les IgA, IgE, et IgM sont normales ou augmentées
- le complément sérique (C3) est normal.

5/ Baisse des protéines de transport :

- baisse de la transferrine responsable d'une anémie férriprive qui ne répond pas au traitement martial.
- baisse de la transcortine responsable d'une augmentation du cortisol libre avec augmentation de la susceptibilité au syndrome de Cushing exogène

- baisse de vitamine D binding protein responsable d'une hypovitaminose D et hypocalcémie avec hyper-para-thyroïdisme
- baisse de la TBG responsable d'une baisse de la T4 d'où goitre et hypothyroïdie



6-Les signes cliniques et biologiques :

Le début :

Le plus souvent le début de la maladie apparaît sans cause évidente. Parfois il survient à l'occasion d'un épisode infectieux rhinopharyngé. Il se révèle en général par des œdèmes ; d'installation brusque ou plus rarement progressive. Ces œdèmes peuvent être isolés ou accompagnés de fièvre ; de céphalées de vomissements et ou de diarrhées.

Dans certain cas il peut être de découverte systématique par la mise en évidence d'une protéinurie celle-ci peu précéder les œdèmes de plusieurs semaines ou mois. Plus rarement en fin ; il est dépisté au décours d'un épisode qualifié de glomérulo- néphrite aigue ou après régression d'une anurie aigue.

A la phase d'état :

1- Les signes cliniques :

a. Les œdèmes :

Deviennent cliniquement détectables lorsque la rétention hydro sodée dépasse 3 à 5 % du poids du corps. Cet œdème se localise au niveau des jambes et des chevilles en position debout, et au niveau des lombes en position couchée.

- Il s'agit d'œdèmes blancs, mous, indolores, gardant les marques de pression.

- Une anasarque peut se développer avec une ascite, l'épanchement pleural et l'épanchement péricardique sont nettement rare ; le liquide d'épanchement est un transsudat.
- L'œdème périorbitaire peut limiter l'ouverture des yeux lorsqu'il est important. S'il est plus modéré, il ne doit pas être rapporté à tort à un problème allergique.
- L'œdème du scrotum « hydrocèle » chez le garçon ou des grandes lèvres chez la fille est parfois important.
- Des douleurs abdominales peuvent survenir lors de la constitution rapide d'une ascite. Ces douleurs abdominales peuvent également être secondaires à une complication tels une péritonite, un accident de thrombose ou une pancréatite.

b. Un choc hypovolémique :

peut s'observer lors d'une chute brusque de l'albuminémie et s'accompagner de douleurs abdominales, d'extrémités froides et d'hypotension.

Remarque :

Il n'est pas rare que le syndrome néphrotique soit découvert lors d'un examen d'urines systématique mettant en évidence une protéinurie. Enfin, le syndrome néphrotique peut être révélé par une complication, en particulier infectieuse ou thrombo- embolique.

c. La tension artérielle :

Est classiquement normale. Mais elle peut être parfois élevée surtout en début d'évolution et cela en dehors de toute insuffisance rénale.

d. L'état général :

Elle est initialement conservé encore que l'on puisse observer une asthénie une anorexie ou une fébricule.

Secondairement il peut s'altérer, on observe alors un syndrome de malnutrition protidique associant une tristesse ; une instabilité ; une peau sèche avec kératose ; une fonte musculaire etc.



oedème palpébrale



hydrocèle



ascite



oedème diffus.

2-Signes biologiques :

a. La protéinurie :

- La protéinurie est souvent détectée à l'aide de bandelettes urinaires.
- Les urines sont recueillies dans un récipient propre et sec.
- La lecture se fait au bout de 1 minute par comparaison à une échelle colorimétrique, ou à l'aide d'un appareil de lecture automatique.
- Les résultats par la méthode visuelle apparaîtront sous forme de croix

« 0 », traces : 10-20 mg/dl

« + »: 30 mg/dl

« ++ » : 100 mg/dl

« +++ » :300 mg/dl

« ++++ » : 1 g/dl

La lecture automatisée donne une évaluation semi-quantitative de 0 à plus de 3 g/L.

La bandelette est plus sensible à l'albumine qu'aux autres protéines. Le dosage quantitatif montre des débits de protéinurie habituellement supérieurs à 50 mg/kg/j ou 40 mg/h/m², mais les valeurs peuvent être très élevées au début car la concentration urinaire des protéines dépend de la concentration plasmatique de l'albumine.

Chez le petit enfant, il est souvent difficile d'obtenir un recueil des urines de 24 heures et le rapport protéine/créatinine urinaire sur un échantillon d'urine est alors utile. Le niveau de ce rapport dans le syndrome néphrotique est situé entre 200 et 400 mg/mmol.

La quantité de protéines éliminées dans les urines ne représente pas la totalité de l'albumine filtrée en raison d'un catabolisme et d'une électrophorèse sur gel de polyacrylamide ou par détermination de l'index de sélectivité. L'index de sélectivité est le rapport des clairances de l'immunoglobuline G (IgG) (poids moléculaire [PM] : 150 000 Da) et de l'albumine (PM : 70 000 Da) ou de la transferrine (PM : 80 000 Da). Un index de sélectivité faible est habituel en cas de syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales, alors que des valeurs supérieures à 0,15 traduisent souvent des lésions glomérulaires plus importantes. Cependant, ce test a un intérêt pratique limité.

b. La rétention sodée :

Le syndrome néphrotique s'accompagne d'une rétention sodée avec une natriurèse très basse, inférieure à 5 mmol/j.

La rétention sodée s'explique classiquement par la diminution de la pression oncotique, qui entraîne une hypovolémie et une fuite de sodium et d'eau dans le secteur extravasculaire avec expansion de l'espace interstitiel.

L'hypovolémie est responsable d'une stimulation du système rénine-angiotensine avec un hyperaldostéronisme responsable de la réabsorption de sodium dans le tube distal.

Ceci ne représente sûrement pas la seule explication de la rétention sodée, dans la mesure où la volémie peut être normale de même que le taux d'aldostérone plasmatique.

Il existe des phénomènes supplémentaires, en particulier une diminution du facteur atrial natriurétique, et des phénomènes intra rénaux ne dépendant pas de facteurs circulants.

Expérimentalement, lorsque l'on induit un syndrome néphrotique chez le rat par injection de puromycine dans une seule artère rénale, la natriurèse du rein pathologique est effondrée tandis que la natriurèse du rein controlatéral sain est conservée, bien que le niveau de l'albumine plasmatique soit diminué. La pathogénie exacte de la rétention sodée n'est donc pas actuellement totalement élucidée. L'hypovolémie stimule également la sécrétion d'hormone antidiurétique, qui stimule la réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur.

Le syndrome œdémateux est lié à la conjonction de la baisse de la pression oncotique et de la rétention hydro sodée, l'eau et le sodium diffusant dans le secteur interstitiel. Lorsque la rétention sodée est peu marquée, par exemple chez les sujets ayant une restriction sodée ou recevant des diurétiques, les œdèmes peuvent manquer.

c. L'hypo albuminémie :

Les perturbations plasmatiques sont secondaires à la fuite urinaire d'albumine.

- L'albuminurie entraîne une hypo-albuminémie lorsque la synthèse hépatique n'est plus suffisante pour compenser la fuite urinaire.

Il semble que ce soit la baisse de la pression oncotique secondaire à l'hypo albuminémie qui soit le facteur régulateur de la synthèse hépatique d'albumine et des autres protéines synthétisées par les hépatocytes.

La protidémie est nettement diminuée et les lipides plasmatiques habituellement augmentés.

La protidémie est souvent inférieure à 50 g/L et l'albuminémie chute en dessous de 30 g/L.

Au cours des syndromes néphrotiques sévères, l'albuminémie peut chuter au-dessous de 10 g/L.

L'électrophorèse des protides montre non seulement une hypo albuminémie, mais également une augmentation des alpha-2-globulines et, à un moindre degré, des bêta globulines, tandis que le taux des gammaglobulines est variable en fonction de la cause du syndrome néphrotique.

Par exemple, au cours du syndrome néphrotique idiopathique, le taux des IgG est très diminué, celui des IgA discrètement diminué et celui des IgM augmenté. En revanche, le taux des Ig est augmenté au cours du lupus érythémateux disséminé.

En ce qui concerne les autres protéines, les taux de fibrinogène et de bêta lipoprotéines sont augmentés, alors que celui d'antithrombine III est diminué.

d. L'hypercholestérolémie

L'hyperlipémie est la conséquence :

- 1) d'une augmentation de la synthèse de cholestérol, de triglycérides et de lipoprotéines,
 - 2) d'une diminution du catabolisme des lipoprotéines secondaires à une diminution de l'activité de la lipoprotéine-lipase qui, normalement, transforme les verylowdensityprotein (VLDL) en lowdensitylipoprotein (LDL),
 - 3) d'une diminution des récepteurs des LDL et ;
 - 4) d'une augmentation de la fuite urinaire des highdensitylipoprotein (HDL).
- Le cholestérol total et le LDL cholestérol sont augmentés tandis que le HDL cholestérol est normal ou diminué, ce qui entraîne une augmentation du rapport LDL cholestérol/HDL cholestérol.
 - Lorsque l'hypoalbuminémie est profonde, les triglycérides et les VLDL sont augmentés. Les apoprotéines (apoB, apoCII et apoCIII) sont également augmentées. La lipoprotéine Lp(a) est augmentée au cours du syndrome néphrotique, ce qui augmente encore le risque de complications cardiovasculaires et de thrombose.

e. La natrémie

La natrémie est souvent normale.

- Elle peut être diminuée en raison d'une hémodilution secondaire à une rétention hydrique anormale secondaire à l'hypovolémie et la sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
- L'hyponatrémie modérée est souvent un artefact en rapport avec l'hyperlipidémie.

f. La kaliémie

La kaliémie peut être augmentée en cas d'insuffisance rénale avec oligurie.

g. La calcémie :

Elle est toujours basse en raison de l'hypo protidémie.

La calcémie ionisée peut être également basse en cas du syndrome néphrotique prolongé en raison d'une fuite urinaire de 25-OH vitamine D.

Le taux de créatinine plasmatique est habituellement normal, mais peut être discrètement augmenté en raison d'une diminution de la filtration glomérulaire.

h. FNS :

Le taux d'hémoglobine et l'hématocrite sont augmentés en cas d'hypovolémie. Une anémie microcytaire est parfois observée dans les syndromes néphrotiques prolongés, probablement en raison de la fuite urinaire de sidérophiline.

Le taux de plaquettes est souvent augmenté et peut atteindre $5 \text{ à } 6 \times 10^5$ /mm³.

Principaux signes biologiques du syndrome néphrotique :

- Protéinurie > 50 mg/kg/j
- Natriurèse basse < 5 mmol/j
- Hypoprotidémie < 50 g/l
- Hypoalbuminémie < 30 g/l
- Hypercholestérolémie
- Hypertriglycéridémie
- Natrémie normale ou diminuée
- Kaliémie normale ou augmentée
- Créatininémie normale ou augmentée
- Fibrinogène augmenté
- Antithrombine III diminuée
- Hémoglobine et hématocrite augmentées

7-Diagnostic :

1-Diagnostic positif :

Il est envisagé devant des œdèmes et affirmé par

- une protéinurie massive $> 50 \text{ mg/Kg/j}$
- une hypoprotidémie $< 60 \text{ g/L}$ avec hypoalbuminémie $< 25 \text{ g/L}$
- une hyperlipidémie avec hypercholestérolémie.

Sa nature idiopathique n'est envisagée qu'après élimination des étiologies possibles.

2- Diagnostic différentiel :

Les critères qui définissent le SN permettent d'éliminer :

- Les œdèmes d'autres causes (allergiques, cardiaques, hépatiques ou nutritionnels).
- Les protéinuries sans SN (GNA, infection urinaire ...)

3- Démarche diagnostique :

1-Examen clinique :

*Anamnèse :

+ Antécédents personnels et familiaux augmentant le risque de syndrome néphrotique secondaire, infantile ou génétique :PNDS -
Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant

- + Notion de consanguinité, antécédents familiaux de syndrome néphrotique
 - + Antécédents d'autres néphropathies, de terrain dysimmunitaire.
 - + Antécédents personnels ou familiaux devant être pris en compte dans la prise en charge
 - + Terrain atopique
 - + Infection : virale, bactérienne et parasitaire ; séjour en pays d'endémie d'anguillulose
 - + Calendrier vaccinal et en particulier antipneumococcique, antécédents de varicelle maladie ou vaccination,
 - + Antécédents thromboemboliques

*Examen physique :

Il doit s'attacher à :

+ L'évaluation de l'inflation hydrosodée et de la volémie : poids, mesure de la pression artérielle, recherche d'une tachycardie et d'une hypovolémie (soif, asthénie, douleurs abdominales, évaluation des œdèmes et des épanchements séreux (plèvre, péritoine, péricarde)

+ La recherche de foyers infectieux (ORL, dentaire, broncho pulmonaire, digestif, urinaire)

+ La recherche de complications :

-Infectieuses : température, sepsis sévère, péritonite...

-Thrombo emboliques : dyspnée, douleur thoracique ou abdominale, signes évocateurs d'une thrombophlébite cérébrale (céphalées, vomissements ou troubles de la conscience)

+ La recherche de formes secondaires :

-La recherche de signes cliniques extra rénaux tels une éruption cutanée, un purpura ou des signes articulaires

- La recherche de signes d'hémopathie dans le cadre d'une atteinte paranéoplasique (exceptionnelle).

2-Examens complémentaires

Examens systématiques lors de la découverte du syndrome néphrotique :

***A visée diagnostique :**

- Urinaire : Bandelettes urinaires (recherche de protéinurie et d'hématurie) ; rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon d'urines ou protéinurie des 24 h, compte d'hématies par ml en cas d'hématurie sur la bandelette urinaire.

-Sanguin : Protidémie et albuminémie (l'électrophorèse des protides étant de moins en moins prescrite dans cette indication).

*A visée de dépistage des complications :

- Bilan hydro électrolytique : Ionogramme sanguin, créatininémie, urée sanguine.
- En cas de difficulté à évaluer cliniquement la volémie, une radio de thorax peut parfois être utile.

*A visée étiologique :

- Le dosage du complément (C3, C4, CH50 dont la normalité permet d'éliminer d'autres syndromes néphrotiques présentant un tableau initial voisin).

L'exploration des anomalies lipidiques ou d'une hypothyroïdie n'est pas systématique lors d'une première poussée, mais est indiquée en cas de syndrome néphrotique prolongé.

*Autres examens, selon contexte :

/Complément du bilan en cas de risque infectieux :

-Recherche de syndrome inflammatoire : NFS, CRP ou PCT

-ECBU en cas de positivité pour les leucocytes et /ou les nitrites à la bandelette

/Complément du bilan de coagulation : TCA, TQ, antithrombine III, fibrinogène et D-dimères. Ils sont à discuter en cas de syndrome

œdémateux important ou de situations augmentant le risque de thrombose (hypovolémie, complication infectieuse).

/Complément du bilan étiologique : Certains examens complémentaires peuvent être nécessaires en fonction d'éventuels signes extra-rénaux ou dans le cas de situation atypique (recherche d'anticorps antinucléaires et antiDNA ; sérologies hépatite B et C); Radiographie de thorax et échographie abdominale en cas de doute sur un lymphome (rares cas de syndromes paranéoplasiques avec syndrome néphrotique) .

8- Complications :

La protéinurie massive qui caractérise le syndrome néphrotique idiopathique est à l'origine de nombreuses complications dont la physiopathologie est complexe.

1-L'insuffisance rénale aigue :

La fonction rénale est habituellement normale, mais une réduction de la filtration glomérulaire peut être observée en raison d'une hypovolémie, d'un accident septique ou thromboembolique.

Dans certains cas, en fonction du degré de fusion des pédicelles des podocytes, le débit de filtration glomérulaire peut être diminué de façon transitoire.

Enfin, on peut retrouver une insuffisance rénale en cas de thrombose bilatérale des veines rénales .

Certains enfants peuvent avoir besoin de dialyse de façon temporaire. Dans ces cas, les biopsies retrouvent le plus souvent des lésions de nécrose tubulaire aigue.

2-Les infections bactériennes :

Les infections bactériennes sont fréquentes chez les patients ayant un syndrome néphrotique .

Elles comprennent, la péritonite primaire (sans lésion digestive), le plus souvent à streptococcus pneumoniae mais d'autres micro-organismes peuvent être en cause (Escherichia coli (E. coli), streptocoque de groupe B, Haemophilus influenzae ou d'autres germes Gram négatif).

En dehors de la péritonite, les patients peuvent développer une pyélonéphrite (surtout à E-coli), une ostéomyélite, une méningite (streptococcus pneumoniae), une pneumonie ou une cellulite (Staphylococcus aureus, Klebsielle pneumoniae, E-coli et même Mycoplasma pneumoniae).

Les cellulites sont souvent favorisées par le maintien de perfusions veineuses .

La péritonite était la complication infectieuse la plus fréquente. Elle semble maintenant dépassée par les pneumopathies ; mais ceci varie selon les études .

Plusieurs facteurs expliquent la susceptibilité aux infections bactériennes:

- La diminution du taux des IgG
- La fuite urinaire du facteur B (cofacteur du C3b de la voie alterne du complément qui joue un rôle important dans l'opsonisation des bactéries comme le pneumocoque)
- Les altérations des fonctions des lymphocytes T.

Les infections virales sont souvent un facteur déclenchant d'une rechute de syndrome néphrotique cortico-sensible.

La varicelle et la rougeole peuvent être particulièrement sévères lorsque l'enfant traité pour son SNI reçoit une corticothérapie ou un immunosuppresseur, et même parfois mortelles.

Les signes en sont parfois inhabituels (avant les lésions cutanéomuqueuses) avec détresse respiratoire (pneumonie), convulsions (encéphalite), coma, nécrose rétinienne aigue, iléus réactionnel, hépatite fulminante, pancréatite ou forme cutanée atypique .

3-Les complications thromboemboliques :

L'incidence des accidents thromboemboliques chez les enfants avec un SNI est élevée.

On retrouve notamment des thromboses de la veine rénale qui prédominent dans leur forme asymptomatique (dont le diagnostic est fortuit sur une échographie-doppler ou une autre imagerie) plutôt que

dans leur forme symptomatique (qui se diagnostique sur une douleur lombaire ou une hématurie macroscopique, une aggravation rapide de la fonction rénale ou du débit de protéinurie).

L'échographie Doppler montre une augmentation de la taille d'un ou des deux reins et l'absence de flux sanguin dans la veine rénale .

En cas de thrombose de la veine rénale, le risque d'embolie pulmonaire est important ; Les embolies pulmonaires sont sous diagnostiquées comme le montre une étude pour laquelle une scintigraphie pulmonaire a été effectuée à titre systématique chez des enfants présentant une néphrose cortico-dépendante : 28 % d'entre eux présentaient des images compatibles avec une thrombose récente et 39%, des séquelles de thrombose ancienne.

Il faut suspecter une embolie pulmonaire en cas de signes respiratoires ou d'anomalies cardiaques, de douleurs abdominales inexplicables. Le diagnostic peut être confirmé par une scintigraphie pulmonaire ou une angiographie s'il existe un épanchement pleural rendant la scintigraphie non interprétable.

La survenue de troubles neurologiques doit faire suspecter une thrombose cérébrale ou du sinus longitudinal supérieur .

Les thromboses des veines périphériques sont fréquentes avec une incidence estimée à 12%. Des thromboses veineuses de siège inhabituel et artérielles ont été décrites .

4- Les complications cardio-vasculaires :

Les enfants présentant un syndrome néphrotique idiopathique ont un risque cardio-vasculaire plus élevé.

Ceci s'explique par les nombreux facteurs de risque cardio-vasculaires chez ces enfants à savoir l'hypercoagulabilité, l'hyperlipidémie, l'anémie, l'hypertension artérielle, le stress et le traitement prolongé par corticoïdes.

5-Malnutrition, troubles de la croissance et autres carences :

La fuite urinaire des protéines peut être responsable à long terme d'un état de malnutrition avec fonte musculaire et d'un trouble de la croissance staturale .

Un retard de croissance staturale est souvent observé chez les enfants présentant un syndrome néphrotique prolongé. Ce trouble de croissance est en partie secondaire à la fuite urinaire de certaines hormones.

En effet, de nombreuses protéines de liaison sont éliminées dans l'urine au cours du SNI ce qui entraîne une diminution plasmatique de nombreux ions, vitamines, hormones et médicaments.

La fuite de thyroxine binding globulin est responsable d'une hypothyroïdie que l'on peut corriger par un traitement substitutif .

La fuite de protéines porteuses explique également les taux bas d'insuline growth factor 1 et 2 (IGF1 et IGF2).

La perte de cholécalférol binding protein peut conduire à un déficit en vitamine D avec hyperparathyroïdie secondaire voire une ostéoporose.

L'augmentation de l'excrétion de la transferrine peut entraîner une anémie microcytaire hypochrome résistante au fer.

On retrouve également une fuite urinaire des protéines de liaisons de certains métaux entraînant des déficits notamment en cuivre et en zinc.

De nombreux médicaments sont liés à l'albumine. L'hypoalbuminémie diminue le

nombre de sites de liaisons disponibles et augmente la fraction de médicament libre actif circulant ce qui peut devenir toxique .

9- formes histologiques :

***La ponction biopsie rénale**

La place de la ponction biopsie rénale est cependant limitée dans le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant, elle n'est indiquée qu'en cas d'absence de réponse à la corticothérapie

ou en cas de situation atypique d'emblée : âge inférieur à 2 ans ou supérieur à 10 ans ; hématurie macroscopique ; insuffisance rénale d'allure organique ; suspicion de maladie dysimmunitaire avec signes extrarénaux ; hypocomplémentémie.

*** Dans le SNI, on distingue classiquement trois variantes histologiques (4):**

- Les lésions glomérulaires minimes (LGM)
- La hyalinose segmentaire et focale (HSF)
- La prolifération mésangiale diffuse (PMD)

1-Les lésions glomérulaires minimes :

Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes représente 75% des syndromes néphrotiques de l'enfant et 10 à 15% de ceux de l'adulte.

Il est caractérisé par :

- Des glomérules normaux ou très modérément altérés en microscopie optique
- Une absence de dépôts en immunofluorescence (ou parfois des dépôts aspécifiques d'IgM et de C3)
- Des lésions épithéliales diffuses avec effacement ou fusion des pédicelles en microscopie électronique

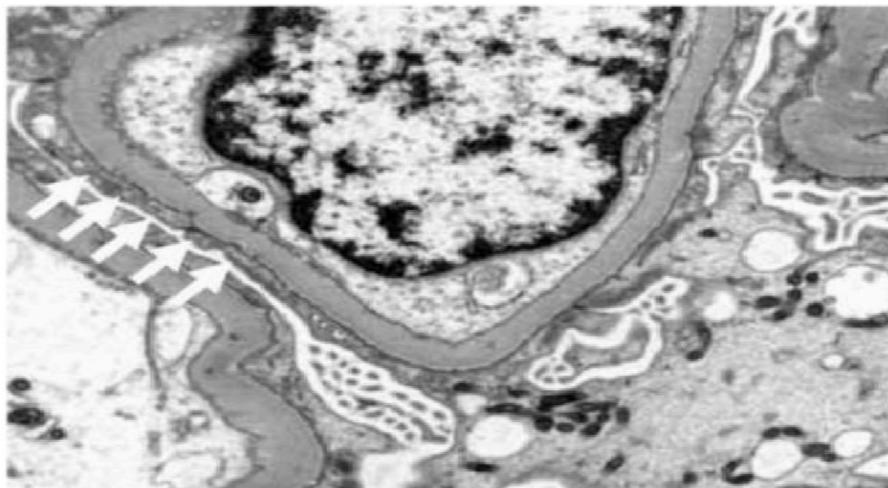


Figure 7: Représentation en microscopie électronique à transmission de la barrière de filtration glomérulaire d'un patient présentant un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales. Les flèches indiquent l'effacement des pédicelles. (Mathieson 2004)

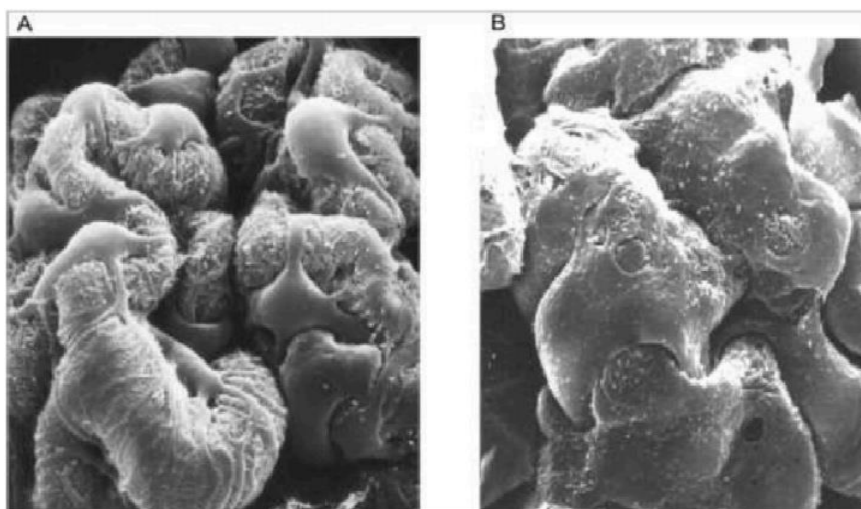


Figure 8: Représentation en microscopie électronique à balayage des fentes de filtration glomérulaire d'un sujet sain (A) et d'un patient présentant un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (B)

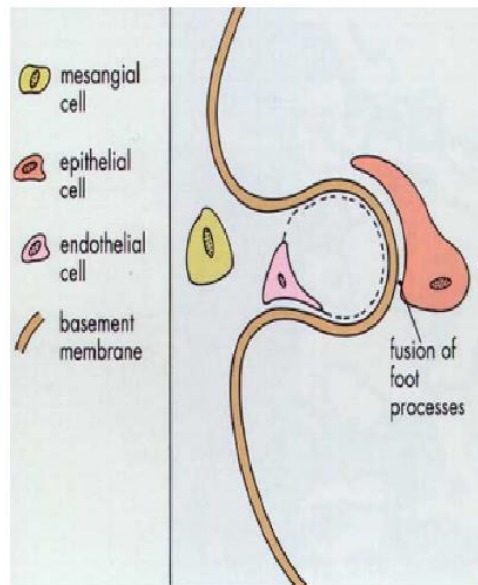


Figure 5: Schéma représentant une lésion glomérulaire minime

Source : Nephrohus, Thierry Hannedouche, 1999

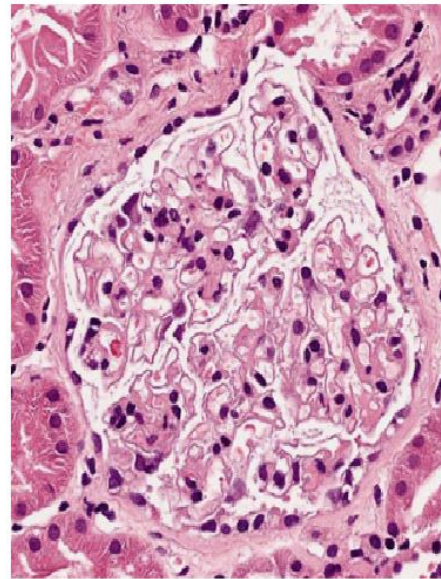


Figure 6 : Glomérule normal en microscopie optique

Source : Dominique Guerrot, 2012

2 -La hyalinose segmentaire et focale :

Elle représente 10 à 15 % des syndromes néphrotiques de l'enfant et 15 à 20 % des syndromes néphrotiques de l'adulte. Sa prévalence semble avoir augmenté au cours des années probablement en partie du fait de l'identification de nouveaux variants histologiques.

--- En microscopie optique, il existe des dépôts hyalins et des lésions de sclérose focale (dans certains glomérules) et segmentaire (seulement une partie du glomérule est touchée) prédominant au début sur les glomérules du cortex profond. Ces lésions correspondent à un épaissement de la matrice extracellulaire du mésangium et une adhésion du peloton vasculaire à la capsule de Bowman (synéchies floculo-capsulaires).

--- En microscopie électronique, une ou deux anses capillaires glomérulaires sont affaissées et contiennent des cellules chargées de graisse (lipophages) et/ou des dépôts de lipoprotéines. En regard de ces anses capillaires collabées, les podocytes sont vacuolisés. Ils perdent alors leur caractère adhésif et se détachent de la membrane basale

glomérulaire. Les podocytes lésés ne sont pas remplacés (28) et laissent place à des aires de membrane basale glomérulaire dénudées. Celles-ci vont alors s'attacher aux cellules épithéliales pariétales de la capsule de Bowman ce qui conduit à l'adhésion du peloton capillaire à la capsule de Bowman. Selon certains auteurs, ces zones de synéchies permettraient la fuite des protéines plasmatiques vers l'espace péri-tubulaire où elles stimuleraient les fibroblastes pour donner lieu à une fibrose péri-glomérulaire et tubulo- interstitielle.

--- En immunofluorescence, on note la présence de quelques dépôts d'IgM et de C3 dans les lésions segmentaires.

Selon certains auteurs, les LGM et l'HSF sont deux entités distinctes alors que pour d'autres, l'HSF serait l'évolution des LGM .

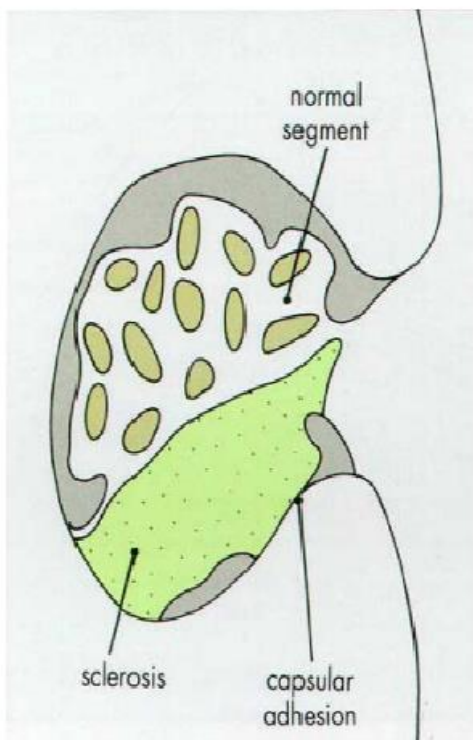


Figure 9: Schéma représentant la hyalinose segmentaire et focale

Source : Nephrohus, Thierry Hannedouche, 1999

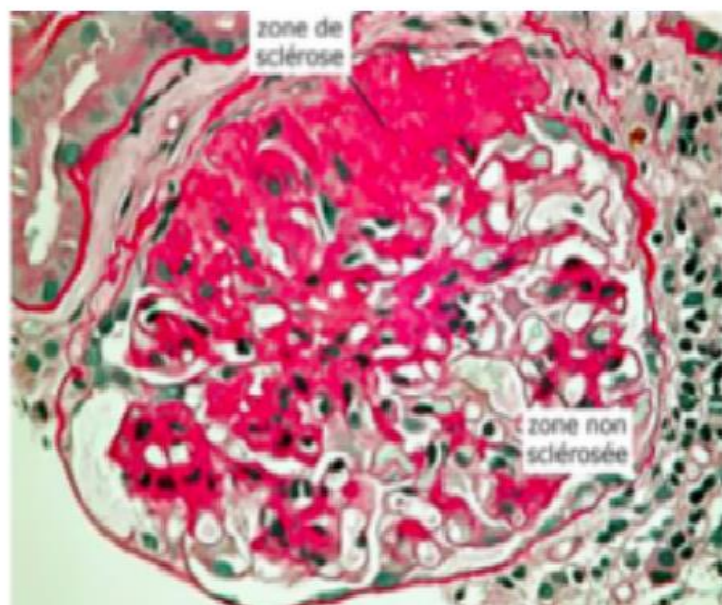
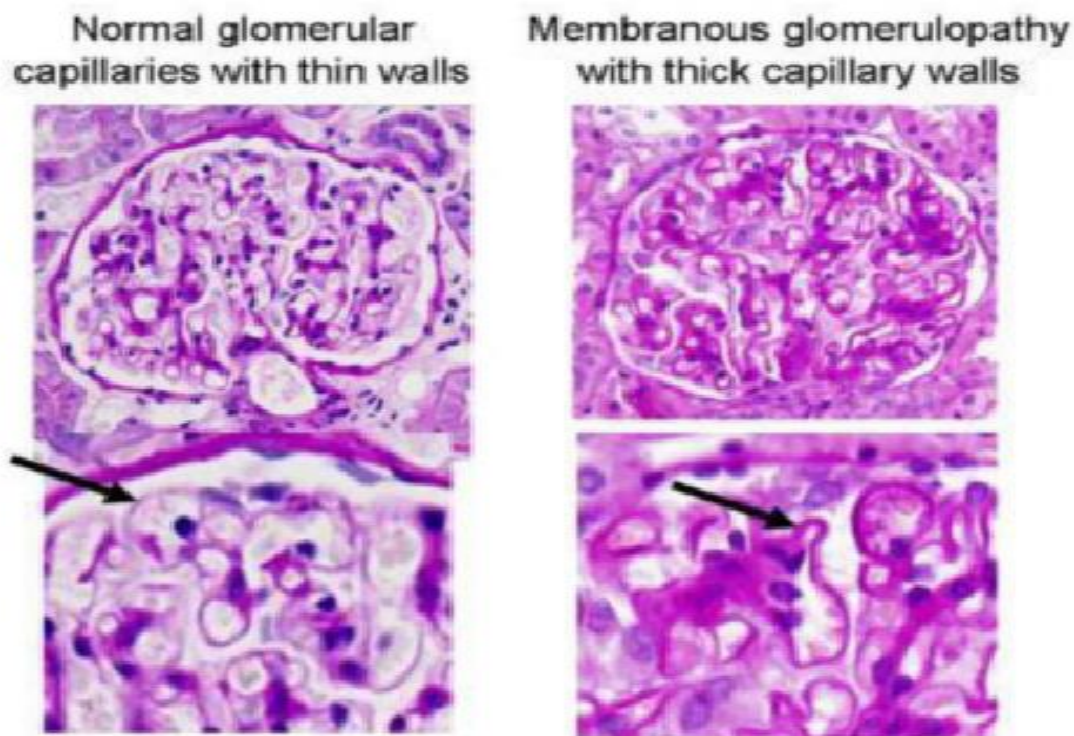


Figure 10: Hyalinose segmentaire et focale en microscopie optique

Source : Nephrohus, Thierry Hannedouche, 1999

3- La prolifération mésangiale diffuse :

Elle représente environ 7,5% des syndromes néphrotiques de l'enfant et est caractérisée par la prolifération des cellules mésangiales avec plus de trois noyaux par axe mésangial sur une coupe de 3µm d'épaisseur .



*Figure 11 : Prolifération mésangiale diffuse en microscopie optique
Source : UNC Kidney Center*

10-L'évolution de la maladie :

elle dépend de la réponse à la corticothérapie .En dehors de la rémission spontanée (moins de 10 % des cas);éventualité qui ne doit pas dispenser du démarrage de la corticothérapie ; l'évolution est caractérisée soit par une corticosensibilité soit par une corticorésistance

1-une corticosensibilité:

-avec rémission complète : réduction de la protéinurie $< 0.3\text{g/j}$ ou

$< 4\text{mg/h/m}^2$ ou traces à la bandelette urinaire pendant 3 jours consécutifs

-avec corticosensibilité partielle : définie par une protéinurie $< 1\text{ g/L}$ (ou protéinurie / créatininurie entre 1 et 3 en g/g) et une albuminémie $> 25\text{ g/L}$

-avec une ou plusieurs rechutes : une rechute est définie par une protéinurie s'accompagnant d'un syndrome néphrotique clinique (œdèmes; prise de poids ...) et/ou biologique ou par la réapparition d'une protéinurie isolée (protéinurie $> \text{ou} = 4\text{ mg/h/m}^2$ ou protéinurie / créatininurie > 1 en g/g ou > 0.11 en g/mmol) plus de 3 semaines .

Une protéinurie peut réapparaître notamment au décours d'épisodes infectieux banaux. Si la protéinurie ne s'accompagne pas de prise de poids ni de syndrome néphrotique biologique ; on peut proposer d'attendre une rémission spontanée qui peut survenir en 2-3 semaines avec une surveillance de la protéinurie et de l'albuminémie une fois par semaine et un traitement actif de tout foyer infectieux.

Il faut distinguer 2 types de rechutes :

*celles survenant lors de la décroissance de la corticothérapie ou moins de 3 mois après la fin de celle-ci.

*celles survenant plus de 3 mois après l'arrêt du traitement.

on parle de rechutes fréquentes: en cas de rechute a une fréquence $> \text{ou} =$ à 2 fois en 6mois ou de 6fois en 18 mois .

-avec corticodépendance : syndrome néphrotique initialement corticosensible mais rechute lors de la réduction des corticoïdes ou dans les 3 mois suivants l'arrêt du traitement. On parle de corticodépendance à seuil élevé si la dose pour maintenir la rémission est : > 0.50 - 0.70mg/kg/2j chez l'enfant ou > 40-60mg/ 2j chez l'adulte

2-une corticorésistance :

absence de rémission dans 4 semaine après le début du traitement corticoïde oral suivi de 3 bolus de méthylprednisolone de 1g/1.73 m²/ à 48heurs d'intervalle.

pour certains auteurs on ne parle de corticoresistance qu'après un délai de 12 voire 16 semaine de corticothérapie.

-Globalement on a l'évolution suivante :

*corticosensibilité : 85% des cas (poussée unique ou rare :1/5 ; récidives multiples : 4/5).

*corticorésistance :15% des cas dont 50% évoluent vers l'insuffisance rénale chronique.

-le syndrome néphrotique corticosensible a un bon pronostic à long terme même si un grand pourcentage de patients fera des rechutes qui peuvent nécessiter le recours aux immunosuppresseurs. Le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale est très faible.

-la corticorésistance permet de prédire l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale ; délai inversement proportionnel au taux de la protéinurie.

l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale concerne 21 à 50 % des cas une certaine corrélation existe entre les données de la biopsie rénale initiale et l'évolution vers l'IRT ; 38% en cas de LGM (lésions glomérulaires minimes), 48% en cas d'HSF (hyalinose segmentaire et focale) ; 66% en cas de PMD (prolifération mésangiale diffuse) .

De plus dans l'HSF; le taux de réponse diffère selon le phénotype histologique .

Les facteurs prédictifs de la corticoresistance semblent être :

- *une durée de traitement < à 16 semaines .
- *la présence d'insuffisance rénale .
- *la présence de fibrose interstitielle au début.

11- Le traitement du syndrome néphrotique idiopathique:

a. Objectifs du TRT:

- Obtenir une rémission complète du syndrome néphrotique.
- Prévenir les rechutes.
- Identifier et traiter les complications aiguës.
- Identifier et traiter les complications d'un syndrome néphrotique persistant.
- Prévenir et traiter les complications à long terme liées aux effets

secondaires des médicaments afin d'assurer le meilleur confort possible pour les patients qui ont des rechutes fréquentes.

b- Traitement symptomatique :

1-Les mesures hygiéno-diététiques :

--- Régime restreint en sel à maintenir jusqu'à la rémission et à reprendre à chaque poussée avec hypo albuminémie <30g/L

- o Apport sodé <35mg/kg/j ou 1mmol/kg/j sans dépasser 30 à 40mmol/j
- o doit être progressivement levé à la baisse de la corticothérapie

--- Restriction hydrique seulement si natrémie <130mmol/L

--- Apport protidique entre 1 à 2g/kg/j soit normale pour l'âge

--- Apport en calcium et vitamine D suffisant

--- Régime pauvre en sucres et pauvre en graisses (la corticothérapie induit une perte de la satiété pouvant aboutir à une prise de poids rapide et peu harmonieuse) :

- o Suppression des sucres rapides
- o Eviter les aliments riches en graisse

2- Les perfusions d'albumine :

Les indications sont exceptionnelles :

--- Hypo volémie symptomatique

--- Présence d'œdèmes ou épanchement avec retentissement sur les fonctions vitales

L'albumine est un substitut du plasma, il y a donc un risque de réaction allergique et d'hypertension artérielle qui nécessite une administration et une surveillance particulière. En cas d'hypo volémie avec choc hypovolémique, un remplissage à l'albumine à 4% (1g/kg) peut être indiqué.

Dans les autres cas, la perfusion doit être lente sur 3-4h à la dose de 1g/kg d'albumine à 20%, sous contrôle de la pression artérielle. En cas d'inflation menaçante (mais pas en cas d'hypovolémie), la perfusion d'albumine peut être suivie de l'administration de diurétiques au milieu et/ou à la fin de la perfusion d'albumine.

3- Les diurétiques :

Ils doivent être utilisés avec prudence en cas d'œdèmes ou d'épanchements très importants ayant un retentissement clinique. Le risque est qu'en aggravant l'hypovolémie, ils peuvent exposer aux complications thromboemboliques.

Les diurétiques utilisés sont le furosémide à 1 à 2mg/kg, l'amiloride à 0,5 à 0,7 mg/kg et l'aldactone à 5mg/kg. Il faut surveiller la kaliémie et l'apparition de signes cliniques et biologiques d'hypovolémie. L'utilisation de l'amiloride et de l'aldactone est contre-indiquée en cas d'altération de la fonction rénale.

Il est recommandé d'hospitaliser l'enfant et de corriger une éventuelle hypovolémie par perfusion d'albumine avant d'utiliser les diurétiques.

4-Prévention et traitement des thromboses :

***Mesures générales :**

- Favoriser la mobilisation quotidienne et éviter le repos au lit
- Corriger une hypovolémie
- Proscrire les ponctions artérielles ou de veines profondes
- Eviter de laisser en place des perfusions veineuses même périphériques y compris les cathéters obturés et éviter les perfusions inutiles
- Proscrire les cathéters centraux
- Eviter l'usage de diurétiques
- Prescrire les bas de contention chez les patients pubères

Il n'existe aucun consensus à ce jour.

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

En cas de décision de traitement, à titre indicatif :

- Antiagrégant (acétylsalicylate de lysine) : 3 à 5 mg/kg/j
- Anticoagulant :

- o Dans une forme classique de SNI de l'enfant (rémission attendue en 8 à 15 j) le traitement par anti-vitamine K (AVK) n'est pas indiqué du fait de l'impossibilité de l'équilibrer en moins de 15 jours. Une HBPM (héparine de bas poids moléculaire) avec monitoring de l'anti-Xa peut être justifiée (objectif d'anticoagulation préventive forte (anti Xa : 0.3-0.5))

- o Secondairement, en l'absence de rémission, un relais progressif par AVK peut être institué jusqu' à obtention de l'INR souhaité (2 et 3) à poursuivre jusqu'à obtention d'une albuminémie supérieure à 20 g/l. Une surveillance INR accrue est nécessaire en début de traitement. Ultérieurement, si le traitement est poursuivi (forme cortico-résistantes) la surveillance peut être réalisée à domicile

à l'aide d'un dispositif d'auto-mesure (Coagu-check®).

- o Arrêt : Le traitement sera arrêté après rémission .

5-Les antihypertenseurs :

En cas d'HTA (rare dans les formes cortico-sensibles), toutes les classes d'antihypertenseurs sont utilisables sauf contre-indication. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) sont utilisés pour diminuer le débit de la protéinurie en cas d'échec des traitements spécifiques. Ils ne sont donc pas prescrits pour cette indication dans les formes cortico-sensibles.

6 -Les hypolipidémiants :

Il n'y a pas d'indication à la phase initiale du traitement et dans les formes cortico-sensibles.

Dans le cadre d'un syndrome néphrotique réfractaire, il n'existe pas d'étude contrôlée démontrant la tolérance et les effets bénéfiques d'un traitement hypolipédémiant par statines.

Les données disponibles chez l'adulte suggèrent néanmoins qu'il peut être envisagé chez l'enfant présentant une hyperlipidémie (hors AMM). Un bilan hépatique et un dosage des enzymes musculaires (CPK) seront réalisés lors de la mise en route du traitement et au cours du suivi. Dans tous les cas, la prévention des facteurs de risque cardiovasculaires généraux devra être réalisée chez les enfants et adolescents avec syndrome néphrotique réfractaire.

7 - Infections et vaccinations :

* Les infections :

-bactériennes :

Lors des poussées, les complications bactériennes fréquentes du syndrome néphrotique idiopathique sont les péritonites, les ostéomyélites et les méningites (à pneumocoque et à germes encapsulés). Il n'y a pas d'indication à une antibiothérapie systématique en cas de poussée. La prescription d'une antibiothérapie doit se faire uniquement en cas d'infection déclarée.

En cas de rechute du syndrome néphrotique contemporaine d'une infection, il est recommandé de traiter celle-ci et d'attendre quelques jours avant de reprendre un traitement par corticoïdes à forte dose. La guérison de l'infection suffit parfois à entraîner une rémission.

-La Varicelle

Prévention vaccinale : En l'absence d'antécédent de varicelle maladie, il est nécessaire de contrôler le taux des anticorps anti-varicelle. Si le taux n'est pas protecteur, il faut envisager la vaccination lorsque la corticothérapie est administrée sur un mode discontinu, un jour sur deux, chez un enfant en rémission. La vaccination n'est pas recommandée sous corticoïde à forte dose ou autres immunosuppresseurs.

Alternative : la vaccination de l'entourage proche peut être proposée en l'absence de varicelle maladie.

Contage : Au vu de la littérature, il est recommandé en cas de contage chez un enfant non protégé, de prescrire de l'aciclovir per os, 10 mg/kg 3 fois par jour à débiter 7 jours après le contage pour une durée de 7 à 10 jours

Application :

--- Chez l'enfant de plus de 6 ans la dose per os recommandée est de 200 mg x 4 /j

--- Chez l'enfant de plus de 12 ans, le valaciclovir peut être proposé

--- Chez l'enfant sous fortes doses de corticoïdes, inhibiteur des calcineurines

(Ciclosporine ou Tacrolimus) ou mycophénolate mofétil, des immunoglobulines spécifiques antivaricelle (VARITECT®) peuvent être obtenues sur ATU (de cohorte) pour un traitement dans les 48-96h suivant le contage.

Varicelle maladie : En cas de varicelle déclarée, on discutera en fonction de la gravité et du degré d'immunosuppression, l'aciclovir PO (faible absorption) ou IV

-L'Herpès :

En cas de poussées sous corticothérapie ou immunosuppresseur, un traitement par aciclovir peros est recommandé.

*** Les vaccinations :**

Le respect du calendrier vaccinal doit être la règle dans la mesure du possible mais il peut être modifié en cas de poussées, de rechutes

fréquentes ou de cortico-dépendance. Les vaccinations (hors vaccins vivants) seront proposées préférentiellement pendant les périodes de rémission stable sans traitement ou avec une corticothérapie $<15\text{mg}/\text{m}^2$ par prise mais ils peuvent être réalisés sous pleine dose.

La vaccination anti-pneumococcique

La vaccination anti-pneumococcique est à proposer de façon systématique dès que possible en suivant les recommandations du calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales du Ministère de la Santé :

--- Pour les enfants de moins de 24 mois : schéma vaccinal anti-pneumococcique valences avec à partir de 2 ans, proposition du vaccin polyosidique 23 valent.

--- Pour les enfants âgés de 2 ans à moins de 5 ans :

o Non vaccinés antérieurement avec le vaccin conjugué 13-valent : deux doses de vaccin conjugué 13-valent à deux mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polyosidique 23-valent au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin 13- valent.

o Vaccinés avant l'âge de 24 mois avec le vaccin conjugué 13- valent : une dose de vaccin poly-osidique 23-valent.

--- Pour les enfants de plus de 5 ans : réaliser une dose de vaccin conjugué 13-valent puis 2 mois après une dose de vaccin polyosidique 23 valent .

La vaccination contre la rougeole

En l'absence d'antécédent rougeoleux ou de vaccination complète, le statut vaccinal doit être contrôlé dès la première poussée, pour mise à jour du

calendrier vaccinal avant l'indication d'un éventuel immunosuppresseur, qui contre-indiquerait par la suite les vaccins vivants en suivant les recommandations vaccinales en lien avec la corticothérapie.

La vaccination contre la grippe

Elle est recommandée chaque année. Celle de l'entourage peut être proposée.

Situations particulières

En cas de voyage envisagé à l'étranger, certaines vaccinations préalables ne pourront plus être réalisées sous traitement immunosuppresseur notamment le vaccin contre la fièvre jaune. Une consultation spécifique pour avis aux voyageurs peut être proposée.

c- Traitement spécifique :

a-CORTICOTHÉRAPIE AU COURS DE LA NÉPHROSE :

- La corticothérapie ne doit pas être débutée trop précocement, car des rémissions spontanées peuvent survenir dans 5 % des cas. Lorsque le diagnostic de néphrose idiopathique est très vraisemblable ou après que la biopsie rénale ait été effectuée, la corticothérapie est instituée. Il est préférable d'administrer la prednisone plutôt que la prednisolone. Elle est donnée à la dose de 60 mg/m²/j, en deux prises, avec un maximum de 60 mg/j.
- La protéinurie disparaît généralement entre le 8^e et le 15^e jour de traitement. La prednisone à la même dose est poursuivie pendant 30 jours et ensuite passée en discontinu 1 jour sur 2, en une prise matinale, à la même dose pendant 2 mois.

- Par la suite, la dose est diminuée de 15 mg/m² tous les 15 jours.
- La durée totale du traitement de la première poussée est ainsi de 4 mois et demi.
- Lorsque la durée du traitement de cette première poussée est plus courte, le pourcentage de patients qui présentent une rechute est plus élevé.
- Si la protéinurie persiste à la fin du premier mois de traitement, la corticothérapie doit être augmentée. Il est indiqué dans cette situation d'effectuer, en milieu hospitalier, une série de trois perfusions de méthylprednisolone (Solumédrol) à la dose de 1000 mg/1,73 m² tous les 2 jours, car les effets secondaires de ces perfusions sont moins importants que l'augmentation des doses de prednisone per os.
- La persistance de la protéinurie à l'issue de ce traitement définit le syndrome néphrotique corticorésistant.
- Dans cette situation, la biopsie rénale permettra de rattacher le syndrome néphrotique à la néphrose idiopathique ou à une autre néphropathie glomérulaire.

b-le Levamisol et les immunosuppresseurs :

en cas de corticodépendance ; le Levamisol ou les immunosuppresseurs associés à de faibles doses de corticothérapie seront utilisés. Ils ont pour but de diminuer le seuil de corticothérapie et si possible d'arrêter la corticothérapie.

la classe des immunosuppresseurs comprend : les agents alkylants et la ciclosporine ; leur indication relèvent de signes d'intoxication

stéroïdienne graves (anomalies de la croissance surtout ; nécrose osseuse; anomalie oculaires ou ostéodensitométriques ou intolérance psychologique) ; du fait de l'immunosuppression qu'ils induisent ils exposent à des complications infectieuses.

les autres immunosuppresseurs tel que FK506; Mycophénolate mofetil; Tacrolimus ; Sirolimus Rituximab ...ect sont encore à l'étude.

Mycophénolate mofétil:

Selon certaines études, le mycophénolate mofétil (MMF) est efficace dans la néphrose cortico- dépendante en permettant de diminuer le degré de cortico-dépendance, voire d'arrêter la corticothérapie.

Il se prescrit en deux prises quotidiennes espacées idéalement de 12 heures. Débuté à la dose de 600 mg/m²/j avec une augmentation progressive à 1,2 g/m²/j, il permet de diminuer la corticothérapie. Cependant, la majorité des patients rechutent après arrêt du traitement. Il existe une variabilité interindividuelle pouvant nécessiter une mesure d'une aire sous la courbe (AUC) pour trouver la posologie adéquate pour le patient.

Ce traitement peut être responsable de troubles digestifs après la prise médicamenteuse pouvant être prévenus par une introduction progressive du traitement, la prise du médicament pendant les repas et un contrôle de l'AUC.

Une surveillance pendant toute la durée du traitement est nécessaire, tant sur le plan clinique que biologique. Celle-ci consiste en une surveillance du bilan hépatique et de la numération formule sanguine au minimum tous les 3 mois et en cas de symptômes. Le risque d'infections opportunistes est possible.

I. Dans les formes corticosensibles :

1 -Traitement de l'épisode initial :

Il est nécessaire de traiter toute infection avant de débiter la corticothérapie. Lorsque le tableau clinique est modéré, il est possible de retarder de quelques jours le début de la corticothérapie en espérant une rémission spontanée de la protéinurie.

Le traitement symptomatique doit être mis en place d'emblée.

Le schéma thérapeutique adopté par la Société de Néphrologie Pédiatrique consiste en l'administration de prednisone à la dose de 60 mg/m²/jour, en 1 à 2 prises, avec un maximum de 60 mg/jour.

La protéinurie disparaît généralement entre le 8ème et le 15ème jour de traitement.

Le traitement est poursuivi pour 30 jours à cette posologie.

En cas de rémission, la prednisone est poursuivie sous forme discontinue et le schéma de décroissance est le suivant :

--- 60 mg/m² un jour sur deux, en une prise matinale (60 mg 1j/2 au maximum) pendant deux mois

--- Puis la dose est diminuée par pallier de 15 mg/m² tous les 15 jours pour une durée totale de quatre mois et demi.

Pour les enfants de moins de 5 ans qui ont des difficultés à avaler les comprimés, la prednisone peut être remplacée par la prednisolone même si la prednisone doit être préférée de par son caractère moins freinateur sur la croissance staturale.

Chez les enfants où l'adhésion à la corticothérapie est mauvaise, un traitement par corticoïde retard par voie injectable (Kenacort®) peut être discuté.

Si la protéinurie persiste à l'issue des quatre premières semaines de traitement, trois perfusions de méthylprednisolone à la dose de 1g/1,73m² sont effectuées, à 48 heures d'intervalle.

Ces perfusions sont réalisées en milieu hospitalier sur une durée de 4 à 6 heures sous contrôle de la pression artérielle et du rythme cardiaque du fait du risque de bradycardie.

La corticothérapie orale est poursuivie à pleine dose entre les perfusions. La cortico-résistance est alors définie par la persistance de la protéinurie néphrotique 8 jours après les perfusions.

2-La rémission complète se définit par une réduction de la protéinurie < 0.30 g/j ou inférieure à 4mg/h/m² ou des traces de protéinurie à la bandelette urinaire pendant 3 jours consécutifs.

3 -Traitement des rechutes :

Une protéinurie transitoire non néphrotique peut survenir notamment à l'occasion d'un épisode infectieux. En l'absence de prise de poids ou d'hypoalbuminémie, il est possible d'attendre une rémission spontanée.

Chez un enfant sous une corticothérapie alternée, il est également possible de prescrire une corticothérapie quotidienne jusqu'à la guérison de l'épisode infectieux à la même posologie que celle qu'il recevait de manière discontinue.

En cas de rechutes, la prise en charge sera modulée en fonction du type de rechute.

1ère Rechute survenant plus de trois mois après arrêt du traitement

De nombreux paramètres peuvent influencer la réponse thérapeutique. Si on décide d'une reprise de la corticothérapie à pleine dose, le schéma de la poussée initiale (soit une corticothérapie de 4 mois ½) peut être proposé. Une alternative avec une décroissance plus rapide par rapport au traitement initial peut alors être proposée selon le schéma suivant :

- Prednisone, 60 mg/m² par jour à poursuivre 6 jours après disparition de la protéinurie
- Puis 60 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis 45 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis 30 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis 15 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis arrêt

Certaines publications récentes proposent des attitudes différentes selon le délai de survenue et l'intensité de la rechute : maintien d'une corticothérapie alternée pour des durées plus longues ou adjonction d'un autre thérapeutique pour permettre le sevrage des corticoïdes. Des études sont nécessaires pour confirmer ces propositions.

1ère Rechute survenant lors de la décroissance de la corticothérapie ou moins de trois mois après son arrêt

Si la protéinurie redevient positive lors d'un épisode infectieux banal chez un patient sous corticothérapie à dose alternée, on peut proposer dans un premier temps de repasser à la même posologie de façon quotidienne en attendant la résolution de l'épisode infectieux.

En dehors d'un contexte infectieux ou en cas d'échec de l'attitude précédente, l'attitude classique est de reprendre le schéma de corticothérapie suivant :

--- Prednisone, 60 mg/m² par jour à poursuivre 6 jours après disparition de la protéinurie

--- Puis 60 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois

--- Puis 45 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois

--- Puis 30 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois

--- Puis 15 mg/m² un jour sur deux pendant 12 à 18 mois ou à une dose légèrement supérieure au palier auquel la rechute est survenue.

Ici encore, des publications récentes proposent dans ce cas l'adjonction d'une autre thérapeutique pour permettre un sevrage plus rapide des corticoïdes mais des études sont requises pour préciser ce point.

Traitement des rechutes suivantes

Selon le niveau de corticothérapie pour lequel la rechute est survenue, la dose d'attaque peut être moindre et la décroissance de la corticothérapie plus rapide pour arriver plus vite au-dessus du seuil de la dernière rechute. Au cours de l'application du protocole de corticothérapie discontinuée prolongée, lorsque la dose de prednisone nécessaire pour maintenir la rémission est élevée, il peut apparaître des complications de la corticothérapie. Il faut alors envisager le recours à d'autres traitements.

II. Dans les formes cortico-dépendantes :

- On parle de corticodépendance devant un SN initialement corticosensible mais qui rechute lors de la réduction des corticoïdes ou dans les 3 mois suivants l'arrêt du traitement.
- On parle de corticodépendance à seuil élevé si la dose pour maintenir la rémission est $> 0,50 - 0,70 \text{ mg / kg / 2j}$ chez l'enfant ou $>40 - 60 \text{ mg / 2j}$ chez l'adulte
- En cas de corticodépendance, les traitements utilisés sont classés en 3 niveaux (I à III). L'utilisation de Cyclophosphamide ou de Chlorambucil ou un traitement prolongé par Ciclosporine réduisent le risque de rechutes avec une économie en corticoïdes par rapport aux corticoïdes seuls.
- La prednisone à la dose de $0,20 \text{ mg/kg / 2j}$ est associée. Sauf exception, ils doivent être envisagés dans l'ordre suivant:

1. Lévamisole (niveau I) :

antihelminthique doté d'activité immunostimulante ; généralement associé à de faibles doses de prédnisone dont il permet un effet d'épargne .

comportant un risque faible de toxicité rénale et hématologique ; il réduit le risque de récurrence en comparaison au placebo ou à la prédnisone . ce traitement a fait la preuve de son efficacité en cas de corticodépendance ou de rechutes fréquentes. il est proposé après au moins un an d'évolution ; lorsqu'il y a eu 3 poussées au moins ou lorsque la corticodépendance a un seuil élevé après 2 mois il doit permettre de diminuer progressivement la corticothérapie si ce but n'est pas atteint au bout de 6 à 12 mois le traitement est arrêté.

Il faut surveiller la numération formule sanguine (risque de neutropénie) toutes les 2 semaines puis toutes les 3 semaines en fonction de la tolérance. Une neutropénie < 2000 impose l'arrêt du traitement. la reprise après normalisation de la numération formule sanguine avec une surveillance accrue et à plus faibles doses est proposée par certains. la survenue d'un deuxième épisode de neutropénie imposerait l'arrêt définitif du traitement.

2. Les agents alkylants (niveau II): il s'agit de :

- le Cyclophosphamide : qui permet chez l'enfant d'obtenir une rémission dans 60% des cas ; définitive dans 30% des cas. La toxicité est parfois responsable d'azoospermie d'alopécie ou de la cystite.
- le chlorambucil : qui est moins utilisé et qui comporte un risque cancérigène

Pour ces médicaments l'important est la dose totale reçue plus que la durée du traitement ; il faut surveiller la numération formule sanguine toutes les semaines pendant la cure. Une anomalie hématologique (PN $< 2000/mm^3$; lymphocytes $< 800/mm^3$; plaquettes $< 100000/mm^3$)

Impose l'arrêt du traitement ;il peut être repris après normalisation de la numération formule sanguine. Le traitement sera également interrompu en cas de fièvre et d'infection .

L'utilisation de plusieurs agents alkylants au cours d'un syndrome néphrotique reste à discuter du fait du cumul des doses toxiques.

Classiquement pour ces traitement la corticothérapie est maintenue en discontinuée ; après le deuxième mois de traitement elle est rapidement diminuée sur un mois jusqu'à l'arrêt.

Les études ont montrée la supériorité du cyclophosphamide ou du chlorambucil associés à la prédnisone par rapport à la prédnisone seule . cyclophosphamide et chlorambucil sont d'efficacité pareille. il n'y a pas de différence entre 8 et 12 semaines du traitement par cyclophosphamide .plus le risque de rechute est grand plus le bénéfice à attendre du cyclophosphamide est important.

3. La ciclosporine A (niveau III):

A permis chez l'enfant d'obtenir une rémission complète et durable dans plus de 75% des cas et partielle dans 7 à 10% des cas obtenue après 2-4 semaines de traitement parfois plus (savoir attendre 4 mois) .

Un traitement par la ciclosporine A est indiqué en cas de corticodépendance après échec des agents alkylants ou en cas de forte intoxication stéroïdienne .

Le traitement est poursuivi 18 à 24 mois .après ce délai et en absence de rechutes il est diminué sur 3 mois. parfois la poursuite de la ciclosporine est justifié par l'évolution .

Avant le début du traitement ; il faut s'assurer de la normalité de la fonction glomérulaire (clairance de la créatinine) . une biopsie rénale est nécessaire pour s'assurer du diagnostic ; permettre la comparaison avec des biopsies ultérieurs et faire le point sur d'éventuelles lésions préexistantes. Elle sera refaite habituellement après 2 ans de traitement et en cas d'altération de la fonction glomérulaire.

La surveillance comportera un ionogramme sanguin ; urée sérique créatinine sérique protidémie clairance de la créatinine et taux résiduel de

ciclosporine a J7 ; J15 ; J30 puis chaque mois .l'objectif est de maintenir la ciclosporinémie à T0 entre 100et 150ug/l sang total .

La dose de ciclosporine sera diminuée en 20et 50 % en cas :

- De baisse de la clearance de la créatinine de plus de 30%
- D'hyperkaliémie
- De ciclosporinémie résiduelle > 150ug/l

La ciclosporine a été comparée aux agents alkylants (administrés pendant 08 semaines) dans des études randomisées et l'efficacité a été comparable mais le risque de rechute après arrêt du traitement était beaucoup plus important sous ciclosporine .

Concernant le risque de néphrotoxicité il est réversible a l'arrêt du traitement .

4- les antimétabolites (MMF- AZATHIOPRINE – MIZORIBINE) :

Très peu utilisés dans les formes corticosensibles peu ou pas efficaces à l'exception de mycophenolate mofetil qui permet d'obtenir une rémission pendant le traitement ou de la maintenir avec de faibles doses de corticoïdes.

NB :

Les rémissions sont plus longues avec le **Cyclophosphamide** qu'avec la **Ciclosporine A**.

Le Cyclophosphamide peut être ainsi la deuxième ligne de traitement après les corticoïdes et la Ciclosporine A la troisième ligne.

Le choix de l'agent immunosuppresseur dépend de l'expérience du praticien et du choix du patient une fois avisé de la durée du traitement, du type et de la fréquence des effets secondaires.

III. Dans les formes cortico-résistances :

La corticorésistance se définit par l'absence de rémission dans les 4 semaines après le début du traitement corticoïde oral suivi de trois bolus de méthylprednisolone de 1g/1.73 m² à 48 heures d'intervalle.

Dans les formes cortico-résistantes du SN idiopathique, **la ciclosporine A** à la dose de 5 à 6 mg/kg/j est indiquée en première intention. La durée totale du traitement en cas d'efficacité est de 2 ans voire plus.

L'association d'une faible dose de corticoïdes (0.20 mg/kg/j) est préconisée.

La Ciclosporine A permet une efficacité globale de 50% avec 29% de rémission complète, 22% de rémission partielle et 49% d'échec.

Dans les formes cortico-résistantes du SN idiopathique, en cas de résistance ou de toxicité à la ciclosporine A, les traitements alternatifs suivants seront utilisés:

- **Tacrolimus**: 0,10 - 0,30mg/kg/j en 2 prises /j pour une durée ≤ 6 mois.

+ Prednisone 0,20mg/kg/2j.

Le Tacrolimus présente la même efficacité que la Ciclosporine A mais avec moins de toxicité.

-Antimétabolites :

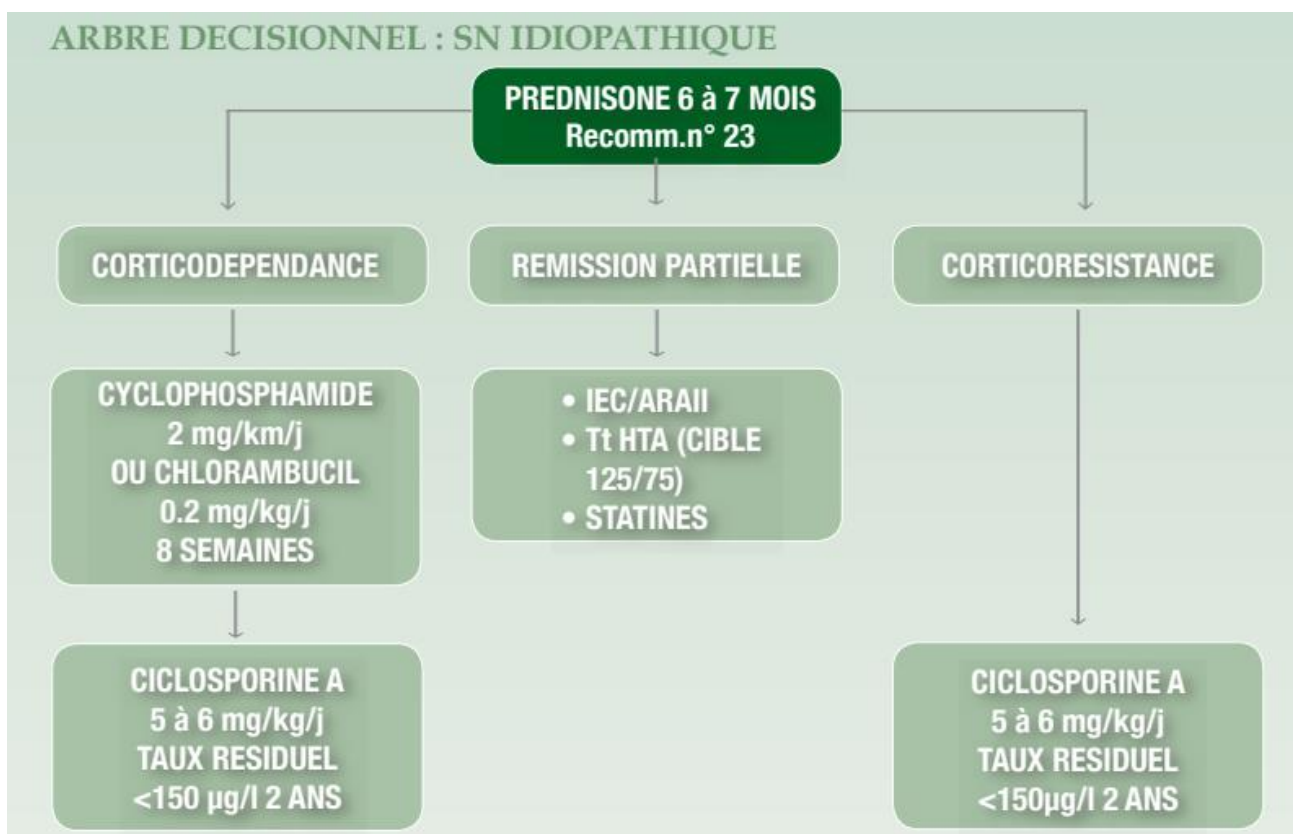
a) **Mycophenolate mofetil (MMF)**: 1 - 1,5g x 2/j chez l'adulte et 0,6g/m² x 2 /j chez l'enfant, pendant 6mois - 2ans.

Le Mycophénolate Mofétil induit une amélioration dans 40% des cas mais sans rémission. Par contre, il présente certains avantages, notamment

l'effet épargne des corticoïdes et la non dégradation de la fonction rénale.

b) Azathioprine: 2mg/kg/j pendant 6mois à 2ans.

- L'association de faibles doses de corticoïdes et de cyclosporine A constitue le choix thérapeutique le plus établi en matière d'efficacité et de recul. Le Tacrolimus serait un bon challenger de la Cyclosporine A.
- Le Mycophenolatemofetil (MMF) est un traitement prometteur mais qui ne dispose pas d'assez de recul dans cette indication.
- Les agents alkylants (cyclophosphamide et chlorambucil) ne sont pas efficaces dans cette indication.
- Les autres traitements (Rituximab, Sirolimus) ont fait l'objet de très peu d'études concernant de petites séries ne permettant pas de tirer des conclusions.
- En parallèle, il faut rechercher une anomalie génétique, Si celle-ci est avérée, il faut suspendre progressivement le traitement spécifique au profit du seul traitement symptomatique.



d- Limites et contre-indications du traitement spécifique :

1-Limites :

Elles sont constituées par les effets secondaires des thérapeutiques:

• Corticoïdes:

*Complications précoces et rarement évitables :

_ Insomnie +++

_ Labilité émotionnelle

_ Augmentation de l'appétit et/ou prise de poids

*Complications fréquentes, en particulier chez les sujets présentant des facteurs de risque et/ou prenant d'autres traitements favorisant :

* Acné

* Diabète

* Hypertension

* Ulcère gastroduodéal

* Hyperlipidémie

*Complications doses-dépendantes :

- Aspect cushingoïde

- Dépression hypothalamo-hypophysaire

- Myopathie

- Ostéonécrose aseptique
- Hypokaliémie
- susceptibilité aux infections
- Retard de cicatrisation

* Complications retardées et insidieuses, liées à la dose cumulative :

- Athérosclérose
- Cataracte
- Stéatose hépatique
- Retard de croissance
- Ostéoporose (mais en fait perte osseuse précoce)
- Atrophie cutanée

* Complications rares et imprévisibles :

- Lipomatose épidurale
- Glaucome
- Pancréatite
- Psychose

• Alkylants - Antimétabolites: Leucopénie, aplasie médullaire, stérilité, cystite, alopecie, néoplasie, lymphomes .

• Cyclosporine: HTA, néphrotoxicité, hypertrichose, hypertrophie gingivale, paresthésies.

2-Contre-indications:

Ils sont représentées par:

- L'altération profonde et irréversible de l'état général.
- Les néoplasies au stade incurable.
- L'Allergie à l'un des médicaments.

e-Le suivi :

La surveillance clinique et para clinique, la rythmicité, l'organisation du suivi entre néphrologue ou néphrologue pédiatre et médecin généraliste et/ou pédiatre, dépend du profil évolutif du syndrome néphrotique idiopathique qui est variable d'un patient à l'autre. Le suivi dépend également des risques iatrogènes à moyen et long terme.

a. Objectifs :

- S'assurer que les mesures hygiéno-diététiques, le but du traitement et l'importance de sa durée ont été bien compris.
- S'assurer de l'observance au traitement .
- Vérifier la tolérance au traitement .
- Dépister la survenue des complications liées au traitement .
- Surveiller la survenue des rechutes .
- Dépister la survenue des complications du syndrome néphrotique .
- Veiller au respect du calendrier vaccinal (en contre-indiquant les

vaccins à virus vivants lors des rechutes ou lorsque la corticothérapie dépasse 1 mg/kg un jour sur deux). La vaccination contre la grippe doit être encouragée chaque année selon ces modalités.

- Assurer la continuité des soins enfants-adultes. Avant le passage de l'adolescent vers un service adulte, il est souhaitable qu'une consultation puisse être organisée en présence du néphrologue pédiatre ayant pris en charge

l'enfant et le néphrologue adulte qui devrait dorénavant poursuivre cette prise en charge .

- Amener l'enfant à l'âge adulte avec une taille et un cursus scolaire satisfaisants.

b. Professionnels impliqués :

Le suivi du patient atteint du syndrome néphrotique est du domaine du médecin généraliste ou du pédiatre et/ou du néphrologue ou du néphrologue pédiatre.

Après le traitement initial, une consultation au moins annuelle du néphrologue ou du néphrologue pédiatre est recommandée, plus précocement dans le cas de cortico-résistance ou de survenue de rechute ou de complications.

c. Examens de suivi:

- Surveillance clinique: évolution de la courbe pondérale et staturale, de la tension artérielle.
- Surveillance des urines par bandelettes à domicile :

- Pendant la poussée 2 à 3 fois par semaine, au moins une fois par semaine ensuite, pendant toute la durée du traitement.
- En cas de bandelettes urinaires négatives et en l'absence de circonstances particulières (surveillance de traitements médicamenteux, ou complications), les examens biologiques sanguins ne sont pas justifiés.
- En cas de protéinurie persistante, surveillance biologique (au moins tous les 3 mois) : créatininémie, ionogramme sanguin, albuminémie, protéinurie des 24 h, créatininurie, ECBU.

f- recommandations aux patients :

a-L'éducation thérapeutique :

L'objectif est de permettre au patient de bien comprendre sa maladie et de dialoguer, lors des consultations futures, avec son médecin, en particulier sur certains aspects liés à la prise en charge thérapeutique et au suivi de sa maladie, tels que :

- l'auto surveillance de la protéinurie par bandelettes urinaires ;
- les traitements (corticoïdes, immunosuppresseurs, anticoagulants, diurétiques) .
- la place capitale de la diététique (importance du régime dans le cadre d'une corticothérapie à forte dose) .
- la nécessité de traitements complémentaires (potassium ,calcium, vitamine D).
- l'auto médication, à éviter, se renseigner systématiquement auprès de professionnels de santé .

- le risque de complications du syndrome néphrotique (endocriniennes, osseuses, vasculaires, cutanées, autres) .
- l'observance, qui doit être surveillée et améliorée, en particulier chez les adolescents. En cas de non observance, l'utilité des différentes thérapeutiques doit être clarifiée.

b- Les modifications de mode de vie :

- Maintien d'une bonne qualité de l'environnement respiratoire: éviction du tabac .
- Réduction, au maximum, des facteurs allergisants .
- Pratique d'une activité physique régulière, adaptée à l'état clinique du patient.
- Éducation diététique durant la phase active de la maladie (phase de persistance du syndrome néphrotique) :
 - l'apport énergétique est de 30 à 35 kcal/kg/j .
 - en présence de syndrome œdémateux, l'apport sodé doit être inférieur à 4g/j ;
 - en l'absence de syndrome œdémateux, la présence d'HTA nécessite un apport limité en sel ;
 - en l'absence d'insuffisance rénale l'apport protidique doit être de 1gr/kg/j. Les régimes hyper ou hypo protidique ne sont pas recommandés.
 - En cas d'hypercholestérolémie, le régime devra être pauvre en cholestérol et graisses saturées et enrichi en graisses insaturées avant

d'envisager la mise en route d'un traitement spécifique. Les conseils hygiéno-diététiques sont réévalués à chaque consultation et seront nécessaires tant que persiste le syndrome néphrotique.

- Éducation diététique pour la prévention des effets secondaires de la corticothérapie. La corticothérapie à une posologie supérieure à 20 mg/jr est à l'origine d'un certain nombre d'effets secondaires métaboliques qui peuvent être limités par les mesures préventives hygiéno-diététiques suivantes:

- Apport limité en sucres, éviction des sucres d'absorption rapide (prévention du diabète cortico-induit).
- Activité physique régulière et augmentation des apports en calcium (prévention de l'ostéoporose).
- Alimentation riche en potassium (prévention de l'hypokaliémie).

13-Conclusion :

*Le syndrome néphrotique, défini par une protéinurie et une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L, est toujours secondaire à une atteinte glomérulaire.

Quelle que soit sa cause, le syndrome néphrotique peut se compliquer d'infections bactériennes, d'hypovolémie avec collapsus et insuffisance rénale, de thromboses veineuses ou artérielles et de malnutrition.

La cause de loin la plus fréquente chez l'enfant est le syndrome néphrotique idiopathique ou néphrose, qui est responsable de plus de 90 % des syndromes néphrotiques entre 3 et 10 ans. La néphrose est corticosensible dans 85 % des cas.

*Le risque essentiel est celui de rechutes, qui peuvent survenir lors de la décroissance de la corticothérapie (corticodépendance) ou après son arrêt.

L'utilisation d'agents alkylants est réservée aux cas où la corticothérapie discontinuée prescrite pour maintenir la rémission entraîne des effets secondaires importants, en particulier une cassure de la croissance staturale. La ciclosporine peut être utilisée en cas de rechutes ultérieures. La néphrose corticorésistante évolue dans la moitié des cas vers l'insuffisance rénale terminale.

*En dehors des traitements spécifiques, le traitement symptomatique est important pour éviter les complications du syndrome néphrotique.

14-Bibliographie :

-recommandation des bonnes pratiques medical syndrome néphrotique

-syndrome néphrotique faculté de medecine Constantine Dr S.Bachtarz-Taleb.

-Le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant à La Réunion.
Épidémiologie, description Clinique et aspects évolutifs sur une période de 11 ans Mahé Ruin

- Syndrome néphrotique Dr. BENAHMED M.S.R (FACULTE DE MEDECINE D'ALGER)

- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant

Etude statistique

↳ Objectif :

Le but de notre travail :

- Identifier certains facteurs qui peuvent être en relation avec la genèse du syndrome néphrotique.
- Etudier le profil évolutif des SNCD et les modalités thérapeutiques utilisées.

↳ Matériels et méthodes :

A. Méthodes :

Echantillon :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective sur une cohorte de 75 enfants âgés de moins de 15ans (au moment de l'étude) suivis au service de pédiatrie CHU Tlemcen pour syndrome néphrotique sur une période de 7ans depuis 2014 jusqu'au 2021.

B. Analyse statistique

Les résultats sont représentés en valeurs absolues et pourcentages, pour chaque enfant nous avons déterminé :

- Les paramètres généraux : âge ; origine, type d'habitat ; eau potable.

- La première poussée : l'âge ; la saison ; la durée nécessaire pour obtenir une rémission lors de la première poussée après un schéma « BROYER » 60mg/m²/j .
- La durée entre l'arrêt de traitement (TRT), et la rechute lors de la 1ère poussée.
- Nombre de rechutes par an.
- Dose de sa dernière rechute en mg/m.²
- La réponse aux corticoïdes avec le recours aux traitement immunosuppresseurs type MMF ou ciclosporine.
- Dose cumulée des corticoïdes durant l'année 2020-2021.
- Les effets secondaire des corticoïdes (signes d'imprégnations).
- Indication de la ponction biopsie rénale (PBR), et les résultats obtenus.
- Autres éléments : supplémentation en calcium et vitamine D, réalisation d'un fond d'œil, présence d'autre pathologie associée.

↳ **Résultats :**

Les renseignements sont tirés à partir des dossiers des patients traités pour syndrome néphrotique en utilisant le logiciel SPSS.

Certaines données n'ont pas pu être identifiées.

❖ **La répartition des cas selon le sexe :**

Le sexe ratio est de : 2

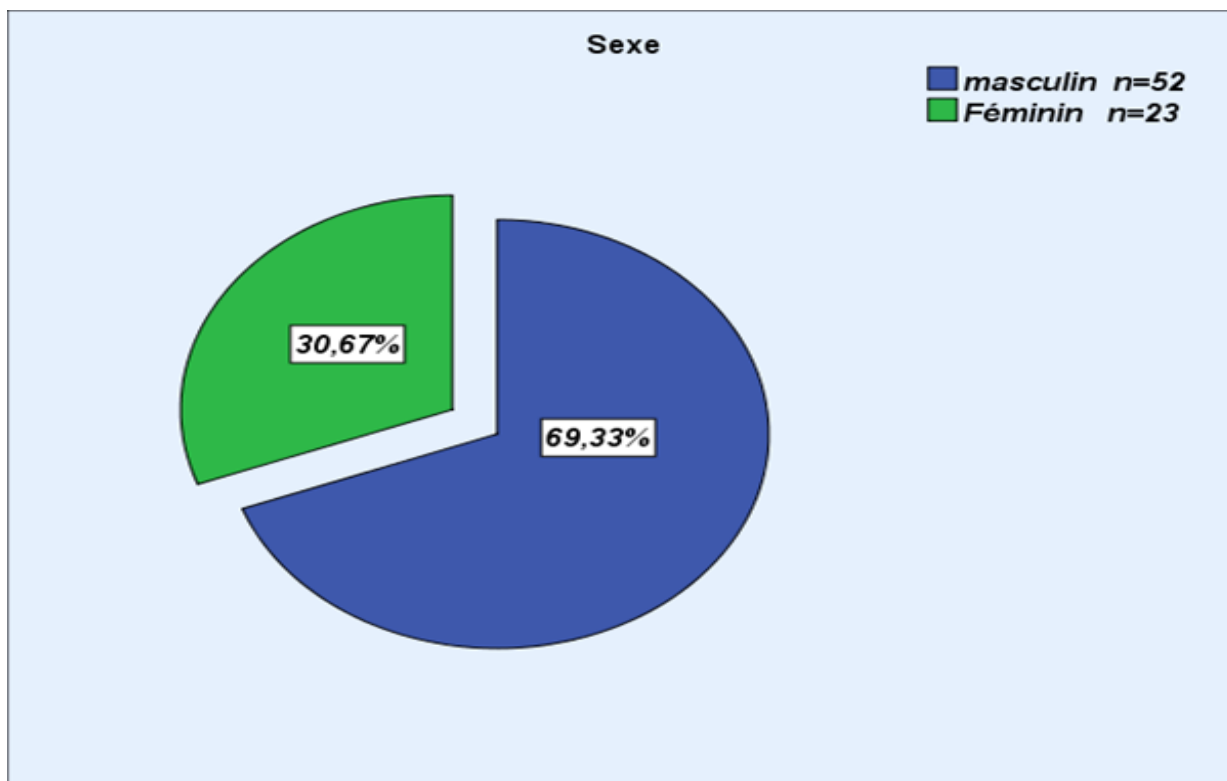


Figure 1 : Répartition des cas selon le sexe en pourcentage

❖ **Répartition des cas selon la région d'habitat :**

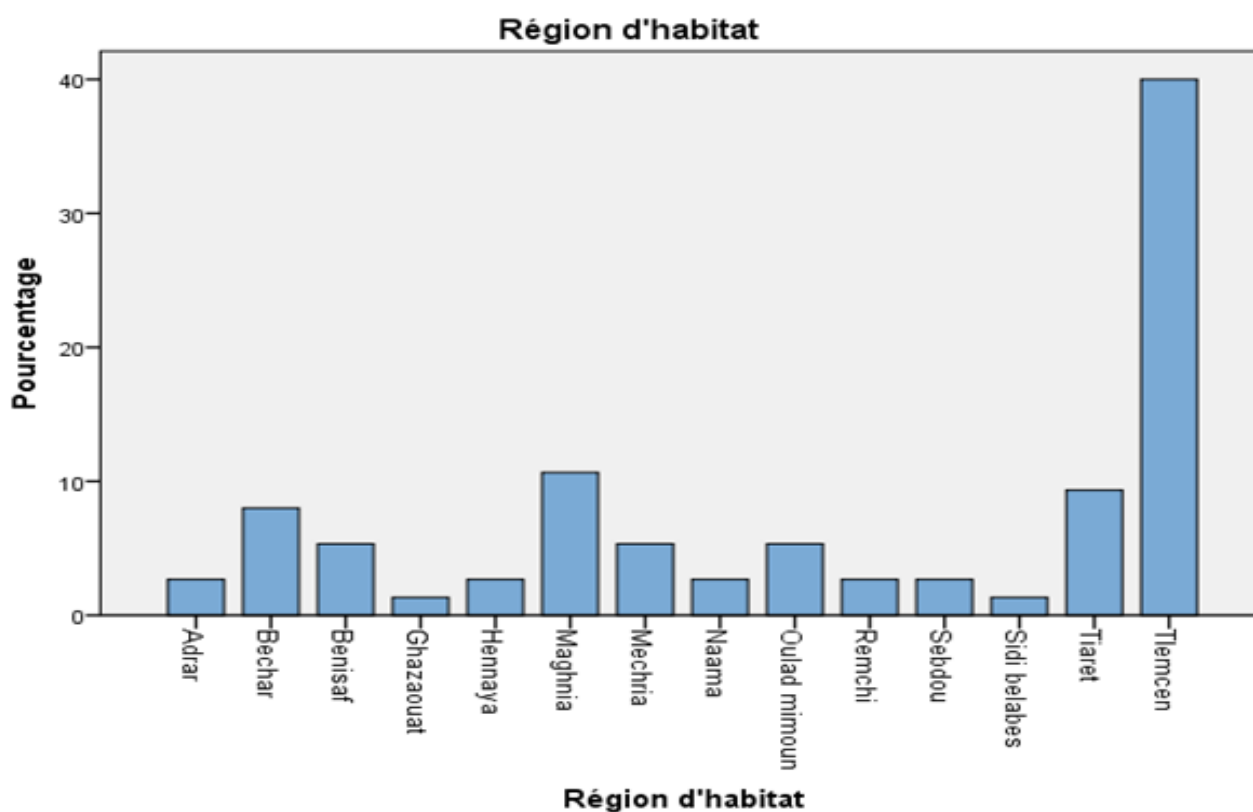


Figure 2 : Répartition des cas selon la région d'habitat en pourcentage

❖ Répartition des cas selon la saison de la 1ère poussée:

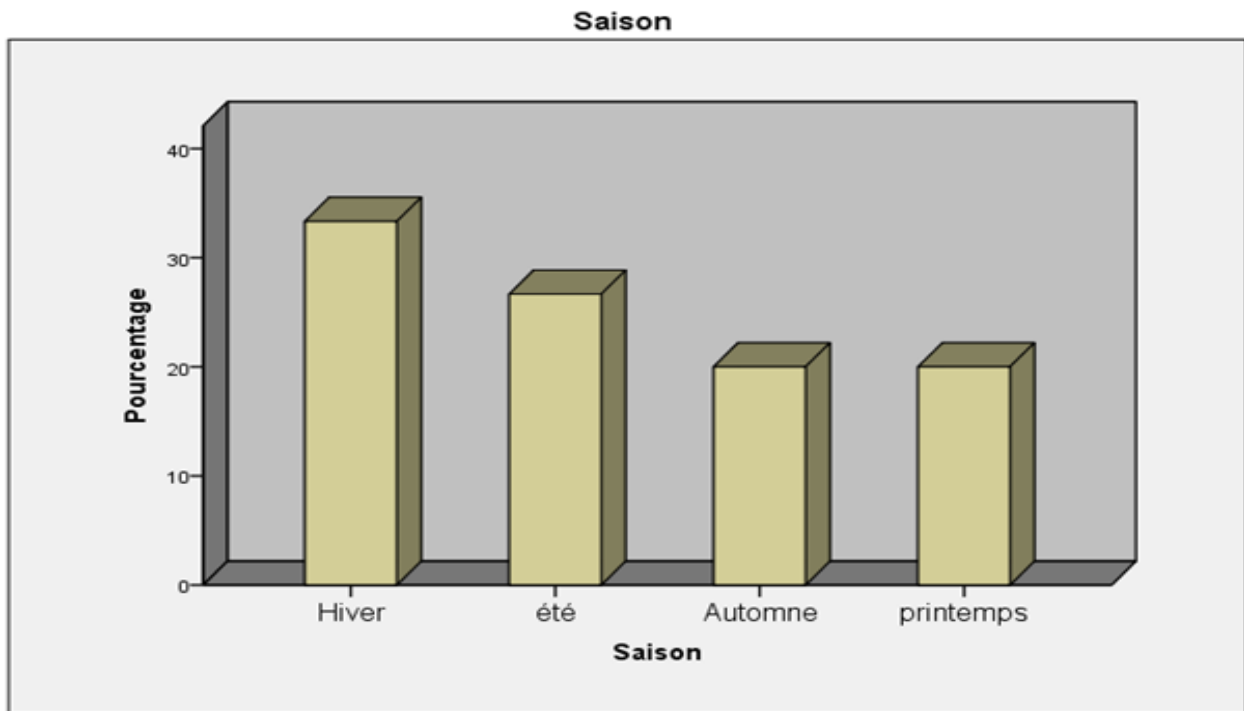


Figure 3 : Répartition des cas selon la saison en pourcentage

❖ La répartition des cas selon l'eau potable :

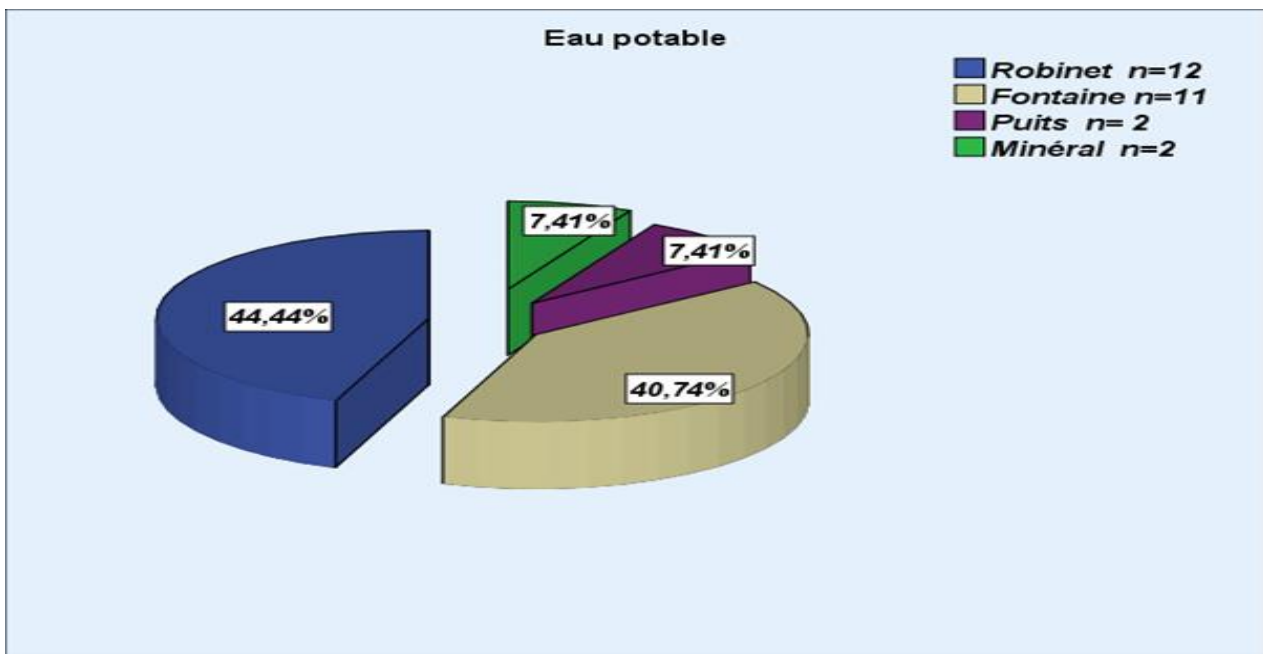


Figure 4 : Répartition des cas selon l'eau potable en pourcentage

❖ La répartition selon le type d'habitat :

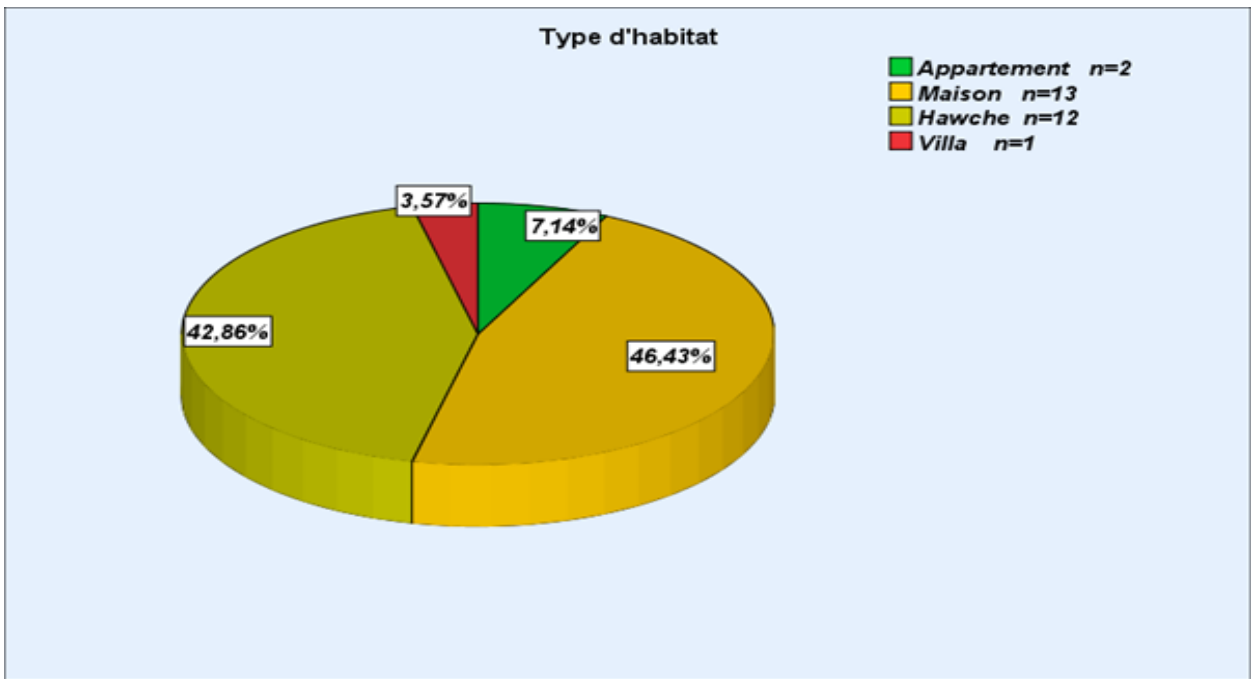


Figure 5 : Répartition des cas selon type d'habitat en pourcentage

❖ L'âge de la première poussée :

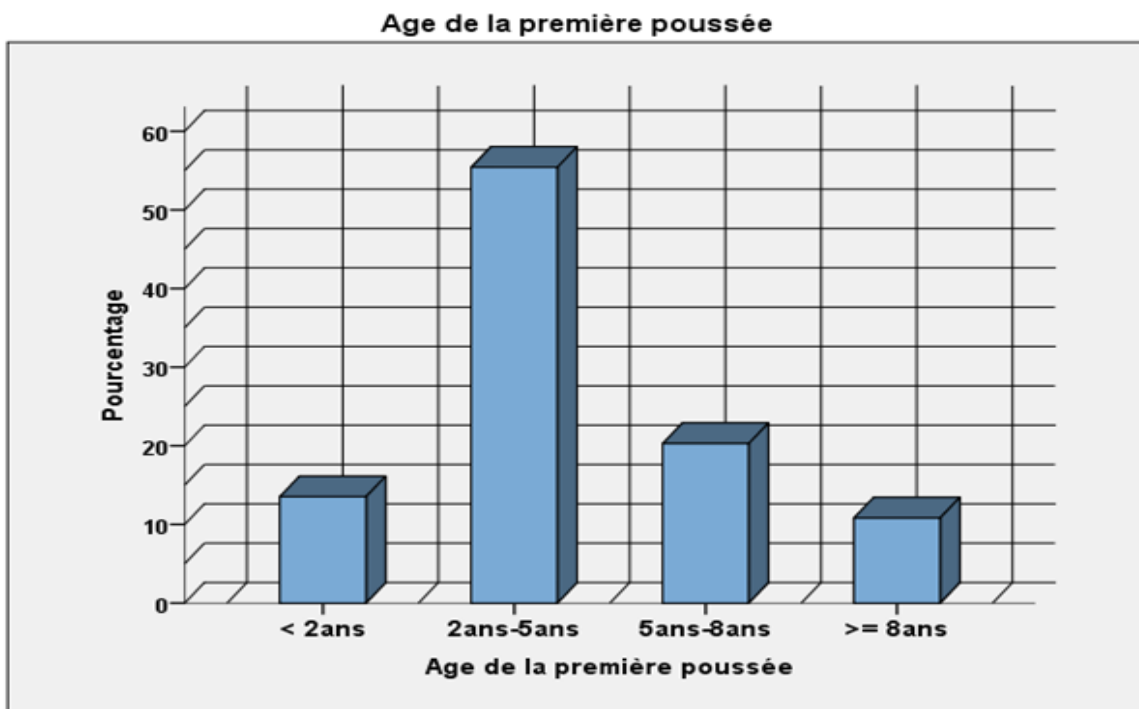


Figure 6 : Répartition des cas selon l'âge du diagnostic en pourcentage

❖ La durée nécessaire pour obtenir une rémission lors de la 1ère poussée sous corticoïdes :

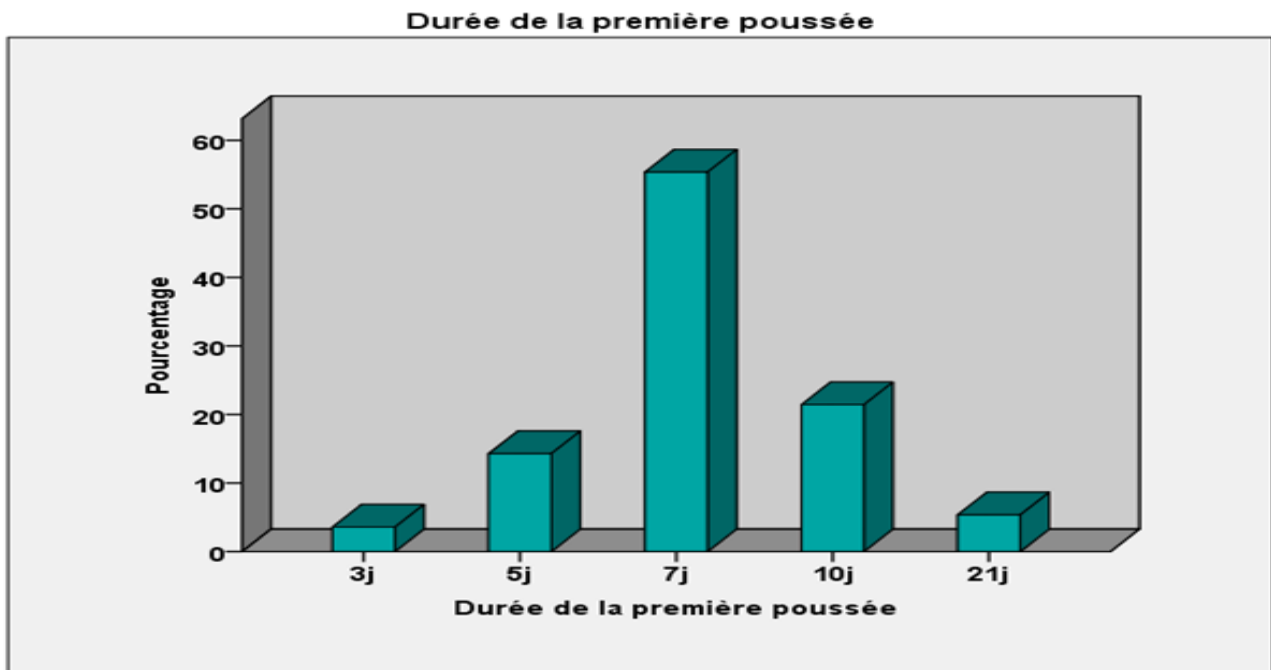


Figure 7 : Durée de la 1ère poussée en jours en pourcentage

❖ L' évolutivité de la réponse aux corticoïdes:

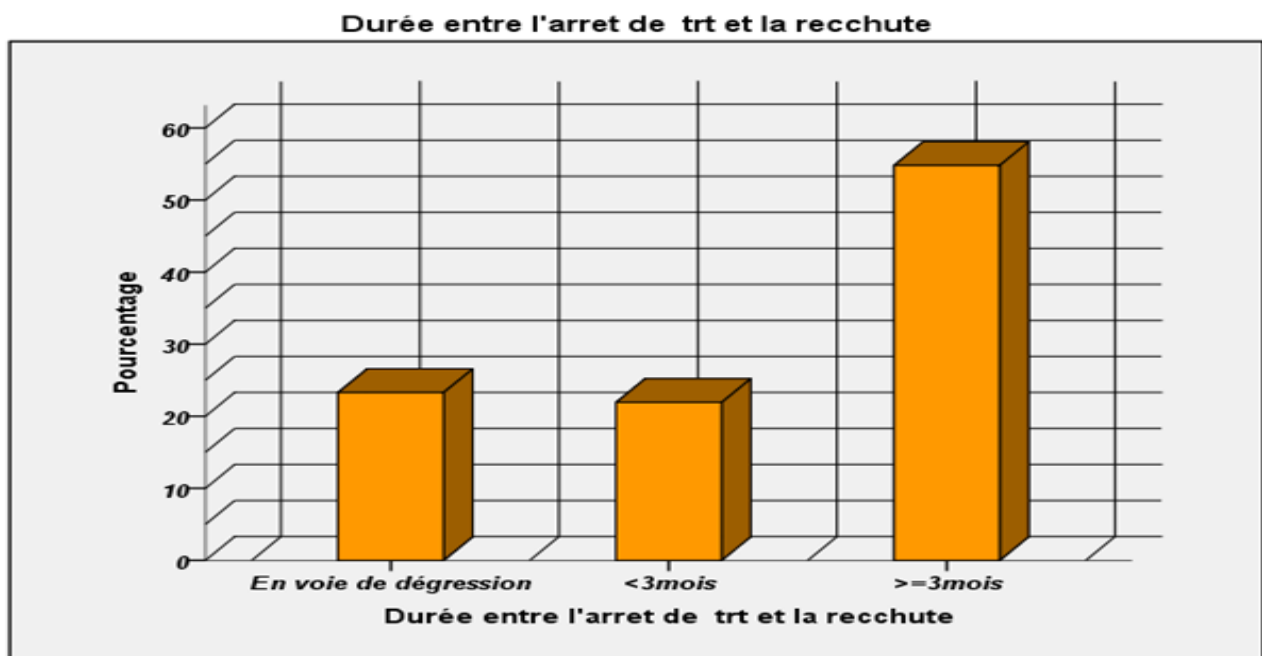


Figure 8 : Répartition des cas selon la durée entre l'arrêt de trt et la rechute lors de la 1^{ère} poussée en %.

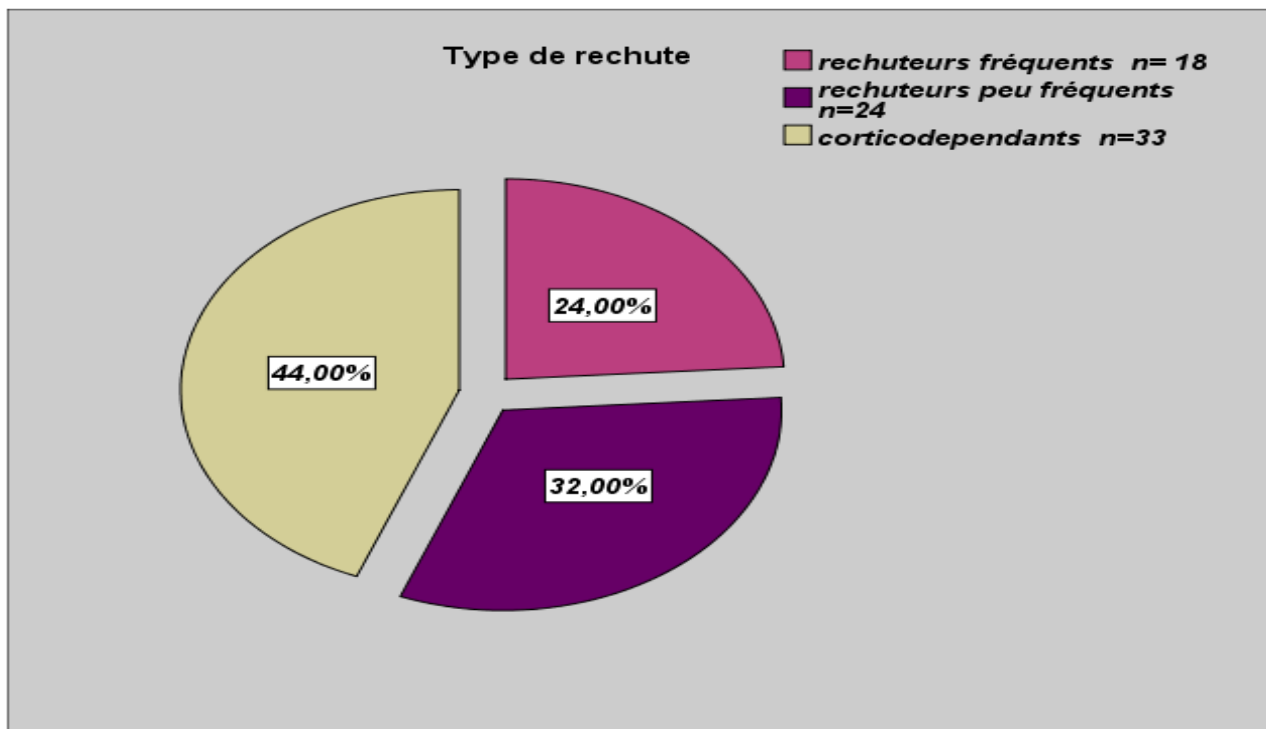


Figure 9 : évolutivité de la réponse aux ctc en pourcentage

❖ Le nombre de rechutes par an durant la dernière année:

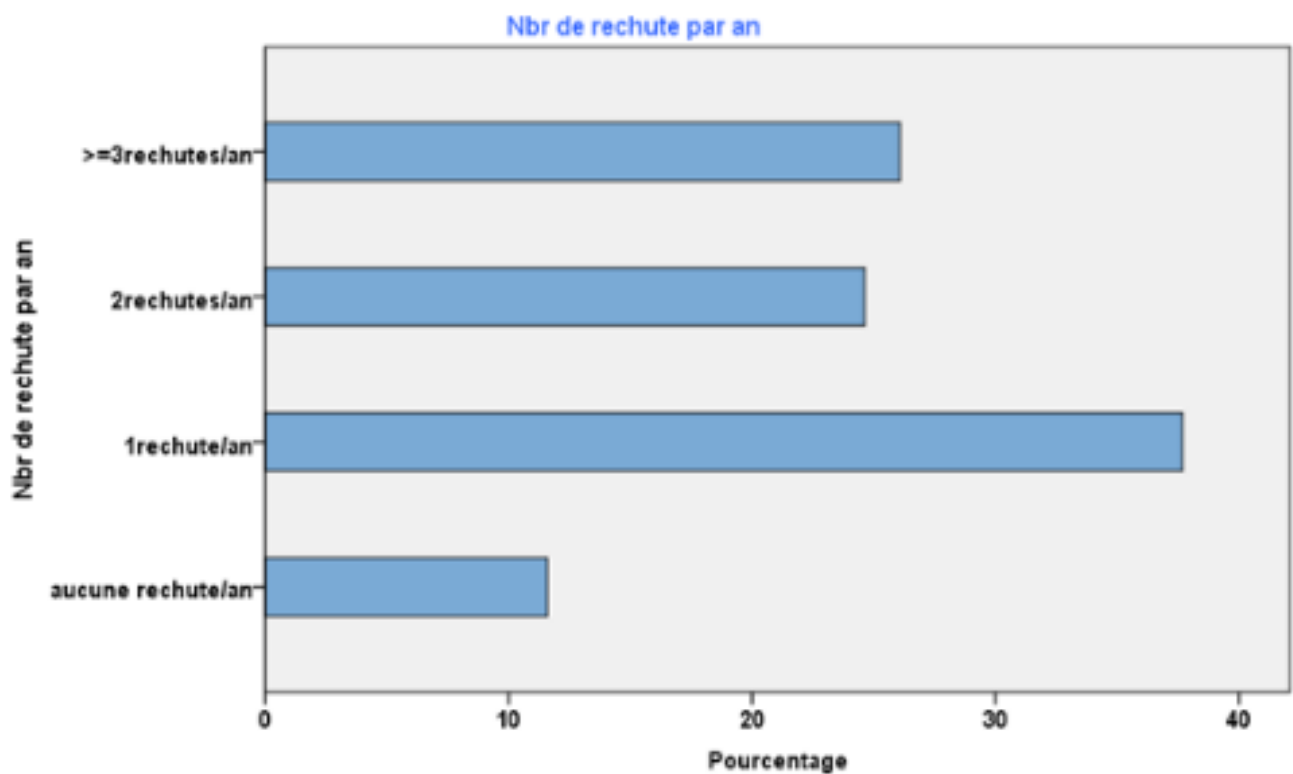


Figure 10 : Répartition des cas selon le nombre de rechutes/an en %

❖ La dose de la dernière rechute:

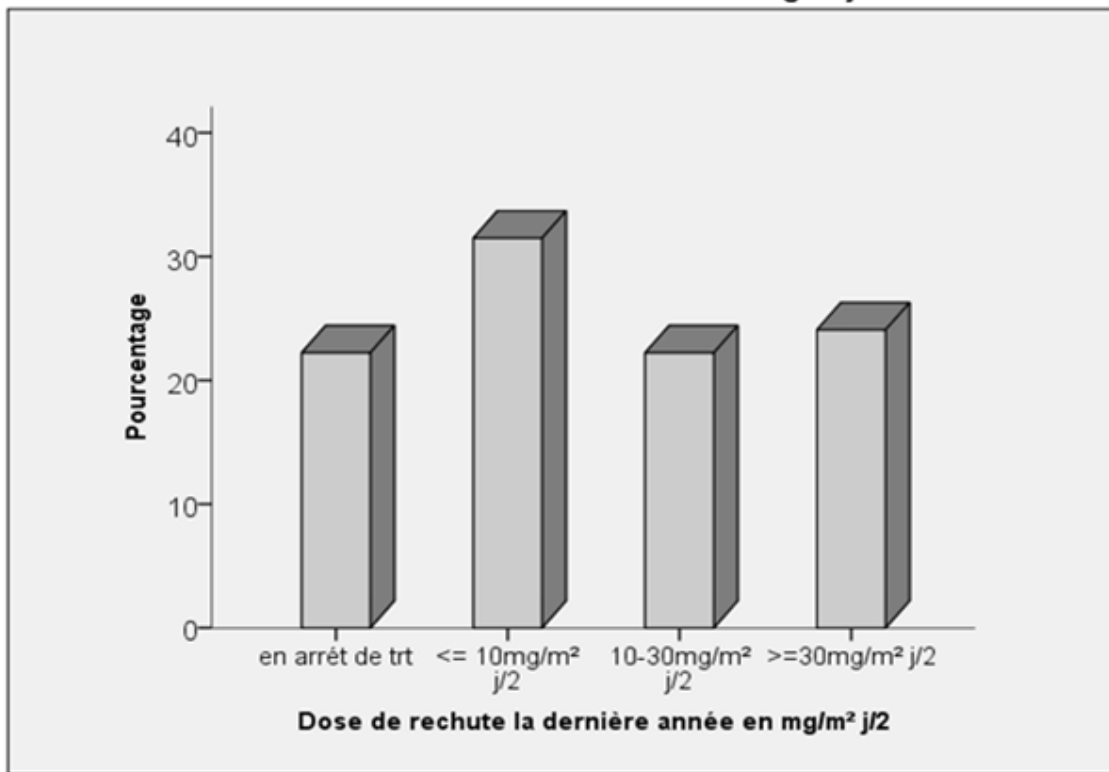


Figure 11 : Répartition des cas selon la dose de la dernière rechute en %

❖ Dose nécessaire pour obtenir une rémission :

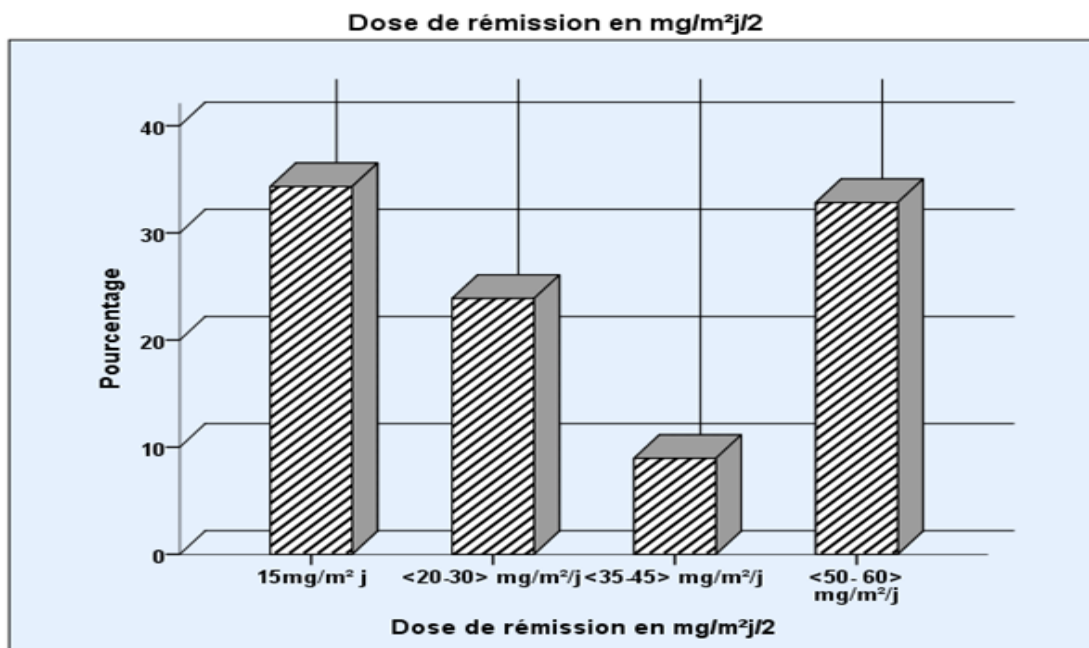


Figure 12 : Répartition selon la dose de dernière rémission en pourcentage

❖ Le recours au traitement immunosuppresseur :

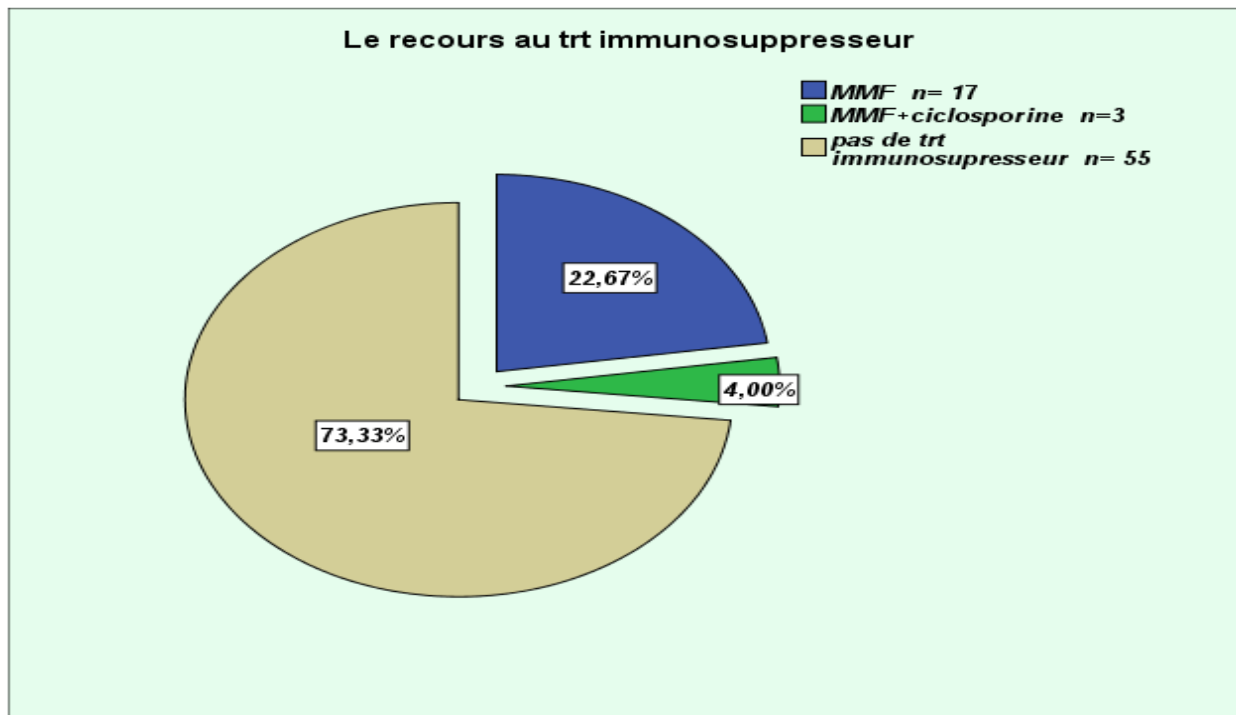


Figure13 : Répartition selon le recours au trt immunosuppresseur en %

❖ La dose cumulée des corticoïdes 2020-2021:

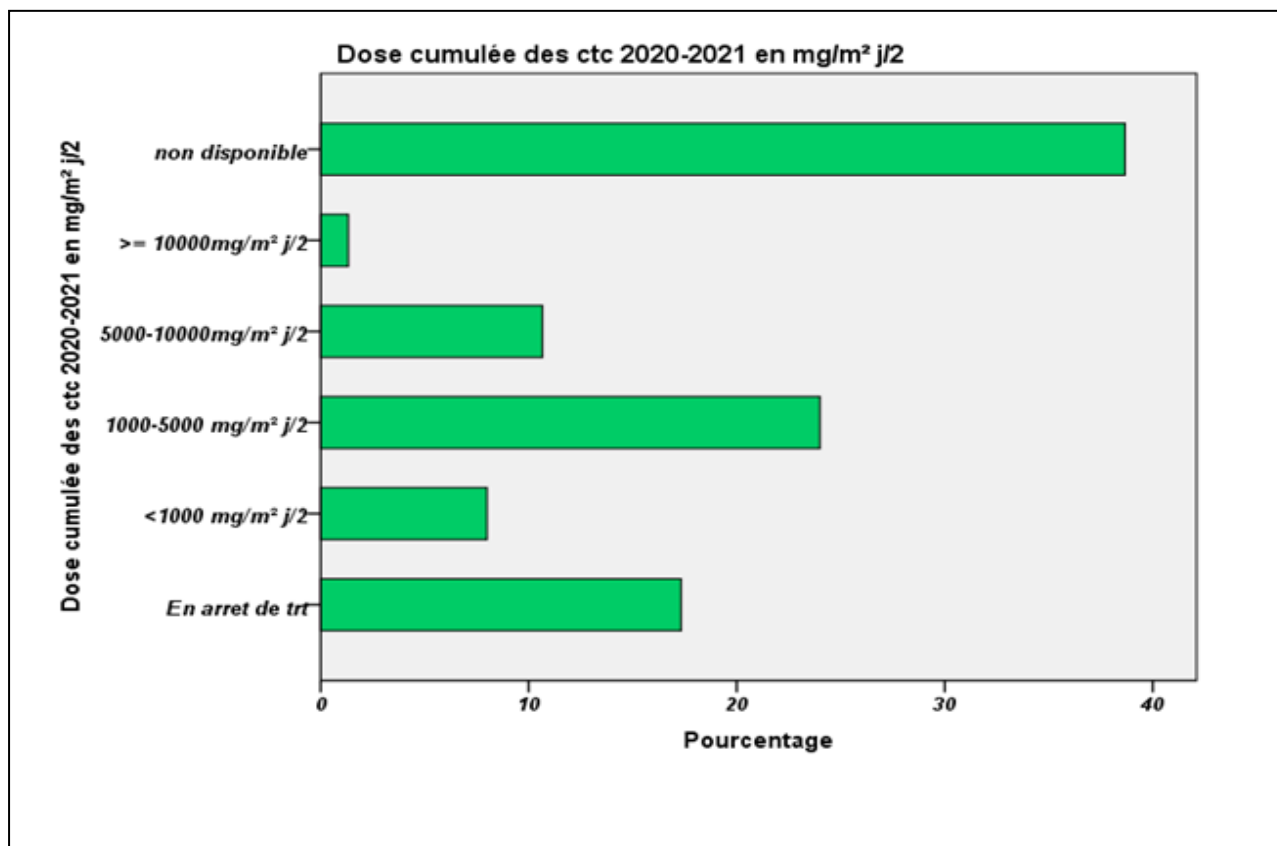


Figure 14 : Répartition des cas selon la dose cumulée des corticoïdes 2020-2021

❖ Les signes d'imprégnations :

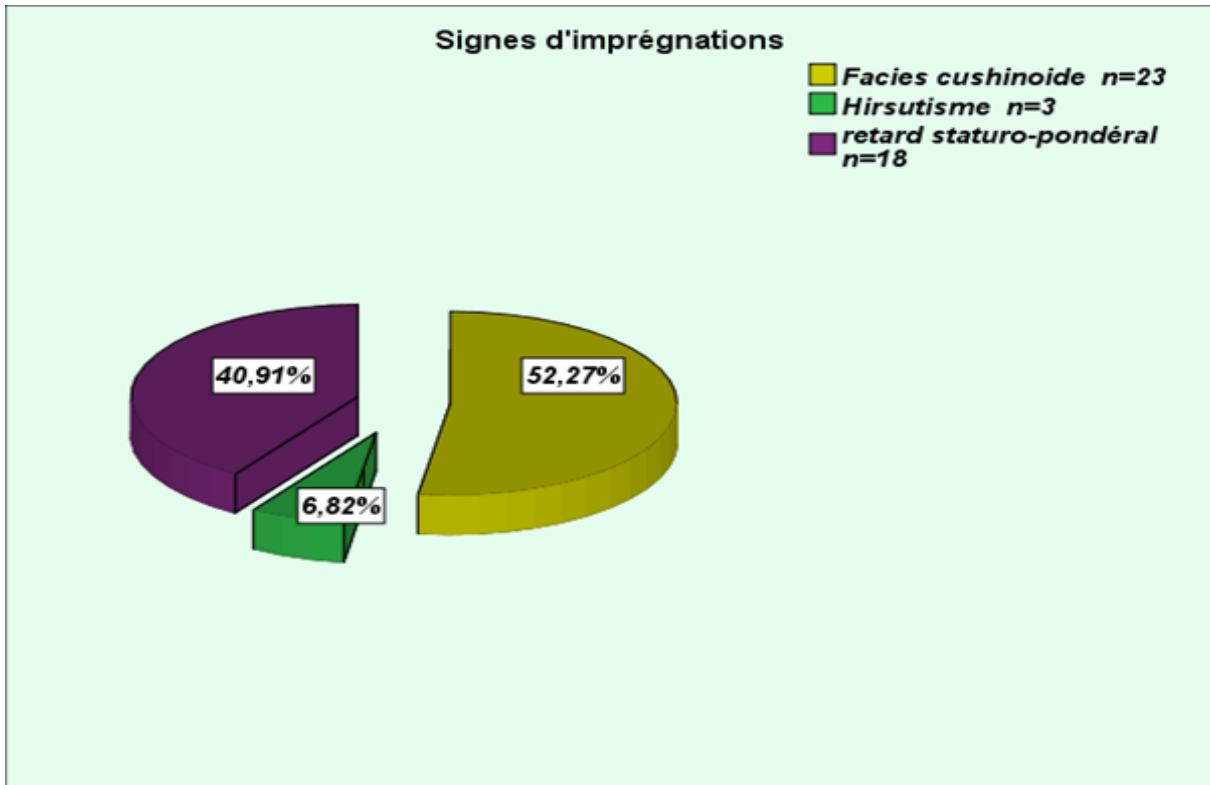


Figure 15 : Répartition des cas selon les signes d'imprégnations des ctc en pourcentage

❖ La réalisation du Fond d'œil :

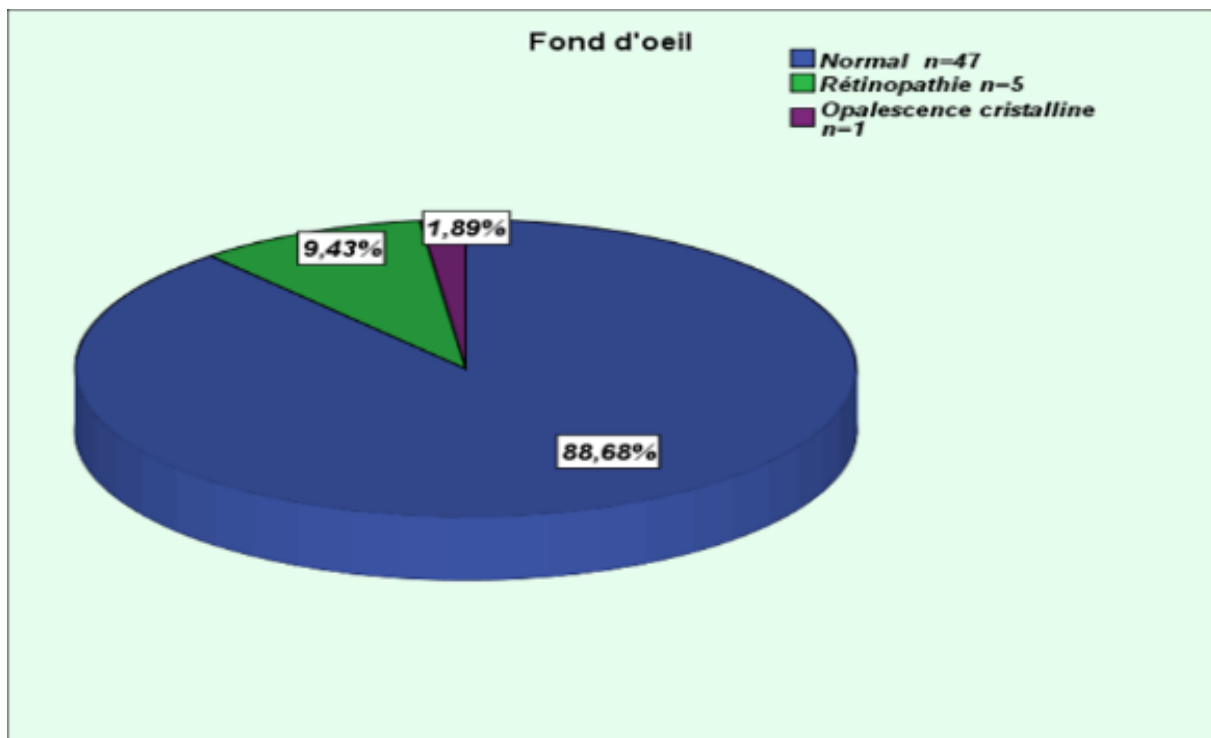


Figure 16 : Répartition des cas selon les résultats du fond d'œil en pourcentage

❖ La ponction biopsie rénale :

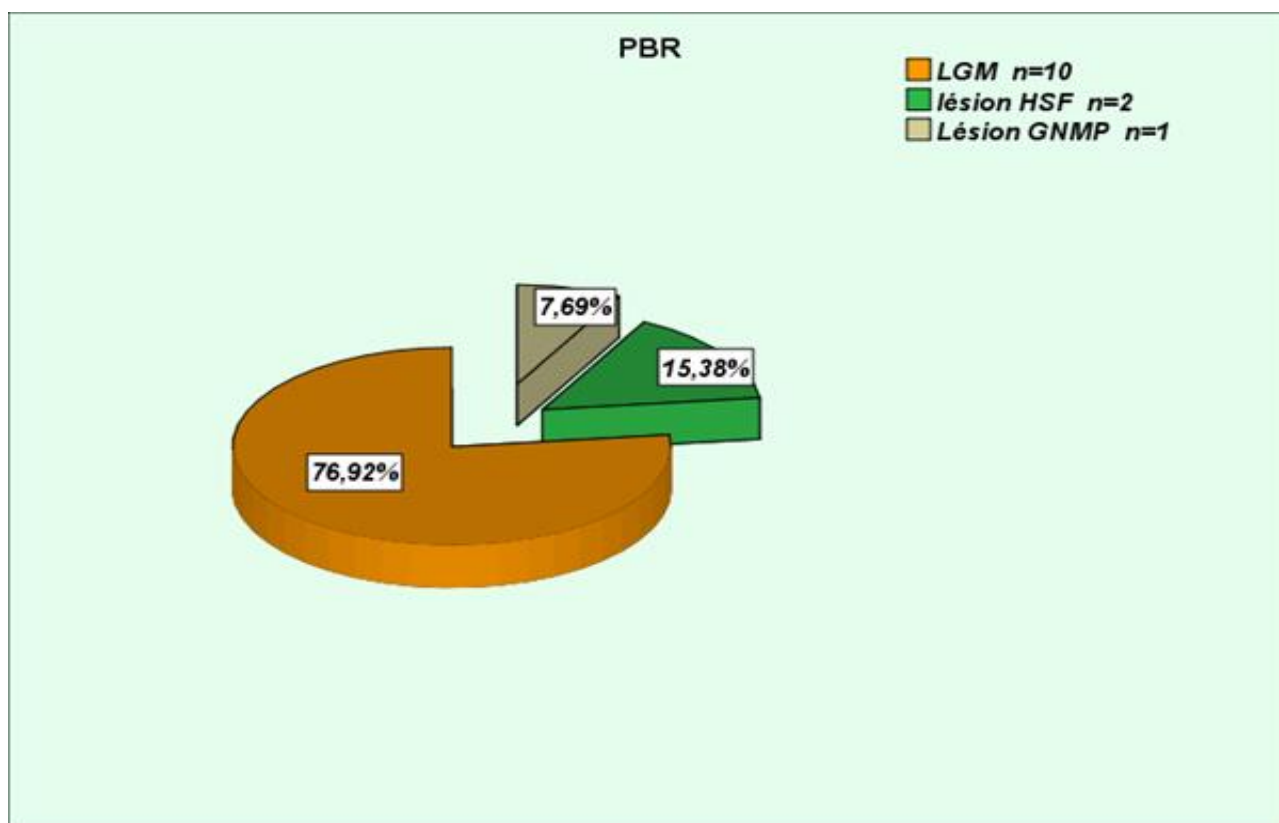


Figure 17 : Répartition des cas selon les résultats du PBR en pourcentage

↳ Analyse et discussion :

1) La répartition des cas selon le sexe :

On note une prédominance masculine avec un effectif de 52 soit 70% ce qui est concordant avec la littérature.

2) La répartition des cas selon la région d'habitat:

On note que la majorité des malades habitent à Tlemcen avec un effectif de 30 soit 40%.

Les autres patients sont suivis à notre service par le biais d'une lettre d'orientation, car l'hôpital de Tlemcen draine la région du sud-ouest algérien.

3) La répartition des cas selon la saison ::

Selon notre étude la saison durant laquelle les enfants ont fait leur première poussée de SN est l'hiver avec un effectif de 25 soit 34% suivie par l'été avec un effectif de 20 soit 26%.

Automne et Printemps arrivent en dernier avec un effectif de 15 soit 20% pour chaque saison, tandis qu'une étude faite en Tunisie trouve que l'hiver vient en 2ème position.

4) La répartition des cas selon l'origine l'eau potable:

Selon la littérature la répartition des cas est beaucoup plus importante chez les patients qui utilisent comme eau potable l'eau de pluie ou de fontaine.

Dans notre cohorte, on ne peut pas tirer de conclusion car on a pu poser la question que pour 27 patients de la cohorte.

5) la répartition des cas selon le type d'habitat:

Un échantillon de 28 malades est extrait parmi 75 ; ce qui ne permet pas de tirer une conclusion, mais généralement les gens qui habitent dans une maison..

6) L'âge du diagnostic :

Selon notre étude l'âge de du diagnostic ou autrement dit l'âge de la première poussée est compris entre 1an et 11 ans avec un pic entre 2ans et 5ans.

Pour les études épidémiologiques du syndrome néphrotique idiopathique, on note un pic entre 3ans et 7ans.

7) La durée de la première poussée :

Dans notre cohorte, on remarque que la durée nécessaire pour obtenir une rémission lors de la 1ère poussée sous corticothérapie selon le schéma BROYER, est de 07 jours en moyenne chez plus de la moitié des cas ce qui est concordant avec la littérature.

8) L'évolutivité de la réponse aux corticoïdes :

Selon notre étude on note que 33 malades parmi 75 soient 44% sont corticodépendants dont 17 parmi eux soient 22% ont rechutés à la phase de dégression des corticoïdes, et 16 soient 21% ont rechutés dans une durée de <3mois.

44 malades soient 56% ont rechutés dans une durée de > 3mois dont 18 parmi eux soient 24% sont des rechuteurs fréquents ; 24 malades soient 32% sont des rechuteurs peu fréquents.

9) Le nombre de rechute durant la dernière année :

Sur les 75 malades 26 d'entre eux soit 35% ont rechutés une seule fois /an, 18 malades soit 24% ont rechutés plus de trois (3) fois /an (rechuteurs fréquents), 17 malades soit 23% ont rechutés deux (2) fois /an alors que 8 malades soit 11% n'ont pas de tout rechutés.

10) Le Dose de rechute :

Parmi les 75 malades il y a 17 malades soit 23% qui ont rechutés à une dose $\leq 10\text{mg}/\text{m}^2/\text{j}/2$.

14 malades soit 17% ont rechutés à une dose $\geq 30\text{mg}/\text{m}^2 \text{ j}/2$.

12 malades soit 16% à une dose entre $10\text{-}30\text{mg}/\text{m}^2 \text{ j}/2$.

12 malades soit 16% après un arrêt de trt.

Donc la dose minimale efficace est $\leq 10\text{mg}/\text{m}^2/\text{j}/2$.

11) Dose nécessaire pour obtenir une rémission:

Il y a que 22 malades qui nécessitent de forte dose de CTC pour obtenir une rémission.

12) le recours au traitement immunosuppresseur :

Selon notre échantillon 55 malades parmi 75 soient 73% n'ont pas nécessité un traitement immunosuppresseur.

17 malades soient 23% ont mis sous MMF .

3 malades soient 4% ont mis sous MMF et ciclosporine.

13) la dose cumulée des corticoïdes :

13 malades soient 18% sont en arrêt de traitement 2020-2021.

06 malades soient 8% ont eu une dose $< 1000\text{mg}/\text{m}^2 \text{ j}/2$.

18 malades soient 24% ont eu une dose cumulée comprise entre 1000-5000 $\text{mg}/\text{m}^2 \text{ j}/2$.

08 malades soient 10% ont eu une dose $[5000-10000[\text{mg}/\text{m}^2 \text{ j}/2$.

Un enfant avec une dose $\geq 10000\text{mg}/\text{m}^2\text{j}/2$.

Chez 29 patients, la dose cumulée n'a pas été calculée par manque de renseignements sur les dossiers en rapport avec les absentéismes aux consultations durant la pandémie covid.

14) les signes d'imprégnations :

On note que parmi 44 malades qui ont des signes d'imprégnations cortisonique, 23 soit 52.2% ont un faciès cushinoïde , 03 malades soit 6,8% ont un hirsutisme ;et le reste a un retard staturopondéral (-2 DS) dont un traité par hormone de croissance.

15) la réalisation d'un fond d'œil :

47malades parmi 53 soient 89% ont un fond d'œil normal.

05 malades soient 9,8% ont développés une rétinopathie.

01 malade soit 1,2% avait une opalescence cristalline.

Pour les 22 malades restants soient 29% les résultats ne sont pas disponibles.

16) La ponction biopsie rénale (PBR) :

13 malades qui ont bénéficiés d'une ponction biopsie rénale PBR dont les indications sont :

- La nécessité d'une dose élevée des corticoïdes pour obtenir une rémission voire une corticorésistance secondaire chez 10 parmi eux soient 77%,dont le résultat est en faveur d'une lésion glomérulaire minime (LGM).
- Corticorésistance chez 03 malades soit 23% . Là chez deux malades la corticorésistance est en rapport avec un hyalinose segmentaire focal (HSF) ; et chez le 3^{ème} malade celle-ci est en rapport avec une glomérulonéphrite membraneuse proliférative.

17) autres pathologies associées :

On note chez trois malades la présence d'autres pathologies associées : hypothyroïdie ; maladie cœliaque et l'asthme.

Tous les malades de notre étude ont été supplémentés par le calcium, Vitamine D et un régime sans sel.

↳ Conclusion :

A la fin de cette étude faite sur un échantillon de 75 enfants atteints du syndrome néphrotique. On peut conclure :

- Le syndrome néphrotique de l'enfant est souvent idiopathique avec une tranche d'âge de 1 an à 11 ans.
- On note un pic entre 2 ans et 5 ans au moment du diagnostic du SN .
- La saison dont laquelle les enfants font les poussées est l'hiver.
- Dans notre étude la grande partie des malades sont de Tlemcen .
- Le traitement de première intention est la corticothérapie commençant toujours par un schéma dit broyer.
- Le recours au traitement immunosuppresseur est l'apanage des syndromes néphrotiques corticodépendants à forte dose.
- Le traitement immunosuppresseur le plus utilisé est le MMF.
- L'introduction d'un traitement immunosuppresseur a permis de réduire la dose des corticoïdes et donc réduction des effets secondaires.
- Parmi les effets secondaires cités des corticoïdes un facies cushinoïde, hirsutisme, un retard de croissance et au fond d'œil on peut avoir une rétinopathie voire une cataracte.
- LGM représente la lésion dominante dans les biopsies rénales faites.

Enfin, le syndrome néphrotique de l'enfant reste une maladie chronique à évolution imprévisible, qui peut être guérissable comme elle peut être à pronostic réservé selon plusieurs critères y compris : L'âge de diagnostic, sa corticosensibilité ou corticorésistance, sa pureté ou impureté, sa réponse aux immunosuppresseurs, ses éventuelles complications ainsi qu'au résultat de la PBR, ce qui exige la réalisation d'études plus élargies et plus approfondies en matière de sa physiopathogénie et surtout des moyens thérapeutiques.