

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة أبو بكر بلقايد
FACULTE DE
كلية الطب
UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB – TLEMCCEN
تلمسان - زرجب ب.ب.د

DEPARTEMENT DE MEDECINE

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

THÈME :

LES NEPHROSES DE L'ENFANT

Service de pédiatrie CHU Tlemcen

Encadré par:

Dr. CHABANI Née SENOUCI

Chef de service :

Pr A.S .BENDEDDOUCHE

Présenté par:

Dr : KHEROUA AMINA

Année universitaire : 2016 - 2017

DEDICACES

A mes très chers parents

Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers les deux personnes les plus chères à mon coeur ! Si mes expressions pourraient avoir quelque pouvoir, j'en serais profondément heureuse. Je vous dois ce que je suis. Vos prières et vos sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence. Que cette thèse soit au niveau de vos attentes, présente pour vous l'estime et le respect que je voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

A mes très chers et à ma très chère sœur

vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Pussions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu vous apportez bonheur et vous aidez à réaliser tous vos vœux

A toute la famille KHEROUA avec un très grand remerciement à mon adorable oncle Si omar et à ma affectueuse tante Hakima et à tous mes cousins et cousines

Que chacun trouve ici l'expression de mon profond attachement. Que cette thèse soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité

A tous ceux qui me sont chers et que je n'ai pu citer.

REMERCIEMENTS

A Monsieur « le professeur ; A.S .BENDEDOUCHE » directeur de recherche de ce mémoire

Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Vous nous faites l'honneur de juger ce modeste travail. Soyez assurée de notre grand respect. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE Dr snouci

Nous sommes très touchées par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail. Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué et nous servent d'exemple. Vous nous avez à chaque fois réservée un accueil aimable et bienveillant. Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A toute personne qui a contribué de près ou loin à la réalisation de ce travail.

PLAN DU TRAVAIL

- I.** INTRODUCTION
- II.** DEFINITION
- III.** ANATOMO-PATHOLOGIE
- IV.** PHYSIOPATHOLOGIE
- V.** RAPPELS
- VI.** ETIOPATHOGENIE
- VII.** CORRELATION ANATOMO-CLINIQUE
- VIII.** TRAITEMENT DU SYNDROME NEPHROTIQUE
- IX.** COMPLICATIONS DU SYNDROME NEPHROTIQUE
- X.** EVOLUTION DU SYNDROME NEPHROTIQUE
- XI.** PRONOSTIC DU SYNDROME NEPHROTIQUE
IDIOPATHIQUE
- XII.** BIBLIOGRAPHIE

I. INTRODUCTION

– Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente de l'enfant.

La réponse aux corticoïdes permet de distinguer deux formes:

**Les Formes corticosensibles (SNICS):

De loin les plus fréquentes [1], et dont le risque essentiel est celui de rechutes, conduisant à la poursuite de la corticothérapie qui peut être responsable d'effets secondaires sérieux obligeant à recourir à d'autres traitements [2].

**Les formes corticoresistantes (SNICR):

Actuellement, au sein de celle-ci on distingue 2 formes très différentes tant au plan physiopathologique que pronostique :

Les formes dites " immunologiques " ou sporadiques qui répondent aux immunosuppresseurs.

Les formes " génétiques ou familiales" qui ne répondent habituellement à aucune thérapeutique immunosuppressive et évoluent en règle vers l'insuffisance rénale terminale. Dans ces formes génétiques, la transplantation rénale est la seule alternative thérapeutique [1].

- Le syndrome néphrotique chez l'enfant est considéré comme une maladie à haut risque de complications en particulier infectieuses et thromboemboliques [3].

- La prise en charge doit être efficace et rapide pour maintenir la rémission et éviter les risques liés au syndrome néphrotique. Sans oublier l'intérêt d'un bon suivi et d'une éducation efficace dans le maintien d'une vie et d'une scolarité normale.

Objectif

C'est dans cet objectif que nous avons réalisé ce travail pour évaluer les différents aspects thérapeutiques et évolutifs du syndrome néphrotique ainsi que les difficultés de prise en charge des enfants présentant un syndrome néphrotique au service de pédiatrie B de l'hôpital CHU demardji tlemcen recrutés sur une période de 04 ans.

I. DEFINITIONS :

* Le syndrome néphrotique chez l'enfant est une entité anatomo-clinique définie, d'une part, par l'existence d'une protéinurie massive entraînant des perturbations plasmatiques. Il associe une **protéinurie** classiquement supérieure à **50 mg/kg/24 h** et une **albuminémie inférieure à 30 g/l**.

* Ce tableau syndromique peut traduire différentes lésions histologiques : lésions glomérulaires minimales (anciennement néphrose lipoïdique), hyalinose segmentaire et focale (HSF), glomérulonéphrite extra-membraneuse, amylose...

* Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (SNLGM) est la première cause de syndrome glomérulaire chez l'enfant. Dans cette classe d'âge, il représente en effet 75% des syndromes néphrotiques[1].

A l'âge adulte, la fréquence diminue à 15 à 20% des syndromes néphrotiques [2-3]. Malgré une bonne réponse initiale au traitement par stéroïdes, les rechutes sont fréquentes, avec apparition d'une cortico-dépendance imposant un recours à d'autres traitements immunosuppresseurs dans 20 à 30% des cas [1-4].

Il est indispensable de rechercher la notion de pureté du SN, de différencier entre son caractère primitif ou secondaire, ainsi que de définir les différentes modalités d'évolution du SN.

**** Le Syndrome néphrotique pur :**

Quand il est isolé et résume la symptomatologie. Le syndrome néphrotique idiopathique est généralement caractérisé par :

- * L'absence d'hématurie ou une hématurie microscopique (inférieure à 100.000hématies/min).
- * L'absence d'une hypertension artérielle.
- * Une fonction rénale normale, cependant on peut observer une insuffisance rénale, fonctionnelle en rapport avec une oligurie importante.
- * Une protéinurie sélective constituée essentiellement d'albumine et de transferrine, ou d'éléments de faible poids moléculaire (proche de 70.000 daltons), qui filtre à travers la membrane glomérulaire, alors que les grosses molécules, comme les immunoglobulines ne sont pas filtrées.

**** Le Syndrome néphrotique impur :**

Le syndrome néphrotique est dit impur, s'il s'accompagne d'un ou plusieurs de ces signes :

- * Une hématurie.
- * Une hypertension artérielle.
- * Une insuffisance rénale organique.

**** Le SN idiopathique :**

Le syndrome néphrotique est primitif lorsque le bilan étiologique est négatif, en particulier de l'auto-immunité : anticorps-antinucléaires, anticorps anti-DNA, complément (CH50, C3, C4), Cryoglobulinémie, sérologie Hbs, ASLO, et absence de signes cliniques évocateurs d'une maladie de système.

**** Les SN secondaires :**

Sont rares chez l'enfant, et peuvent être de diverses étiologies :

- * Immunologiques : PR, LED...
- * Métaboliques,
- * Néoplasiques : lymphomes malins, leucémies,
- * Médicamenteuses : D-pénicillamine, sels d'or.
- * Infectieuses : hépatite virale B, syphilis, HIV, paludisme, rubéole....

**** Les syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles :**

Le SN congénital est présent à la naissance ou apparaît au cours des trois premiers mois de vie, lorsque le syndrome néphrotique débute entre le troisième et le douzième mois il s'agit d'un SN infantile.

-Le diagnostic précis repose sur des critères cliniques et histologiques. Dans la majorité des cas, le pronostic est sévère et l'évolution se faisant vers l'insuffisance rénale terminale .

-Le SN congénital de type finlandais et la sclérose mésangiale diffuse représentent les deux principales étiologies. Cependant il existe des causes plus rares et éventuellement curables, comme le SN congénital secondaire à la syphilis ou la toxoplasmose.

II. Anato-pathologie:

** L'origine de la protéinurie au cours du SNLGM est longtemps restée mystérieuse du fait de l'absence de lésion glomérulaire visible en microscopie optique et de dépôts d'immunoglobuline ou de complément en immunofluorescence. Les tubules proximaux sont le siège d'une résorption abondante d'albumine par l'intermédiaire du complexe membranaire protéique mégaline/cubiline. La présence de gouttelette lipidique de réabsorption dans les tubules proximaux, qui peuvent être le siège de rares dépôts d'IgM et de C3, en est la traduction histologique.

** Ce n'est qu'après le développement de la microscopie électronique que les anomalies morphologiques des podocytes ont pu être identifiées, sous la forme de fusion des pédicelles podocytaires, expansions cytoplasmiques des podocytes participant à la composition de la membrane basale glomérulaire, avec disparition de la fente de filtration (Figure 1).

** Dans le SNLGM sensible aux traitements, les anomalies podocytaires sont labiles et réversibles sans séquelles lors des phases de rémission. Cette particularité, ainsi que l'absence de fibrose interstielle notable, sous-tendent l'absence d'altération chronique de la fonction rénale.

** Chez l'enfant, l'apparition brutale entre 1 et 9 ans d'un syndrome néphrotique pur (sans hématurie, sans insuffisance rénale organique, sans hypertension artérielle), sans antécédents personnel ou familial orientant vers une cause secondaire de syndrome néphrotique, est presque pathognomonique d'un SNLGM.

III. Physiopathologie:

La physiopathologie du SNLGM cortico-sensible reste actuellement mal connue. Elle associe des facteurs locaux podocytaires et des facteurs systémiques immunologiques et non immunologiques.

a// Composante podocytaire

* La présence d'un défaut isolé de l'organisation spatiale des podocytes en microscopie électronique suggère que l'anomalie fonctionnelle centrale réside dans la cellule podocytaire. L'étude des formes héréditaires de syndrome néphrotique (majoritairement secondaire à une HSF plus qu'à des lésions glomérulaires minimales) a permis de définir les

mécanismes moléculaires qui sous-tendent la formation et le maintien de la barrière de filtration glomérulaire.

En particulier, le rôle central de la composition, de l'organisation spatiale et de la régulation dynamique du cytosquelette podocytaire a été bien caractérisé (**Figure 2**). Celui-ci est directement connecté aux protéines composant le diaphragme de fente (*p.ex.* podocine).

Ainsi, des mutations touchant les gènes codant pour les protéines formant le cytosquelette (*ACTN4*...), régulant son architecture (*TRCP6*...) ou le diaphragme de fente (podocine, néphrine...) ont été mises en évidence dans des formes héréditaires de syndromes néphrotiques (**5**)

Au cours du SNLGM, on observe une diminution de l'expression de certains de ces acteurs, comme la podocine (**6**).

b// Composante systémique immunologique :

* Historiquement, plusieurs arguments ont amené à considérer le SNLGM comme une maladie dysimmunitaire secondaire à des anomalies lymphocytaires T (**7**) :

- Absence de dépôts d'immunoglobuline ou de complément dans les glomérules,
- Efficacité des traitements immunosuppresseurs actifs sur les lymphocytes T (stéroïdes, inhibiteurs des calcineurines),
- Mise en rémission après la rougeole, situation classique d'immunomodulation lymphocytaire T,
- Association à certains thymomes ou lymphomes de Hodgkin

Des travaux récents montrent d'ailleurs qu'il existe un déficit fonctionnel des lymphocytes T régulateurs lors des poussées de SNLGM (**8**), induisant une modification du profil cytokiniques (**9,10**), en particulier une augmentation de la sécrétion d'interleukine 13 (**11**).

-La place exacte des lymphocytes B dans la pathogénie du SNLGM reste mal connue. Il est désormais établi qu'immunité cellulaire et humorale ne doivent pas être séparées en bloc, mais que des interactions (régulatrices ou activatrices) entre lymphocytes B et lymphocytes T interviennent constamment (**12,13**). Lors des rechutes de SNLGM, Kemper et coll. ont ainsi mis en évidence une augmentation de l'expression du récepteur soluble CD23, molécule liant les IgE et produite par les lymphocytes B activées (**13**).

* Toutefois, le mécanisme moléculaire liant les perturbations immunologiques et les anomalies intra-podocytaires reste mal défini. Récemment, le rôle du facteur c-mip (c-maf-inducing protein), molécule produite par les lymphocytes T, a été approfondi.

Ainsi, l'expression de c-mip dans le rein et les tissus lymphoïdes est augmenté en cas d'association d'un lymphome de Hodgkin et d'un SNLGM, alors que ce taux est normal dans les lymphomes de Hodgkin sans syndrome néphrotique (**14**).

Une augmentation de c-mip est également retrouvée dans des glomérulopathies idiopathiques (SNLGM, HSF, néphropathies membrano-prolifératives), sans hémopathie B associée. C-mip bloque des voies de signalisation intracellulaire (cascades de phosphorylation). Lorsqu'il est exprimé, il empêche la phosphorylation de la néphrine, protéine clé de la jonction podocyte-diaphragme de fente.

L'inactivation de la néphrine s'accompagne d'une perturbation du cytosquelette podocytaire, de l'effacement des pédicelles podocytaires et donc d'une altération de la barrière de filtration glomérulaire **(15)**. C-mip pourrait donc être un acteur de l'activation lymphocytaire T anormale, mais également responsable de l'altération du cytosquelette podocytaire observées dans le SNLGM.

c// Composante systémique non immunologique:

L'hypothèse d'un facteur de perméabilité glomérulaire soluble est étayée par plusieurs données de la littérature :

- Après transplantation d'un rein de donneur souffrant de SNLGM chez un receveur indemne de la maladie, il n'est pas observé de récurrence du syndrome néphrotique chez le receveur **(16)**.
- Le transfert passif d'un sérum de malade souffrant de SNLGM en phase néphrotique chez la souris induit une albuminurie massive avec fusion des pieds des podocytes. Le même transfert utilisant un sérum de patient en rémission n'induit pas d'albuminurie **(17,18)**.

Ce facteur soluble suspecté n'est pas encore identifié, mais plusieurs hypothèses émergent. Chez la souris, la surexpression d'angiopoïétin-like 4 (ANGPTL4) par les podocytes s'accompagne d'une protéinurie de rang néphrotique et de la disparition des processus podocytaires **(19)**.

L'ANGPTL4 se lie à la podocine (NPHS2, molécule membranaire localisée dans le diaphragme de fente), et pourrait ainsi jouer un rôle dans la perte de charge de la membrane basale glomérulaire et dans l'apparition de la protéinurie.

L'hémopexine est une autre molécule candidate **(20,21)**. Chez le rat, l'augmentation de la concentration d'hémopexine dans le sérum entraîne l'apparition d'une protéinurie avec les lésions anatomo-pathologiques en microscopies optique et électronique identiques à celles observées dans le SNLGM **(22)**.

Enfin, on observe habituellement une augmentation du CD80 urinaire lors des rechutes de SNLGM **(23)**, sans savoir si le CD80 urinaire est un facteur causal de la maladie ou un simple marqueur d'activité de celle-ci.

L'expression anormale de ces différentes molécules altérerait le métabolisme de glycosaminoglycanes de la membrane basale glomérulaire, tel l'héparane sulfate, aboutissant à une perte de charge de la barrière de filtration et à la fuite urinaire d'albumine **(24,25)**.

IV. RAPPELS

Rappel sur la physiologie rénale :

A/ rappel d'anatomie :

1) Organisation générale du rein :

Les reins sont des organes paires (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

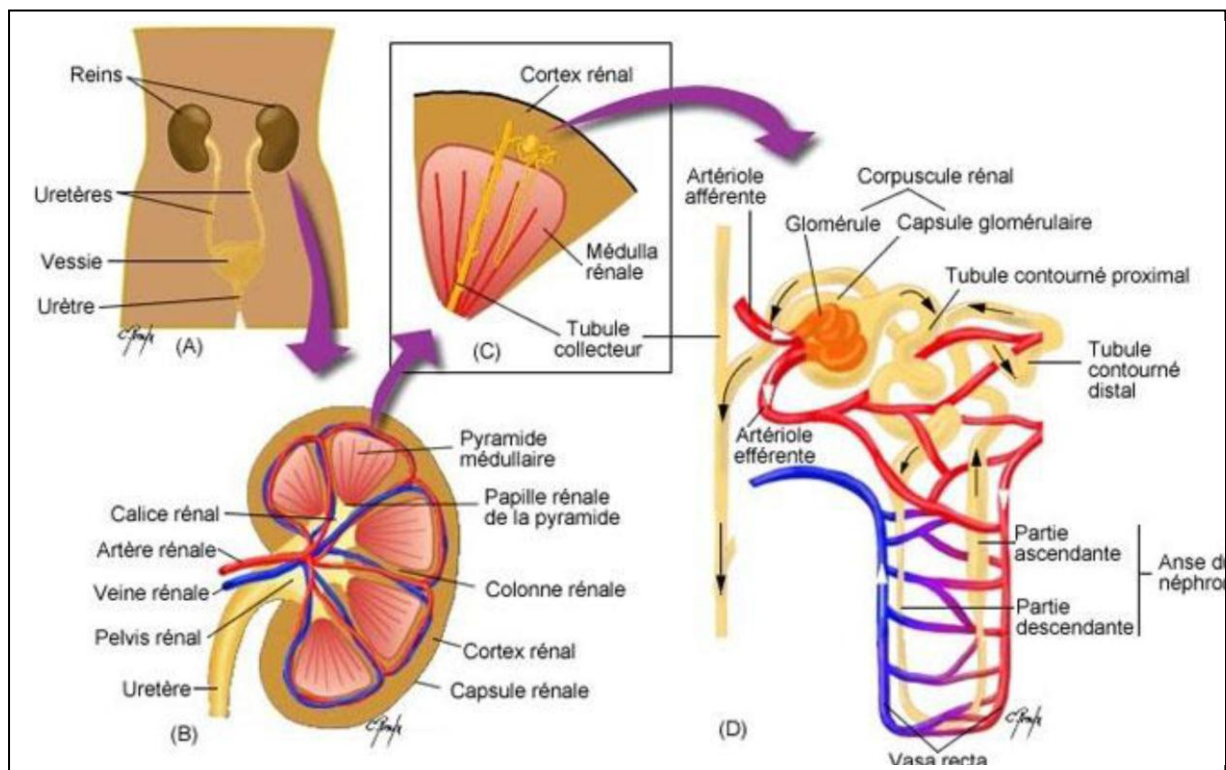


Figure 1 : Reins ; organisation générale.

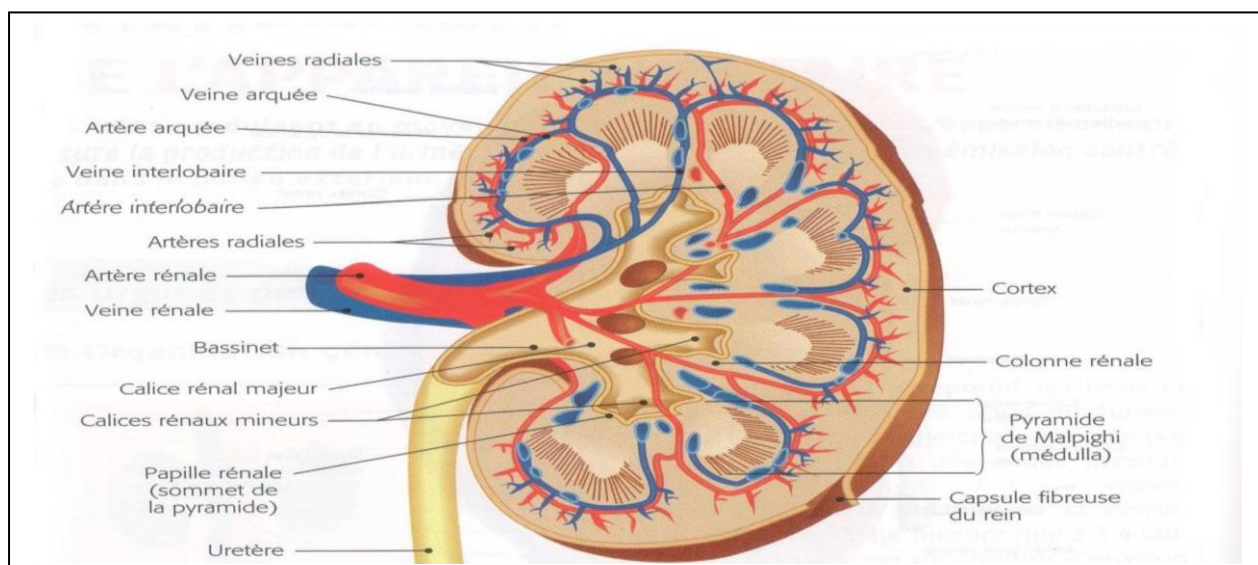
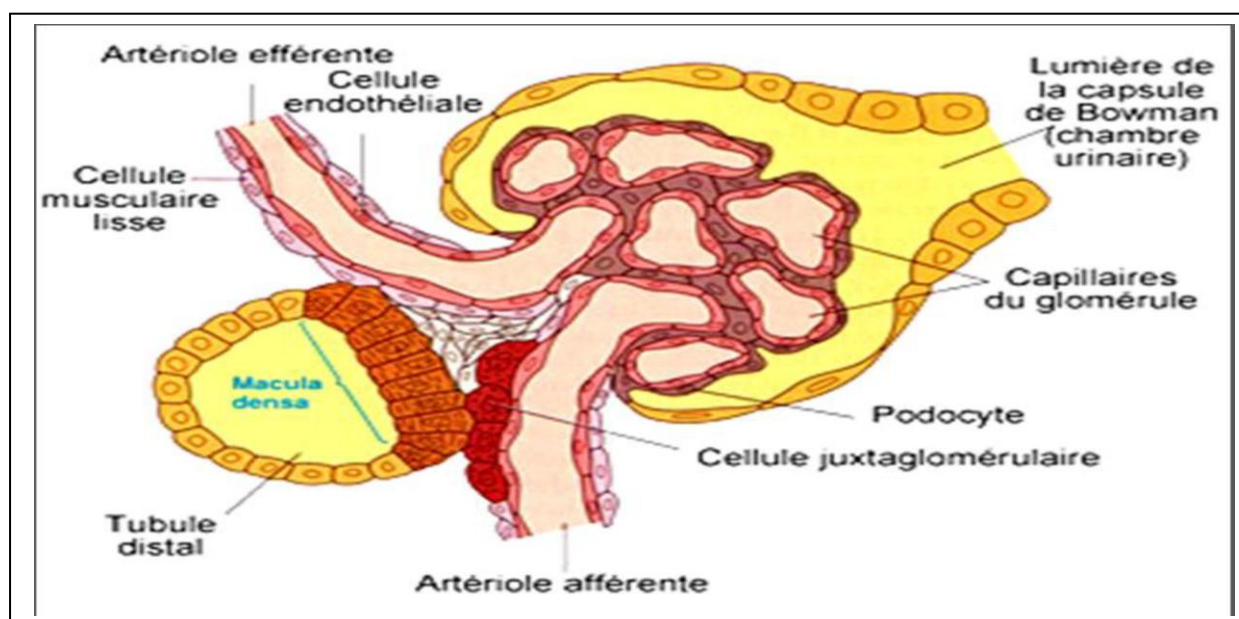


Figure 2 : vascularisation du parenchyme rénal.



3) Structure histologique des différents segments du néphron :

a. Le glomérule rénal de Malpighi :

Le corpuscule de Malpighi, structure sphérique de $200\mu\text{M}$, 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)

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 8

l'ensemble, et entre les deux, la chambre urinaire qui se prolonge par le TCP, permettant l'évacuation de l'urine primitive.

1. Feuillelet 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. Feuillelet pariétal (capsule proprement dite) :

Ce feuillet englobe l'ensemble, il est constitué d'un épithélium pavimenteux (endothélioforme) 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 podocyne 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.

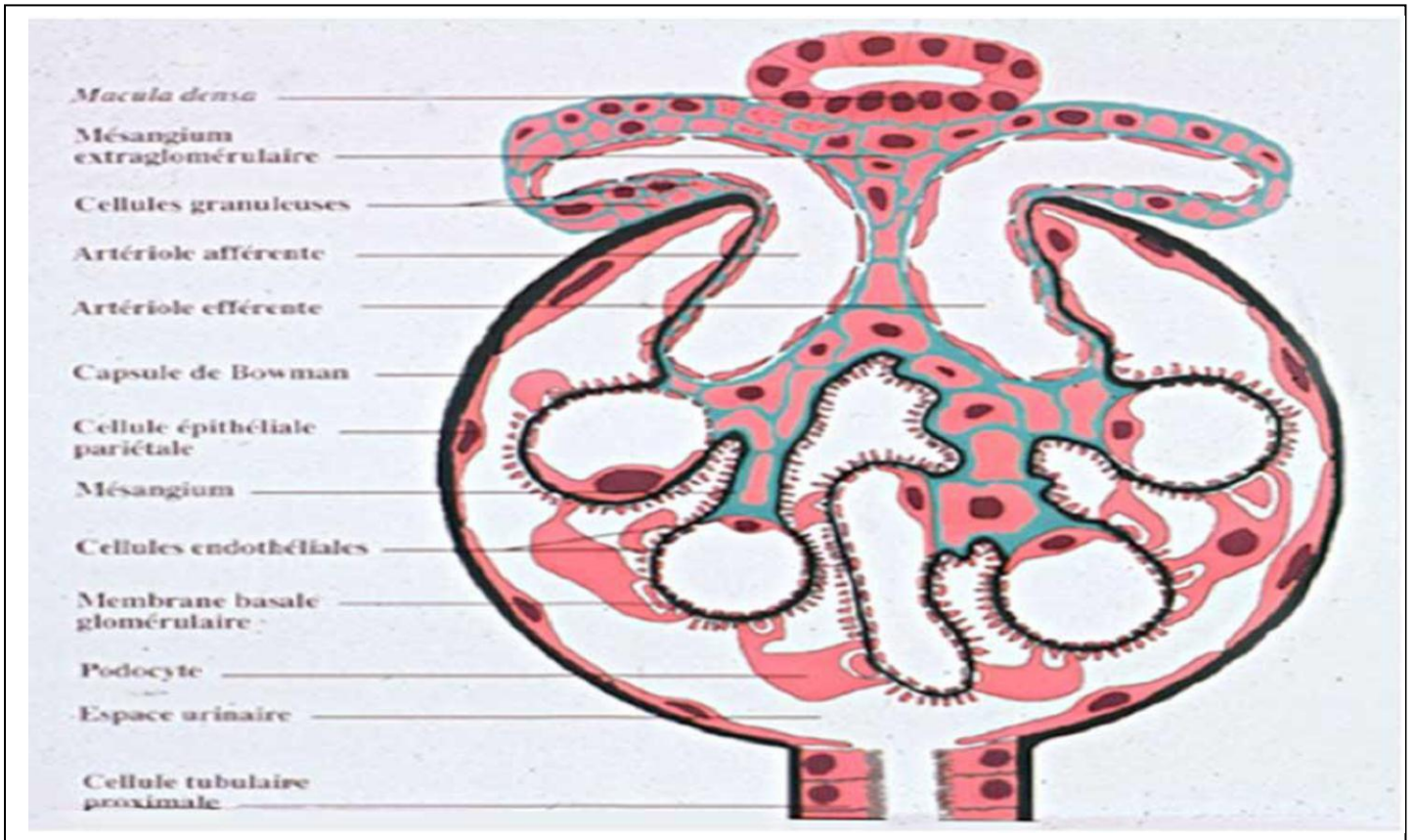


Figure 4 : Glomérule rénale ; ultrastructure

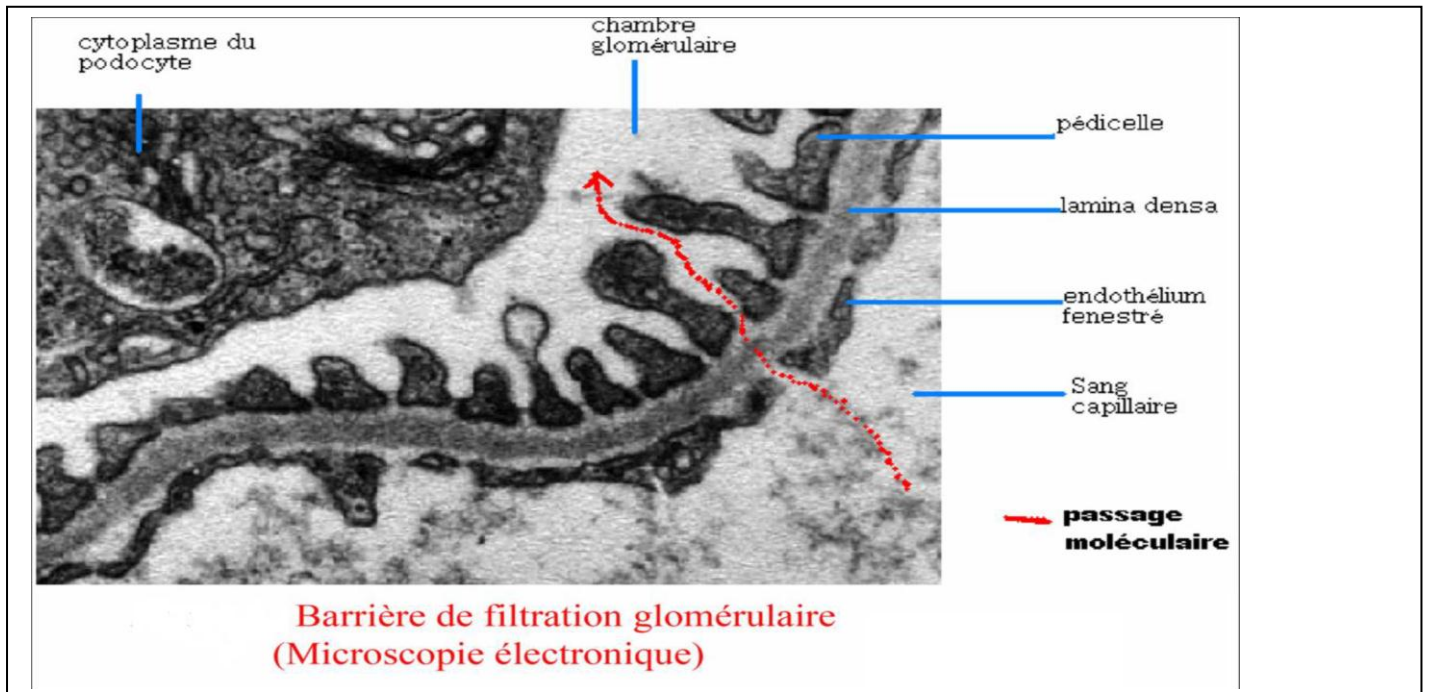


Figure 5 : Barrière de filtration glomérulaire

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 endocytaire 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.

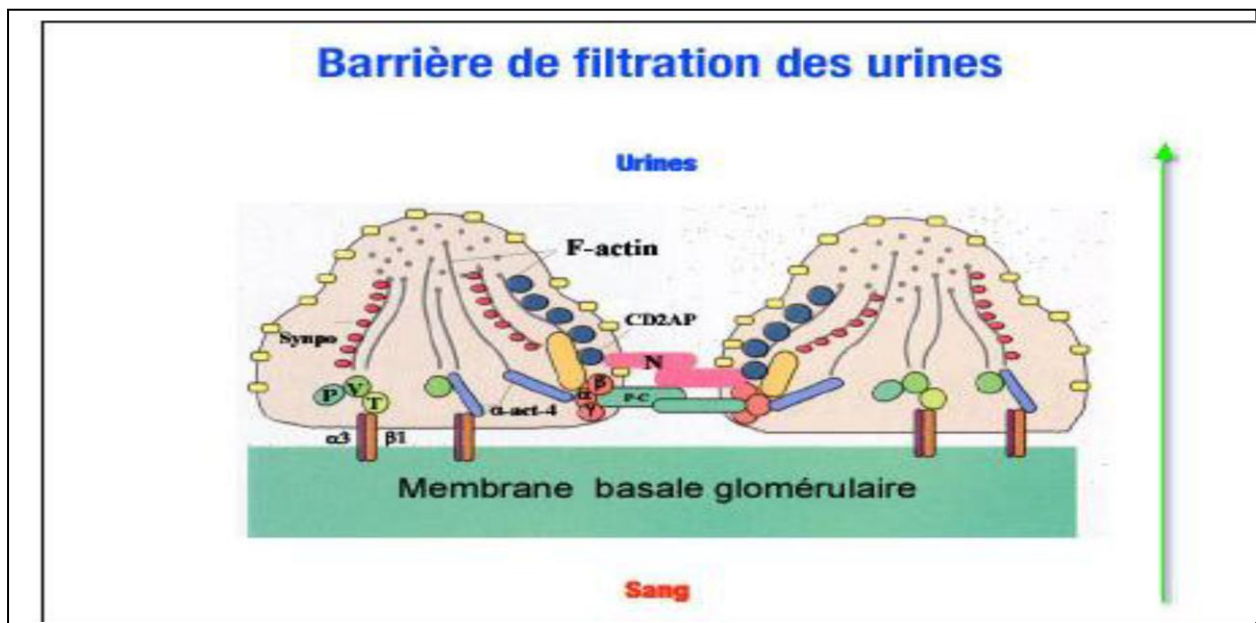


Figure 6 : les protéines du diaphragme de fente de des pieds des podocytes

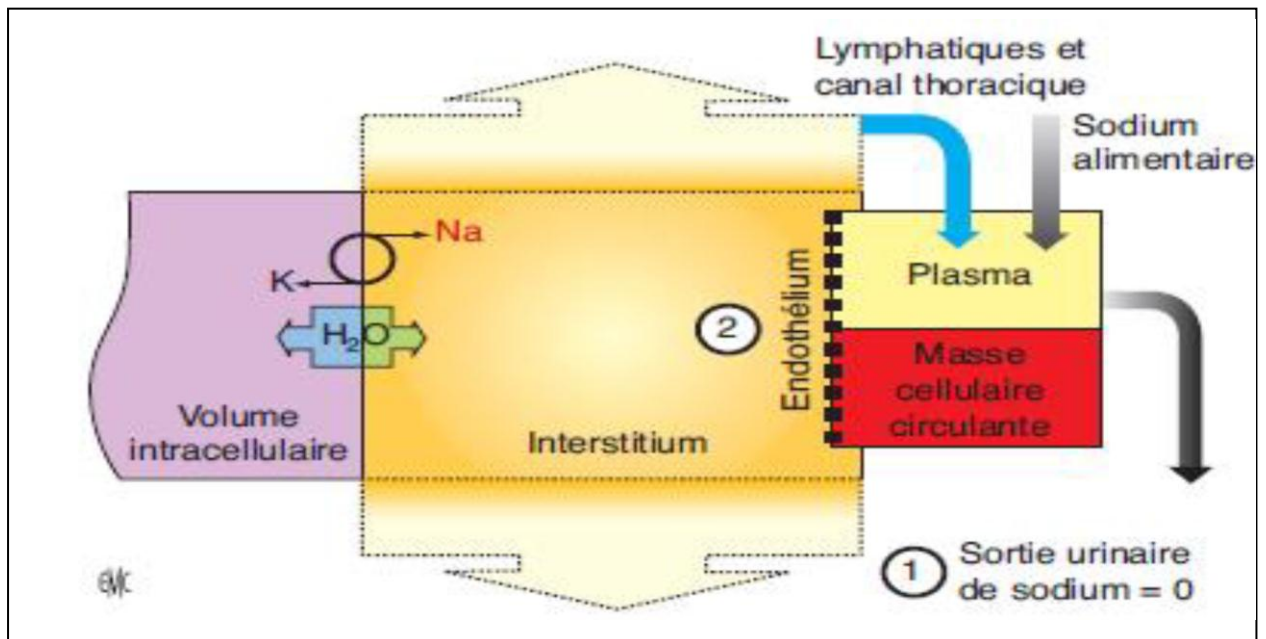


Figure7 : état des volumes hydriques au cours du syndrome néphrotique

A. Le rôle de la membrane basale glomérulaire dans la filtration des protéines et ces différents constituants.

La barrière de filtration glomérulaire (BFG) comporte sur le plan anatomique 3 structures (figure 8) :

- *Endothélium fenestré du capillaire glomérulaire;
- *La membrane basale glomérulaire;
- *Les podocytes, cellules épithéliales de la chambre urinaire [4].

Les podocytes:

Les cellules épithéliales (ou podocytes) qui reposent sur la MBG par l'intermédiaire de pédicelles reliés entre par une «slit membrane» qui assure une grande partie de la sélectivité de la membrane.

Ils possèdent une extraordinaire arborisation sériée, primaire et secondaire (les pieds et les pédicelles). Une série de pédicelles issus d'un pied s'engrène et s'ajuste avec une autre comme une fermeture éclair pour couvrir toute la surface urinaire de la membrane basale. Les espaces intercellulaires définis par l'engrènement des prolongements portent le nom de diaphragmes de fente [5].

La membrane basale glomérulaire:

Qu'est un réseau de glycoprotéines dont le maillage est inférieure à 4 nm. Elle est composée de trois feuillets visibles au microscope électronique : la lamina rara interna sur laquelle repose l'endothélium, la lamina rara externa sur laquelle repose les prolongements des podocytes et, entre les deux, la lamina densa qui forme la couche la plus épaisse.

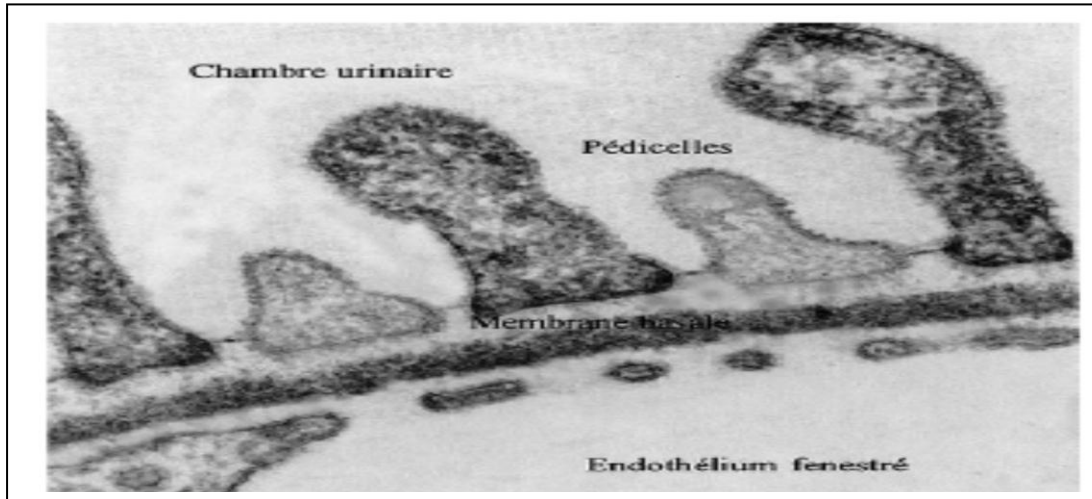


Figure 8 : Photo en microscope électronique de la barrière de filtration glomérulaire

1. Constitutions de la MBG:

La membrane basale glomérulaire est constituée de différentes composantes moléculaires :

Le collagène type IV,

La laminine,

Les protéoglycans et

L'entactine.

Le collagène de type IV : est l'unique constituant collagénique de la MBG. La molécule est linéaire, combinant trois chaînes α parmi cinq types différents pour former un hétérotrimère. Plusieurs hétérotrimères peuvent dimériser ou tétramériser par leurs extrémités et contacter des interactions latérales pour former de véritables épissures qui donnent au réseau de collagène sa solidarité mécanique et son caractère irréversible.

Les laminines : la laminine est un hétérotrimère qui possède 12 isoformes différentes selon sa composition en différents types de chaînes α , β , γ .

La membrane basale glomérulaire du rein mature contient majoritairement la formule $\alpha 5$ - $\beta 2$ - $\gamma 1$ ou laminine -11.

Les laminines établissent de nombreuses liaisons avec tous les composants moléculaires de la membrane basale glomérulaire et l'intégrine $\alpha 3\beta 1$ du podocyte. Ce modèle est impliqué dans le maintien de l'intégrité fonctionnelle et morphologique du podocyte.

Les protéoglycans :

Plusieurs protéoglycans ont été isolés dans la MBG : perlecan, agrine, dystroglycan, collagène de type 18. Ils portent tous plusieurs longs polymères d'héparanes-sulfates qui leur confèrent une charge négative et comptent pour près de la moitié du poids de la molécule entière.

Perlecan et agrine :

leur structure protéique alterne les domaines globulaires responsables des interactions avec la matrice extracellulaire (la laminine, collagène et l'entactine) et la surface des podocytes (intégrine), et les domaines linéaires qui donnent une grande flexibilité à ces molécules.

Dystroglycan :

est un protéoglycan transmembranaire présent dans les pédicelles ou il est associé à l'utrophine, molécule équivalente de la dystrophine musculaire, qui le lie au réseau d'actine. **Collagène de type 18** : est un protéoglycan fait d'un noyau protéique collagénique substitué par des polymères d'héparanes-sulfates.

Les protéoglycans sont impliqués dans les mécanismes de la protéinurie.

L'entactine

Il s'agit d'une petite molécule qui constitue un intermédiaire entre la laminine et le collagène de type IV. Elle n'est associée avec aucune maladie héréditaire connue et aucune souris transgénique invalidée pour son gène n'a été réalisée.

La néphrine, protéine du diaphragme de la fente (fig1)

Est la molécule constitutive du diaphragme de fente. C'est une protéine transmembranaire de 150KDa, qui lie les prolongements podocytaires et fixe la distance entre eux. C'est une pièce essentielle dans le dispositif qui retient les protéines dans le compartiment sanguin. Le gène de la néphrine a été identifié comme la cause du syndrome néphrotique de type finlandais. Ce dernier est caractérisé par une protéinurie massive et un effacement de l'arborisation podocytaire dès la période anténatale.

Les protéines podocytaires associées à la néphrine sont la CD2-AP, et la protéine ZO1

CD2-AP : c'est une molécule cytosolique qui coprécipite avec la néphrine. Elle a une fonction d'adaptateur protéique entre les molécules de surface et le cytosquelette d'actine. C'est probablement la molécule responsable de la focalisation de la néphrine au niveau des diaphragmes de fente.

Protéine ZO-1 : est une protéine associée aux jonctions occlusives et aux jonctions adhésives qui donnent aux épithéliums et à l'endothélium leur étanchéité à l'eau et aux solutés. Elle est présente dans les pédicelles avec un appareil moléculaire complet de jonction adhérente et connecte la néphrine avec le réseau d'actinine qui constitue le cytosquelette membranaire des pédicelles.

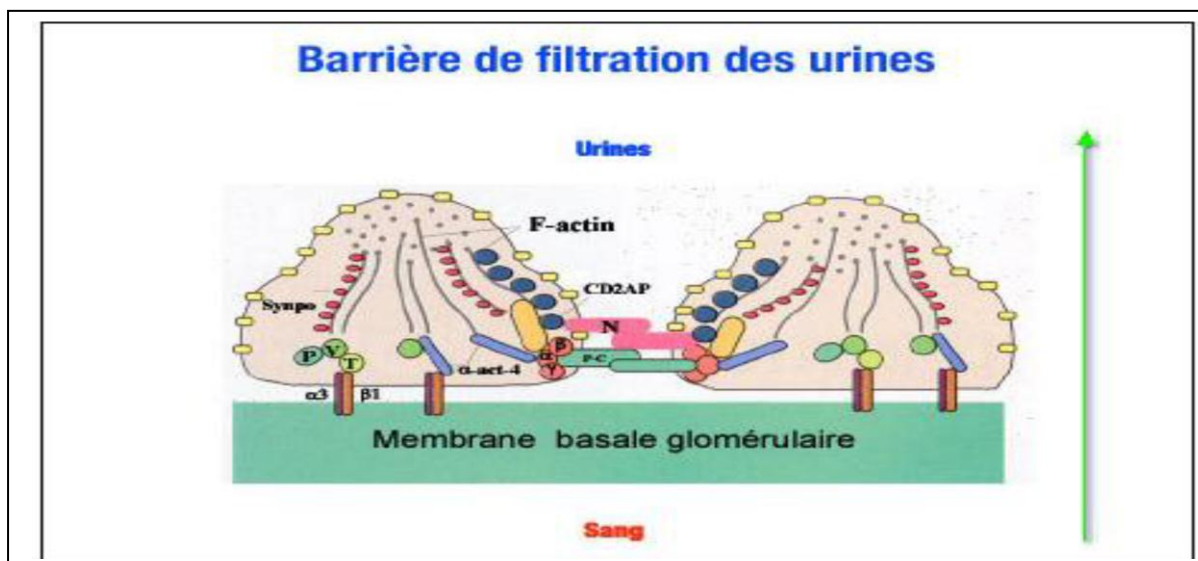


Figure 9 : les protéines du diaphragme de fente de des pieds des podocytes.

2. Le fonctionnement de la MBG:

La membrane basale glomérulaire (MBG) fonctionne à la fois comme un filtre mécanique qui s'oppose au passage de molécules dépassant certaines dimensions, et comme un filtre électrique du fait de sa charge négative [6].

La barrière de filtration permet de filtrer librement toutes les molécules dont le rayon est inférieur à 2,6 nm; au delà, le passage des grosses molécules en particulier des protéines, est fortement gêné.

Ainsi, le feutrage serré de lamina-densa, riche en collagène constitue probablement un obstacle mécanique au passage des molécules, de même [4,5].

Plusieurs arguments soutiennent l'effet de tamisage électrique. La charge négative des glycoprotéines représentée par l'héparan sulfate de la BFG s'oppose au passage de la majorité des protéines chargées elle aussi négativement.

En effet, chez l'Homme, l'albumine, molécule spontanément anionique diffuse à moindre débit que des molécules neutres de même poids moléculaire. La clairance fractionnelle d'une molécule ultrafiltrée mais ni réabsorbée ni excrétée par le tube, s'élève si la molécule est cationisée et s'abaisse si elle est anionisée. De même que la neutralisation des charges anioniques de la MBG par les polycations provoque une fuite des protéines [4, 6,7, 8].

A côté du rôle mécanique et électrique, les conditions hémodynamiques locales constituent un troisième facteur qui interviennent dans le mécanisme de filtration glomérulaire.

En effet tout ralentissement du flux à l'intérieur des capillaires glomérulaires augmenterait les phénomènes de diffusion et aboutirait au passage de protéines habituellement retenues bien que la paroi soit normale [9].

B. Mécanisme de la protéinurie

Une protéinurie massive peut être induite sans modification de l'arborisation podocytaire par :

1. La neutralisation des charges négatives de la membrane basale glomérulaire en perturbant l'organisation des protéoglycans à l'héparan-sulfate par des anticorps spécifiques [5].

La perte des charges négatives de la MBG expliquerait la diminution de la répulsion des polyanions dont l'albumine, ce qui expliquerait leur filtration, et donc le mécanisme responsable de la protéinurie est sans doute lié à une perte de charge anionique de la MBG. La néphrose pourrait ainsi être considérée comme une anomalie électrochimique de la membrane basale [6].

2. Les anomalies structurales sont représentées par la désorganisation spécifique des diaphragmes de fente par les anticorps dirigés contre le domaine extracellulaire de la néphrine.

En fait, c'est l'étude des formes héréditaires du SN qui a permis de déterminer le rôle crucial des protéines du diaphragme de fente et des pieds des podocytes dans la formation de l'urine, qui sera bien développé dans le chapitre d'étiopathogénie [5].

C. Mécanisme des oedèmes

Les oedèmes sont liés à une expansion anormale du volume extracellulaire et plus précisément du compartiment interstitiel (fig3).

Les volumes hydriques de l'organisme sont partagés entre volume intracellulaire et extracellulaire. La taille du volume intracellulaire est régulée par l'osmolarité extracellulaire sous le contrôle de l'hormone antidiurétique et la taille du volume extracellulaire est régulée par la quantité totale de sodium sous le contrôle de l'aldostérone.

* La caractéristique du volume extracellulaire est d'être constitué d'une solution de sels de sodium dont la concentration est homéostatique, avec existence d'un flux transcapillaire permanent de liquide entre le compartiment plasmatique et l'interstitium à travers la barrière endothéliale. Le compartiment interstitiel est drainé dans le compartiment plasmatique par le canal thoracique et les veinules périphériques des ganglions lymphatiques.

* Au cours du syndrome néphrotique le volume extracellulaire est remarquable par l'asymétrie de son expansion qui est secondaire à la réduction inappropriée des sorties rénales de sodium et à l'accumulation du sodium alimentaire dans le volume extracellulaire. Les mécanismes régulateurs de la pression osmotique extracellulaire (hormone antidiurétique et soif) ramènent la pression osmotique à sa valeur homéostatique par l'inflation hydrique et l'expansion du volume extracellulaire.

* L'asymétrie d'expansion entre volume plasmatique et compartiment interstitiel est secondaire à une augmentation du flux liquidien à travers la paroi des capillaires en raison du déséquilibre des forces de la loi de Starling, qui n'est pas compensé par une augmentation du flux de retour par le canal thoracique [10].

La loi de Starling avait été historiquement attribuée à la baisse de la pression oncotique plasmatique. Une documentation expérimentale et clinique abondante montre que cette explication est insuffisante et qu'une modification de la conductivité hydraulique de la barrière endothéliale, possiblement liées à des modifications intrinsèques des jonctions intercellulaires, est une nécessité pour comprendre la genèse des œdèmes au niveau des capillaires ainsi que leurs particularités cliniques [11].

* La loi de Starling stipule que le débit de fluide J est proportionnel à la différence des gradients hydrostatiques (P_{cap_Pint}) et oncotique $\sigma \times (\pi_{cap_Pint})$ (σ étant le coefficient de réflexion de macromolécules propres à la paroi capillaire considérée) entre le plasma et l'interstitium, à la conductivité hydraulique L_p et à la surface des capillaires soit :

$$J = L_p \times S \times ([P_{cap_Pint}] - \sigma \times [\pi_{cap_Pint}]).$$

**La pression hydrostatique capillaire ne se modifie pas en raison de l'hypovolémie chez 75 à 97% des malades.

**La pression hydrostatique interstitielle est indépendante du volume interstitiel en raison de la compliance infinie des tissus mous.

**La pression oncotique capillaire et interstitielle varient parallèlement en fonction de la concentration des protéides totaux plasmatiques et le gradient oncotique transcapillaire n'est pas modifié au cours des phases de protéinurie.

En revanche la conductivité hydraulique est dépendante de la concentration intra capillaire en albumine et en TNF α et le coefficient de réflexion des macromolécules mesuré par la concentration interstitielle d'albumine est modifié au cours du syndrome néphrotique idiopathique plus que dans les autres causes de syndrome néphrotique.

L'hypo-albuminémie est donc le déterminant principal de la fuite de liquide plasmatique vers l'interstitium mais par un effet direct sur les caractéristiques biophysiques et moléculaires des jonctions inter endothéliales et non pas par un effet sur le gradient de pression oncotique transcapillaire [10].

La Seconde particularité du syndrome néphrotique c'est : la rétention rénale du sodium qui est secondaire à l'activation des structures moléculaires de la réabsorption du sodium dans le tube collecteur cortical. Les structures moléculaires responsables du transport transépithélial du sodium dans le canal collecteur cortical sont le canal sodium épithélial au pôle apical et la pompe à sodium au pôle basolatéral de la cellule principale du canal collecteur [11].

Les mécanismes régulateurs de la rétention rénale de sodium :

- La réabsorption du sodium dans le système rénal obéit à une segmentation fonctionnelle (fig4). Le débit sodé de filtration glomérulaire est de 20 à 25 000 mmoles/j/1,73m² , cette quantité est réabsorbée à 65% dans le tubule proximal, à 25% dans la branche large ascendante de l'anse de Henlé et entre 5 à 7% par le tube contourné distal.
- Les 3 à 5% de sodium réabsorbé par le tubule contourné distal sont soumis à une régulation dont les acteurs sont l'aldostérone et l'hormone antidiurétique. cette régulation permet d'adapter la quantité urinaire finale de sodium à la quantité ingérée dans les aliments.
- Une charge sodée excessive induit également la sécrétion de sodium dans la partie médullaire interne du tube collecteur (c'est-à-dire son extrémité distale immédiatement en amont des cavités calicielles).

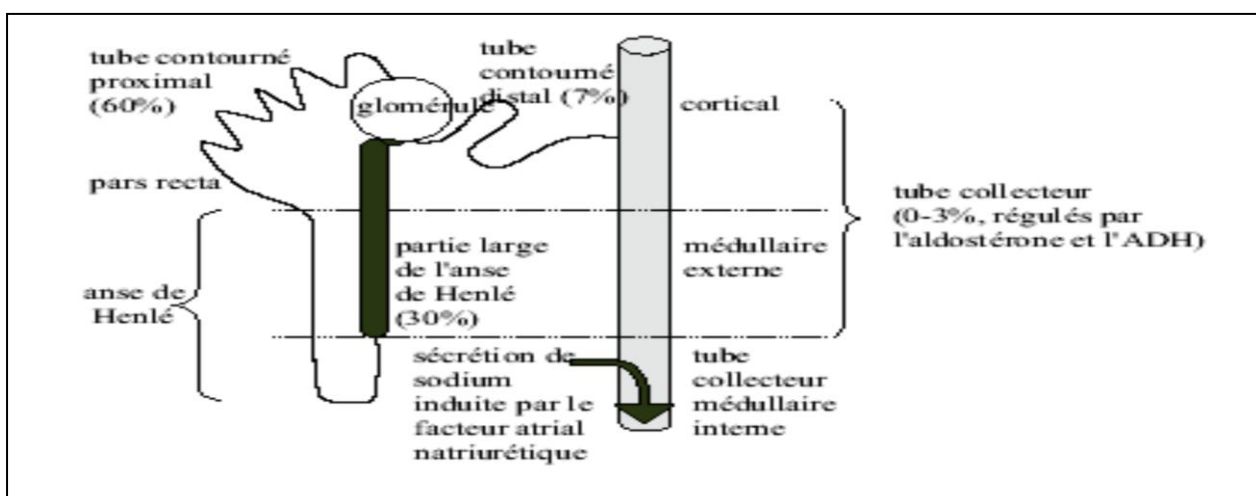


Fig10 : segmentation fonctionnelle de la réabsorption du sodium dans l'appareil tubulaire

** L'étude approfondie des modèles expérimentaux de SN a permis de décrire les mécanismes moléculaires de rétention rénale de sodium.

Celle-ci est secondaire à :

**Une activation de la réabsorption du sodium dans la partie corticale du tube collecteur et à La désactivation de la sécrétion de sodium dans la partie médullaire interne du tube collecteur.

Le mécanisme moléculaire de la réabsorption du sodium est fondé sur la polarité de la cellule principale du tube collecteur (sachant que le tube collecteur est constitué par 3 types de populations cellulaires : cellule principale dévolue au transport de sodium, de potassium et d'eau et de cellules intercalaires α et β dédiées au transport de proton et bicarbonate), qui induit un flux unidirectionnel de sodium de la lumière tubulaire vers la lumière capillaire en raison d'extraction permanente du sodium cytosolique par la pompe basolatérale en consommant une molécule d'ATP pour 3 ions de sodium et 2 ions de potassium transférés à l'intérieur de la cellule .la cellule est alimentée en sodium à son pole apical par le canalsodium-épithélial-amiloride-sensible (ENaC) qui fonctionne dans le gradient de concentration (fig5).

Au cours du syndrome néphrotique le canal sodium épithélial est exprimé en excès à la surface apicale de la cellule ainsi que l'augmentation de la forme fonctionnelle d'ENaC à la surface de la cellule principale [11].

Le mécanisme historique de la rétention rénale de sodium était fondé sur une activation du canal sodium épithélial et de la pompe à sodium par le système rénine-aldostérone en raison de l'hypo volémie induite par la fuite transcapillaire de liquide. La simplicité de cette explication ne résiste pas devant de très nombreux faits cliniques expérimentaux [10,11].

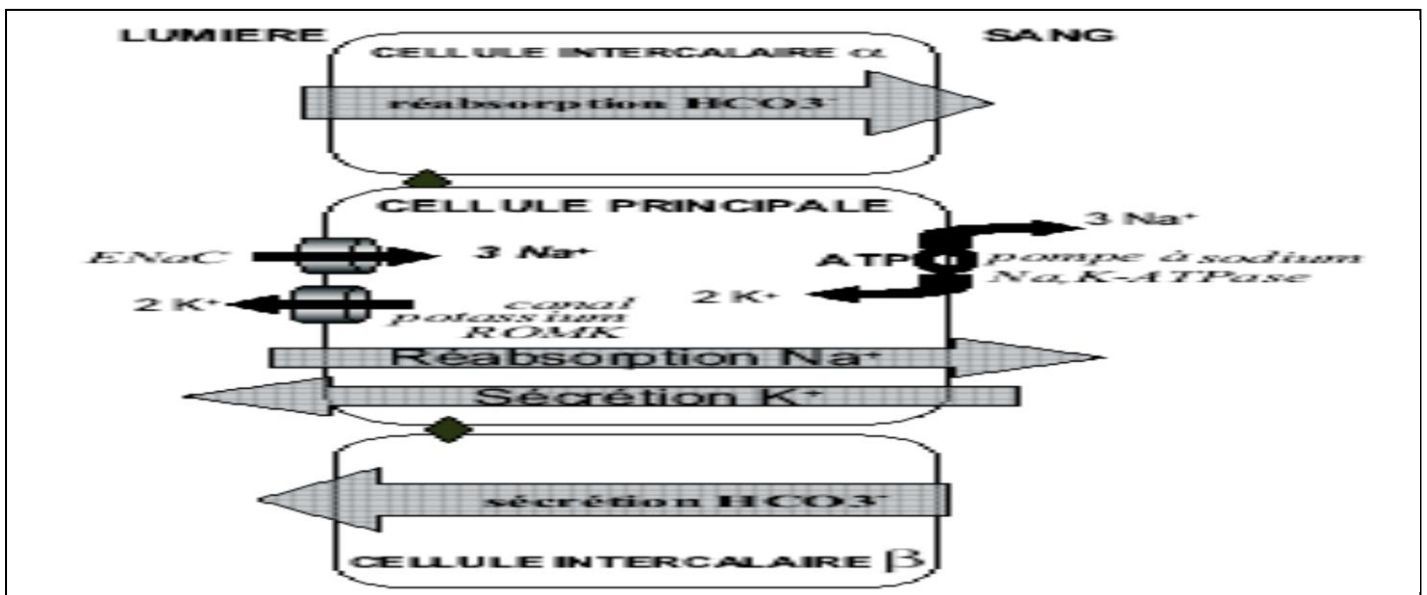


Fig 11 : organisation moléculaire du transport de sodium, de potassium et de bicarbonate dans le tube collecteur cortical

V. ETIOPATHOGENIE :

Le syndrome néphrotique idiopathique(SNI) est considéré comme une maladie du système immunitaire à expression podocytaire qui se manifeste sur le plan histologique sous 3 formes, les lésions glomérulaires minimales (LGM), la hyalinose segmentaire et focale (HSF) et la prolifération mésangiale [12].

L'atteinte podocytaire dans le SNI peut schématiquement résulter soit d'une anomalie structurale, soit d'une altération des signaux cellulaires aboutissant à une perte de l'intégrité fonctionnelle qui est réversible dans les formes sensibles au traitement et irréversible dans les formes résistantes. Les études génétiques ont permis une avancée importante dans la compréhension de l'architecture moléculaire de la barrière de filtration glomérulaire grâce à l'identification de plusieurs gènes dont les mutations sont associées à la survenue d'un syndrome néphrotique corticorésistant. A l'inverse des formes génétiques de SNI qui sont rares, la physiopathologie des formes corticosensibles et souvent à rechutes reste incomprise. Des arguments cliniques et expérimentaux que ces formes seraient liés à des perturbations immunologiques responsables secondairement d'une altération podocytaire et d'une désorganisation de la barrière de filtration glomérulaire [12].

A. Néphrose corticosensible

perturbations immunologiques dans le SNI corticosensible L'hypothèse d'un facteur circulant a longtemps servi de base au concept de l'origine immunologique du SNI et repose sur de nombreux arguments cliniques et expérimentaux [12]:

- **la transmission materno-foetale du syndrome néphrotique
- **les rechutes parfois immédiates du SNI après transplantation et leurs rémissions obtenues par échanges plasmatiques ou immunoabsorption du plasma
- **la transplantation de reins de donneurs atteints de SNI, chez des receveurs indemnes de cette maladie entraîne, en moins d'une semaine, une disparition complète du syndrome néphrotique lié à des LGM, ou une HSF
- **les surnageants de lymphocytes T périphériques isolés chez des patients atteints de SNI et actives in vitro, ainsi que le plasma prélevé au cours des rechutes ou lors des récives après transplantation rénale, sont capables d'induire une protéinurie chez le rat.

Plusieurs cytokines ont tour à tour été incriminées comme étant susceptibles d'être ce facteur de perméabilité. Parmi les plus intéressantes, on notera que l'IL-13 est augmentée dans lymphocytes TCD4+ et CD8+ des patients en phase de poussée.

L'étude des fonctions lymphocytaires T au cours des phases aiguës du SNI a mis en évidence une inhibition de l'hypersensibilité retardée, une hypo réactivité cellulaire aux mitogènes et une polarisation T helper «contrariée», caractérisée par un profil cytokinique mixte associant une production accrue d'interleukines Th1(IFN γ et Th2(IL-13,IL-10) (fig5).

Ces résultats s'expliquent par l'activation concomitante et inappropriée au sein des mêmes cellules de voies transcriptionnelles antagonistes comme NF-B et cmaf, ce qui semble être une caractéristique propre des formes corticosensibles [12].

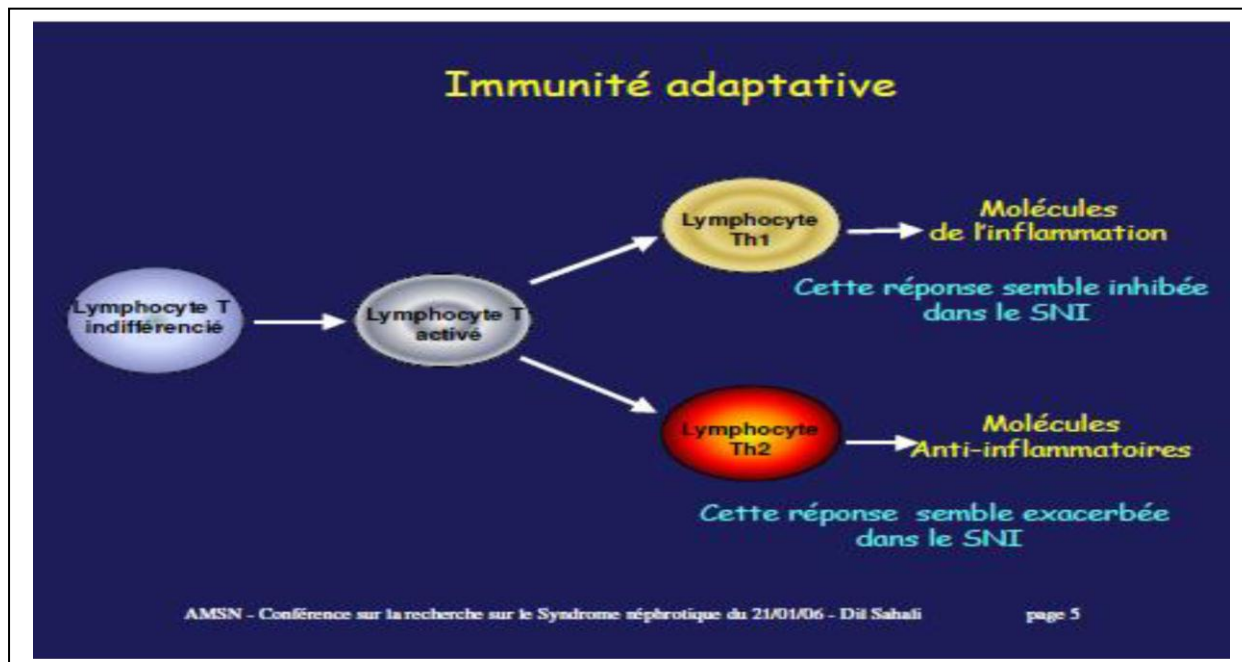


Figure12 : immunité cellulaire au cours du syndrome néphrotique

L'analyse du phénotype des sous-populations lymphocytaires T périphériques, lors des rechutes, montre une expansion des lymphocytes TCD4+ qui expriment le marqueur CD25 ainsi que des lymphocytes TCD4+ et CD8+ qui expriment le marqueur CD45RO, caractéristiques des lymphocytes T mémoires. L'expression de l'antigène CD25 (chaîne du récepteur de l'IL-2), au cours des poussées, peut refléter une activation des cellules TCD4+ ou bien traduire le recrutement d'une sous population mineure (10%) de lymphocytes TCD4+CD25+, dotée de fonctions suppressives. Il a été récemment montré que l'effet bénéfique de la deoxypergualine sur la protéinurie chez le rat Buffalo/Mna pourrait être lié à une expansion de population lymphocytaire T régulatrice [12].

Les altérations lymphocytaires au cours du SNI ne sont pas limitées au seul compartiment T puisque au cours des poussées, il semble que la différenciation B soit également affectée comme l'atteste la baisse fréquente des taux sériques des immunoglobulines qui ne peut être expliquée par la seule fuite urinaire car elle n'affecte que certaines fractions d'IgG (IgG1, IgG2) 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 au cours de certaines formes de SNI [12].

B. néphrose corticorésistante

Les formes corticorésistantes, peuvent être liées à un dysfonctionnement lymphocytaire (en particulier celles qui récidivent après transplantation) et d'autres sont liées à des anomalies intrinsèques de la barrière de filtration glomérulaire et en particulier du podocyte. Dans ce dernier cas, lorsque l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale terminale, il n'y a pas de

risque de récurrence après transplantation, puisque le rein transplanté a des podocytes normaux. Dans les formes cortico-résistantes avec anomalies de la barrière de filtration, il y a des formes héréditaires et des formes isolées, dans certains cas, des formes héréditaires qui s'ignorent.

Dans les formes héréditaires, la recherche a beaucoup progressé ces dernières années et a permis d'identifier des gènes qui en sont à l'origine et de mieux comprendre le fonctionnement du podocyte. En fait, c'est l'étude des formes héréditaires du SN qui a permis de déterminer le rôle crucial des protéines du diaphragme de fente et des pieds des podocytes dans la formation de l'urine **[13,14]**.

Les travaux initiés par la découverte du SN de type finlandais (1998) ont permis de définir les différents modes de transmission des formes héréditaires et de mieux connaître les protéines touchées **[14]**.

Principales causes de syndrome néphrotique chez l'enfant

Syndrome néphrotique idiopathique(néphrose)

- Avec lésions glomérulaires minimales
- Avec lésions de hyalinose segmentaire et focale
- Avec prolifération mésangiale diffuse

Glomérulonéphrites primitives

- Glomérulonéphrite extra membraneuse
- Glomérulonéphrite membrano _proliférative types I et II
- Maladie de Berger
- Glomérulonéphrite à croissants idiopathique

Glomérulonéphrites secondaires

- Glomérulonéphrite aiguë post infectieuse
- Glomérulonéphrite avec anticorps anti-MBG
- Glomérulonéphrite du purpura rhumatoïde
- Glomérulonéphrite du lupus érythémateux disséminé
- Glomérulonéphrite des angéites nécrosantes
- Glomérulonéphrite avec anticorps de type ANCA
- Glomérulonéphrite secondaire à des maladies parasitaires

Syndrome néphrotique congénital et infantile

- Syndrome néphrotique de type finlandais
- Sclérose mésangiale diffuse et syndrome de Drash
- Syndrome néphrotique idiopathique
- Causes infectieuses (syphilis,toxoplasmose,CMV,VIH) 29

Causes diverses

- Syndrome d'Alport
- Syndrome hémolytique et urémique
- Amylose
- Hypoplasie rénale
- Ostéo-onychodysplasie
- Drépanocytose

VI. CORRELATION ANATOMO-CLINIQUE

Les anomalies histologiques ont effectivement une valeur pronostique certaine, mais c'est surtout la réponse à la corticothérapie initiale qui a beaucoup plus de valeur pronostique que l'aspect morphologique observé sur la biopsie rénale.

Néanmoins ; l'expérience prouve qu'il est possible de corréler chaque type de lésion histologique à un type de réponse au traitement corticoïde.

En effet, la néphrose à LGM est corticosensible dans de très larges proportions ; 80 à 90% selon les auteurs. Les 30% de LGM retrouvées dans notre série étaient

corticosensibles. Par ailleurs, la présence de prolifération mésangiale diffuse est associée à une corticorésistance dans 45 à 70% des cas. Le mauvais pronostic attaché aux lésions de HSF est indiscutable.

Selon les séries 70% des néphroses avec HSF sont corticorésistantes de même pour notre étude, le malade corticorésistant avait une néphrose à HSF de type Floride.

VII. TRAITEMENT DU SYNDROME NEPHROTIQUE

1. Introduction

On ne peut en aucun cas nier les progrès de la thérapeutique dans l'amélioration du pronostic du syndrome néphrotique même si le traitement reste encore difficile et souvent Aspects thérapeutiques et évolutifs du syndrome néphrotique chez l'enfant décevant pour la prise en charge de certains cas. De ce fait les principaux objectifs de notre prise en charge thérapeutique repose essentiellement sur :

- * Traiter les complications aiguës du syndrome néphrotique.
- * Obtenir une rémission complète du syndrome néphrotique.
- * Prévenir les rechutes.
- * 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 développent des rechutes fréquentes.

Il est à noter que dans la néphrose idiopathique, des protocoles thérapeutiques basés sur l'expression clinique et biologique ont été élaborés sans préjuger initialement de son type histologique car l'expérience a prouvé que la réponse au traitement initial a beaucoup plus de valeur pour le pronostic que l'aspect morphologique observé sur la biopsie rénale initiale. Ce propos introductif permet de comprendre la raison pour laquelle il est possible de faire l'économie d'une biopsie rénale au départ dans certains cas typiques.

2. Mesures thérapeutiques symptomatiques

2.1 Education thérapeutique [3]

Elle débute dès la première visite par la remise d'un livret d'informations sur le SN idiopathique rédigé à l'intention des enfants (et leurs parents). L'objectif est de permettre au patient de bien comprendre sa maladie et de dialoguer ; lors des consultations futures avec le médecin en particulier sur certains aspects liés à la prise en charge thérapeutique tels que :

- 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 du traitement complémentaire (calcium, vitamine D).
- Le risque de complications du syndrome néphrotique et de complications liées au traitement. Aspects thérapeutiques et évolutifs du syndrome néphrotique chez l'enfant
- L'observance doit être surveillée et améliorée en particulier chez les adolescents. En cas de non observance ; l'utilité des différentes thérapeutiques doit être clarifiée. Les causes de non observance doivent être recherchées. De ce fait ; une prise en charge psychologique doit être envisagée.
- Les vaccinations doivent être discutées avec le néphrologue pédiatre car la vaccination peut déclencher une poussée de SN notamment chez les enfants ayant des rechutes fréquentes.
- Les parents seront informés de la nécessité de surveiller la présence ou l'absence de protéinurie deux fois par semaine au moyen de bandelettes réactives. Le résultat sera consigné dans un cahier de surveillance où sera également noté le traitement que reçoit l'enfant.

2.2 Hygiène de vie [3]

- Réduction au maximum des facteurs allergisants.
- La fréquentation scolaire doit être maintenue aussi normale que possible. L'hospitalisation doit être réduite au maximum ; elle n'est habituellement pas nécessaire à l'exception de poussées d'oedèmes importants ou en cas de suspicion d'une complication thromboembolique
- L'activité physique souvent interdite à tort à ces malades n'a aucune interférence avec l'évolution générale de la maladie. La pratique d'une activité physique est au contraire indiquée pour limiter les effets secondaires de la corticothérapie.

2.3 .Traitement symptomatique

Il doit être initié à la phase aigue de la prise en charge et maintenue jusqu' à l'obtention de la rémission du syndrome néphrotique. En cas d'échec partiel ou total du traitement spécifique du syndrome néphrotique ; les mesures symptomatiques s'avèrent indispensables pour prévenir les complications en rapport avec la protéinurie afin de ralentir la dégradation de la fonction rénale.[16]

a- Régime

Une restriction sodée (**0.3mEq /kg/j de sodium**) est nécessaire pour diminuer le syndrome oedémateux et à cause de la corticothérapie à forte dose. Une restriction hydrique peut être nécessaire en cas d'hyponatrémie importante. Un régime sans sucre d'absorption rapide doit accompagner la corticothérapie. Par ailleurs ; l'alimentation doit être équilibrée : les apports protidiqes seront normaux ou augmentés ; **1 à 2 g/kg** ; pas de modifications dans

les apports lipidiques malgré l'hyperlipidémie. Certains auteurs proposent l'utilisation de graisses polyinsaturées en cas d'évolution prolongée. Dans notre série, tous les patients ont été soumis systématiquement à un régime sans sel strict dès lors hospitalisation. [17]

b-Traitement adjuvant

- * Un supplément orale de vitamine D (**dose normale/jour : 400 à 800 u/j**) est nécessaire pour compenser la déperdition urinaire et limiter la déminéralisation.
- * Une calcithérapie à la dose de **1g/m²/j**.
- * La supplémentation en potassium n'est pas systématique.
- * Pas de protecteur gastrique systématique.

Dans notre série, tous les patients ont reçu une supplémentation vitamino-calcique comme traitement adjuvant à la corticothérapie. Généralement, on préconise la dose de charge pour réduire les problèmes d'observance encourus ainsi que le coût de la prise en charge médicamenteuse. [17]

c- Perfusions d'albumine

Les indications sont rares et sont essentiellement constituées par une hypo volémie symptomatique avec tachycardie et hypotension artérielle. La perfusion à la dose de **1 g/kg** doit être lente sous contrôle de la pression artérielle. Dans notre étude, une perfusion d'albumine et de PFC a été faite chez 33% des malades pour hypo-albuminémie sévère et oedèmes intenses. [17]

d- Les diurétiques

Les diurétiques doivent être utilisés avec prudence seulement en cas d'oedèmes.

Ils augmentent le risque thromboembolique (l'anti coagulation doit être bien équilibrée avant tout traitement par diurétiques.).

On utilise du furosémide (2 à 5 mg/kg/j en une prise) +/- amiloride (0.5 à 0.7mg/kg/j pour certains) +/- spironolactone (5mg/kg/j).

L'efficacité du traitement par diurétique doit être monitorée par la mesure de la natriurèse et la perte de poids du patient.

La volémie doit être monitorée obligatoirement (hématocrite ; tension artérielle ; fréquence cardiaque). Les diurétiques ont été administrés chez 30.66% des malades de notre étude, le produit utilisé était le furosémide (LASILIX*) à posologie de 0.5 à 3 mg/kg par prise en cas d'oedèmes intenses et souvent après transfusion d'ALB ou de PFC. [15,18]

e-Prévention et traitement des thromboses

e-1- Mesures générales

- Mobilisation et éviter le repos au lit.
- Corriger une hypo volémie.
- Proscrire les ponctions artérielles ou de veines profondes.
- Proscrire les cathéters centraux.
- Eviter les perfusions inutiles

e-2-Traitements anticoagulants:

Il n'existe pas de consensus. Pour certains, seuls les syndromes néphrotiques majeurs avec anasarque justifient un traitement préventif anticoagulant alors que les formes modérées

justifient un traitement antiagrégant par aspirine. Pour d'autres ; la présence d'une des anomalies suivantes est un facteur de risque de complications thromboemboliques justifiant un traitement anticoagulant :

***Albuminémie < 20g/L.**

*** Fibrinogène > 6g/l.**

*** antithrombine III < 70%.**

Aspects thérapeutiques et évolutifs du syndrome néphrotique chez l'enfant

*** D-dimères > 1000ng/ml.**

Il est recommandé initialement de débiter le traitement par AVK en association avec un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) jusqu' à obtention de l'INR souhaité. Le taux d'INR doit être maintenu entre 2 et 3 jusqu' à obtention d'une albuminémie supérieure à 20gr/l. Une surveillance INR accrue est nécessaire en début de traitement.

En cas de thrombose; le traitement par héparine est mis en route avec relais par antivitamine K. Dans les services spécialisés ; l'utilisation de l'activateur tissulaire de plasminogène est discutée dans les thromboses profondes et extensives. **[18,20]**

f- Hypolipédémiant

Bien qu'il n'existe pas d'études contrôlées montrant la bonne tolérance et les effets bénéfiques d'un traitement hypolipédémiant par statines chez l'enfant ayant un syndrome néphrotique persistant ; les données disponibles chez l'adulte suggèrent qu'un tel traitement peut être envisagé chez l'enfant présentant un syndrome néphrotique persistant en cas d'hyperlipidémies.

Un bilan hépatique et un dosage des enzymes musculaires (CPK) sera réalisé lors de la mise en route du traitement et au cours du suivi. **[3, 18, 19,20]**

g-Prévention et traitement des infections

Les infections sont des complications fréquentes du SN. La réduction de la morbidité et la mortalité de ces infections se base sur le diagnostic précoce et la prise en charge

thérapeutique adéquate. Devant ce risque infectieux plus particulièrement pneumonique ; les auteurs se sont interrogés sur une stratégie à adopter visant à prévenir ces infections. Il existe deux possibilités ; d'une part l'antibioprophylaxie et d'autre par la vaccination pneumococcique. [19.20]

Mcintyre et Graig [15] ont proposé l'usage quotidien de phenoxy-méthyl pénicilline à titre préventif chez :

- * Les enfants âgés moins de 2 ans.
- * Les enfants corticorésistants et à rechutes fréquentes.
- * Les enfants ayant des antécédents d'infection à pneumocoque.

Pour certains auteurs l'antibiothérapie prophylactique n'est pas systématique. [15]

La protection pneumococcique [21.22.23.24]

-Les patients atteints d'un syndrome néphrotique idiopathique sont à risque d'infections graves à pneumocoque, comme la péritonite, la pneumonie/ pleurésie, la méningite. Le vaccin anti-pneumococcique à 23valences protège contre des infections pneumococques invasives.

-Une récente étude a été réalisée par Tim Ulinski [22] en 2008 dont l'objectif a été de démontrer que la fréquence des rechutes diminue chez les enfants vaccinés contre le pneumocoque au début de la maladie et traités à forte dose par corticothérapie. En effet, l'étude a porté sur trois groupes d'enfants. Le premier groupe comportait 30 enfants chez qui on a administré le vaccin dès l'instauration du traitement corticoïde, le deuxième groupe comportait 13 enfants qui ont reçu le vaccin au cours de la rémission et enfin le troisième groupe comportait des enfants atteints de néphrose non vaccinés contre le pneumocoque. Les résultats de cette étude ont montré que la réponse vaccinale en cas de vaccination au début de la maladie (en poussée sous forte dose de corticothérapie) est meilleure comparée à celle en rémission sous faible corticothérapie. Une vaccination au début du syndrome néphrotique est plus facile à organiser, ne peut pas être responsable d'une rechute et le patient obtient des taux d'anticorps anti-pneumococques élevés au moment de la décroissance des corticoïdes et restent en augmentation un an après la vaccination. La gravité du SNI à court, moyen et long terme n'est pas influencée par une telle stratégie. Cette stratégie est également envisageable pour les nourrissons ayant reçu du Prévenar* précédemment.

En conclusion, l'administration du vaccin pneumococcique chez les enfants atteints de syndrome néphrotique au stade de début de la maladie en poussée sous forte corticothérapie permet de diminuer considérablement le risque de survenue de complications infectieuses essentiellement la péritonite à pneumocoque et donc de diminuer la fréquence des rechutes.

Dans l'attente d'études ayant suffisamment du recul ; tous les auteurs semblent s'accorder pour reconnaître que la vaccination peut avoir un effet bénéfique surtout depuis que les 23 stéréotypes les plus fréquents rencontrés sont inclus dans le vaccin.

Il est à noter que la varicelle peut mettre en jeu le pronostic vital chez les enfants recevant un traitement immunosuppresseur. En cas de contage varicelleux ; il est recommandé d'administrer des immunoglobulines spécifiques à la dose de **0.3 à 0.5mg/kg** par voie intramusculaire en 2 injections à 24h d'intervalle. En cas de varicelle déclarée, le traitement de principe est l'acyclovir à la dose de 500mg/m² toutes les 8 h. **[25]**

h- Vaccins

Le rôle de la vaccination comme promoteur de rechutes est discuté. Néanmoins ; il faut estimer le rapport bénéfices/risques individuellement pour chaque patient et pour chaque vaccin. De façon générale ; les vaccins inactivés obligatoirement sont à faire sans tarder car le risque de rechutes est minime et les bénéfices largement supérieurs aux risques (exp : tétanos ou polio). Un vaccin antigrippal peut être proposé car une grippe est une situation à haut risque de rechute et peut être potentiellement très grave au cours d'une rechute ou sous immunosuppression et il ne faut pas hésiter à donner de l'oseltamivir (Tamiflu*) dans les 2 à 3 jours après le début des symptômes. Les vaccins vivants (BCG, ROR, fièvre jaune) ne doivent pas être donnés si le patient est immunodéprimé. Le risque de déclencher une rechute est plus important pour les vaccins vivants que pour les vaccins inactivés. **[26]**

3- Traitement de fond :

3.1 . Corticothérapie

Les corticostéroïdes constituent le traitement principal du SN ; leur emploi remonte à une trentaine d'années ; ils ont considérablement modifié l'allure évolutive et le pronostic de nombreuses affections ; malheureusement ; leur toxicité propre en limite l'emploi. Différents modes d'administration ont été proposés et les protocoles ont changé au cours des années aussi bien en nature qu'en durée.

a-Traitement de l'épisode initial

-Le traitement de l'épisode initial influe sur l'évolution ultérieure de la maladie. Un traitement d'une durée trop courte augmente le risque de rechute. Il est donc très important de suivre le même schéma thérapeutique pour tous les enfants ; quelle que soit la rapidité de la réponse à la corticothérapie. **[3]**

-Il est nécessaire de traiter une 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 schéma thérapeutique adopté par la société de néphrologie pédiatrique consiste en l'administration de prédnisone par voie orale. Elle est donnée à la dose de 60mg/m²/j en 2 prises avec un maximum de 60mg/j. Une seule prise par jour est possible. La

corticosensibilité est définie par une protéinurie inférieure à 3-5 mg/kg/j ou un rapport protéinurie/créatinurie inférieure à 0.2 en g /g ou à 0.02g/mmol. La protéinurie disparaît généralement entre le 8ème et le 15ème jour de traitement. La prédnisone à même dose est poursuivie pendant 30 jours et ensuite passée en mode discontinue un jour sur deux en une prise matinale à la dose de 60mg/m² pendant deux mois. Par la suite la dose est diminuée de 15mg/m² tous les 15 jours. La durée totale du traitement de la première poussée est ainsi de quatre mois et demi et la dose cumulée de prédnisone est de 3990mg/m². Chez les enfants de moins de 5 ans qui ont des difficultés à avaler les comprimés, la prednisone peut être remplacée par la prednisolone. [3.27]

b- Bolus de méthyl prédnisolone (MP)

La principale indication des bolus de méthyl prédnisolone est la persistance de la protéinurie après 4 semaines de traitement d'attaque. Les bolus sont effectués en milieu hospitalier, sous forme de trois perfusions de méthyl prédnisolone (solumédrol) à la dose de 1g/1.73m² tous les 2 jours. Cette alternative thérapeutique a été utilisée dans notre étude chez 10 malades présentant une protéinurie de contrôle positive après 1mois de corticothérapie orale. 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. [28,29]

c-Réponse à la corticothérapie [30.31]

Deux types de néphroses peuvent être distinguées selon la réponse au traitement corticoïde initial : les néphroses corticosensibles et les néphroses corticorésistantes.

c-1- Néphroses corticosensibles :

Sont les plus fréquentes, le traitement entraîne une crise diurétique et la disparition de la protéinurie au bout d'une dizaine de jours, rarement plus tard. L'absence de la protéinurie doit être retrouvée à deux examens consécutifs à une semaine d'intervalle. Dans l'enquête de l'ISKD (international society of kidney diseases of children) 15% des cas étaient en rémission en moins

La poussée initiale peut demeurer la seule. C'est le cas de 20-30%. On parle alors de guérison si cette rémission est maintenue au delà de 2 ans. [2] Les autres vont rechuter et c'est le traitement de ces formes récidivantes qui constituent le principal souci des néphrologues pédiatres.

Dans le cas des rechutes espacées ; le même schéma thérapeutique peut être utilisé. Les rechutes peuvent être fréquentes survenant pendant la diminution des doses ou dès l'arrêt du traitement. Ces formes sont dites corticodépendantes et nécessitent le maintien d'une

corticothérapie prolongée discontinuée à dose minimale efficace ($\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ mg /kg) réalisant en quelque sorte un traitement préventif des rechutes. [31]

c-2- Néphroses corticorésistantes

Si le SN persiste après un mois de corticothérapie continue à dose suffisante (2mg/kg/j) et après une 5^{ème} semaine à plus forte dose de bolus continue comme il a été cité ci-dessus, ce traitement doit être rapidement interrompu.

En effet, les chances d'obtenir une rémission en le poursuivant sont faibles et les risques thérapeutiques deviennent importants.

Ainsi le plus souvent dans cette situation ; on a recouru aux immunosuppresseurs après étude histologique du rein. La constatation d'une résistance au traitement impose la recherche d'un foyer infectieux latent. Le traitement de l'infection peut suffire à lui seul pour supprimer cette résistance, si cette recherche s'avère négative ; la PBR devient alors indispensable même si le SN est apparemment pur.

c-3- Traitement des néphroses corticosensibles à rechutes

Les rechutes constituent le problème majeur des néphroses corticosensibles et font d'affection apparemment bénigne une maladie chronique difficile à supporter par le jeune patient.

Une rechute est définie par une protéinurie s'accompagnant d'un SN clinique et/ ou biologique ou par la persistance d'une protéinurie isolée plus de trois semaines. Par réciprocity avec le taux de rémission définitive après la première poussée, une rechute est observée chez 60 à 80% des malades, soit au cours de la décroissance soit après plus de trois mois de l'arrêt du traitement par prédnisone.[27]

*** Corticothérapie discontinuée prolongée**

La SNP préconise d'essayer systématiquement un traitement glucocorticoïde alterne prolongé. L'idée de ce traitement est ancienne mais les premiers essais comportaient des doses très élevées de prédnisone. Le seuil de prévention des rechutes qui doit être essayé est de 15mg/m² donné un jour sur deux pendant 12 à 18 mois soit une dose cumulée de 2750mg/m² par an. Son intérêt par rapport à l'approche du « coup par coup » repose sur un petit nombre de travaux rétrospectifs non randomisés qui ont permis d'établir que :

- L'incidence annuelle des rechutes est divisée par quatre.
- Selon deux séries 30 et 80% des malades ne représentent aucune rechute sous ce traitement. [27]
- La vitesse de croissance staturale est stabilisée chez les enfants de moins de 15 ans mais un phénomène de rattrapage est rarement observé.

- La prise excessive de poids est limitée même si elle est significative.
- Le faciès cushingnoïde disparaît progressivement en quelques semaines.
- Le traitement alterne prévient l'apparition d'une cataracte et la déminéralisation osseuse.

[27]

3.2- Traitement immunosuppresseurs :

Les indications des IS sont limitées aux seuls cas de SN corticorésistants ou à rechutes fréquentes surtout les SN corticodépendants où le maintien de la corticothérapie risque de donner des complications. Les cas de néphroses répondant à ces critères sont peu nombreux.

La durée de rémission obtenue est corrélée à la durée du traitement IS ; la préférence est donnée aux cures courtes (2 mois) pour limiter les risques de stérilité et les risques oncologiques.

Parmi les nombreuses drogues existantes ; le problème du choix est difficile car chacune a ses avantages et inconvénients .

cyclophosphamide

publication faisant état des résultats favorables obtenu avec le cyclophosphamide date de 1963. La réponse au cyclophosphamide est également liée à la réponse à la corticothérapie.

**** Au cours des néphroses corticosensibles**

Le cyclophosphamide est très utilisé dans les pays anglo-saxons et son efficacité sur les syndromes néphrotiques corticodépendants a été démontrée.

La durée de rémission induite par le cyclophosphamide varie selon les patients et peut être de courte durée. Les données de la littérature montrent un taux de rémission de 67% à 93% à 1 an et de 36 à 66 % à 5 ans après une cure de cyclophosphamide. L'effet thérapeutique est lié directement à la durée du traitement. Dans une étude allemande, 67% des enfants corticodépendants étaient en rémission 2ans après un traitement de 12semaines par cyclophosphamide contre 30% après une cure de 8 semaines. La dose journalière du cyclophosphamide est de 2 à 25 mg/kg/j et la durée doit être adaptée au degré de corticosensibilité.

Ainsi ; un traitement pendant 12 semaines est réservé aux patients à haut seuil de corticodépendance. Les malades qui présentent des rechutes espacées bénéficieraient d'un traitement d'une durée de 8 semaines ; soit une dose cumulative totale de 150mg/ kg. [2]

*** Au cours des néphroses corticorésistantes**

Les agents alkylants ne semblent pas avoir un effet bénéfique concernant les néphroses corticorésistantes [34].

En dépit de cette absence d'efficacité démontrée ; ces traitements sont encore largement prescrits.

Azathioprine

L'azathioprine est le prologue de la 6- mercaptopurine qui inhibe la synthèse des purines et de ce fait la division cellulaire.

Aspects thérapeutiques et évolutifs du syndrome néphrotique chez l'enfant

Il est utilisé à la dose de 2-3 mg/kg pendant 6 à 12 mois cependant son effet oncogène à long terme a rendu son utilisation proscrite.

Deux études prospectives réalisées depuis les années 1970 avaient conclu à l'inefficacité de l'Azathioprine dans la prévention des rechutes ainsi que dans le traitement des SNICR de l'enfant.

Par contre d'autres auteurs : Baratt et al ont démontré dans une étude randomisée en 1999 que l'azathioprine administré pendant 6 mois pouvait induire des rémissions complète chez l'adulte. [40]

Les inhibiteurs de la calcineurine

La calcineurine ou phosphatase 2B est une enzyme qui induit la translocation nucléaire du facteur de transcription NFAT. Les inhibiteurs de la calcineurine sont représentés par deux produits : la ciclosporine A et le tacrolimus.[38]

-1- Ciclosporine A

Au cours de la néphrose idiopathique ; la ciclosporine agit par le biais d'une action immunomodulatrice et par des effets hémodynamiques. Elle intervient dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire par une action spécifique sur le lymphocyte en inhibant la production d'interleukine 2 par les cellules T helper et en diminuant l'expression des récepteurs de l'IL2 à la surface des lymphocytes T cytotoxiques.[38]

*Par ailleurs ; la ciclosporine possède des effets hémodynamiques sur la vascularisation rénale. Elle diminue le débit de perfusion rénale et augmente les résistances vasculaires rénales.

C'est sur ces bases théoriques qu'en 1986 ont été entrepris les premiers essais sur l'utilisation de la ciclosporine dans le traitement de la néphrose.

*Ultérieurement les études ont permis de mieux préciser l'intérêt de la ciclosporine selon le type de réponse à la corticothérapie.[38]

****Au cours des néphroses corticosensibles :**

La ciclosporine est indiquée dans les néphroses corticodépendantes et que lorsque des signes d'intoxication stéroïdienne sont apparus et que l'utilisation des agents alkylants a été inefficace.

La ciclosporine est administrée à une dose initiale de 6 mg/kg/J en deux prises. Cette dose sera ajustée de façon à obtenir une ciclosporinémie résiduelle sur sang total comprise entre 100 et 200 mg/ml. La ciclosporine est associée à une corticothérapie quotidienne de 30 mg/m²/J durant 1 mois puis dégraissée à 30mg/ m² un jour sur deux durant les 5 mois suivants.

En cas de rémission, la prédnisone est dégraissée à partir du septième mois à raison de 10mg/m² tous les mois jusqu' à son arrêt. La dégression de la ciclosporine est débutée au dixième mois à raison de 2 mg/kg tous les mois jusqu' à son arrêt. [41,42]

La ciclosporine ainsi administrée est efficace dans 85 % sur les néphroses corticodépendantes permettant le maintien de la rémission du syndrome néphrotique après l'arrêt des corticoïdes. La ciclosporine n'ayant aucune action différée ; une rechute est notée

dés son arrêt dans 70 à 90 % des cas. Ces rechutes imposent de maintenir l'administration de la ciclosporine ; ainsi une ciclosporinodépendance aura remplacé la corticodépendance. Le maintien d'une faible dose de ciclosporine (2.5mg/kg/j) durant 1 à 2 ans permet d'éviter les rechutes tout en minimisant les effets toxiques de la ciclosporine et de se passer des corticoïdes. [43]

****Au cours des néphroses corticorésistantes :**

Les premiers essais de la ciclosporine A dans les SNICR ont fournis des résultats très divergents avec des taux de succès allant de 0 à 77%. Cela est dû essentiellement à l'hétérogénéité des protocoles d'administrations de la ciclosporine et l'association inconstante à une corticothérapie.[38]

- Les agents antiprolifératifs

-1Mycophénolate mofétil

Le MMF est un inhibiteur spécifique de l'iosine monophosphatase désydrogénase qui intervient dans la synthèse de novo des bases puriques, voie métabolique préférentiellement utilisée par des cellules mononuclées [38]. Le MMF inhibe par conséquent la prolifération des lymphocytes T et B. A l'inverse des inhibiteurs de la calcineurine, il est dénué d'effets néphrotoxiques et à ce titre, offre un intérêt théorique de choix dans le traitement du SNI. Les premières publications sur le traitement du SNI par MMF émergent en 1998, largement utilisé dans le domaine de la transplantation rénale. [52] Les cohortes portent sur un faible nombre de patients, essentiellement dépendants ou résistants aux corticoïdes ou la ciclosporine. L'épargne cortisonique est franche avec un sevrage et un arrêt rapide des corticoïdes et la possibilité de son utilisation en monothérapie. Une étude prospective ouverte chez 19 enfants a confirmé ces résultats en montrant une baisse du taux de rechutes de 6,6 à deux rechutes par an et une baisse de la corticothérapie de 0.7 à 0.3mg/ kg par jour au terme d'un an de traitement. La même étude mentionne, cependant trois échecs du traitement sur 19 patients et par ailleurs, un échappement à l'arrêt du MMF.

Ces résultats encourageants ont conduits les cliniciens à proposer le MMF en alternative à la ciclosporine dans les néphroses. [52,55,56]

Dorénavant, il semble raisonnable de conclure que la prescription du MMF est une option valable pour les néphrologues pédiatres dans le cadre des néphroses corticodépendantes et ciclosporinodépendantes avec rechutes multiples et des signes de néphrotoxicité.

Néanmoins, il existe chez certains patients en rémission sous MMF une dépendance à ce traitement, tant qu'il n'y a pas d'effets secondaires et que le médicament est bien toléré par le malade ; l'arrêt du traitement ne se fait qu'après 2 ans suivant son introduction. [38.60]

En revanche ; l'expérience dans le traitement du SNCR de l'enfant est très réduite et les

résultats de l'utilisation de ce médicament dans cette indication sont variables et peu encourageants. Les rares études réalisées chez l'enfant concernant un nombre très réduit de patients et rapportent dans certains cas une rémission partielle ou occasionnellement complète.

La durée du traitement par le MMF est variable selon les études. Cependant une durée de plus de 6 mois paraît plus efficace en terme de maintien ou de prolongement de la rémission après l'arrêt du traitement. [53]

-2 -Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20 spécifique des lymphocytes B. L'administration intraveineuse de RTX aboutit par plusieurs mécanismes complémentaires à la lyse complète des lymphocytes B circulants ; entraînant de ce fait une lymphopénie B. [63]

La première indication du RTX a été le traitement des pathologies hématologiques associées à une prolifération de lymphocytes B. Rapidement, il s'est avéré que le RTX pouvait être efficace dans les pathologies auto immunes : une AMM existe aujourd'hui pour la polyarthrite rhumatoïde et des données se multiplient concernant l'efficacité dans d'autres maladies (lupus, vascularite...) et ce n'est que fortuitement qu'un effet potentiellement bénéfique sur le syndrome néphrotique a été retrouvé. [63]

a) Indication actuelle au sein de la SNP

Compte tenu du nombre de patients traités par le RTX encore très limité ; de l'absence de données prospectives et du manque de recul au long cours sur l'efficacité et la tolérance du RTX ; l'indication de ce traitement au long cours du SN reste exceptionnelle. A l'heure actuelle cette indication est généralement le fruit d'une décision collégienne au sein d'une équipe voir plusieurs équipes de néphrologie pédiatrique. Les critères de prescription du RTX sont :

- ❖ Un SNI sévère et sensible aux immunosuppresseurs.
- ❖ L'échec du mycophénolate mofétil.
- ❖ Echec des agents alkylants.
- ❖ La dépendance aux anticalcineurines ou la présence d'un effet secondaire sévère (néphrotoxicité).

Il s'agit des critères actuels servant de base à la discussion. Il ne pourrait s'agir de critères définitifs et «opposables » compte tenu des données limitées concernant ce traitement dans cette indication. L'administration du rituximab reste à ce jour hors AMM.[64]

b) En conclusion

Les premières données concernant l'utilisation du rituximab au cours du SNI de l'enfant semblent prometteuses et permettent d'envisager un traitement alternatif au traitement «conventionnels » lorsque ceux-ci sont devenus toxiques ou ont montrés leurs limites. La place à venir du rituximab dans le SNI et plus particulièrement dans le cas de

corticodépendance et de corticorésistance reste à définir par des études plus conséquentes. [64.65.66]

4- Autres traitements d'épargne de corticoïdes:

4-1Vincristine

Il s'agit d'un alcaloïde végétal qui bloque les mitoses cellulaires et arrête les métaphases. Elle se fixe au niveau de la tubuline (protéine du cytosquelette ovocytaire) ce qui empêcherait la poursuite du processus de perte des pédicelles dans les lésions glomérulaires minimales. Elle est administrée en association à une corticothérapie orale, par voie intraveineuse et à raison de 1.5 mg/ m² par semaine pendant 8 sem. L'efficacité de la vincristine dans le traitement des SNICR a été évaluée à partir de quelques études rétrospectives intéressant un nombre limité de patients.

Ainsi ; dans 2 études rétrospectives le taux de rémission complète observée était de 2 cas sur 7 et de 2 cas sur 8. La place réelle de ce médicament dans le traitement du SNICR reste à préciser par la réalisation d'autres études à plus large échelle. [38]

4-2Plasmaphérèse et immuno absorption

A la suite des premières observations de récurrences du SN après transplantation rénale ; l'hypothèse d'un facteur circulant modifiant la perméabilité glomérulaire a été soulevée ; ce qui a conduit par la suite à l'utilisation des techniques de plasmaphérèse et d'immunoabsorption aussi bien dans le SNCR lié à une HSF que dans les récurrences post greffes. Selon les études rapportées, le taux de réponse se situe entre 12 à 55%. La meilleure réponse est observée en utilisant un protocole combinant plasmaphérèse corticoïdes et cyclophosphamide ce qui rend difficile dans ce cas l'attribution de la réponse complète à la plasmaphérèse seule.

Actuellement la plasmaphérèse et l'immunoabsorption sont considérées comme étant une thérapeutique de secours des HSF multi résistantes mais il s'agit d'une procédure invasive avec un risque significatif d'infections d'hypocalcémies et de saignement. [38]

4-3Bloqueurs du système rénine- angiotensine:

Ce type de traitement à savoir les inhibiteurs de conversion (IEC) et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine2 (ARA II) peuvent être utilisés dans l'objectif de réduire le niveau de protéinurie. [38]

L'effet antiprotéinurique des IEC est à la fois dose et durée dépendant. Dans une étude randomisée une dose élevée d'Enalapril (0.6mg/kg/par jour) était plus efficace qu'une dose standard (0.2mg/kg/par jour) dans la réduction de la protéinurie. La revue des résultats de plusieurs études chez l'enfant et l'adulte montre que l'administration des IEC permet la

réduction de la protéinurie de 40 à 50% sans effets secondaires significatifs. La réduction de la protéinurie est significative après 2 à 3 mois de traitement mais probablement maximale seulement après 6 mois [38].

Un traitement par IEC et des ARA II bloque l'effet de l'antagoniste 2 en diminuant sa synthèse et ayant un effet antagoniste au niveau du récepteur AT1. L'essai « cooperate » a démontré l'efficacité d'une telle approche de combinaison par rapport à une monothérapie à dose maximale par IEC ou ARAII [38].

4-4Péfloxacin

La péfloxacin est un antibiotique de la famille des fluoroquinolones ayant des propriétés immunomodulatrices.

Ce produit est utilisé en cas de SNICD ou de SNICR à la dose de 400 à 800mg/j pendant 8 semaines. Son efficacité est très controversée. Certaines études ont montré en effet l'efficacité de ce produit dans le SNICS. La place de ce médicament dans le traitement du SNICR est moins claire [38]

X- COMPLICATIONS DU SYNDROME NEPHROTIQUE

Elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Elles doivent être prévenues et diagnostiquées précocement car elles impliquent des mesures thérapeutiques à prendre sans délai. Elles sont généralement secondaires aux profondes modifications subies par les protéines et à la thérapeutique immunosuppressive

1. Complications liées à la néphrose

1.1 - Complications infectieuses

a- Infections bactériennes

Elles étaient autrefois les principales causes de mortalité des enfants atteints de néphrose. Le pronostic a été transformé grâce aux différentes thérapeutiques qui permettent de réduire la durée de l'œdème et la fréquence des rechutes. Actuellement, on a rapporté une incidence de 1.5% de mortalité par infection. [15.67].

Il s'agit généralement d'infections à germes encapsulés principalement le streptococcus pneumonie dans 50 à 60% et les bacilles gram négatives spécialement Escherichia coli. [2] Cliniquement ; les infections rencontrées au cours de la néphrose sont principalement :

** Les péritonites primitives [68.69]

La péritonite primitive est une complication certes rare du syndrome néphrotique mais grave, ne devant souffrir d'aucun retard diagnostique. Elle est favorisée par l'immunodépression secondaire à la fuite des immunoglobulines et à la corticothérapie. Les germes le plus souvent incriminés sont le pneumocoque et l'Escherichia coli.

b- Les infections urinaires

Leur fréquence est plus remarquée dans une série indienne composée de 280 patients. 74 parmi eux ont fait environ 115 épisodes infectieux ; dont 49 épisodes étaient des infections urinaires [15].

c- La tuberculose

Dans une étude faite en Inde ; 28 patients parmi 300 enfants se sont compliqués par une tuberculose. On n'a signalé aucun cas de tuberculose dans notre série. [70]

1.2 . Complications thromboemboliques

Les sujets atteints de syndrome néphrotique ont un risque élevé de présenter des accidents de thromboses. Dans la majorité de ces études ; l'incidence de ces complications thromboemboliques est de 1.8% à 5.3%. De même que, dans notre étude cette incidence était de 2%. Une fréquence plus élevée peut être remarquée chez l'adulte et en cas de syndrome néphrotique secondaire.[2]

Devant certains signes respiratoires ou cardiaques ; il faut suspecter une embolie pulmonaire. De même que devant une hématurie macroscopique survenant brusquement ; accompagnée de douleurs lombaires ; une thrombose des veines rénales est suspectée. Les thromboses peuvent également toucher : les veines cérébrales, les vaisseaux mésentériques ; axillaires et fémoraux.[2]

2. Complications liées au traitement :

Au cours du syndrome néphrotique, les patients ne sont pas exposés aux seules complications de la maladie, mais d'autres complications peuvent apparaître en rapport avec les traitements instaurés.

2.1 . Complications du traitement corticoïde

Les effets secondaires du traitement par corticoïdes dépendent d'une part de la susceptibilité de chaque enfant et d'autre part de la dose et de la durée du traitement. On note deux types d'accidents :

- * Les accidents d' hypercorticisme.
- * Les accidents d'hypocorticisme.

*****Les accidents d' hypercorticisme:**

a- Complications digestives

Elles sont dues à la diminution de la mucosecrétion pariétale et à une augmentation de la sécrétion acide gastrique.

L'UGD est la complication la plus importante qui peut se révéler à l'occasion d'une hémorragie digestive ou d'une perforation, d'où l'intérêt de prendre en compte dans la

décision de la surveillance du traitement des épigastalgies, une intolérance alimentaire et des saignements occultes. Les traitements antiulcéreux ont diminué la gravité et permettent de ne pas interrompre obligatoirement la corticothérapie en cas d'alerte. Des ulcérations coliques ou du grêle, de pancréatites ont été également signalées. [2]

b- Complications cutanées

Elles sont dues à une activité androgène, qui bien que faible, peut entraîner une séborrhée avec acné, une tendance à la folliculite, voire un hirsutisme facial et une virilisation relative. Elles dépendent également de l'hyper catabolisme protidique responsable d'une atrophie cutanée, de vergetures et de la fragilisation capillaire responsable de télangiectasies et de taches purpuriques.

L'acné cortisonique et l'hirsutisme, n'apparaissent habituellement qu'aux fortes doses et s'estompent dès l'arrêt du traitement. La fragilisation capillaire et l'atrophie cutanée s'observent après les longues cures de corticothérapies et volontiers chez les sujets âgés. [15]

c- Complications métaboliques

Les corticoïdes entraînent une néoglucogénèse hépatique et une réduction de l'utilisation périphérique du glucose responsable d'un diabète. Ils élèvent le taux de cholestérolémie et entraînent une accumulation des graisses au niveau du visage et du tronc responsable de l'aspect cushingoïde. Le diabète Cortisonique n'est habituellement préoccupant que s'il existe un antécédent de diabète et il justifie alors un traitement, il en est de même pour l'hyperlipidémie. Le faciès cushingoïde régresse à l'arrêt du traitement. [2]

d- Désordre hydro- électrolytique

Leur activité minéral-corticoïde entraîne une fuite urinaire du potassium et une rétention de sodium et de l'eau. Lorsque la posologie est élevée, on peut voire apparaître des oedèmes, une prise de poids et une hypertension artérielle qui sont réversibles.

La prescription d'un régime désodé doit être systématique ainsi qu'un apport potassique car si la kaliémie reste normale, le pool potassique intracellulaire est souvent diminué.

Un traitement antihypertenseur peut s'avérer nécessaire au cours d'une corticothérapie prolongée. [15]

e- Complications neuro – psychiques

Les corticoïdes diminuent le seuil d'excitabilité cérébrale, ce qui favorise l'apparition de convulsions. Le mécanisme des troubles psychiatriques n'est pas connu. Une insomnie ou une tendance à l'euphorie et à l'excitation sont fréquentes et peu graves, l'effet sthénique est même favorable. Plus sérieuses ; mais plus rares sont les décompensations de tendance psychiatrique (accès maniaque ; état confusion-onirique ; syndrome dépressif) pouvant

imposer l'arrêt du traitement. Elles se rencontrent surtout chez les sujets prédisposés de même que les convulsions. [71.72.73]

f- Complications musculaires

Elles sont liées à l'hyper catabolisme protidique. Une amyotrophie peut apparaître dans les traitements prolongés, responsable de fatigabilité musculaire. Parfois les patients signalent des tendino-myalgies.

g- Complications osseuses

L'impact des corticoïdes sur l'os mérite une attention toute particulière chez l'enfant exposé à un traitement prolongé. Les glucocorticoïdes entraînent une diminution de la formation osseuse ; essentiellement par inhibition ostéoblastique au niveau de l'os trabéculaire. [74.75]

Au cours du SN, sans que la fonction rénale soit altérée ; l'enfant peut avoir 2 types d'atteintes osseuses : une ostéomalacie liée plutôt au SN (sans qu'une explication physiopathologique évidente puisse être avancée.) et une altération de la formation osseuse ou ostéopathie adynamique liée à la corticothérapie. Ainsi il a été décrit que chez l'enfant atteint de SN ; il y a une diminution du calcium total et ionisé ; une hyperparathyroïdie modérée et une diminution de la 25-OH et de 1-25-OH₂ vitamine D₃. [76.77.78]

h- Complications oculaires

La réduction de l'élimination de l'humeur aqueuse de l'oeil peut favoriser un glaucome et les modifications du catabolisme protidique peuvent entraîner une cataracte. Les risques de glaucome sont rares et il s'agit plus souvent d'exacerbation de glaucomes préexistants. Les cataractes cortisoniques ne se rencontrent qu'au cours des traitements prolongés et à doses élevées [84.85.86]

i - Complications rénales

Une lithiase peut-être favorisée par l'augmentation de l'élimination urinaire phosphocalcique. Les modifications hydro électrolytiques (Na⁺ et K⁺) peuvent majorer une insuffisance rénale préexistante. Ces complications sont exceptionnelles et la lithiase rénale ne se rencontre que chez les patients à antécédents lithiasiques. [15]

j- Complications hématologiques

Il est fréquent de constater une hyperleucocytose, une éosinophilie et une Lymphopénie. L'hyperleucocytose peut être trompeuse si on suspecte une surinfection bactérienne. [2]

***** Les accidents d'hypocorticisme**

Les corticoïdes par un mécanisme de feed-back sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, freinent la sécrétion hypophysaire d'ACTH, ce qui entraîne dans les traitements au long

cours une certaine atrophie surrénalienne et donc un risque d'insuffisance surrénale en général latente qui ne porte que sur la sécrétion des glucocorticoïdes.

Ainsi, une insuffisance surrénale peut apparaître, immédiatement ou habituellement latente mais peut s'extérioriser à l'occasion d'un « stress » quelconque infectieux, chirurgical ou traumatique. Elle se traduit par une asthénie, une tendance dépressive, une hypotension, une susceptibilité aux infections, et une tendance à l'hypoglycémie. C'est entre autre ce risque qui impose l'interruption progressive d'une corticothérapie prolongée et à doses élevées. Il ne se voit pas lors des traitements brefs.[15]

*** CONCLUSION

Afin d'éviter la survenue de toutes les complications décrites au paravent ; il est utile d'observer certaines recommandations :

1. Utilisation rationnée des corticoïdes en optisant la dose et la durée du traitement en fonction de la maladie et de l'enfant.
2. Un régime désodé riche en protéines, pauvre en sucres d'absorption rapide.
3. Traitement rapide de toute infection évolutive.
4. Correction ou la prévention de toute complication métabolique (hypokaliémie ;diabète).
5. Contrôle de la tension artérielle.
6. Traitement symptomatique des troubles dyspeptiques et éventuellement une prévention primaire des lésions duodénales.
7. Traitement neuroleptique ou anti dépresseur ainsi qu'une prise en charge psychologique de l'enfant en cas de troubles neuropsychique.
8. Prévention de l'ostéoporose cortisonique par une supplémentation vitaminocalcique et par les biphosphatates.
9. Encourager l'enfant à une activité physique en cas de traitement prolongé.
10. Une surveillance ophtalmologique en cas de cataracte ou de glaucome.

2.2 Complications liés aux traitements immunosuppresseurs

a- Effets indésirables du cyclophosphamide

** A court terme :

Le cyclophosphamide peut entraîner une insuffisance médullaire à type de leucopénie et de thrombopénie. Une anomalie hématologique : $PN < 2000$; $lymphocyte < 800$; $plaquette < 100000$ impose l'arrêt du traitement. C'est pour cela une numération sanguine de control mensuelle devrait être effectuée afin de détecter précocement une toxicité médullaire.

Des cystites hémorragiques parfois préoccupantes mais rares peuvent survenir au cours de traitement. Elles peuvent toutefois être épargnées par des cures de diurèse. Une alopecie de degré variable se répare généralement dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

Des troubles digestifs à type de nausées et vomissements sont fréquents. Enfin des infections bactériennes et surtout virales peuvent survenir au cours du traitement par cyclophosphamide imposent un arrêt du traitement.[15]

****A long terme**

Le cyclophosphamide expose à long terme au risque tératogène et de stérilité qui survient après une dose cumulée variable selon l'âge et le sexe de l'enfant. La toxicité gonadique est plus importante chez le garçon que chez la fille et une azoospermie peut apparaître si le seuil de gonadotoxicité se situe au dessus d'une dose cumulative de 200mg/kg. Par ailleurs le risque de lymphome et de cancers surtout de la vessie est aussi lié à la dose cumulative si celle-ci est supérieure à 15g. Dans notre étude, un malade a présenté une leucopénie sévère secondaire au traitement par endoxan imposant l'arrêt immédiat du traitement.[38]

b-Effets indésirables de l'azathioprine

**** Effet à court terme :**

Le principal effet secondaire de l'azathioprine est de l'ordre hématologique ; on retrouve une déplétion médullaire réversible à type de leucopénie ; de thrombocytopénie et plus rarement une anémie. Par ailleurs des manifestations digestives de gravité variable sont observées, ainsi on retrouve des incidents mineurs à types d'embarras gastriques fréquents (nausées, vomissements) et incidents plus graves tels une pancréatite aigue, des ulcères gastroduodénaux et des hémorragies intestinales. L'azathioprine peut également entraîner une cholestase hépatique.[40]

**** A long terme**

L'azathioprine possède un effet carcinogène. En effet ; la survenue de cancers cutanés et de lymphomes non hodgkiniens a été décrite chez des transplantés rénaux traités par l'azathioprine. Des cas uniques d'insuffisance rénale ; d'anémie hémolytique et de méningite inexpliquée sont survenues chez des transplantés rénaux mais l'implication de l'azathioprine dans la survenue de ces complications n'a pas été objectivement démontré. Enfin ; l'azathioprine est dénuée de tout effet gonadotoxique.[40]

c- Effets indésirables de la ciclosporine

Le traitement par ciclosporine A peut être à l'origine de plusieurs effets secondaires en particuliers la néphrotoxicité. Les effets secondaires mineurs comportent une hypertrichose (13 à 70%), des troubles digestifs à type de nausées et vomissements ; des troubles neurologiques à type de céphalées, paresthésies et tremblements et une hyperplasie gingivale (22 à 32%).

D'autres effets plus sévères sont également possibles : infections sévères (23%) ; HTA (10 à 36%) ; hyperkaliémie et une insuffisance rénale aigue habituellement réversible [87.88.89]. Cependant l'effet secondaire le plus redouté de la ciclosporine A reste sa néphrotoxicité (6 à 41 %). Le risque est élevé chez les patients qui continuent à présenter une protéinurie massive (>30jours) malgré un traitement par ciclosporineA dépassant 24 mois. Histologiquement ; il s'agit surtout de lésions tubulo- interstitielles contenant des tubes atrophiques à parois épaissies tandis que les glomérules ne sont pas affectés. Des lésions

d'artériopathie sont également possibles. La créatinémie particulièrement chez l'enfant ne traduit pas exactement le degré de sévérité des lésions histologiques liées à l'effet néphrotoxique de la ciclosporine. Il est souvent difficile de distinguer les lésions de néphrotoxicité de celles qui peuvent être associées à une HSF [89].

Le risque de néphrotoxicité augmente avec la durée, ce qui justifie le contrôle de la biopsie rénale tous les 2 à 3 ans après le début du traitement surtout si les taux de ciclosporinémie ne sont pas régulièrement surveillés. [89,90]

Il est à noter que le contrôle du taux sanguin résiduel de ciclosporine et de la fonction rénale permet de repérer les surdosages évidents mais des lésions histologiques peuvent être présentes même si le taux de créatinine sanguine reste normal.[89,90,91]

d- Effets indésirables du mycophénolate mofétil

Généralement le MMF ne présente pas beaucoup d'effets indésirables comparé aux autres traitements. Il est important de connaître les effets secondaires les plus fréquents ; diarrhée, vomissements ; asthénie et leucopénie d'où la nécessité de faire une NFS de contrôle mensuelle. Au total le MMF est bien toléré par les malades et a certainement révolutionné le traitement du SNI cortico-dépendant [38]

e- Effets indésirables du rituximab

Au cours de la première perfusion du rituximab, quelques effets secondaires modérés et transitoires dans la majorité des cas ont été enregistrés tels que : malaise ; fièvre ; frissons ; céphalées. Ces symptômes s'améliorent en ralentissant la perfusion et tendent à disparaître lors des perfusions ultérieures. Des réactions allergiques sont possibles ; soit immédiates (anaphylactiques) soit retardées mais elles sont très rares.

Cependant des effets secondaires sévères sont à déplorer et rendent encore plus nécessaire les précautions entourant les indications et les modalités d'administration.

Parmi ces effets sévères ont été rapportés : arythmie par fibrillation auriculaire, hypotension symptomatique, neutropénie transitoire et infections. Un décès par fibrose pulmonaire a eu lieu à la suite de la première injection de RTX chez une patiente ayant présenté un SNI particulièrement sévère et qui avait été traité en pleine poussée dans un contexte d'altérations préexistante de l'état général. On note aussi la présence d'une hypogamaglobulinémie dans certain cas.

VIII. EVOLUTION DU SYNDROME NEPHROTIQUE[92,93,94]

*Un des plus grands problèmes posés par le syndrome néphrotique chez l'enfant est celui de son devenir à long terme.

*Une rémission spontanée peut s'observer au début de la maladie dans quelques cas.

LOIRAT a rapporté dans son étude un taux de rémission de 4 % alors qu'il est de 4.34% pour TROUDI et de 5% pour NIAUDET. [2]

Cependant, si les signes cliniques et biologiques sont manifestes ; le traitement est commencé sans trop attendre compte tenu du risque de complications. Ainsi l'évolution et le pronostic sont étroitement corrélés à la réponse initiale au traitement corticoïde.

1. Evolution des néphroses corticosensibles

L'évolution des néphroses corticosensibles est caractérisée par la grande fréquence des rechutes. Environ 30% des enfants présentent uniquement une poussée et sont ensuite définitivement guéris à la suite de la corticothérapie. 10 à 20% des enfants rechutent plusieurs mois après l'arrêt du traitement, et la guérison survient en général après deux ou trois épisodes, qui répondent à chaque fois à une cure standard de corticothérapie de quatre mois et demi.

Dans 40 à 50% des cas, les enfants présentent des rechutes fréquentes soit dès que la corticothérapie est arrêtée, soit lorsque la corticothérapie est diminuée. Ces patients dit corticodépendants posent souvent des problèmes thérapeutiques délicats.

Au total le pronostic des néphroses corticodépendantes est bon malgré l'évolution très prolongée puisque dans la majorité des cas ; les rechutes restent sensibles au traitement corticoïde et le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est très faible.

Néanmoins la situation est plus confuse chez certains malades corticodépendants qui ne répondent plus à la corticothérapie discontinuée prolongée ou le malade présente des signes d'intoxication stéroïdienne, dès-lors l'utilisation des traitements d'épargne de corticoïde est indiscutable et leur performance est incontestable pour induire une disparition rapide de la protéinurie et obtenir des rémissions définitives ou prolongées lorsque les doses sont strictement respectées. Cependant, leurs effets secondaires notamment la néphrotoxicité engendrée par la ciclosporine plus particulièrement aggravent le pronostic rénal ainsi que l'évolution de la maladie. Il est donc impératif d'arrêter le traitement ou le changer par d'autres molécules dès la moindre atteinte rénale.

2. Evolution des néphroses corticorésistantes

Le syndrome néphrotique constitue en réalité un cadre nosologique hétérogène. Actuellement au sein du SNICR on distingue 2 formes très différentes : les formes dites « immunologiques » ou sporadiques qui peuvent être améliorées par les immunosuppresseurs et les formes génétiques ou familiale qui ne répondent habituellement à aucune thérapeutique immunosuppressive et évoluent en règle vers l'insuffisance rénale terminale. Le SNICR ne représente que 10 % des néphroses de l'enfant.[38]

Le pronostic à long terme des SNICR est étroitement lié à la réponse thérapeutique. Plusieurs paramètres doivent être considérés : la forme clinique du SNICR, le protocole thérapeutique utilisé et la forme anatomopathologique. [38]

Les SNICR liées à une anomalie génétique ne répondent à aucune thérapeutique immunosuppressive et sont donc en règle de très mauvais pronostic et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est imminente. La seule alternative reste dans ce cas la transplantation rénale. [38]

Concernant les formes sporadiques ; la forme anatomopathologique et le protocole thérapeutique instauré constituent des paramètres importants pour évaluer l'évolution du SNCR.

En effet ; le type de la lésion histologique constitue un facteur pronostique important.

Parmi toutes les formes anatomopathologiques observées dans les SNICR, les LGM détiennent le meilleur pronostic. Les différents protocoles thérapeutiques montrent en effet une meilleure réponse concernant le taux de rémissions dans ce cas.

Les meilleurs résultats sont obtenus avec les bolus intraveineux de cyclophosphamide et avec la ciclosporine A en association aux corticoïdes avec des taux respectifs de rémission complète allant 60 à 65% et de 45 à 60% des cas.

Les autres formes essentiellement la HSF ou la PMD ont une réponse thérapeutique moins bonne que les LGM et par conséquent un pronostic plus réservé.[38]

EVOLUTION DU SYNDROME NEPHROTIQUE

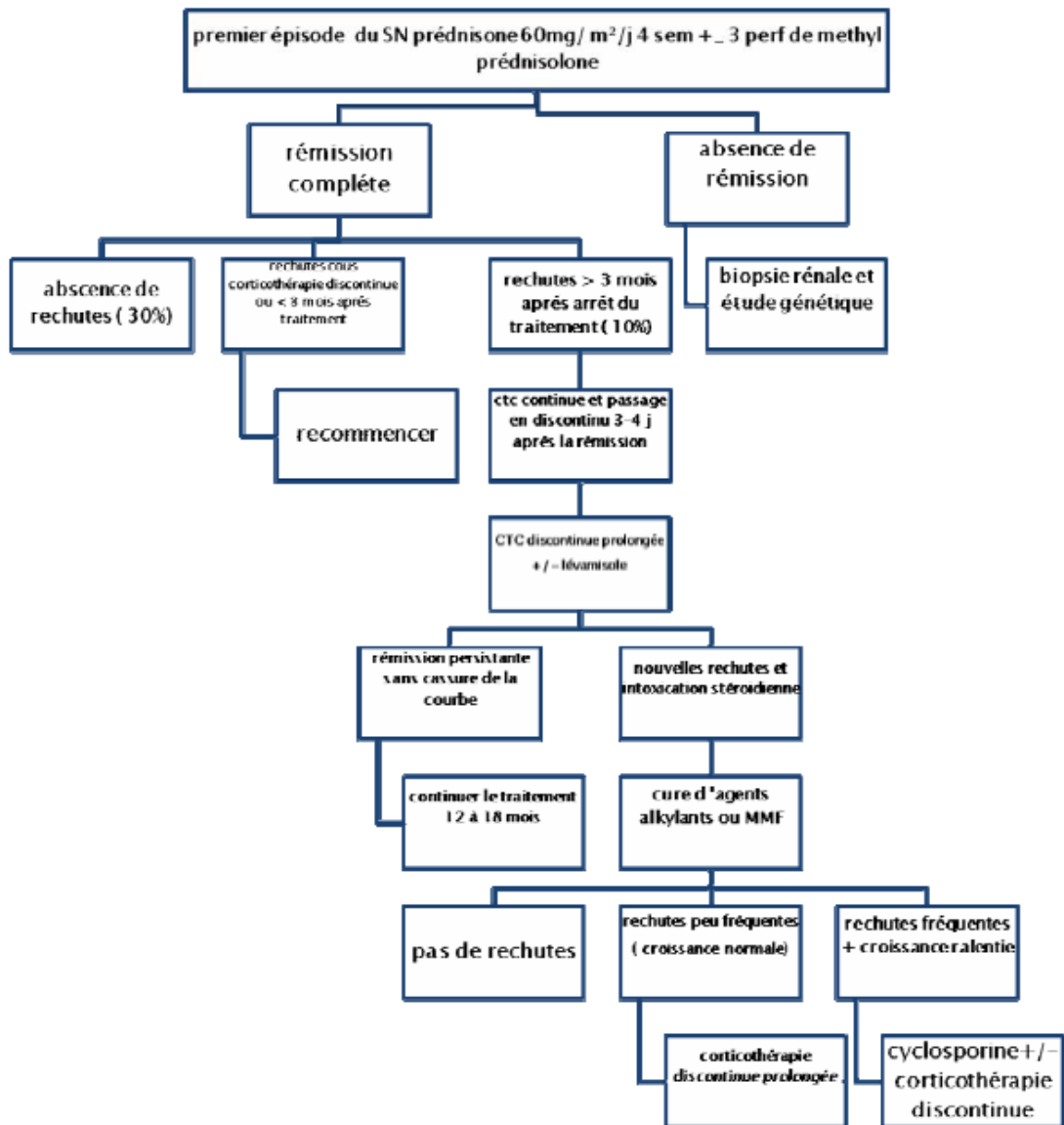
Un des plus grands problèmes posés par le syndrome néphrotique chez l'enfant est celui de son devenir à long terme.

Une rémission spontanée peut s'observer au début de la maladie dans quelques cas.

Cependant, si les signes cliniques et biologiques sont manifestes ; le traitement est commencé sans trop attendre compte tenu du risque de complications. Ainsi l'évolution et le pronostic sont étroitement corrélés à la réponse initiale au traitement corticoïde.

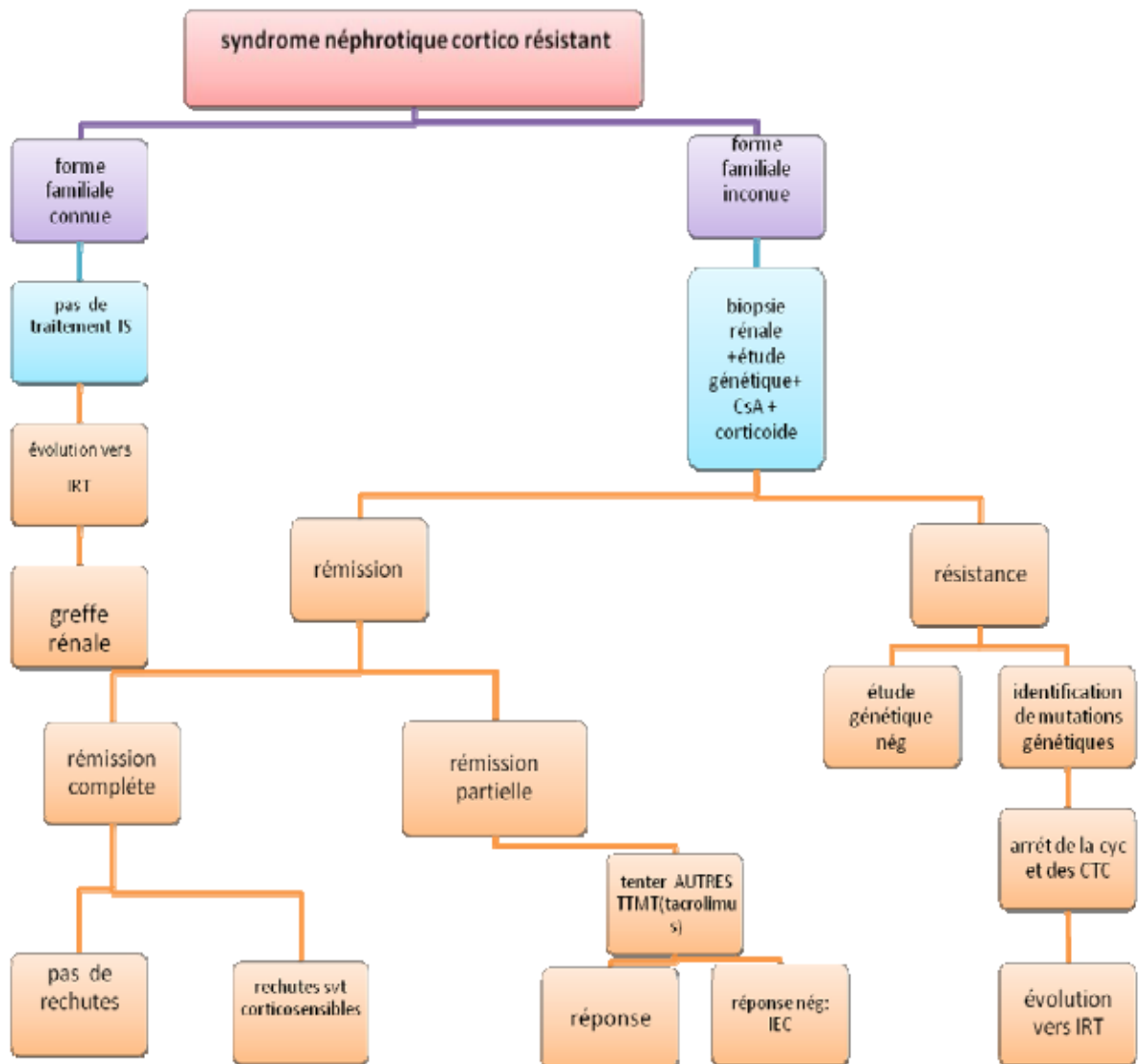
1. Evolution des néphroses corticosensibles

Un algorithme de décision résume l'ensemble de la démarche thérapeutique ainsi que l'évolution du syndrome néphrotique corticosensible de l'enfant.



Algorithme 1 : traitement et évolution des néphroses corticosensibles

2. Evolution des néphroses corticorésistantes



IX. PRONOSTIC DU SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE

En général ; le pronostic du SN dépend étroitement à la réponse au traitement corticoïde et du type histologique de la néphrose. Le SN à lésions glomérulaires minimales est corticosensible à 90% et de très bon pronostic malgré la fréquence des rechutes.

A l'inverse les SN secondaires aux glomérulonéphrites primitives ou secondaires sont de mauvais pronostic et leur corticorésistance est habituelle. Ceci confirme l'importance de la biopsie rénale qui reste le meilleur critère pronostic et le meilleur guide thérapeutique en dehors de la néphrose lipidique ou le SN est pur et la corticothérapie est d'emblée indiquée sans recours à une étude histologique préalable.

Etude statistique

I. Contexte :

Le syndrome néphrotique idiopathique « néphrose lipoïdique » représente 80% de syndrome néphrotique chez l'enfant répondants bien à la corticothérapie « Cortico-sensible » les formes cortico-dépendantes « SNCD » représente une partie considérable nécessite un suivi à long terme.

II. Objectif :

Evaluer les différents aspects thérapeutiques et évolutifs du syndrome néphrotique ainsi que les difficultés de prise en charge des enfants présentant un syndrome néphrotique diagnostiqués ou orientés pour suivi au service de pédiatrie de l'hôpital CHU Tlemcen sur une période de 04 ans (janvier2013 au janvier 2017)

III. Matériels et Méthodes :

Population étudiée :

****Critère d'inclusion**

Les enfants présentant un Sd néphrotique dont le diagnostique est posé dans notre service ou orienter pour le suivi , agé de 1an à 15ans (au moment du dg)

****critères d'exclusion**

Enfants moins de 1 an

Enfant plus de 15ans

Dossiers des malades qui n'ont pas de suivi

Sd néphrotique secondaire

Méthodes :

1. type d'étude :

Il s'agit d'une **étude descriptive** retrospective des enfants présentant un sd néphrotique diagnostiqué ou orienté pour le suivi au service de pédiatrie du CHU Tlemcen durant une période de 4 ans (janvier2013 au janvier2017)

2. Questionnaire : voir annexe

L'identification des cas de syndrome néphrotique s'est faite à travers l'exploitation des dossiers des malades hospitalisés ou repérés à partir du registre de consultation du service et pour chaque nouveau malade, une fiche d'exploitation est remplie. Ainsi, les données recueillies sur cette fiche d'exploitation (annexe 1) comportent les items suivants :

*** Les éléments cliniques :

- Age
- Le sexe
- L'origine
- Le niveau socio-économique
- ATCD pathologiques personnels et familiaux

Aspects thérapeutiques et évolutifs du syndrome néphrotique chez l'enfant

- Age de début et les manifestations cliniques

*** Les éléments para cliniques recherchés ont été les suivants :

- Dans le sang : protidémie, albuminémie, cholestérol total et triglycérides, la fonction rénale, numération formule sanguine et bilan d'hémostase.
- Dans les urines : examen par bandelettes urinaires, compte d'addis, protéinurie de 24h et ECBU.
- sérologie hépatite B, C et HIV, bilan thyroïdien, RX thorax.

*** Les éléments en rapport avec l'étude anatomopathologique :

- Indication de la ponction biopsie rénale
- Résultats de la ponction biopsie rénale

*** Les éléments thérapeutiques et évolutifs :

- Les moyens thérapeutiques
- Vaccination
- Posologies et indications de chaque traitement
- Evolution sous traitement : corticosensibilité, corticodépendance, corticorésistance, rémission, rechutes.
- Complications à court et à long terme
- mortalité

IV. Résultats :

Les résultats sont présentés en valeurs absolues et en pourcentages ; Pour chaque enfant nous avons déterminé :

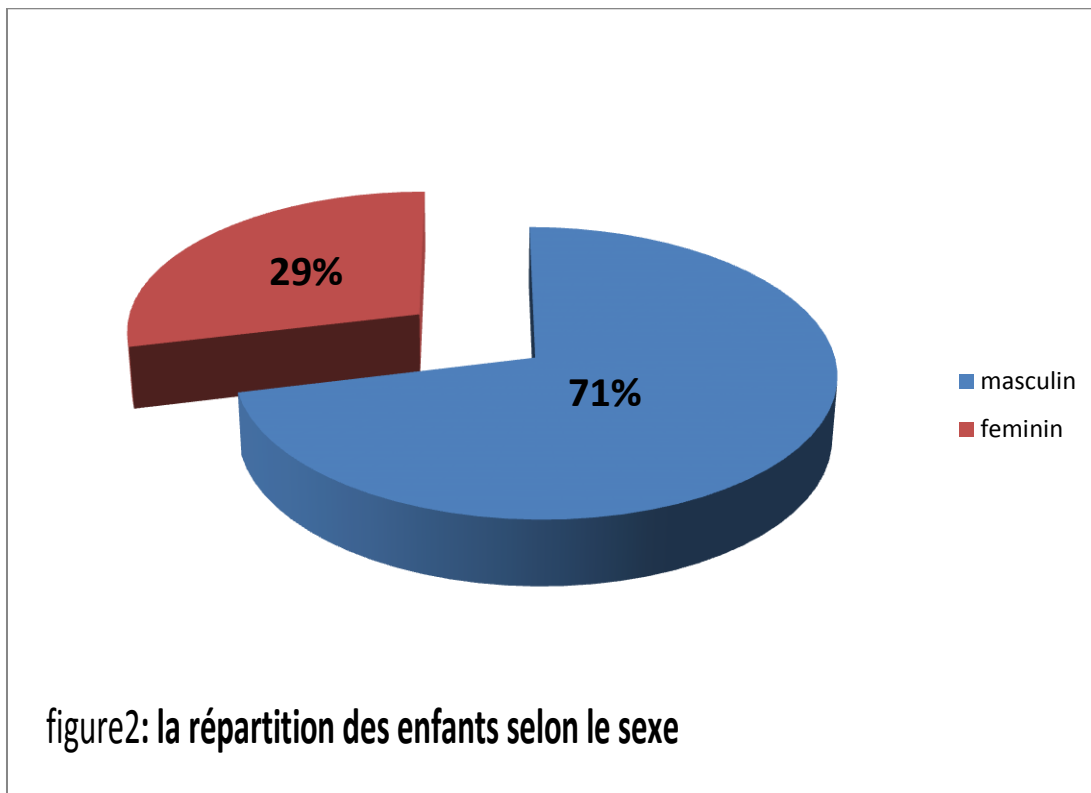
- Les paramètres généraux : le sexe ; l'âge au moment du diagnostic ; la taille.
- La notion de consanguinité ; de cas similaires dans la famille ainsi que le motif de consultation .
- La première poussée : le nombre de jours nécessaires sous corticoïdes pour avoir une rémission.
- La définition de la corticodépendance .
- La réponse à la corticothérapie prolongée

- Le recours au traitement immunosuppresseur : cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, et ciclosporine ; et aux autres moyens thérapeutiques
- La réalisation de la ponction biopsie rénale ou non ainsi que les résultats obtenus.
:

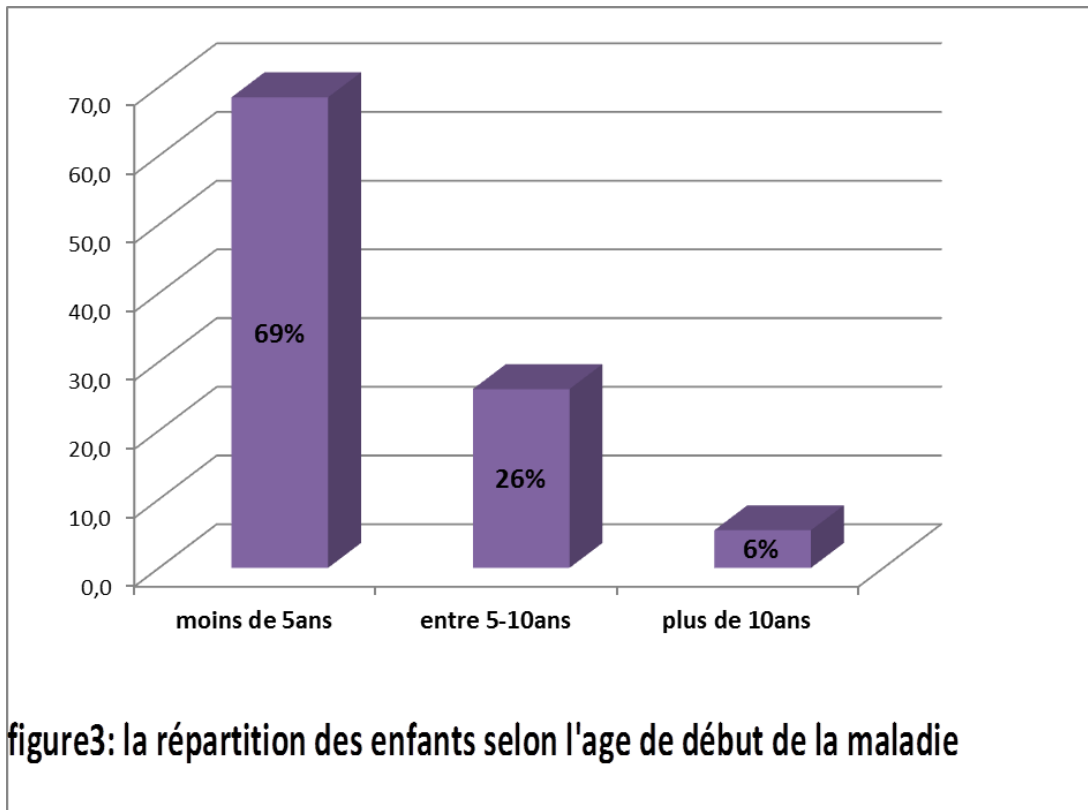
Il s'agit de 73 enfants ; diagnostiqués et suivis pour syndrome néphrotique . certains paramètres n'ont pas été identifiés pour tous les patients par manque d'information.

1/ La répartition selon le sexe :

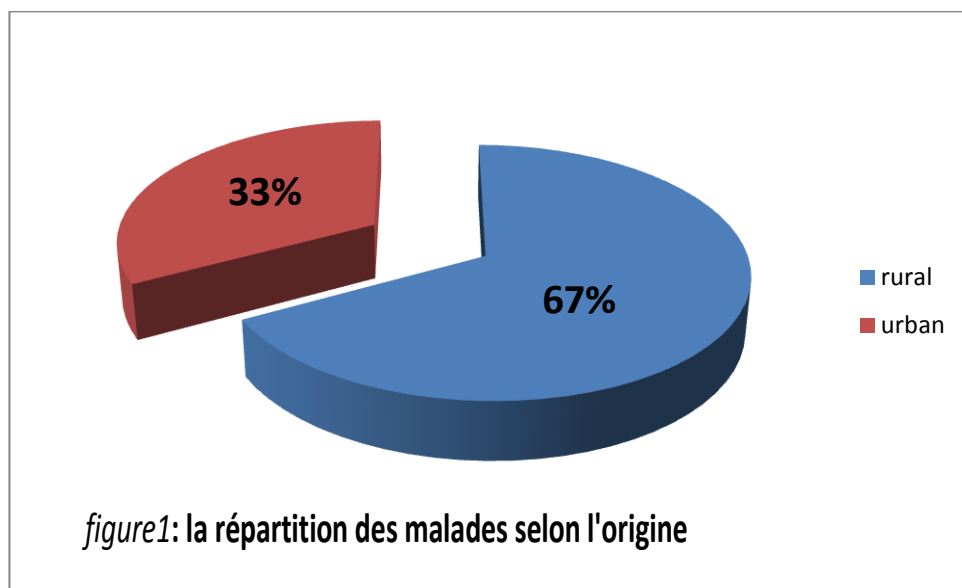
Le sexe ratio est de 1.4



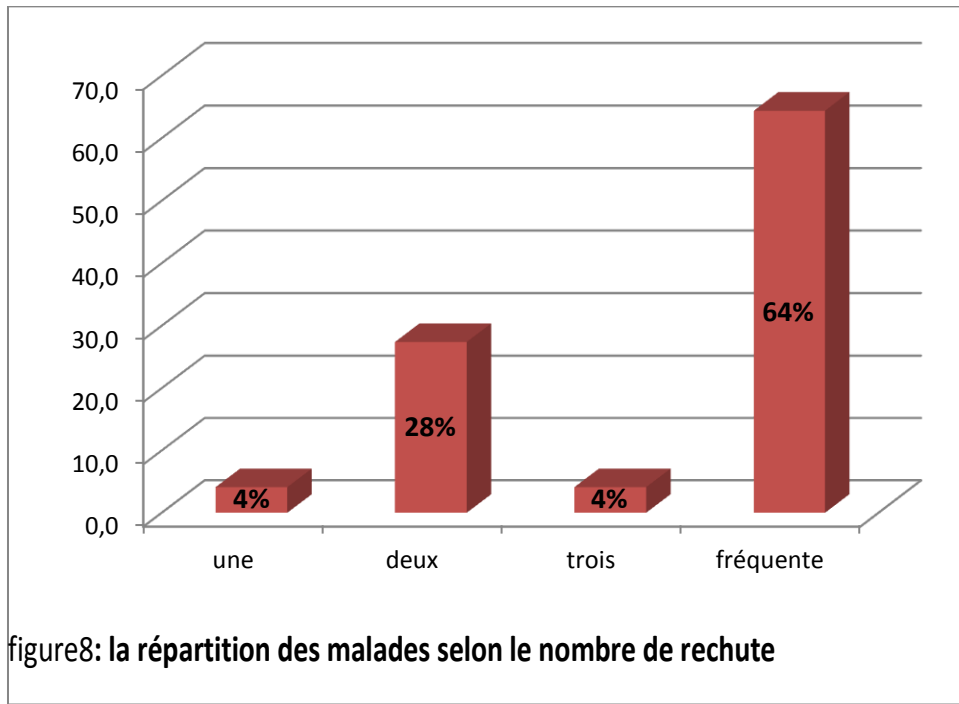
2/ selon l'age de début de la maladie



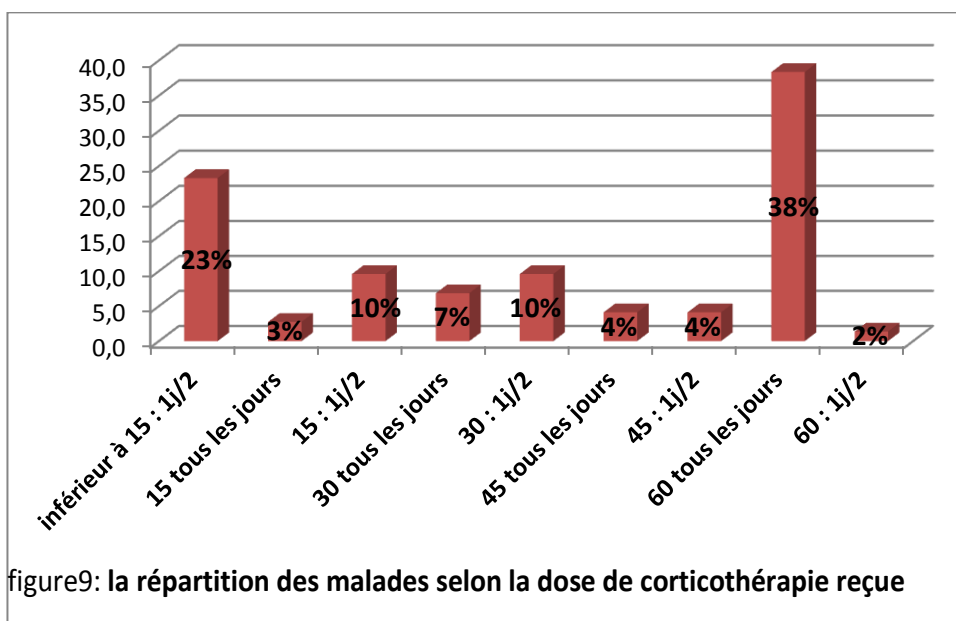
3/ la répartition selon l'origine



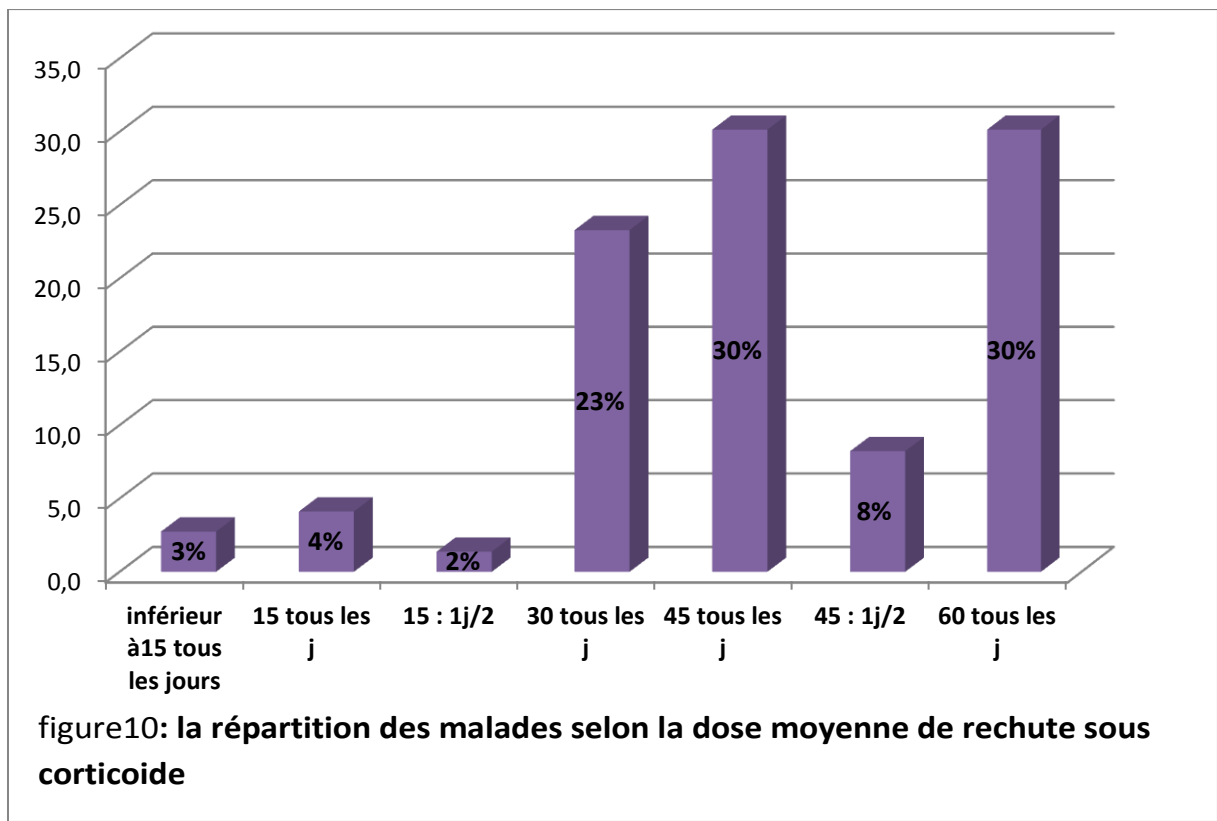
4/ la répartition des malades selon le nombre de rechute



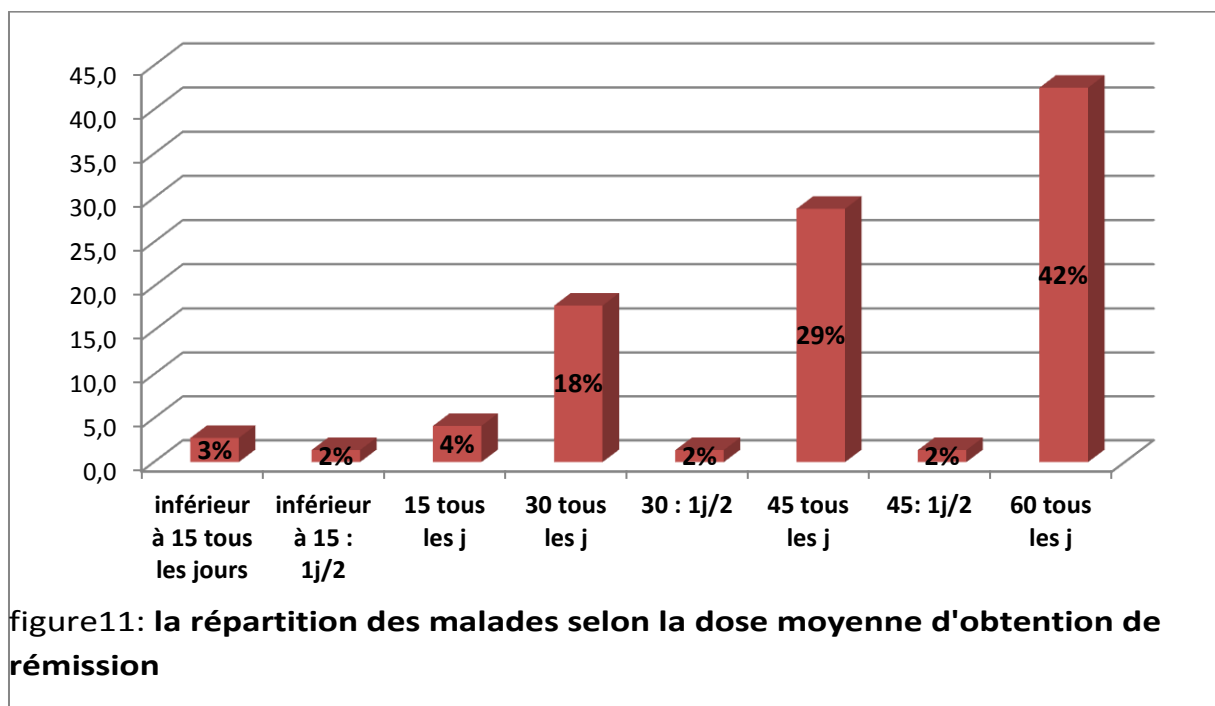
5/ la répartition des malades selon la dose de corticoïde reçue



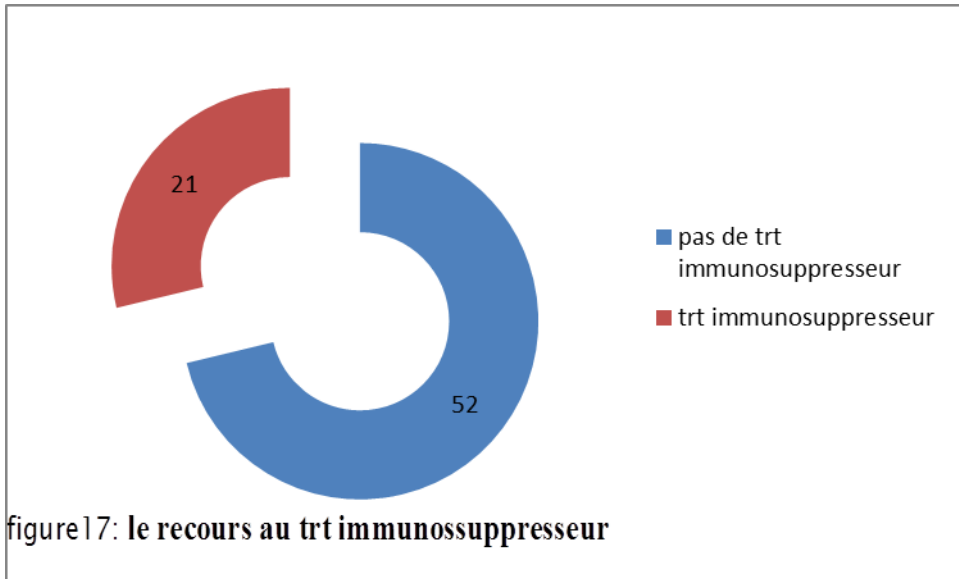
6/ la dose moyenne de rechute sous corticoïdes



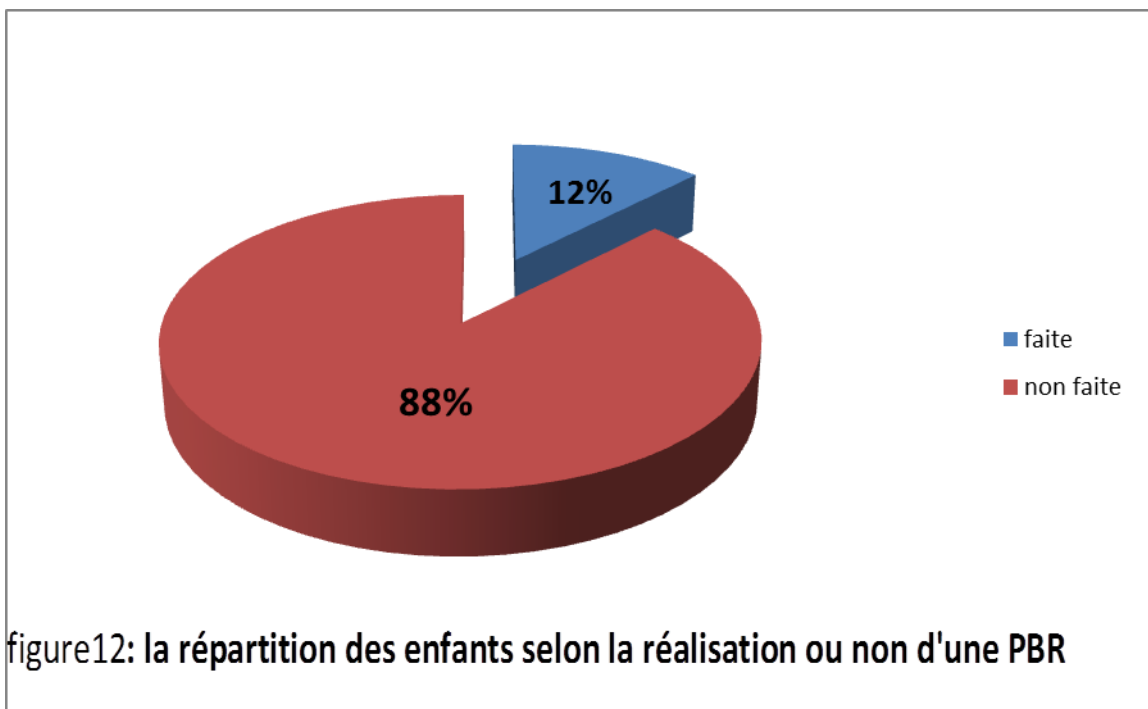
7/ la dose moyenne d'obtention de rémission



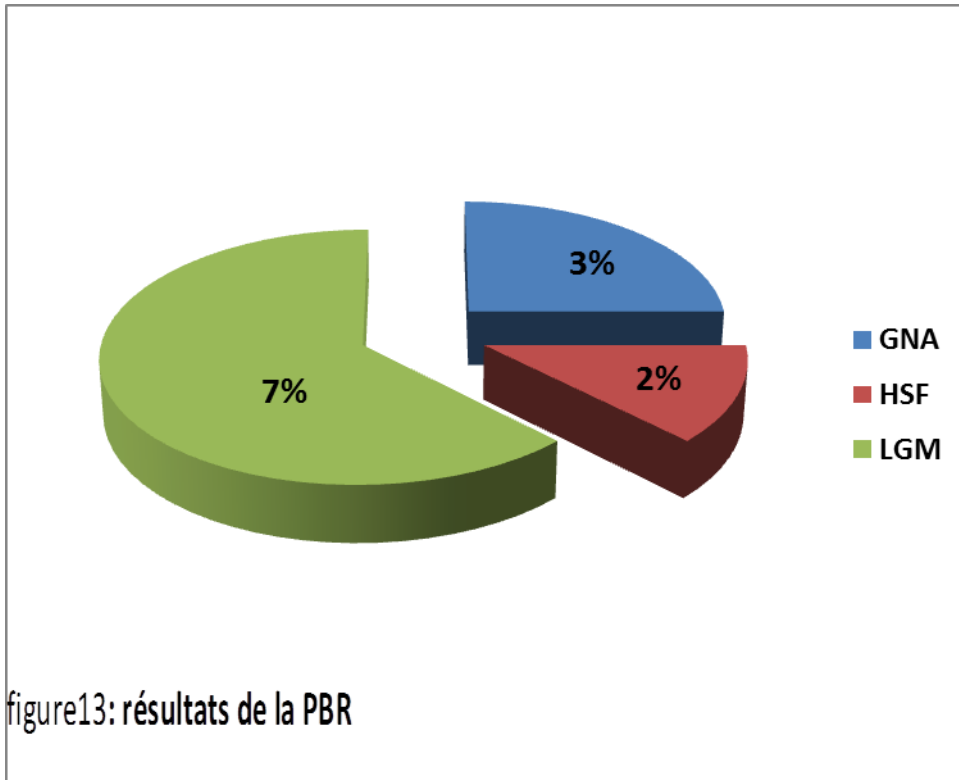
8/ Le recours au traitement immunosuppresseur



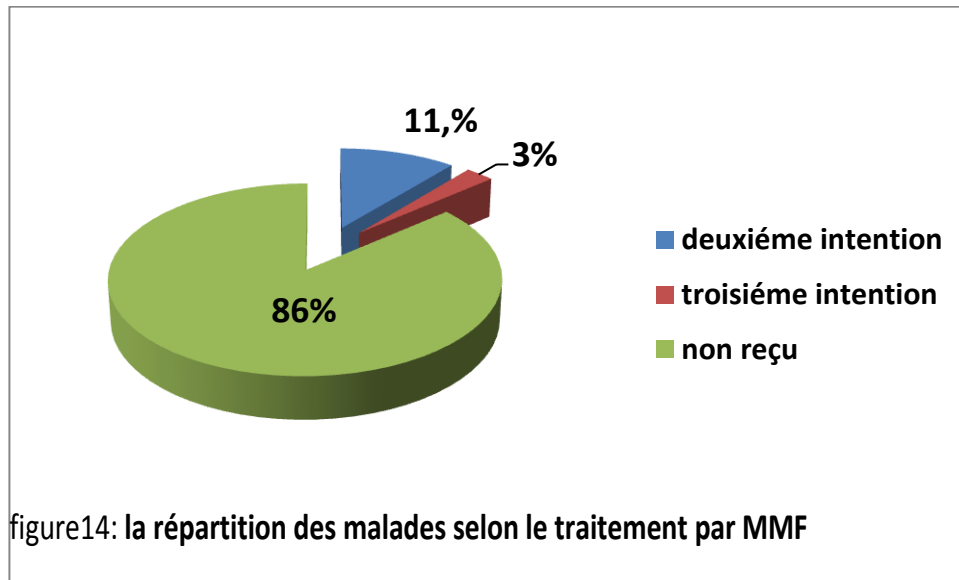
9/ la ponction biopsie rénale



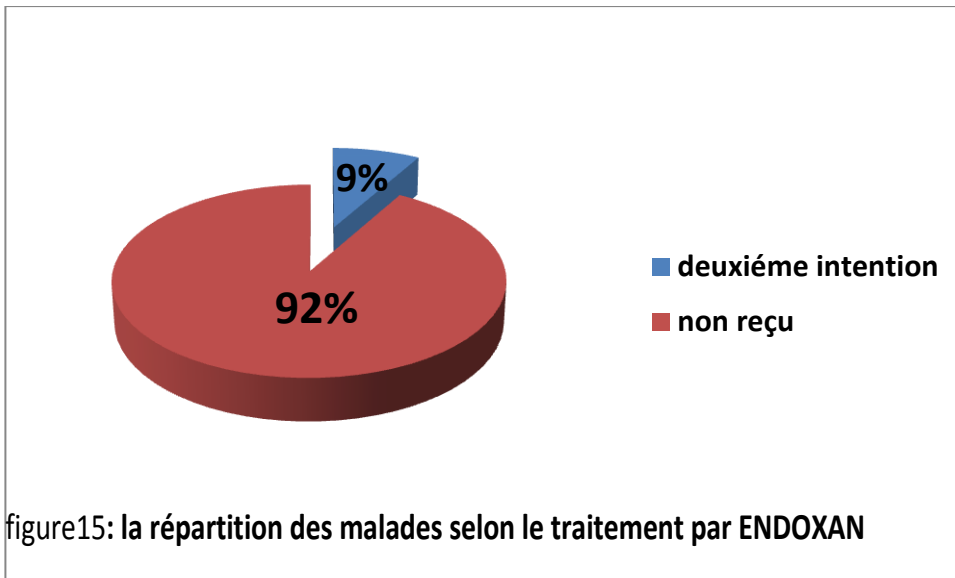
10/ les résultats de la PBR



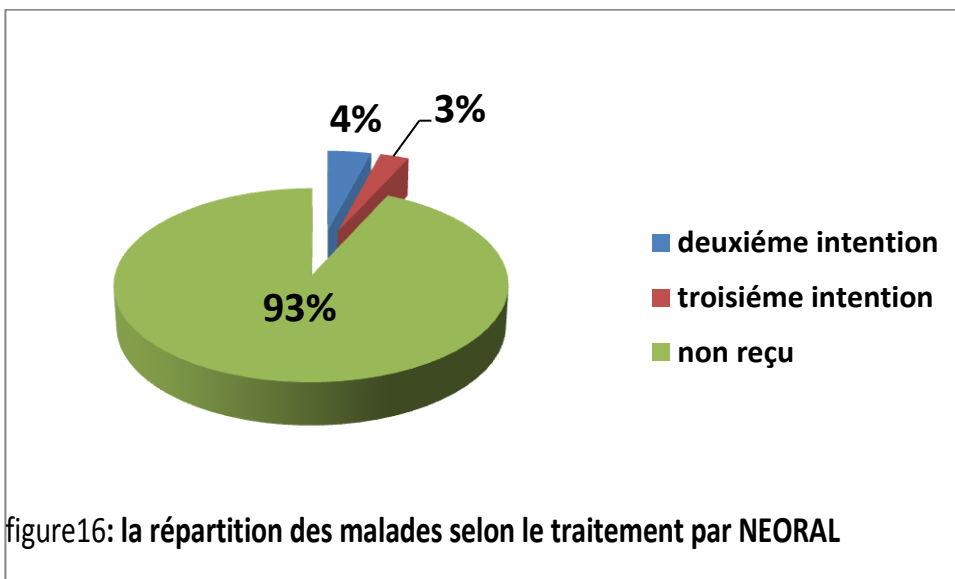
11/ le traitement par MMF



12/ le traitement par cyclophosphamide



13/ le traitement par cyclosporine



Analyse et Discussion :

1. La Répartition du sexe :

Résultats de notre étude : le sexe masculin représente 52 soit 72% de l'effectif total alors que le sexe féminin est de 29 % donc 21 sur 73

Aussi pour les statistiques classiques qui déterminent le même *Sexe Ratio* 2 dans le syndrome néphrotique de l'enfant.

2. L'âge de diagnostic :

Selon notre étude, l'âge diagnostique est compris entre 1 an et 15ans avec un pic à l'âge de 3 à 5 ans ; ceci est le cas pour les données épidémiologiques sur le SNI de l'enfant, en regard d'un pic à 3 à 7 ans.

3. La Fréquence :

La fréquence du SNCD (syndrome néphrotique cortico-dépendant) sur l'ensemble du SN de l'enfant, connu et suivi au niveau du service de pédiatrie (en consultation spécialisée) du CHU de Tlemcen sur les 4 dernières années, représente 45 % par rapport à 90 % de cortico-sensible .

4.Le nombre de rechutes :

Les rechutes sont comprises entre 01 et 15 rechutes ;

Dont 4% en une rechute en premier ; 28% en deux rechutes ; 4% en trois rechutes ; et 94% en rechutes fréquente (plus de 4 rechutes)

5. La dose moyenne de rechute :

Sur les 73 patients, on note la dose de

- 3% des malades: inférieur à 15mg/m²/j
- 4% des malades : 15mg/m²/j
- 2% des malades : 15mg/m² 1j/2
- 23% des malades : 30mg/m²/j
- 30% des malades : 45mg/m²/j
- 8% des malades : 45mg/m² 1j/2
- 30% des malades : 60mg/m² 1j/2
- **68% des patients deviennent à certains moment cortico sensible à forte dose sup à 45mg/m² 1j/2**

6. La dose nécessaire pour obtenir une rémission :

On note la prédominance avec **42% des patients** d'une dose élevée de corticoïdes à **60 mg/m² /j** pour avoir une rémission efficace, **29%** ayant des doses de **45 mg/m² /j**, et **18% des patients** à **30 mg/m² /j** alors que les faibles doses de **10-25 mg/m² /j** ne dépassent pas 9% des patients .

Et pour avoir une rémission il faut une forte dose de corticoïde

Donc on peut conclure de ces résultats que la dose nécessaire de corticoïdes semble être relativement élevée chez la majorité de ces patients pour obtenir une rémission.

7. Le recours au traitement immunosuppresseur :

on a utilisé un immunosuppresseur ou plus, avec des durées de rémission variables, soit :

✓ 21 patients ont reçu un trt immunosuppresseur dont:

* 6 par Endoxan, 5 ont donné une rémission de durée variables et 1 n'a pas répondu au traitement.

* 10 patients ont nécessité un TRT par MMF. Dont 2 n'a pas répondu au traitement

* 5 patients ont nécessité un trt par Néoral

8. La ponction biopsie rénale :

Sur les 9 PBR pratiquées pour notre échantillon, on a trouvé 5 LGM, ce qui est compatible avec les données épidémiologiques concernant le type de lésion glomérulaire dans le SNI de l'enfant dominé par les LGM.

CONCLUSION

A la fin de cette étude modeste sur le SNCD de l'enfant, on peut admettre les points suivants

**Le syndrome néphrotique de l'enfant est souvent idiopathique, avec une limite d'âge de 1- 15ans .

**Les LGM sont la lésion rénale dominante dans cette maladie surtout dans sa forme corticodépendante.

**La corticothérapie semble être le moyen le plus utilisé et bien le plus efficace en matière du syndrome néphrotique de l'enfant et ça malgré ses effets secondaires incontournables.

**Le dépistage des effets secondaires des CTC est indispensable afin de les minimiser tout en les prévenant par un régime sans sel, la prise du calcium et de la vitamine D, ainsi la surveillance étroite de la courbe de croissance.

**Le recours au traitement immunosuppresseur est dans la grande majorité des cas pour les SN à rechutes fréquentes nécessitant des doses élevées de CTC.

**La rémission sous Endoxan l'immunosuppresseur le plus utilisé est relativement plus importante que pour les autres immunosuppresseurs, pouvant aller jusqu'à 18 mois comme dans notre cas .

**Le Mycophenolate mofetil est un traitement prometteur dans la néphrose cortico-dépendante de l'enfant mais qui ne dispose pas d'assez de recul et surtout de forme galénique adaptée à l'enfant (sirop).

Enfin, le syndrome néphrotique de l'enfant reste une maladie 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 envisageables.

bibliographie

1. N.Maisonneuve , R.Binaut Syndrome néphrotique EMC-Médecine 1 (2004) 102-109.
2. P. Niaudet Syndrome néphrotique chez l'enfant. EMC 18-039-D-10, pédiatrie 4-084-C-25.
3. Haute autorité de santé Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. www.has-santé.fr avril 2008
4. V.Audard, V.Orly Données récentes sur la physiopathologie du syndrome néphrotique idiopathique. Arch pédiatr 2009,16 : 793-795.
5. D.Sahali, P. Grimbart Mécanismes moléculaires impliqués dans l'activation lymphocytaire T au cours du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales. Flammarion médecine-sciences-actualités néphrologiques 2003.
6. Vincent Audard, Philippe Lang Pathogénie du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales. Médecine-science2008, 24 :853-8.
7. G.Deschenes , L.Martinat Mécanismes moléculaires du syndrome néphrotique idiopathique. Arch pédiatr 2000,7 :1318-29.
8. MR Moumen Jamai Tajedine Syndrome néphrotique de l'enfant : a propos de 108 cas. Thèse doctorat médecine, rabat, 1999, n°21 90 pages.
9. Patrick niaudet Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles. Néphrologie et thérapeutique1(2005) 63_70.
10. E.V.Badoa, R.Kumoji Congenital nephrotic syndrome of the finnish type. Ghana medical journal, march2008 vol42 n°1. Aspects thérapeutiques et évolutifs du syndrome néphrotique chez l'enfant
11. Hassan Otukesh, Behzad Ghazanfari NPHS2 mutations in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. IJKD 2009, 3:99-102.
12. Beyer, E.Machuca Notions récentes sur la génétique du syndrome néphrotique cortico-résistant. Arch pédiatr 2009,16 :796-798.
13. A.D.Gbadoe, G.napo-kour Le syndrome néphrotique Primitif de l'enfant en Afrique noire. Arch pédiatr1999, 6 :985-9.
14. P.Niaudet, C.Antignac Actualités du syndrome néphrotique. Arch pédiatr 2001 :8 suppl2 :311-3.
15. Ahlam ait ray Néphrose lipoïdique de l'enfant Thèse doctorat médecine, casa, 2004 n°220 120 pages
16. Sophie de seigneux, Pierre- yves martin Management of patients with nephrotic syndrome. Swiss med wkly 2009, 139 (29-30): 416-422.
17. Patrik.Niaudet Traitement du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. Médecine thérapeutique/pédiatrie vol2,n° 6 :451-6 DEC1999.
18. Etienne Berard, Michel Broyer Syndrome néphrotique pur corticosensible de l'enfant. Néphrologie et thérapeutique1 2005 :150-156.
19. Anke Schwartz NEW aspect of the treatment of nephrotic syndrome. J Am nephrol 12:s44-S47, 2001.
20. Hodson Em, Wilis Ns Non-corticoid treatment for nephritic syndrome in children. Cochrane database sys review 2008 JAN23 :1-2. Aspects thérapeutiques et évolutifs du syndrome néphrotique chez l'enfant

21. Campins Martini M, Rodrigo Anoro Mj Immunogenicity of the 23- valent pneumococcal vaccine in children with chronic renal disease. Arch pediatri span 2000 MAR,52(3):220-4.
22. Tim Ulinski High serological response to pneumococcal vaccine in nephritic children at disease onset on high-dose prednisone Pediatr nephrol 2008;23:1107- 1113.
23. GUVEN AG, AKMAN S Rapid decline of anti-pneumococcal antibody levels in nephrotic syndrome. Pediatr nephrol 2004 JAN ,19(1):61-5.
24. WILKES JC, NELSON JD Response to pneumococcal vaccination in children with nephrotic syndrome. Am J kidney dis 1982 JUL,2(1):43-6.
25. Aplay H, Yidiz N Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephritic syndrome. Pediatr nephrol 2002 MAR ,17(3): 181-3.
26. BARRIL G, TERUEL JL Vaccination scheme in advanced chronic kidney disease. Nefrologia 2008, 28 SUPP3: 95-9.
27. P.Frange, M.A.Frey Immunité cellulaire et traitement immunosuppresseur du syndrome néphrotique idiopathique corticosensible. Arch pédiatr 12(2005) 305-315.
28. BAHAT E, AKKAYA BK Comparison of pulse and oral steroid in childhood membranoproliferative glomerulonephritis. J nephrol 2007MAR 20(2): 234-45.
29. HARI P ,BAGGA.A Short term efficacy pf intravenous dexamethasone and methylprednisone therapy in steroid resistant nephrotic syndrome. Indian pediatri 2004 OCT,41:993-1000. Aspects thérapeutiques et évolutifs du syndrome néphrotique chez l'enfant
30. Laube .Gf, Leumann Ep Children with steroid –sensitive nephrotic syndrome come of age: long term outcome. J pediatri 2005 AUG, 147(2):202-7.
31. Ashton Chen , Rachel Frank Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long-term outcome. BMC nephrology, 2007, 8:11
32. BAHAT E, AKKAYA BK Comparison of pulse and oral steroid in childhood membranoproliferative glomerulonephritis. J nephrol 2007 Mar 20(2): 234-45.
33. QUAGLIA M, STRATTA P Idiopathic membranous nephropathy : management strategies. Drugs 2009,69 (10) : 1303 -17.
34. Z.Brican, M.Soran The effect of alternate-day low dose, prednisone on bone age in children with steroid dependant nephritic syndrome. International urol nephrol 29(3):357-361.
35. Ph.Grimbert, K.Dahan Nouveaux traitements des syndromes néphrotiques idiopathiques. Flammarion médecine-sciences-actualités néphrologiques 2008.
36. T.Ulinski, B.Aoum Le syndrome néphrotique idiopathique: stratégies thérapeutiques-notions récentes. Arch pédiatr 2009, 16 :799-801.
37. Mantan.M, Sriram.Cs Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral combination cyclophosphamide treatment in steroid –resistant nephrotic syndrome. Pediatr nephrol 2008 SEP, 23(9):1495-502.
38. J.Chemli, A.Harbi Traitement du syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant. Arch pédiatr 2009,16 :260-268. Aspects thérapeutiques et évolutifs du syndrome néphrotique chez l'enfant
39. Fakhouri F , Bocquet N Steroid-sensitive nephrotic syndrome : from childhood to adulthood. Am J kidney dis 2003 MAR 41(3):550-7.

40. Masahiro Hiraoko Efficacy of long-term Azathioprine for relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr nephrol* 2000, 14 :776-778.
41. Ihab Mahmoud, Fathi Basuni Single center experience with cyclosporine in 106 children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol dial transplant* 2005,20: 735- 742.
42. Hussein Sheashaa Does cyclosporine achieve a real advantage for treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children? A long term efficacy and safety study. *Int urol nephrol* 2007,39:923-928.
43. Sabry A, El-Husseini A Single – center experience with cyclosporine for treatment of idiopathic minimal change nephrotic syndrome in children. *Iran J kidney dis* 2009 JUL 3:127-35.
44. Webb Nj, Coulthard Mg Correlation between finger-prick and venous ciclosporin levels: association with gingival overgrowth and hypertrichosis. *Pediatr nephrol* 2007 DEC, 22(12): 2111-8.
45. El Husseini A, Mahmoud I Impact of the cyclosporine-ketoconazole interaction in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *EUR J CLIN Pharmacol.* 2006 JAN,62(1): 3-8.
46. El Husseini.A, El-Basuony F Concomitant administration of cyclosporine and ketoconazole in idiopathic nephritic syndrome. *Nephrol transplant* 2004,SEP,19:2266-71.
47. Drube J, Geerlings C Fifteen years remission of a steroid-resistant nephrotic syndrome sustained by cyclosporineA *Pediatr nephrol* 2007 APR 22(4):600-2.
48. Amr El Husseini, Ihab Mahmoud Long terme effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single – centre experience. *Nephrol dis transplant* 2005, 20: 2433-2438.
49. Sanjeev Gulati, Narayan Prasad Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol dial transplant* (2008)23:910-913.
50. Choudhry S, Bagga A Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J kidney dis*: 2009 MAY,53:760-9.
51. LAVJAY BUTANI, RAJENDRA RAMSAMOO Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephritic syndrome. *Pediatr nephrol* 2009,24:1517-1523.
52. Mathilde Cailliez, Daniel Bruno, Laurent Daniel Le mycophénolate mofétile améliore la fonction rénale et l'imprégnation cortisonique au cours du syndrome néphrotique corticodépendante de l'enfant. *Etude de cohorte. Néphrol thérapeutique*(2008) 4, 15-20.
53. Clara J.Day, Paul Cockwell Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephritic syndrome. *Nephrol dial transplant* 2002, 17 : 2011-2013.
54. Lakshmanan Senthil, Anirban Ganguli Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol dial transplant* 2008, 23:1926-1930.
55. Lix, Tian J, Wu J A comparison of a standard-dose prednisone regimen and mycophenolate mofetil combined with a lower prednisone dose in Chinese adults with idiopathic nephrotic syndrome who were carriers of hepatitis B surface antigen : a prospective cohort study. *Clin ther* 2009 APR 31(4): 741-50.
56. Michael J.Choi, Joseph A Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney int vol* 61,2002, 1098-1114.
57. Saime Paydas, Cemal Kurt The effect of mycophenolate mofetil on primary and secondary treatment of primary glomerulonephritis and lupus nephritis. *Int urol nephrol* 2009,41:145-152.
58. Eiske M.Dorresteijn, Joana E.Kist-Van Holth

Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephritic syndrome. *Pediatr nephrol* 2008,23: 2013-2020.

59. FUJINAGA S, OHTOMO Y

Mycophenolate mofetil therapy for childhood-onset steroid dependent nephrotic syndrome after long-term cyclosporine: extended experience in a single center. *Clin nephrol* 2009 OCT 72(4):268-73.

60. RONALD J. LISA FITZGIBBONS

Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephritic syndrome: A report from the southwest pediatric nephrology study group. *Clin J Am nephrol* 1: 1173-1178, 2006

61. YUKIHIKO KAWASAKI , MITSUAKI HOSOYA

Oral mizoribine pulse therapy for patients with steroid-resistant and frequently relapsing steroid-dependent nephritic syndrome. *Nephro dial transplant* 2005, 20: 2243-2247.

62. OHTOMO Y, FUJINAGA S High-dose mizoribine therapy for childhood-onset frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome with cyclosporine nephrotoxicity. *Pediatr nephrol* 2005 DEC,20(12): 1744-9.

63. V.guignosis

Nouveaux traitements dans le syndrome néphrotique idiopathique. *Arch pédiatr* 2009,16 :802-804.

64. Noritomo Kurosu

Successful use of single -dose rituximab for the maintenance of remission in a patient with steroid -resistant nephrotic syndrome. *Intern med* 48:1901-1904.2009.

65. Dieter Haffner, Dagmar-Christiane Fischer Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. *Pediatr nephrol* 2009,24:1433-1438.

66. Koichi Kamei, Shuichi Ito Single dose of rituximab for refractory steroid- dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr nephrol* 2009, 24: 1321-1328.

67. Chen YI, Chen Jh Approach of influence factors on infectious complications in patients with primary nephrotic syndrome. *J pediatr* 2003 APR, 32(2):145-8.

68. Uncun.N, Noyan A

Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome :results of a 5-years multicenter study. *J pediatr* : MAY 2009,169(1):73-6.

69. Fatine Lasry, Amal Badre Péritonite primitive de l'enfant dans le syndrome néphrotique. *Néphrologie et thérapeutique*, 2005 :311-314.

70. S. Gulatti, V Kher Tuberculosis in childhood nephrotic syndrome in India.

Pediatr nephrol 1997 DEC, 11(6): 695-8.

71. KENJI ISHIKURA, MASAHIRO IKEDA Nephrotic state a risk factor for developing posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric patients with nephrotic syndrome. *Nephrol dis transplant* 2008, 23: 2531-2536.

72. KUZMA-MROCZKOWSKA E Neurological symptoms in patient with focal segmental glomerulosclerosis treated with cyclosporin A – case report. *J pediatr* 2009 APR, 26(154): 337-9.

73. RODRIGEZ HERNANDEZ PJ, GARCIA NIETO V

Psychopathology associated with idiopathic nephrotic syndrome in the pediatric age group. *J pediatr* 2007 SEP 67(3): 231-5.

74. A.S.Hall , G.Thorley The effects of corticosteroid on behavior in children with nephrotic syndrome. *Pediatr nephrol* (2003) 18: 1220-1223.

75. Mustapha Bak , Erkin Serdaroglu. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid –treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr nephrol*(2006) 21: 350-354.
76. Karl Scharer, Franz Schaefer Body growth of children with steroid –resistant nephrotic syndrome. *Pediatr nephrol* (1999) 13:828-834.
77. Sanjeev Gulati, RAJ K. Sharma Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol dial transplant* (2005) 20:1598-1603.
78. J.Bacchetta, J.Harambat Corticothérapie prolongée chez l'enfant : quelle place pour un traitement adjuvant dans le syndrome néphrotique. *Arch pédiatr* 2008,15, 1685-1692.
79. Jon M Burham, Justine Shults Altérations in proximal femur geometry in children treated with glucocorticoids for crhon disease or nephrotic syndrome : impact of undrelying disease. *J of bone and mineral rechearch*: vol 22, n°4 2007.
80. Mary B. Leonard Glucocorticoid – induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *J pediatr* 2007, 119, S166-S174.
81. Motoyama.O, Litaka.K
Final height dose in children with steroid –sensitive nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2007 OCT 49(5): 623-5.
82. Teresinha L.Donatti
Growth in steroid-responsive nephrotic syndrome: a study of 85 pediatric patients. *Pediatr nephrol* 2003,18:789-795.
83. Yeh-Ting Hung, Ling-Yu-Yang Follow-up of linear growth of body height in children with nephrotic syndrome. *J microbiologie immunologie infectieuse* 2006,39:422-425.
84. Ng Js , Wong W, Law Rw
Ocular complications of paediatric patients with nephritic syndrome. *Clin exp ophtalm* 2001 AUG,29(4): 239-43.
85. Ozaltin F, Heeringa S Eye involvement in children with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr nephrol* 2008 MAR,23(3):421-7.
86. H.Damane, F.Lasry A propos d'un strabisme convergent et d'un syndrome néphrotique. *Arch pédiatr* 11,2004 257-260.
87. Kazumoto Ijima, Kiyoshi Hamahira
Risk factors for cyclosporine-induced tubulointestistial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome.*Kidney inter*, vol 61(2002) pp: 1801-1805.
88. S.Fujinaga , K.Kaneko Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephritic syndrome. *Arch dis child* 2006, 91: 666-670.
89. Brigitta Kranz, Udo Vester
Cyclosporine-A-induced nephrotoxicity in children with minimal –change nephritic syndrome: long term treatment up to years. *Pediatr nephrol* (2008) 23: 581-586.
90. Letavernier .B, Leroy S Prediction of hight – degree steroid dependency in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr nephrol* 2008 DEC 23(12): 2221-6.
91. Kay Latta A meta analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr nephrol* (2001) 16: 271-282.
92. Bourquia, S. Louahlia Le syndrome néphrotique chez l'enfant : Analyse rétrospective de 104 observations. *Médecine du magreb*1997 N°65.
93. Antonia Pena, Juane Bravo Steroid-resistant nephrotic syndrome: long terme rvolution after sequential therapy. *Pediatr nephrol* 2007, 22: 1875-1880.

94. Jameela A.Kari, Manal Halawani Pattern of steroid sensitive resistant nephrotic syndrome in children living in the kingdom of Saudi Arabia: a single center study.
Saudi J kidney transplant 2009, 20(5):854-857.
95. F.Z Suilmi, A.Bentahila La néphrose de l'enfant : unité de néphrologie pédiatrique de Rabat Unité de néphrologie pédiatrique, service PIV-HCR
96. F.Lasry, S.Bichri Syndrome néphrotique de l'enfant : expérience d'unité pédiatrique. Unité de néphrologie pédiatrique, pédiatrie 3, hopital d'enfants, CHU Ibn ROCHD.
97. Tomy El Mury, Elie Ghayed Biopsie rénale : corrélation clinico-pathologique, expérience libanaise.
Leb med j 2005, 53(4) : 213-219.
98. G.Moyen, C.Assambo Syndrome néphrotique de l'enfant au CHU de brazzaville : a propos de 36 cas
Médecine d'afrique noire : 1993,40(6)

FICHE D'EXPLOITATION SYNDROME NEPHROTIQUE

-Nom et prénom :

-Date et Lieu de naissance :

-Date d'entrée :

-Origine :

- Habitat : Rural Urbain

-Niveau socio-économique : Bas Moyen Elevé

-Consanguinité : Oui Non si Oui, Degré

-Cas similaires dans la famille : Ou Non

Si Oui, préciser :

-Motif de consultation :

- 1. Protéinurie découverte lors d'un examen systématique
- 2. Syndrome oedémateux ou Prise rapide du poids.....
- 3. Hématurie
- 4. Autres.....

-Date de la première poussée :

1. Traitement de 1ère intention : Corticothérapie :

-Nombre de jours nécessaires sous Corticoïdes* pour une rémission : jours

-Définition de la Cortico-dépendance :

1) Rechute à la phase dégressiv

→ Dose

2) Rechute à ≤ 3 mois après arrêt des Corticoïdes

→ Délai jours , soi mois

3) Rechutes fréquentes nécessitant des doses élevées de Corticoïdes pour rémission

→ Dose

-Dose minimale efficace :

-Réponse à la corticothérapie prolongée:

→ Nombre de rechutes :

Dose de rechute :

Dose nécessaire pour obtenir une rémission :

Durée totale de la corticothérapie : mois.

Effets secondaires -

-

-Réponse après 2 ans de traitement corticoïde : favorable* défavorable*

1. Autres Moyens Thérapeutiques :

-Traitement immunosuppresseur : Oui Non

-Cause de passage au traitement immunosuppresseur :

1/ Corticodépendance à forte dose

2/ Rechutes fréquentes

3/ Corticorésistance

4/ Intoxication stéroïdienne

5/ Autres

1- Endoxan : Oui Non

Dose : mg/kg/j

Réponse : favorable défavorable

Durée de rémission sous Endoxan : mois soit jours

Rechute après traitement d'Endoxan : Oui Non si Oui nombre :

Si traitement corticoïde repris, à dose de : mg / kg /j

Effets secondaires d'Endoxan : Oui Non

2-MMF (Mycophénolate Mofétil) : Oui Non

Réponse : favorable défavorable

Effets secondaires : Oui Non

Si Oui, préciser :

3-Ciclosporine : Oui Non

Dose : mg/kg/j Réponse : favorable défavorable

Effets secondaires : Oui Non

Si Oui, préciser :

4-Lopril : Ou Non

Dose : mg/kg/j

Indication : HTA Néphro-protection

5-PBR : Oui Non

Indications :

Résultat : favorable défavorable

Si défavorable, préciser :

6-Fond d'oeil (FO): Ou No

Résultat : favorable défavorable

Si défavorable, préciser :

7-Calcémie : Oui Non

Résultat : mmol/l

8 -Phosphorémie : Oui Non

Résultat : ng/ml soit nmol/l

9 -Vitamine D : Oui Non

Résultat : ng/ml soit nmol/l

10-Phosphatases Alcalines : Oui Non

Résultat : ng/ml soit nmol/l

11-La Densitométrie Osseuse :

(DMO) Oui Non

Indication: Résultat :