



الشعبية الديمقراطية الجزائرية الجمهورية



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

العلمي والبحث العالي التعليم وزارة

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN

FACULTE DE MEDECINE

CHU TLEMCEN

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme Doctorat en Médecine

SYNDROME NEPHROTIQUE PEDIATRIQUE

Présenté par :

- *Saib Mohsine Imad Eddine*
- *Benchouk Mohammed Adel*
- *Alajalein Omar Thani*

Encadré par :

- *PROFESSEUR DIB*

Année universitaire : 2021/2022

REMERCIEMENTS

En tout premier lieu , nous remercions le bon Dieu , tout puissant , de nous avoir donné la force pour survivre , ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés .

PROFESSEUR DIB

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.

Cette thèse n'aurait vu le jour sans la confiance , la patience et la générosité notre encadreur , PROFESSEUR DIB , qui a non seulement été pour nous professeur mais aussi un bon formateur , toujours disponible et efficace . Nous le remercions pour toute la confiance et la liberté qu'il nous a accordés cours de ces mois de travail .

Veillez accepter, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect

Service de Pédiatrie CHU Tlemcen

Nos remerciements aux membres du service de Pédiatrie en particuliers Pr DIB . Enfin , nous adressons nos sincères remerciements à tous les Membres , intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles , leurs écrits , leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté à nous rencontrer et répondre à nos questions durant les années des études .

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	I
TABLE DES MATIERES	II
LISTE DES FIGURES	V
PARTIE THEORIQUE	1
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : DEFINITION	3
CHAPITRE 2 : EPIDEMIOLOGIE	6
I. AGE:	6
II. SEXE:	6
CHAPITRE 3 : PHYSIOPATHOLOGIE	8
I. MECANISME DE LA PROTEINURIE :	8
II. MECANISMES DES PERTURBATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES :	10
CHAPITRE 4 : ETIOPATHOGENIE	13
I. PERTURBATIONS IMMUNOLOGIQUES DANS LE SYNDROME NEPHROTIQUE	
CORTICOSENSIBLE :	13
<i>I.1. Arguments cliniques en faveur d'une origine immune :</i>	<i>13</i>
<i>I.2. Perturbations des fonctions lymphocytaires T dans les néphroses :</i>	<i>13</i>
<i>I.3. Hypothèse d'un facteur circulant :</i>	<i>14</i>
<i>I.4. Altération de la signalisation podocytaire au cours du SNI :</i>	<i>15</i>
CHAPITRE 5 : DONNEES CLINIQUES	17
I. ŒDEMES :	17
II. DIURESE :	18
CHAPITRE 6: DONNEES BIOLOGIQUES	20
I. DANS LES URINES :	20
II. DANS LE SANG	21
<i>II.1. Troubles protéiques :</i>	<i>21</i>
<i>II.2. Troubles lipidiques</i>	<i>22</i>
<i>II.3. Troubles hématologiques et inflammatoires :</i>	<i>22</i>
<i>II.4. 4. Troubles de l'hémostase :</i>	<i>23</i>
CHAPITRE 7 : ETUDE HISTOLOGIQUE	25
I. INDICATIONS :	25
II. DESCRIPTION LESIONNELLE ET CORRELATION ANATOMO –CLINIQUES :	25
<i>II.1. Lésions glomérulaires minimales :</i>	<i>25</i>
<i>II.2. Lésions glomérulaires focales :</i>	<i>26</i>
<i>II.3. Glomérulonéphrite avec dépôts extra-membraneux :</i>	<i>28</i>

II.4. <i>Syndrome des glomérulonéphrites prolifératives</i> :.....	30
II.5. <i>Glomérulonéphrite membrano- proliférative et lobulaire</i> :.....	31
II.6. <i>Formes particulières du syndrome néphrotique</i> :.....	32
II.7. <i>Sclérose mésangiale diffuse</i> :.....	33
II.8. <i>Autres causes</i> :.....	35
II.9. <i>Le syndrome néphrotique secondaire</i> :.....	35
II.10. <i>Le syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant familial</i> :.....	36
III. EN CONCLUSION :	36
CHAPITRE 8 : TRAITEMENT	38
I. CORTICOSENSIBLE :	38
I.1. <i>Education thérapeutique</i> :.....	38
I.2. <i>Hygiène de vie</i> :.....	39
I.3. <i>Traitement symptomatique</i> :	39
I.4. <i>Perfusions d'albumine</i> :.....	41
I.5. <i>Diurétiques</i>	42
I.6. <i>Traitements anticoagulants</i> :	43
I.7. <i>Hypolipédiant</i> :	43
I.8. <i>Prévention et traitement des infections</i> :.....	44
I.9. <i>Vaccins</i> :.....	45
I.10. <i>Traitement de fond</i> :.....	46
II. CORTICO-DEPENDANT :LES DIFFERENTES ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES DU SNCD DE L'ENFANT :.....	48
II.1. <i>La corticothérapie prolongée</i> :.....	48
II.2. <i>Les thérapeutiques d'épargne cortisonique</i> :	49
II.3. <i>Autres thérapeutiques</i> :.....	62
III. PRISE EN CHARGE DU SYNDROME NEPHROTIQUE CORTICORESISTANT :.....	63
CHAPITRE 9: EVOLUTION DU SYNDROME NEPHROTIQUE	65
I. EVOLUTION DES NEPHROSES CORTICOSENSIBLES :.....	65
II. EVOLUTION DES NEPHROSES CORTICORESISTANTES :.....	66
CHAPITRE 10 : LES COMPLICATIONS	70
I. COMPLICATIONS LIEES A LA NEPHROSE	70
I.1. <i>Insuffisance rénale aiguë</i>	70
I.2. <i>Troubles de la croissance</i>	70
I.3. <i>Complications infectieuses</i>	70
I.4. <i>Complications thromboemboliques</i>	71
II. COMPLICATIONS LIEES AUX TRAITEMENTS	72
II.1. <i>Complications de la corticothérapie</i>	72
II.2. <i>Complications des IS</i>	72
CHAPITRE 11 : PRONOSTIC	75
CHAPITRE 12 : CONCLUSION	77

PARTIE PRATIQUE	79
I. TYPE D'ETUDE :	79
II. RECRUTEMENT DES MALADES SELON LES ANNEES :	79
III. REPARTITION SELON SEXE :	80
IV. REPARTITION SELON L'AGE :	81
V. REPARTITION SELON L'AGE ET SEXE :	83
VI. REPARTITION SELON DATE D'ADMISSION PAR SAISON : DU 2018 JUSQU'AU 2021 :...	84
VII. REPARTITION SELON LES SIGNES CLINIQUES : DU 2018 JUSQU'AU 2021 :.....	85
VIII. REPARTITION SELON SIGNE BIOLOGIQUE :	89
IX. REPARTITION SELON SD NEPHROTIQUE PUR ET IMPUR :	95
X. REPARTITION SELON NOMBRE DE CAS QUI ONT FAIT DES RECHUTES PAR ANNEE :....	96
XI. REPARTITION SELON LES JOURS D'HOSPITALISATION :	97
XII. REPARTITION SELON LE DERNIER JOUR D'EVOLUTION SOUS TRAITEMENT :	98
XIII. REPARTITION SELON TRAITEMENT :	99
BIBLIOGRAPHIE :	100

Liste des Figures

<i>FIGURE 1</i> :.....	8
<i>FIGURE 2 : LA BARRIERE DE FILTRATION GLOMERULAIRE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE</i>	9
<i>FIGURE 3 : MECANISMES POTENTIELS IMPLIQUES DANS LA PATHOGENIE DU SN</i>	15
<i>FIGURE 4 : PALPEBRAL</i>	18
<i>FIGURE 5 : CHIMIE DES URINES</i>	20
<i>FIGURE 6 : TROUBLES LIPIDIQUES</i>	22
<i>FIGURE 7</i>	27
<i>FIGURE 8</i>	27
<i>FIGURE 9</i>	29
<i>FIGURE 10</i>	30
<i>FIGURE 11</i>	40
<i>FIGURE 12</i>	42
<i>FIGURE 14</i>	51
<i>FIGURE 15</i>	53
<i>FIGURE 16</i>	56
<i>FIGURE 17</i>	56
<i>FIGURE 18</i>	61
<i>FIGURE 19</i>	63

Partie

Théorique

Partie Théorique

INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique de l'enfant est défini par un ensemble de signes biologiques et éventuellement cliniques caractérisés par l'association d'une protéinurie de 24h supérieure ou égale à 50mg/kg/j, d'une protidémie < 60 g/l et une albuminémie < 30g/l et sur le plan clinique par un syndrome œdémateux.

Sa physiopathologie reste imparfaitement connue, les dernières recherches ont permis non seulement d'identifier des gènes dont les mutations sont responsables de formes héréditaires évoluant vers l'insuffisance rénale mais également de progresser dans la compréhension des mécanismes de la perméabilité glomérulaire aux protéines plasmatiques.

La classification du syndrome néphrotique est proposée selon l'aspect anatomopathologique ou selon le mode de réponse aux corticoïdes. L'aspect histologique le plus souvent observé (80%) est celui de lésions glomérulaires minimales (LGM). Cependant, la classification selon la réponse à la corticothérapie est la plus intéressante à considérer car elle est mieux corrélée à l'évolution. Un traitement initial par les corticoïdes, bien codifié est donc nécessaire pour caractériser les néphroses corticosensibles des néphroses corticorésistantes.

Des complications liées aux néphroses telles que l'infection et les accidents thromboemboliques peuvent se voir lors des poussées nécessitant un diagnostic précoce et une prise en charge rapide pouvant mettre en jeu le pronostic vital des enfants d'où la nécessité de vacciner tout enfant atteint de néphrose au début de la maladie.

Le pronostic rénal est excellent dans les formes corticosensibles mais la maladie évolue par poussées successives chez deux tiers des enfants pouvant parfois se poursuivre à l'âge adulte.

Cette pathologie chronique évolutive expose les enfants aux risques de rechutes fréquentes et aux toxicités médicamenteuses. Devant toute résistance ou une dépendance avec des signes de cortico-intolérance, le recours à d'autres médications notamment les immunosuppresseurs (IS) est impératif.

CHAPITRE 1 : DEFINITION

CHAPITRE 1 : DEFINITION

Le syndrome néphrotique est défini par l'existence d'une protéinurie supérieure à 50mg /kg /j, une hypo protidémie inférieure à 60 g /l et une hypo albuminémie inférieure à 30g/l en rapport avec une augmentation de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire aux protéines plasmatiques.

Lorsqu'il s'accompagne d'une hypertension artérielle et/ou d'une hématurie et/ou une insuffisance rénale, on parle de syndrome néphrotique impur. Dans le cas contraire, le syndrome néphrotique est dit pur.

La cause de loin la plus fréquente chez l'enfant est le syndrome néphrotique idiopathique ou néphrose, généralement pur et est responsable de plus de 90% des syndromes néphrotiques entre 3 et 10 ans. Il peut être constitutionnel par anomalie génétique se caractérisant par un début précoce et un pronostic très réservé ou secondaire à une cause infectieuse, une prise médicamenteuse, une maladie de système ou métabolique. Dans ce cas là, il est le plus souvent impur de survenue tardive.

Le diagnostic de la forme corticosensible repose sur un test thérapeutique : rémission complète avec disparition de la protéinurie à l'issue des quatre semaines de traitement corticoïdes par voie orale ou après les perfusions de méthyl-prednisolone. La rémission se définit par une protéinurie inférieure à 3-5 mg /kg par 24h (ou protéinurie/créatinémie inférieure à 0.2g/g) et une albuminémie supérieure à 30g/l. Dans un petit nombre de cas ; il existe une corticosensibilité partielle définie par une protéinurie inférieure à 1g/j et une albuminémie supérieure à 25g/l pour lesquels le traitement reste à discuter ainsi que l'indication d'une ponction biopsie rénale.

La corticorésistance est définie par l'absence de rémission après 4 semaines de traitement et/ou huit jours après les perfusions de méthylprednisolone.

La corticodépendance est définie par la survenue d'une rechute durant la dégression des doses de corticoïdes ou dans les trois mois suivants l'arrêt des corticoïdes.

La rechute est définie par une protéinurie supérieure à 50mg/kg/j s'accompagnant d'une hypo albuminémie inférieure à 30g/l ou d'une protéinurie isolée pendant plus de trois semaines.

Les rechutes espacées se définissent par des rechutes plus d'un mois après l'arrêt de la corticothérapie.

La rémission complète est définie par la négativation de la protéinurie sous l'effet d'un traitement corticoïde ou un traitement immunosuppresseurs.

La rémission partielle est définie par une diminution du débit de protéinurie par rapport au niveau initial avec augmentation de l'albuminémie supérieure à 25g/l.

La guérison est définie par l'absence de rechutes plus de 2ans après l'arrêt de tout traitement.

CHAPITRE 2 : EPIDEMIOLOGIE

CHAPITRE 2 : EPIDEMIOLOGIE

I. Age:

Le syndrome néphrotique est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente chez l'enfant. Elle se présente entre 2 et 12 ans avec un pic à l'âge de 3ans.

50% des néphroses débutent entre 1 et 4 ans et 75% débutent avant l'âge de 10 ans.

II. Sexe:

Le syndrome néphrotique est plus fréquent chez le garçon que chez la fille.

Les données de la littérature confirment cette nette prédominance masculine. De même ; notre étude a montré une nette prédominance des garçons avec un sexe ratio de 2.7

CHAPITRE 3 : PHYSIOPATHOLOGIE

CHAPITRE 3 : PHYSIOPATHOLOGIE

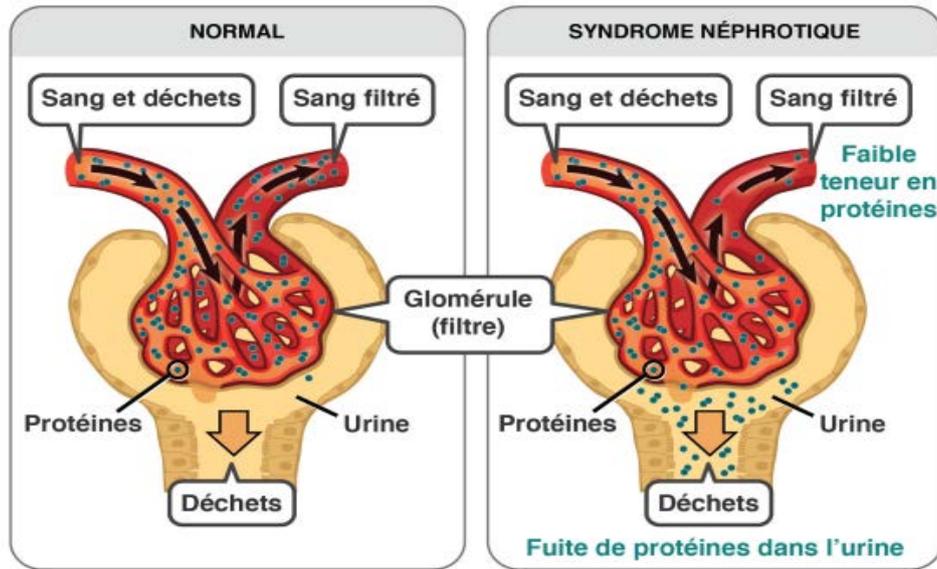


Figure 1 :

L'explication physiopathologique du SN est bien connue. L'augmentation de la perméabilité des parois capillaires glomérulaires serait à l'origine de la protéinurie qui peut être sélective ou non. Cette dernière entraînerait une hypo-protidémie avec diminution de la pression oncotique du plasma et formation d'œdèmes.

La diminution de la masse sanguine plasmatique est à l'origine d'un état d'hyperaldostérisme qui a pour conséquence l'aggravation des œdèmes.

Par ailleurs, les désordres lipidiques semblent n'être qu'une conséquence de l'hypo protéinémie (stimulation hépatique).

I. Mécanisme de la protéinurie :

L'absence de protéinurie chez le sujet normal implique qu'il y a une réabsorption tubulaire au niveau du tubule proximal, puisque dans les conditions physiologiques ; le glomérule laisse passer 30 à 60 g de protéines par jour. Une infime partie pouvant apparaître dans les urines (100mg /m² /j). Il est vraisemblable que tout ou une partie de ces protéines réabsorbées soient catabolisées par les tubes contournés proximaux et restituées à la circulation sous forme de polypeptides.

Les molécules anioniques telles que l'albumine sont filtrés moins librement que les molécules neutres ou chargées positivement et de même taille de ce fait ; le filtrat glomérulaire est peu riche en albumine.

Cette sélectivité due à la charge semble être le fait de glycoprotéines anioniques qui recouvrent la surface des pédicelles et qui contribuent à la structure de la matrice de la membrane basale. Ces glycoprotéines sont anioniques car elles contiennent des acides décarboxylés et de l'acide sialique. Au PH du sang ou de l'urine ; les résidus des acides décarboxylés et de l'acide sialique sont dissociés et ont donc une charge négative. Les parties chargées négativement des glycoprotéines repoussent celles de l'albumine et empêchent sa filtration à l'état normal.

Des altérations glomérulaires portant sur les glycoprotéines polyanioniques entraineraient la perte des charges négatives de la membrane basale glomérulaire rendant ainsi la filtration libre et sélective des molécules d'albumine.

Dans d'autres cas ; la présence de lésions glomérulaires visibles sur l'examen histologique rénal associées à une perte des charges négatives entraînent la perte d'albumine et des molécules de globulines encore plus grosses.

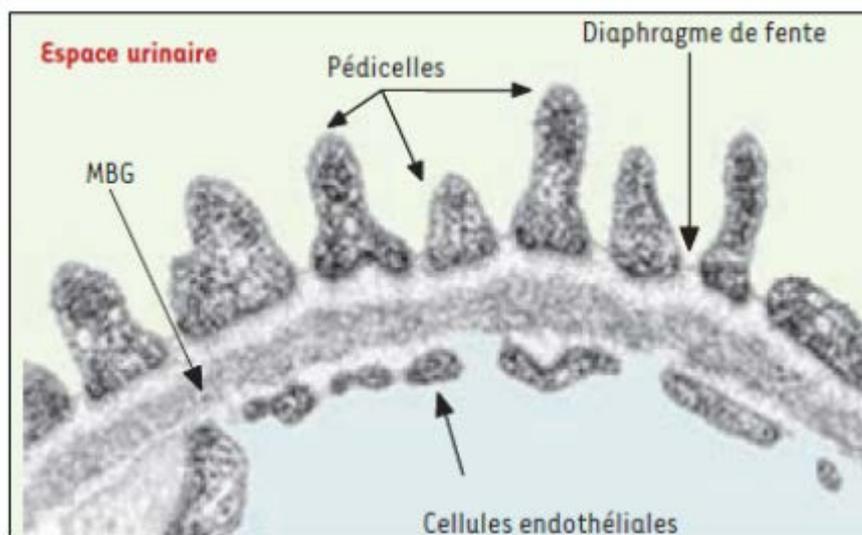


Figure 2 : la barrière de filtration glomérulaire en microscopie électronique

II. Mécanismes des perturbations cliniques et biologiques :

Les diverses perturbations rencontrées au cours du SN sont directement ou indirectement consécutives à la protéinurie massive.

En effet, une protéinurie importante et prolongée est souvent compliquée d'une hypoalbuminémie, les pertes urinaires excessives s'associent à une augmentation du catabolisme rénal et à une synthèse hépatique inadaptée d'albumine entraînant une diminution de l'albumine plasmatique.

Ainsi ; le taux d'albumine plasmatique le plus souvent inférieur à 20g /l peut atteindre au cours des SN intenses des taux très bas de 4 à 5 g/l. Bien que peu abondantes dans les urines ; les globulines et les IgG sériques sont très diminués ; alors que les IgM sont élevées ; les globulines sont en revanche toujours augmentées.

- *La baisse de la protidémie diminue la pression oncotique. Celle-ci est la loi de Starling, l'élément déterminant du retour de l'eau du secteur interstitiel vers l'extrémité veineuse des capillaires. La baisse de la pression oncotique constitue donc une première explication des œdèmes du SN. L'hypo-volémie perçue par les volorécepteurs est un puissant stimulus de la réabsorption sodée dans le tube contourné proximal, de mécanisme inconnu. Elle entraîne d'autre part une sécrétion de rénine dans l'appareil juxta glomérulaire avec libération d'angiotensine, celle-ci stimule la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale et induit dans le tube distal une réabsorption de sodium et une fuite de potassium. Du fait de la diminution de la pression oncotique du plasma ; l'eau et le sel ne restent pas dans le compartiment circulant, l'hypovolémie persiste et les œdèmes ont tendance à s'aggraver. Les données de la littérature indiquent néanmoins que chez certains sujets ; le volume sanguin est normal ou élevé, l'activité rénine et l'aldostérone plasmatique normales ou basses ; il est donc probable que d'autres facteurs intra-rénaux sont à l'origine de la rétention hydro sodée et des œdèmes.*
- *L'augmentation de la synthèse des protides par le foie provoquée par l'hypoprotidémie qu'elle vise à compenser, concerne d'autres protéines telles que les lipoprotéine*

Ce sont surtout le cholestérol ; les lipoprotéines de faible densité (LDL) et de très faible densité (VDRL) qui sont élevées car ils sont difficilement excrétés par le rein ; alors que le

taux des lipoprotéines de haute densité(HDL) est normal ou diminué. Donc le rein semble jouer un rôle important dans la composition qualitative de l'hyperlipidémie.

- L'état d'hypercoagulabilité observé au cours du SN est du à l'augmentation de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation, à une hyperplaquettose, à une augmentation de synthèse de la fibrinolyse et à une fuite d'antithrombine III dans les urines. Cette hyperplaquettose explique la tendance à la thrombose veineuse qui peut intéresser tous les territoires.
- Les perturbations ioniques plasmatiques et urinaires sont bien décrites dans la littérature. La natriurèse est effondrée, la kaliurèse est relativement conservé sauf quand il existe une oligurie provoquant une insuffisance rénale fonctionnelle et une rétention du potassium.
- La natrémie est normale ou basse traduisant alors une dilution plasmatique par rétention hydrique excessive. La calcémie est normale ou diminuée. La diminution porte surtout sur la fraction libre liée aux protéines et serait due à la fuite urinaire.
- Des pertes urinaires de protéines plasmatiques autres que l'albumine peuvent être souvent importantes dans le SN :
 - La perte de globuline porteuse de la thyroxine peut entraîner des anomalies de la fonction thyroïdienne notamment un abaissement de T4.
 - Une fuite de la protéine porteuse du cholécalférol peut entraîner un déficit en vit D ; une hyperparathyroïdie secondaire et des lésions osseuses ont également joué un rôle dans l'hypocalcémie et l'hypocalciurie fréquentes au cours du SN.
 - Une excrétion urinaire accrue de transferrine peut entraîner une anémie microcytaire hypochrome réfractaire.
 - Un grave déficit en IgG peut se voir ; du en partie aux pertes urinaires et à l'hyper catabolisme. Des fractions du complément de faible poids moléculaire peuvent être éliminées dans les urines et jouer un rôle dans les troubles de l'opsonisation des bactéries expliquant la sensibilité aux infections chez un néphrotique. La perte urinaire d'albumine de plusieurs dizaines de grammes par 24h entraine un bilan azoté plus au moins négatif.

C'est un facteur de dénutrition qui contribue à la baisse de résistance aux infections et explique chez l'enfant surtout traité par les corticoïdes les troubles de la croissance et l'ostéoporose.

CHAPITRE 4 : ETIOPATHOGENIE

CHAPITRE 4 : 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 minimes (LGM), la hyalinose segmentaire et focale (HSF) et la prolifération mésangiale. 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 suggèrent que ces formes seraient liées à des perturbations immunologiques responsables secondairement d'une altération podocytaire et d'une désorganisation de la barrière de filtration glomérulaire.

I. Perturbations immunologiques dans le syndrome néphrotique corticosensible :

I.1. Arguments cliniques en faveur d'une origine immune :

Dans environ deux tiers des cas, la néphrose survient dans un contexte d'activation du système immunitaire déclenchée par une infection banale (virose) ou une agression (piques d'insectes, vaccination). Un terrain atopique est observé chez environ un tiers des patients ainsi que la rapidité des rémissions après instauration d'un traitement immunosuppresseur. Outre ces éléments, l'origine lymphocytaire T de la maladie est également suspectée sur l'association, plus fréquente que dans d'autres glomérulopathies, des néphroses avec certaines proliférations lymphoïdes malignes comme la maladie d'hodgkin, la leucémie à LGL, des lymphomes T et des thymomes, mais ces situations sont relativement rares.

I.2. Perturbations des fonctions lymphocytaires T dans les néphroses :

Lors d'une stimulation antigénique, le système immunitaire développe une réponse qui implique une action coordonnée entre les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T et B. Une altération possible des fonctions lymphocytaires T à l'origine des

néphroses a été évoquée il y a une trentaine d'années à la suite de nombreuses observations cliniques et expérimentales. En effet, les patients atteints de SNI expriment souvent un déficit de l'immunité cellulaire qui peut expliquer l'apparente susceptibilité de ces enfants à développer des infections bactériennes. Lors des rechutes, l'analyse par immunophénotypage des sous populations lymphocytaires T périphériques retrouve une expansion des lymphocytes T CD4+ qui expriment le marqueur CD25, ainsi que des lymphocytes T CD4+ et CD8+ qui expriment le marqueur CD45RO caractéristique des lymphocytes T mémoires. L'expression de l'antigène CD25, au cours des poussées, peut refléter une activation des cellules T CD4+ ou bien traduire le recrutement d'une sous-population mineure de lymphocytes T CD4+/CD25+, dotée de fonctions suppressives. Cette seconde éventualité est compatible avec certaines études fonctionnelles qui ont montré une diminution de l'immunité à médiation cellulaire, appréciée par des tests cutanés d'hypersensibilité retardée et une réduction de la capacité des lymphocytes T à proliférer en présence de mitogènes. Le rôle spécifique des lymphocytes T suppresseurs dans les néphroses reste à établir. Cependant, il est vraisemblable qu'une proportion majoritaire des cellules T CD4+ exprimant le marqueur CD25 correspond à des cellules T activées au cours des néphroses. Les lymphocytes T CD8+ semblent également recrutés dans la maladie, particulièrement chez les patients dont l'évolution est émaillée de rechutes fréquentes, où il a été mis en évidence une restriction du répertoire avec une expression sélective de certaines familles de gènes V bêta qui forment la région variable CDR 3 de la chaîne bêta du récepteur.

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 expliqué par la seule fuite urinaire car elle n'affecte que certaines fractions d'IgG ce qui suggère des anomalies de la coopération T/B au cours du SNI. Ces observations peuvent contribuer à la compréhension de l'effet bénéfique potentiel du traitement par des anticorps anti-CD20 au cours de certaines formes de SNI.

I.3. Hypothèse d'un facteur circulant :

A la suite des premières observations de récurrence du SNI après transplantation rénale, l'hypothèse d'un facteur de perméabilité altérant la barrière de filtration glomérulaire a été postulée. La propriété de certains surnageant de culture de lymphocytes T de patients atteints de SNI d'induire une protéinurie chez le rat, suggère que ce facteur est produit par des

cellules du système immunitaire. D'autres arguments cliniques viennent renforcer cette hypothèse :

- La transmission materno-foetale transitoire du syndrome néphrotique.
- Les rechutes immédiates du SNI après transplantation et leurs rémissions obtenues par échanges plasmatiques ou immuno-absorption du plasma (30% de récurrences après une première greffe et 80% de récurrence après la seconde greffe).

L'existence d'un facteur de perméabilité circulant impliqué dans la physiopathologie du SN à LGM et de la forme immune de HSF est admis par de nombreux auteurs, mais ce facteur représente aujourd'hui un véritable challenge scientifique et demeure une énigme quant à son origine, ses propriétés physicochimiques et son mécanisme d'action.

I.4. Altération de la signalisation podocytaire au cours du SNI :

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

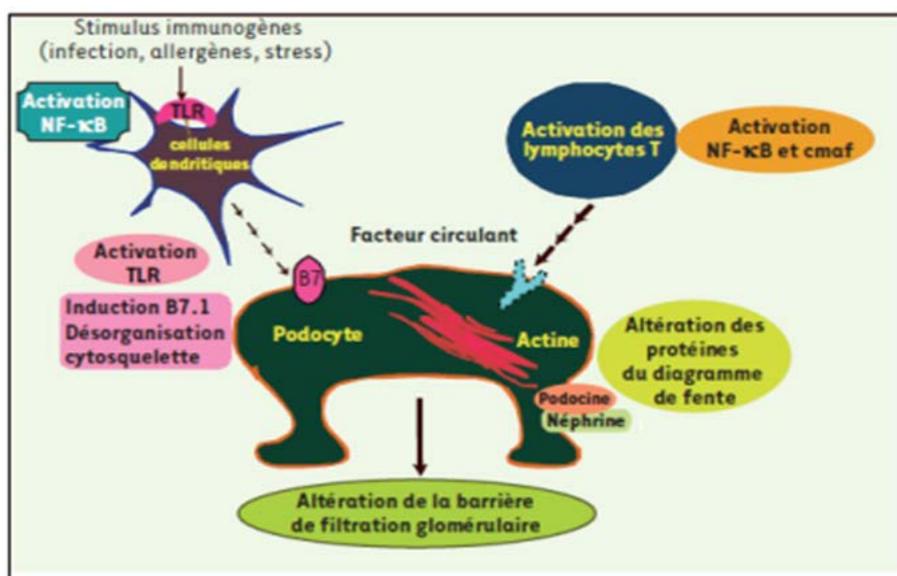


Figure 3 : mécanismes potentiels impliqués dans la pathogénie du SN

***CHAPITRE 5 : DONNEES
CLINIQUES***

CHAPITRE 5 : DONNEES CLINIQUES

Les œdèmes représentent le signe clinique majeur et presque constant du syndrome néphrotique et attirent l'attention dans 80% des cas.

Il n'est pas rare que le syndrome néphrotique soit découvert lors d'un examen systématique mettant en évidence une protéinurie isolée ou par une complication en particulier infectieuse ou thromboembolique.

La pression artérielle est normale ou discrètement élevée dans certains cas. Il peut exister un collapsus en rapport avec une hypo volémie. Une insuffisance rénale aigue oligoanurique peut être présente au début habituellement réversible.

Par ailleurs, il n'existe aucun signe extra rénal. L'état général reste longtemps conservé et la température est normale en dehors de tout épisode infectieux.

I. Œdèmes :

Le syndrome néphrotique se traduit cliniquement par des œdèmes. Ces derniers deviennent cliniquement détectables lorsque la rétention hydro sodée dépasse 3 à 5 % du poids du corps. Cet œdème se localise au niveau des jambes et des chevilles en position debout et au niveau des lombes en position couchée. Il s'agit d'œdèmes blancs ; mous ; indolores gardant le godet et les plis des draps. Un état d'anasarque peut se développer avec une ascite ; un épanchement pleural ; un épanchement péricardique. La distension abdominale peut être majeure, mais elle s'accompagne rarement de dyspnée. L'œdème périorbitaire peut limiter l'ouverture des yeux lorsqu'il est important. S'il est plus modéré ; il ne doit pas être rapporté à tort à un problème allergique. L'œdème du scrotum chez le garçon ou des grandes lèvres chez la fille est parfois important.



Figure 4 : palpébral

II. Diurèse :

Au cours des poussées de néphrose ; la diurèse est constamment basse pouvant atteindre 250 à 300 cc/24h. Les urines sont concentrées riches en cylindres hyalins et granuleux avec gouttelettes biréfringentes d'ester et de cholestérol ; ceci s'explique par la mise en activité du système rénine angiotensine-aldostérone.

***CHAPITRE 6: DONNEES
BIOLOGIQUES***

CHAPITRE 6: DONNEES BIOLOGIQUES

I. Dans les urines :

- *La protéinurie est constante, dépassant en règle 50mg/kg/24, variable d'un jour à l'autre.*
 - *Presque toujours sélective.*
 - *Non sélective fait craindre une hyalinose segmentaire et focale et / ou une corticorésistance.*
- *La lipurie atteint 0,5 à 1 g /l.*
- *Le culot urinaire contient souvent des cylindres hyalins et graisseux ; parfois granuleux.*
- *Une hématurie microscopique s'observe dans 15 à 20% des cas tandis qu'une hématurie macroscopique est exceptionnelle.*

Sa survenue doit faire craindre une thrombose des veines rénales.

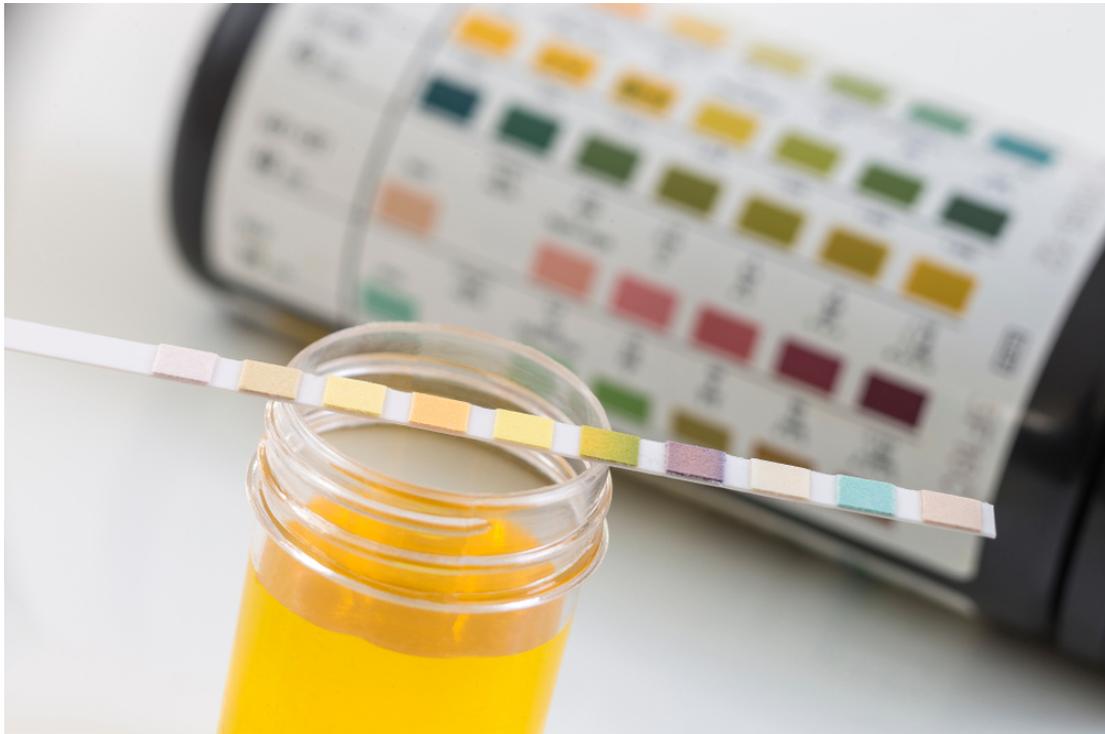


Figure 5 : chimie des urines

II. Dans le sang

II.1. Troubles protéiques :

Alors que de nombreuses études se sont intéressées au métabolisme des lipides au cours du syndrome néphrotique, peu d'études ont été focalisées sur le métabolisme des protéines.

La masse protéique de l'organisme est chaque jour l'objet d'un catabolisme et d'une synthèse protéique d'environ 250g soit quatre fois l'apport alimentaire quotidien.

La régulation de la synthèse et du catabolisme protéique semble s'effectuer par des voies indépendantes.

Au cours du syndrome néphrotique ; ces deux voies sont altérées, pouvant conduire à une perte de la masse protéique des patients et à une dénutrition progressive.

Le remplacement des protéines perdues au cours du syndrome néphrotique n'entraîne ni une correction du pool d'albumine ni une normalisation de l'albumine plasmatique.

L'expérience clinique montre qu'une albuminurie modeste peut s'accompagner d'une grande hypo-albuminémie ; mais aussi qu'une importante albuminurie peut être associée à une albumine plasmatique subnormale.

La variabilité de ce paramètre s'explique par l'adaptation de l'organisme à réguler la synthèse hépatique d'albumine et son catabolisme.

La protidémie est souvent inférieure à 50g/l ; parfois très basse pouvant atteindre des valeurs nettement inférieures à 40g/l et l'albuminémie chute en dessous de 30g/l.

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

Dans notre étude, 90% des nos malades avaient une hypo-protidémie entre 40 et 50g/l et 23.2% des malades avaient une hypo-albuminémie comprise entre 10 et 20g/l.

L'électrophorèse des protides montre non seulement une hypo-albuminémie mais également une augmentation des alphas 2 globulines et à un moindre degré des bêta globulines, tandis que le taux des globulines est variable en fonction de la cause du syndrome néphrotique. Par exemple, au cours du syndrome néphrotique idiopathique, le taux des IgG est très diminué celui, des IgA discrètement diminué et celui des IgM augmenté.

II.2. Troubles lipidiques

La fuite protéique entraîne une augmentation de la synthèse hépatique des protéines et des lipoprotéines se traduisant par une hyperlipémie qui peut atteindre 15g ou plus avec augmentation du cholestérol et des triglycérides.

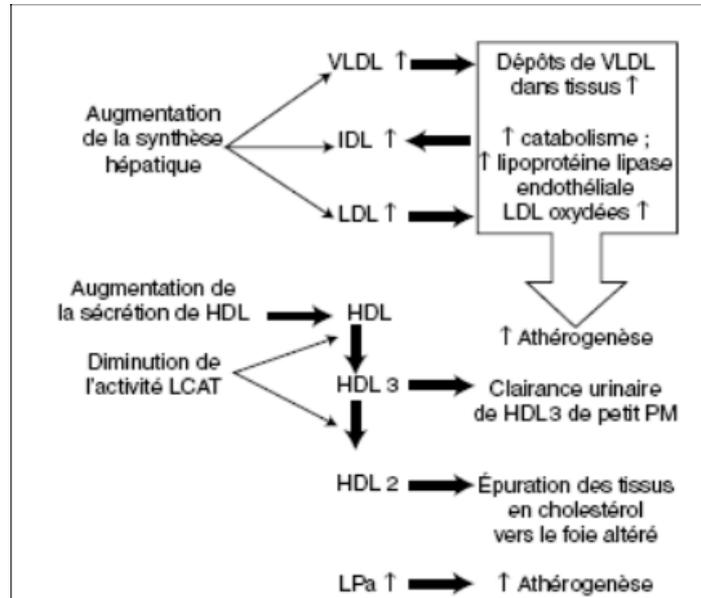


Figure 6 : troubles lipidiques

II.3. Troubles hématologiques et inflammatoires :

Sur le plan hématologique, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite sont augmentés. Cette polyglobulie traduit l'état d'hypo volémie et d'hémoconcentration des malades. A long terme une anémie microcytaire liée à la perte urinaire de sidérophiline est possible.

Sur le plan inflammatoire ; la vitesse de sédimentation est constamment élevée au cours du syndrome néphrotique. Elle traduit la modification du taux d'albumine et constitue donc un bon stigmata de l'évolution du syndrome néphrotique.

Les taux du complément hémolytique total et des différentes fractions du complément sont normaux à l'exception du facteur B et du facteur D qui peuvent être diminués en raison de leur fuite urinaire.

II.4. 4. Troubles de l'hémostase :

De nombreuses anomalies des tests explorant l'hémostase et la fibrinolyse ont été rapportées. On constate essentiellement une augmentation du taux de certains facteurs de coagulation contrastant avec une diminution du taux du principal inhibiteur de la coagulation ; L'antithrombine III (ATIII).

Principaux facteurs contribuant à l'hypercoagulabilité du syndrome néphrotique

- *baisse des facteurs IX et XI*
- *augmentation de facteurs pro coagulants : V et VII*
- *augmentation du fibrinogène*
- *diminution d'inhibiteurs de la coagulation : antithrombine III*
- *altération du système fibrinolytique : augmentation de l'alpha-2 anti plasmine, diminution du plasminogène.*
- *augmentation des capacités d'agrégation plaquettaire :*
 - *Thrombocytose*
 - *Augmentation de la libération de certaines substances in vitro (thrombine, collagène...)*
 - *augmentation du facteur IV et de béta-thromboglobuline in vivo*
 - *altération des fonctions des cellules endothéliales*

Bien que cet ensemble de signes cliniques et biologiques constituent un faisceau d'arguments pouvant orienter le diagnostic, ils ne peuvent en aucune façon être considérées comme spécifiques d'un type histologique.

CHAPITRE 7 : ETUDE HISTOLOGIQUE

CHAPITRE 7 : ETUDE HISTOLOGIQUE

La ponction biopsie rénale permet l'étude histologique du rein et la classification anatomo-clinique des syndromes néphrotiques primitifs et secondaires. A chaque aspect anatomique correspondant des caractères cliniques et évolutifs particuliers. Ce qui permet de prévoir le pronostic et adopter une attitude thérapeutique.

I. Indications :

En pédiatrie, dans la majorité des études, les indications de la biopsie rénale sont communes :

- *Age de l'enfant inférieur à un an ou supérieur à dix ans.*
- *Un syndrome néphrotique impur.*
- *Syndrome néphrotique corticorésistant / corticodépendant.*
- *Syndrome néphrotique secondaire.*
- *Avant l'instauration d'un traitement immunosuppresseurs.*

II. Description lésionnelle et corrélation anatomo –cliniques :

II.1. Lésions glomérulaires minimales :

II.1.1. Etude anatomique :

En MO : les glomérules paraissent strictement normaux ou tout au plus de discrètes anomalies : dilatation des capillaires glomérulaires, hypertrophie modérée du masangium et minime prolifération des cellules mésangiales.

La ME : apporte des renseignements fondamentaux sur la pathogénie de l'affection. Elle confirme l'absence de dépôts et met en évidence la seule lésion décelée, qui porte la cellule épithéliale du flocculus (podocyte) avec une disparition de ces pieds (pédicelles) qui sont étalés ; et la formation d'une lamelle cytoplasmique continue ; qui recouvre la face externe de la membrane basale avec disparition de la membrane inter pédicellaire (slit membrane). Ces anomalies ultra structurales sont la conséquence de la protéinurie massive et ne sont pas spécifiques des néphroses. Elles sont réversibles lorsque la maladie est en rémission.

Le fait marquant réside dans l'absence de dépôt d'immunoglobulines ; de fraction de complément de produits apparentés au fibrinogène en immunofluorescence ; si ce n'est parfois des filaments d'IgM dans les axes mésangiaux.

II.1.2. Corrélations anatomo- cliniques :

Parmi les néphropathies glomérulaires chroniques primitives ; le SN à LGM est le type de SN idiopathique le plus fréquent ; il représente plus de 90% des SN de l'enfant avant l'âge de 10 ans. Dans la série de Royer ce type représente 51.5% des cas.

II.2. Lésions glomérulaires focales :

Ne touchent qu'un certain pourcentage des glomérules ; elles sont présentes chez ; environ 5 à 10% des enfants. Dans la série de kleinknecht, elles se voient dans 12% des cas.

II.2.1. Hyalinose segmentaire et focale :

Elle se présente par une atteinte focale n'affectant qu'un certain pourcentage de glomérules et au sein du glomérule ; seule une partie du flocculus est affectée.

EN MO : on observe une obstruction d'une ou de plusieurs anses capillaires par des dépôts amorphes dits hyalins. La lésion segmentaire est entourée par un matériel lâche qui donne un aspect de halo clair et fait adhérer les anses entre elles et essentiellement à la capsule de Bowman. Des cellules spumeuses et des vacuoles lipidiques peuvent également être présentes.

Les lésions prédominent toujours sur les glomérules profonds à la jonction corticomédullaire. La lésion segmentaire intéresse les anses périphériques libres dans l'espace de Bowman, elle est entourée par une couche continue de podocytes fusionnés reposant directement sur le halo.

En ME : les lésions précédentes sont confirmées ; en outre il existe une fusion importante de pédicelles surtout dans les segments altérés.

En IF : on observe la fixation du sérum anti IgM et antiC3 uniquement sur les foyers de hyalinose.

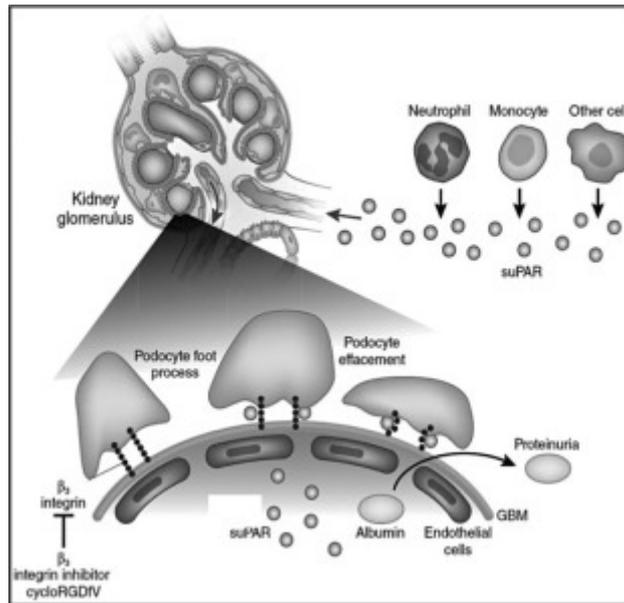


Figure 7

II.2.2. Fibrose glomérulaire globale et focale :

Il s'agit d'une lésion rare ; caractérisée par la coexistence de glomérules normaux et de glomérules totalement scléreux en pain à cacheter. La proportion des glomérules atteints dépasse 15 à 20% et est associée à des lésions tubulo-interstitielles ce qui la différencie chez le jeune enfant de la glomérulosclérose congénitale.

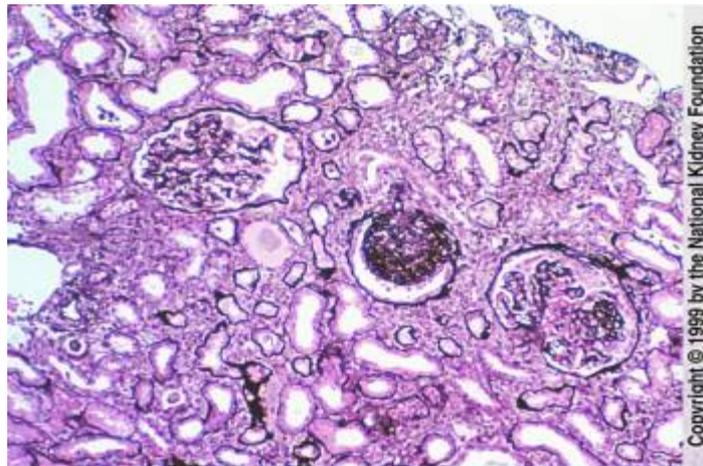


Figure 8

II.2.3. Corrélations anatomo- cliniques :

Si le début apparent du SN est souvent explosif ; il n'est pas rare de trouver dans les mois ou années précédentes des antécédents de protéinurie décelée à un examen systématique.

Cette protéinurie est souvent intermittente et la variation brutale des taux enregistrés est assez caractéristique de la hyalinose.

Les complications intercurrentes sont fréquentes et graves ; les complications liées à la corticothérapie sont plus fréquentes et plus sévères que dans les syndromes néphrotiques avec LGM. Enfin ; si les évolutions défavorables sont aussi fréquentes dans les deux types de lésions glomérulaires focales, l'apparition d'une insuffisance rénale est plus précoce chez les malades présentant des lésions de hyalinose segmentaire et focale que dans les fibroses globales et focales des glomérules.

II.3. Glomérulonéphrite avec dépôts extra-membraneux :

II.3.1. Lésions anatomiques :

Elle est ainsi nommée d'après l'aspect de ses lésions histologiques qui affectent le versant externe sous épithélial de la MB glomérulaire. Les glomérules sont touchés de façon uniforme.

EN MO : Le contour externe des parois au contact des cellules épithéliales apparaît souvent irrégulièrement ondulé contrairement à leur contour interne rectiligne. En dehors de la membrane basale, ils existent des dépôts amorphes mal limités répartis le long des anses capillaires réalisant l'aspect caractéristique en « palissade ».

L'IF : visualise de façon constante les dépôts extra membraneux qui prennent de façon très intense le sérum anti IgG bêta1C globuline donnant une fixation granuleuse tout à fait caractéristique.

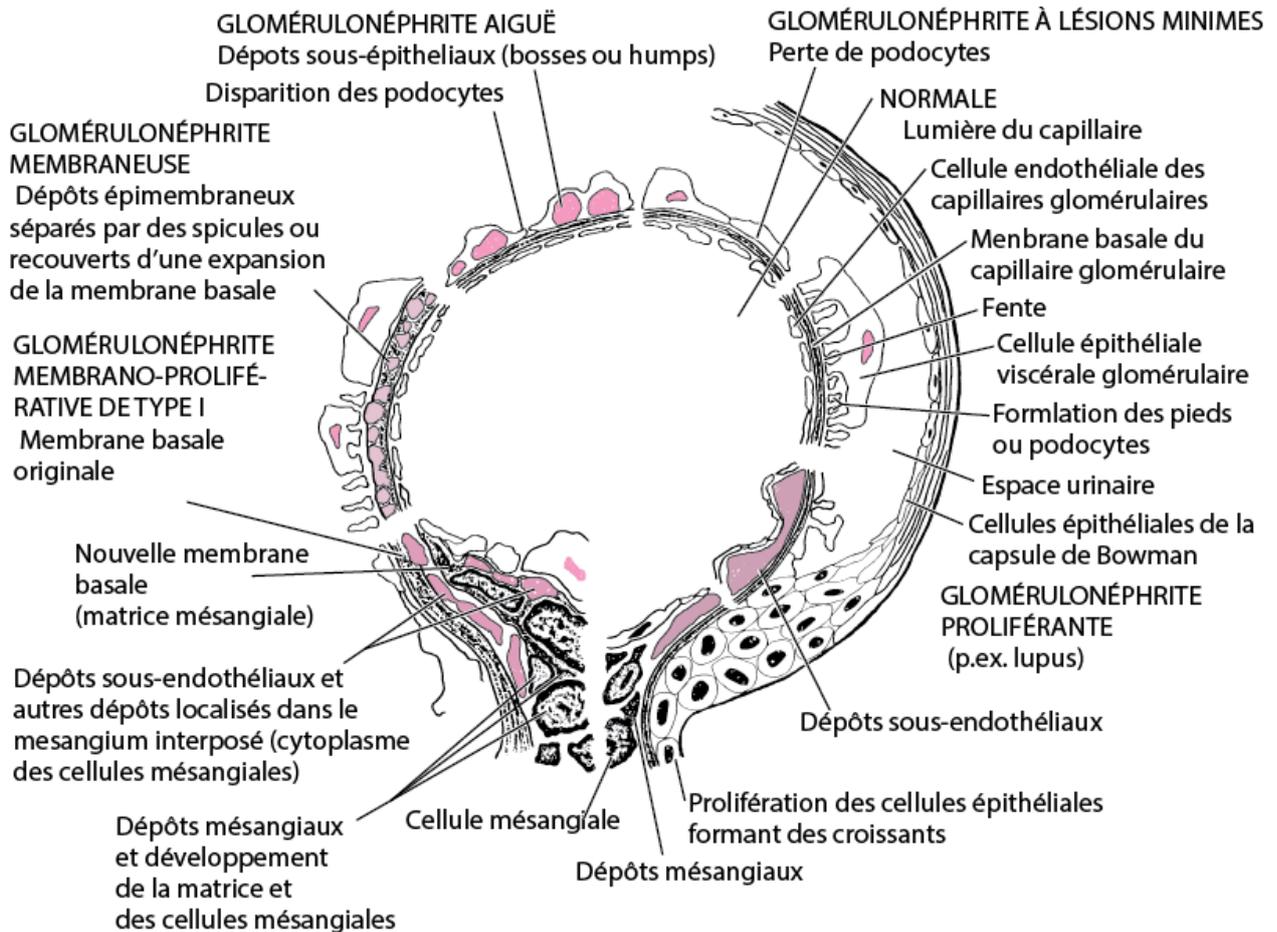


Figure 9

II.3.2. Corrélation anatomo –clinique :

Ce type lésionnel représente 3% dans la série de kleinknecht. Le début peut survenir à tout âge et même dans la première année de vie, atteignant le plus souvent les garçons. Le début est le plus souvent insidieux. Ici le SN n'est jamais très intense, souvent transitoire et la protéinurie est peu sélective. Presque toujours ; elle s'associe à une hématurie le plus souvent microscopique et qui tend à diminuer voir à disparaître au cours de l'évolution. Au stade de début, la fonction rénale et la tension artérielle sont le plus souvent normales de même pour la fraction C3 du complément. Enfin l'importance et la persistance du SN ainsi que de l'hématurie paraissent des éléments de facteur pronostic.

II.4. Syndrome des glomérulonéphrites prolifératives :

II.4.1. Glomérulonéphrite proliférative endo capillaire :

Ce type de lésion est caractérisé par une prolifération des cellules mésangiales et une hypertrophie du tissu inter-capillaire sans épaissement des parois des capillaires glomérulaires.

II.4.2. Glomérulonéphrite proliférative extra capillaire :

Ce groupe est divisé en 3 types selon l'intensité et la diffusion de la prolifération extracapillaire.

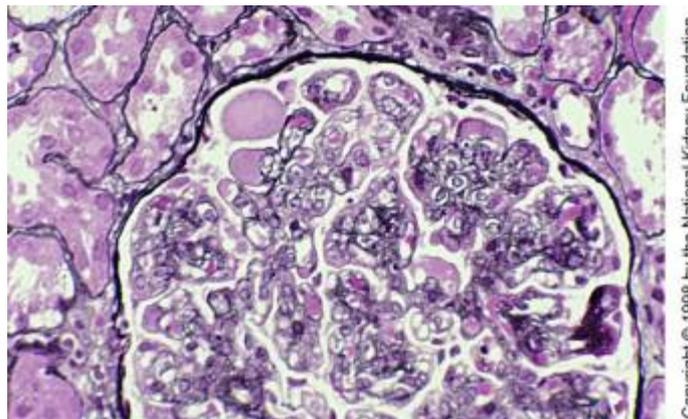


Figure 10

II.4.3. Corrélations anatomo –cliniques :

Dans la série de Royer ; les filles sont plus atteintes que les garçons et tous les malades ont plus de six ans. L'hématurie est constante et souvent macroscopique.

Lorsque la prolifération extra capillaire est peu marquée (type1 et 2) le SN est discret et transitoire et s'associe rarement à une insuffisance rénale initiale, l'évolution est en général favorable.

Par contre lorsque la prolifération extra-capillaire est diffuse (type3) le SN est souvent intense durable et se constitue dès le début de la maladie avec l'apparition constante d'une insuffisance rénale dont l'évolution se fait constamment vers l'hémodialyse le plus souvent en moins d'un an.

II.5. Glomérulonéphrite membrano- proliférative et lobulaire :

II.5.1. Glomérulonéphrite membrano- proliférative :

Les lésions glomérulaires sont mixtes, elles associent un épaissement important des parois des capillaires glomérulaires et une prolifération cellulaire de type endo-capillaire concernant les cellules mésangiales.

II.5.2. Glomérulonéphrite lobulaire :

La microscopie optique révèle les mêmes lésions que dans le cas précédent ; elle s'en distingue par l'existence d'une accumulation de substance membranaires dans les axes inter capillaires formant des nodules Centro-lobulaires réguliers qui donnent au floculus un aspect lobulé.

L'IF donne les mêmes résultats que dans la GNMP.

II.5.3. Corrélations anatomo-cliniques

Il existe une grande similitude des caractères cliniques des glomérulonéphrites membrano- proliférative et lobulaire. Le début peut être parfois brutal évoquant une GNA et ce début de la maladie n'apparaît jamais avant 2 ans.

Le SN est rarement intense. La protéinurie est peu sélective l'hématurie est pratiquement constante ; macroscopique dans presque la moitié des cas ; plus importante au début de la maladie et disparaît avec l'évolution. Une insuffisance rénale initiale est fréquente et disparaît en 2 à 4 mois. De même pour la tension artérielle. A ces anomalies cliniques s'associe dans 1 /3 des cas environ une chute du complément sérique portant sur la fraction C3. Celle-ci a une importante valeur diagnostique.

Les évolutions sont moins défavorables et à survie plus prolongée dans la glomérulonéphrite lobulaire que dans la GNMP. La présence d'une prolifération épithéliale coïncide toujours avec une évolution rapidement mortelle. Et l'existence de « dépôts au sein des basales » est également de pronostic fâcheux et conduit à la mort ou à l'insuffisance rénale chronique.

II.6. Formes particulières du syndrome néphrotique :

II.6.1. Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles :

Le terme de syndrome néphrotique congénital s'applique aux patients dont la maladie est présente 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 syndrome néphrotique infantile. Dans la majorité des cas, le pronostic est sévère, l'évolution se faisant vers l'insuffisance rénale terminale. Le diagnostic précis repose sur des critères cliniques et histologiques. Le syndrome néphrotique 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 syndrome néphrotique congénital secondaire à la syphilis ou à la toxoplasmose.

II.6.2. Syndrome néphrotique congénital de type finlandais :

Ce type de syndrome néphrotique est plus fréquent en Finlande, avec une incidence de 1,2 pour 10000 naissances. Il a également été observé dans différents groupes ethniques à travers le monde. La maladie est transmise selon le mode autosomique récessif et atteint donc aussi bien les garçons que les filles. Le gène dont les mutations sont responsables de la maladie a été localisé sur le chromosome 19, aussi bien dans les familles finlandaises que les familles d'autres origines, et il ne semble pas exister d'hétérogénéité génétique de la maladie.

Les enfants atteints sont prématurés avec un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Le placenta est augmenté de volume, pesant plus de 25% du poids de naissance.

Une détresse néonatale est fréquente. L'œdème est présent dès la naissance ou apparaît au cours des premiers jours de vie. Le syndrome néphrotique est massif avec une ascite importante, déformant l'abdomen. La protéinurie est très sélective, massive, et l'hypoalbuminémie profonde. Le taux des IG est effondré. L'ensemble de ces perturbations explique que ces enfants sont très susceptibles aux infections bactériennes et aux complications thromboemboliques.

La localisation du gène sur le chromosome 19 et sa récente identification a permis d'établir un diagnostic anténatal dans les familles à risque.

Le SN congénital finlandais est toujours résistant à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs. Seul un traitement conservateur est de mise. Ce traitement consiste en

des perfusions quotidiennes d'albumines ou tous les deux jours des perfusions de gamma - globulines, une alimentation riche en protides et pauvre en sel et la prévention des complications infectieuses et thromboemboliques. En dépit de ces mesures, les complications intercurrentes sont fréquentes et cela conduit fréquemment à un retard de croissance en taille et un retard des acquisitions. Chez certains patients on peut être amené à proposer une bi néphrectomie avant le stade d'insuffisance rénale afin de prévenir les fuites protidiques massives.

Un traitement par dialyse est alors nécessaire jusqu' à ce que le poids de l'enfant ait atteint 8 à 9 kg et que les perturbations plasmatiques du syndrome néphrotique se soient améliorées avant qu'une transplantation rénale soit proposée. La maladie ne récidive pas sur le greffon.

II.7. Sclérose mésangiale diffuse :

La sclérose mésangiale diffuse est la seconde cause de syndrome néphrotique précoce conduisant à l'insuffisance rénale. Elle s'observe exclusivement chez le jeune enfant. Des cas familiaux ont été décrits suggérant la possibilité pour certains enfants d'une transmission autosomique récessive. La sclérose mésangiale diffuse peut être isolée ou observée en association avec un pseudohermaphrodisme masculin et un néphroblastome, cette association définissant le syndrome de Denys –drach.

II.7.1. Etude anatomopathologique :

Caractérisée par une atteinte diffuse des glomérules sans hypercellularité.

En MO : les glomérules apparaissent comme « solidifiés » en raison de l'accumulation de matériels membranaires au sein du floculus qui prend l'aspect de boules scléreux. Les podocytes hypertrophiques forment une couronne autour de ce glomérule scléreux.

La ME : révèle des anomalies de la MB caractérisées par un épaississement irrégulier lié à l'apposition sous épithéliale de strates de fines lames basales.

En IF : on observe des dépôts mésangiaux d'IgM et de C3 dans les glomérules les moins lésés tandis que ceux –ci dessinent les parois périphériques en « guirlande » dans les glomérules scléro-hyalins.

II.7.2. Etude clinique :

Contrairement aux enfants atteints de syndrome néphrotique finlandais, ceux atteints de SMD n'ont en règle aucun symptôme à la naissance avec un poids de naissance normal et sans anomalies du placenta. Néanmoins, la protéinurie peut être présente très tôt ou même apparaître in utéro avec une élévation du taux d'alphafoetoprotéine dans le liquide amniotique.

L'évolution de la maladie se fait toujours vers l'insuffisance rénale terminale avec fréquemment une hypertension artérielle sévère. Cette évolution est rapide, en quelques mois, souvent avant l'âge de quatre ans, parfois après. Des formes très sévères de la maladie ont été rapportées avec une évolution en quelques semaines après la naissance vers l'insuffisance rénale terminale.

Plusieurs anomalies associées ont été rapportées : nystagmus, cataracte, retard mental, microcéphalie, myopie et dystrophie musculaire.

Le tableau ci-joint résume l'ensemble des caractéristiques du syndrome néphrotique congénital finlandais et de la sclérose mésangiale diffuse.

Tableau 1

	Sn de type finlandais	Sclérose mésangiale diffuse
Début de la protéinurie	anténatal	Parfois à la naissance, plus souvent au cours des premières années de vie.
Alphafoetoprotéine dans le liquide amniotique.	Toujours augmenté	Habituellement normal
Placenta	>25% du poids de naissance	Habituellement normal
protéinurie	Massive (>20g /l avec une albuminémie <15g/l)	Habituellement moins sévère
Fonction rénale	Peut être normale pendant la première année	Insuffisance rénale dans les mois suivant le début
Histologie	Dilatation des tubes proximaux	Sclérose mésangiale
génétique	Mutations du gène NPHS1	Mutations du gène WT1 dans le syndrome de Denys-Drach et certains cas de sclérose mésangiale diffuse isolée

II.8. Autres causes :

- *La syphilis congénitale peut être responsable d'une glomérulonéphrite extramembraneuse. Les lésions histologiques associent des dépôts extra-membraneux et une prolifération mésangiale. Le traitement par pénicilline s'accompagne d'une régression du syndrome néphrotique.*
- *La toxoplasmose congénitale est une cause possible de syndrome néphrotique. La protéinurie est présente à la naissance ou apparaît au cours des trois premiers mois, associés à des signes oculaires ou neurologiques. La biopsie rénale montre une prolifération mésangiale et parfois une hyalinose segmentaire et focale. Le traitement de la toxoplasmose ou la corticothérapie entraîne en règle une régression de la protéinurie. Un syndrome néphrotique peut survenir dans un contexte d'infection de CMV ou par le virus HIV.*
- *Le syndrome de Galloway est caractérisé par une microcéphalie, un retard mental, une hernie hiatale et un syndrome néphrotique. Il est habituellement sévère, corticorésistant.*
- *La biopsie montre des lésions de hyalinose segmentaire et focale.*

II.9. Le syndrome néphrotique secondaire :

Le syndrome néphrotique est généralement impur, de survenu tardive et généralement secondaire à plusieurs affections (plus rares en pédiatrie) :

- *Métaboliques : diabète sucré, amylose*
- *Immunologique : lupus érythémateux disséminés, purpura rhumatoïde, drépanocytose...*
- *Néoplasique : leucémies, lymphomes maladie de hodgkin, myélome multiple, mélanome...*
- *Néphrotoxiques ou médicamenteuses : pénicilline, AINS, Dpénicillamine, lithium, héroïne des toxicomanes.*
- *Allergènes : piqûres d'insectes, venins de serpents, antitoxines*
- *Infections : bactériennes : glomérulonéphrites post-streptococciques, néphrite des prothèses vasculaires, endocardite bactérienne, syphilis.*

Virales : hépatite B, mononucléose infectieuse, varicelle, HIV.

parasitaires : forme très particulière nommée la néphropathie quartane en rapport avec une infection à plasmodium malariae. Très répandue en Afrique noir avec un pic d'incidence à l'âge de 5ans. Caractérisée par un fort taux de corticorésistance avec une relative rareté des formes à LGM.

- *Héréditaires et familiales : syndrome d'Alport, ostéochondrodysplasie...*

II.10. Le syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant familial :

Le syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant représente 10% des syndromes néphrotiques idiopathiques. Il s'agit en fait d'une entité hétérogène et des études récentes permettent d'affirmer que sous le même terme sont classés des patients ayant des maladies totalement différentes. Plusieurs publications récentes font état de formes familiales de syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant transmis sur le mode autosomique dominant.

La sévérité de la maladie est variable dans la mesure où certains patients développent un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale avant 40 ans tandis que d'autres ont uniquement une protéinurie modérée. Le gène dont des mutations sont responsables de la maladie est localisé sur le chromosome 19. Ce gène a été identifié récemment. Il s'agit du gène ACTN4 codant pour l' α -actinine-4 qui est fortement exprimé dans le podocyte et on observe une sur expression au cours du syndrome néphrotique. Cliniquement les patients débutent leur maladie tôt dans l'enfance progressant constamment vers l'insuffisance rénale et le syndrome néphrotique ne récidive pas après transplantation rénale.

Dans notre étude, nous avons objectivé 9 cas de syndrome néphrotique secondaire, 1 cas de syndrome néphrotique congénital et 3 cas de syndrome néphrotique infantile.

III. En conclusion :

- *Le syndrome néphrotique de l'enfant est représenté par trois grands groupes :*
- *La néphrose qui englobe trois grands types lésionnels : LGM, LGF, et la PMD.*
- *Les syndromes néphrotiques secondaires*

CHAPITRE 8 : Traitement

CHAPITRE 8 : Traitement

I. Corticosensible :

Directives pour le traitement du NS sont données par le ISKDC 1978. les différents types de NS chez les enfants, MCNS répond le mieux à la thérapie (1981). La réponse aux stéroïdes est d'une plus grande valeur pronostique que les caractéristiques histologiques à la biopsie. Corticostéroïdes , la plupart du temps le Prednisolone est administré à des doses initiales de 60 mg / m² par jour pendant les 6 premières semaines, puis tous les jours de 40 mg / m² pour 6 semaines (Brodehl. 1991). Ce traitement supprime le système immunitaire en régulant l'expression de plusieurs gènes, par inhibition des facteurs de transcription dans les cellules (codant pour un certain nombre de cytokines qui ont un effet anti-inflammatoire) et inhibent la synthèse de presque toutes les cytokines connues. Les corticostéroïdes agissent également sur les lymphocytes T, qui passent à la lyse ou à l'apoptose (c'est-à-dire la mort cellulaire programmée) à fortes doses de corticostéroïdes.

I.1. Education thérapeutique :

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.*

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.*

I.2. Hygiène de vie :

- *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'œdèmes 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.*

I.3. Traitement symptomatique :

Il doit être initié à la phase aiguë de la prise en charge et accompagnera le traitement spécifique (chapitre 3.3) jusqu'à l'obtention de la rémission du syndrome néphrotique. Il permet d'améliorer la qualité de vie des patients, et d'éviter les manifestations thromboemboliques pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Un enfant en poussée de syndrome néphrotique ne doit pas être immobilisé car le maintien au lit augmente le risque de thrombose.

L'alimentation doit apporter une ration protidique de 1 à 2 g/kg/j, normale pour l'âge. Elle doit être restreinte en sel. Une restriction hydrique n'est indiquée que si la natrémie est inférieure à 130 mmol/l.

Le régime restreint en sel (<1 mmol/kg/j soit 35 mg/kg/j) doit être mis en place jusqu'à la rémission et il peut être abandonné lorsque la dose de corticoïdes diminue en fonction de la tolérance et des habitudes de l'enfant .

Une supplémentation calcium et surtout en vitamine D sera prescrite d'autant plus volontiers si il existe des apports calciques alimentaires insuffisants et/ou une carence en vitamine D.

I.3.1. Régime :

Une restriction sodée (0.3mEq /kg/j de sodium) est nécessaire pour diminuer le syndrome œdémateux 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 protidiques 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.



Figure 11

I.3.2. Traitement adjuvent :

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 supplémentasson 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 adjuvent 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.

I.4. Perfusions d'albumine :

I.4.1. Indication :

Les indications sont exceptionnelles (avis du pédiatre néphrologue), et sont essentiellement constituées par :

Une hypovolémie symptomatique (d'autant plus si tachycardie et hypotension artérielle). Des signes tels que céphalées, douleurs abdominales et/ou des signes biologiques tels que hyponatrémie < 120mEq/l, hyper-urémie, augmentation de l'hématocrite sont évocateurs d'hypovolémie La présence d'œdèmes ou d'épanchement ayant un retentissement sur les fonctions vitales.

Risques : Il s'agit d'un substitut du plasma et de fraction protéique du plasma. Risque d'HTA et de réaction allergique.

I.4.2. Administration et surveillance :

En cas d'hypovolémie avec choc hypovolémique, un remplissage à l'Albumine à 4% (1g/Kg) peut être indiqué. Dans les autres cas, la perfusion

à la dose de 1g/kg d'albumine à 20%, doit être lente (3-4h) sous contrôle de la pression artérielle.

En cas d'inflation hydrique menaçante (mais pas en cas d'hypovolémie), la perfusion d'albumine peut être suivie de l'administration de diurétiques au milieu et/ou à la fin de la perfusion d'albumine.

I.5. Diurétiques

I.5.1. Indication :

Ils doivent être utilisés avec prudence (avis du pédiatre néphrologue) en cas d'œdèmes et/ou d'épanchements très importants ayant un retentissement clinique. Ils doivent être manipulés par des praticiens entraînés.

Risque : en aggravant l'hypovolémie, ils peuvent exposer aux complications thrombo-emboliques.

I.5.2. Administration et surveillance :

Les diurétiques utilisés sont le furosémide (1 à 2 mg/kg), l'amiloride (0,5 à 0,7 mg/kg), l'aldactone (5 mg/kg). Leur administration doit faire surveiller la

kaliémie, l'apparition de signes cliniques et/ou biologiques d'hypovolémie.

L'utilisation de l'amiloride ou de l'aldactone est contre-indiquée en cas d'altération de la fonction rénale.

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

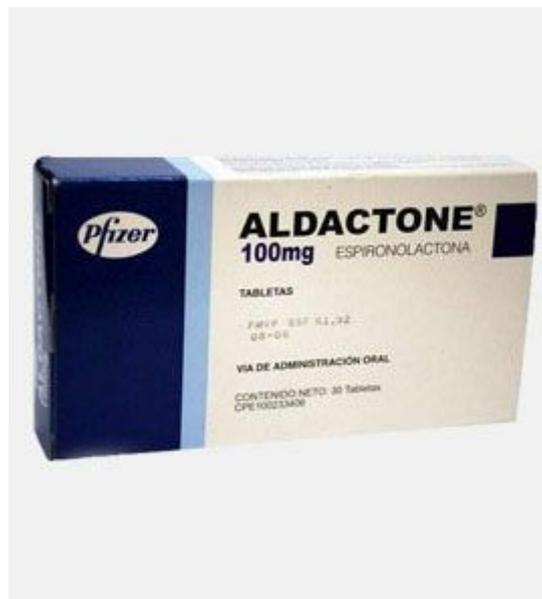


Figure 12

I.6. 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%.*
- *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] Dans notre étude, un traitement antiagrégant plaquettaire préventif à base d'aspirine a été prescrit chez 13% des malades dont 70% avaient une hypo albuminémie sévère inférieure à 12g/l et 30% avaient un syndrome œdémateux intense avec état d'anasarque par ailleurs, un traitement anticoagulant à but curatif à base d'HBPM et relais par les AVK avec contrôle de l'INR a été prescrit chez 2 malades présentant une thrombophlébite.

I.7. Hypolipidémiant :

Bien qu'il n'existe pas d'études contrôlées montrant la bonne tolérance et les effets bénéfiques d'un traitement hypolipidémiant 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.

I.8. 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.

- *Mcintyre et Graig 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.*
- *La protection pneumococcique.*

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 pneumococciques invasives.

Une récente étude a été réalisée par Tim Ulinski 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 vacciné 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-pneumococciques 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 atteint 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.

I.9. 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.*



Figure 13

I.10. Traitement de fond :

I.10.1. 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.

I.10.2. 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.

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.

I.10.3. 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 prednisonne 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.

II. CORTICO-DEPENDANT :LES DIFFERENTES ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES DU SNCD DE L'ENFANT :

II.1. La corticothérapie prolongée :

En cas de corticodépendance, la société Française de pédiatrie recommande de reprendre un traitement par la prednisone orale à raison de : 60 mg/m²/jour jusqu'à 6 à 8 jours après la négativation de la protéinurie ; puis une dégression est entamée en suivant le schéma suivant :

- 60 mg/m² 1 jour sur 2 pendant 4 semaines
- 45 mg/m² 1 jour sur 2 pendant 4 semaines;
- 30 mg/m² 1 jour sur 2 pendant 4 semaines;
- 15 mg/m² 1 jour sur 2 pendant 4 semaines.

La corticothérapie alternée est ensuite poursuivie à cette dernière dose pendant 12 à 18 mois sans rechute, avant de tenter une diminution puis un arrêt des corticoïdes .

Cependant, lorsque le malade a déjà fait une ou plusieurs rechutes, et que la dose seuil avant la rechute est déjà connue, il est possible de procéder à une dégression plus rapide toutes les deux semaines jusqu'à atteindre une dose supérieure au seuil . Dans la même situation, les KDIGO (Kidney Disease Improval Global Outcomes) recommandent un traitement par la prednisone orale : 60 mg/ m²/jour ou 2 mg/kg/jour jusqu'à 3 jours après la négativation de la protéinurie, puis 40 mg/m² ou 1,5 mg/kg 1 jour sur 2 pendant au moins 4 semaines puis à la dose alternée minimale nécessaire pour maintenir la rémission pour une durée minimale totale de 3 à 4 mois [8]. Ils recommandent en plus un passage d'une dose minimale alternée un jour sur deux à une même dose quotidienne durant une semaine en cas d'infection des voies respiratoires hautes permettant alors d'éviter les rechutes .

La bonne observance thérapeutique est un élément important à vérifier à chaque consultation et surtout en cas de rechutes fréquentes et ce avant de juger de l'inefficacité de la corticothérapie prolongée seule. Dans ce cas, on peut avoir recours (hors AMM) à des injections mensuelles par voie intramusculaire d'un glucocorticoïde: Le Triamcinolone acétonide (Kenacort retard) permettant alors d'espacer les prises et de garantir l'observance .

La corticothérapie, quelle que soit sa voie d'administration, doit être associée aux traitements adjuvants. Au cours d'une corticothérapie à forte dose (supérieure à 30 mg/m² par jour), le régime doit être désodé strict; normoprotidique ; et pauvre en sucres d'absorption rapide .

D'autre part, les apports en eau sont à adapter en fonction de l'état clinique (œdèmes, prise de poids) de la diurèse et de la natrémie ; alors que l'apport de potassium n'est pas nécessaire le plus souvent.

La supplémentation en calcium et en vitamine D est systématique mais il y a un risque d'hypercalciurie qui doit donc être surveillée . Concernant les effets indésirables des corticoïdes, ils sont représentés par: le syndrome cushingoïde (vergetures pourpres, acné, surcharge pondérale et obésité), les troubles de l'humeur et la modification du comportement, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, le diabète, l'ostéoporose, la toxicité gastrique, la cataracte, le glaucome, l'ostéonécrose aseptique de la tête du fémur et l'hypertension intracrânienne. Le retard de croissance s'observe principalement avec des doses supérieures à 0,5 mg/kg/jour et le passage à une corticothérapie à dose alternée pourrait diminuer le retard statural et éviter les autres complications .

L'objectif du néphrologue pédiatre est donc de maintenir une rémission prolongée et de prévenir les complications cortico-induites et ce en visant une dose minimale efficace et en limitant la durée d'exposition. Parfois la dégression de la corticothérapie n'est possible qu'en s'aidant des traitements d'épargne cortisonique

II.2. Les thérapeutiques d'épargne cortisonique :

En cas de rechutes fréquentes ou de forte corticodépendance, des traitements immunosuppresseurs ou non doivent être utilisés qui sont : Le Lévamisol qui est un antihelminthique, le Cyclophosphamide qui est un agent alkylant, le Mycophénolate Mofétil (MMF), la Ciclosporine ou le Tacrolimus qui sont des inhibiteurs de la calcineurine, et le plus récent : le Rituximab qui est un anticorps monoclonal anti CD20.

II.2.1. Le Lévamisol : (Elmisol®)

A côté des thérapeutiques immunosuppressives, certaines molécules immunomodulatrices ont été proposées, représentées principalement par le Lévamisol.

Il s'agit d'un produit antiparasitaire antihelminthique doté d'une action immunostimulante qui reste mal comprise. Il agit, probablement en potentialisant une réponse immune de type Th1 via un récepteur nicotinique de type 2 présent à la surface des lymphocytes B et T.

Il a été utilisé comme un antihelminthique depuis 1960 et dans le traitement du SNCD depuis 1980 .

Ce médicament a une durée d'action prolongée probablement par l'intermédiaire de ses métabolites .

La non disponibilité du Lévamisole dans beaucoup de pays surtout ceux en voie de développement fait que les études sont rares et souvent de faible effectif.

Une récente méta-analyse regroupant 6 études, dont 3 contrôlées et randomisées, a conclu qu'il y avait moins de rechutes sous Lévamisole administré pendant 4, 6 ou 12 mois que sous placebo, sous corticoïdes seuls, ou sous les 2 associés ou en l'absence de traitement. Il persistait un bénéfice du Lévamisole sur le taux de rechute à 6 et 12 mois quand il était arrêté depuis 3 à 6 mois, par rapport aux corticoïdes seuls. Cependant, l'hétérogénéité des études et leurs faibles effectifs font que ces résultats même encourageants ne sont pas très soutenus .

La société Française de pédiatrie recommande le Lévamisole après la troisième poussée ou lorsque le niveau de la corticodépendance dépasse 15 mg/m² , à la dose de 2,5 mg/kg un jour sur deux en une prise (comprimés à 50 mg avec possibilité de reconditionnement). Au bout de deux mois, il doit permettre la dégression progressive de la corticothérapie. Si ce but n'est pas atteint au bout de 6 mois, le traitement est arrêté. En l'absence de rechute, la durée du traitement est de 24 mois voire plus. Ce médicament peut être associé à d'autres thérapeutiques .

Les KDIGO recommandent l'administration du Lévamisole en tant qu'agent d'épargne cortisonique à la même dose pendant au moins 12 mois car la plupart des enfants rechutent lorsque le Lévamisole est arrêté plus précocement [8]. Concernant ses effets indésirables, le Lévamisole est généralement bien toléré. Il convient de surveiller la numération formule sanguine de façon mensuelle et à chaque épisode infectieux en raison du risque de neutropénie qui est réversible après l'arrêt du traitement .

D'autres effets secondaires plus rares peuvent être observés à type de thrombopénie, de réactions cutanées et de cytolyse hépatique .

Des complications neurologiques ont été également rapportées comme des convulsions ou une ataxie .

L'exposition prolongée au Lévamisolé (1-5 ans) peut entraîner rarement une vascularite cutanée ou disséminée des petits vaisseaux avec présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). L'évolution est favorable après l'arrêt du traitement .



Figure 13

II.2.2. Le Cyclophosphamide : Endoxan®

C'est un agent alkylant qui agit en se fixant sur les bases guanines de l'ADN empêchant la division cellulaire, en particulier des lymphocytes .

Il a été utilisé depuis longtemps mais il n'est plus d'utilisation actuelle courante à cause de sa toxicité potentielle en le comparant à d'autres nouvelles molécules de meilleure tolérance .

Plusieurs études ont montré que le Cyclophosphamide associé à la prednisone permettait de diminuer le risque relatif de rechute de 56 % par rapport à la prednisone seule .

D'autres études ont rapporté que le Cyclophosphamide peut entraîner une rémission prolongée .

En revanche, son efficacité dépend de plusieurs facteurs. La durée du traitement peut influencer la réponse puisque dans une étude allemande 67% des patients étaient en rémission à 2 ans après une cure de 12 semaines contre seulement 30% après une cure de 8 semaines . En plus, il a été démontré que la réponse au Cyclophosphamide est également liée à la réponse à la corticothérapie puisque 75 % des enfants ayant des rechutes espacées survenant après l'arrêt de la corticothérapie restent en rémission prolongée après l'adjonction du Cyclophosphamide contre seulement 30 % des enfants corticodépendants avec des rechutes fréquentes . Azib et al ont rapporté que le Cyclophosphamide garde toujours une place comme traitement de seconde ligne dans la prise en

charge du SNCD de l'enfant et que son efficacité maximale est observée chez les malades âgés de plus que 7 ans et demi.

La société française de pédiatrie recommande d'utiliser le Cyclophosphamide à la dose de 2 à 2,5 mg/kg par jour en une prise matinale pendant 10 à 12 semaines (dose cumulée inférieure à 180 mg/kg). Pour arrondir à un nombre entier de comprimés de 50 mg, il est plutôt conseillé de diminuer la dose journalière et d'allonger la durée de traitement pour atteindre la dose totale .

Des résultats favorables ont été également rapportés avec les perfusions mensuelles de Cyclophosphamide .

D'autre part, les KDIGO recommandent son utilisation à la même dose et pendant la même durée en insistant que la cure ne doit être débutée que lorsque le malade a achevé sa rémission. Une cure unique est recommandée à cause de sa toxicité .

En effet, le principal effet indésirable des traitements alkylants est la gonadotoxicité qui est dose-dépendante et peut conduire à une infertilité au-delà des doses recommandées. Elle semble être plus importante chez le garçon que chez la fille. De plus, une toxicité médullaire peut être observée, elle nécessite des contrôles hématologiques réguliers a fin de guetter une baisse des globules blancs en dessous de 3 000/mm³ , justifiant alors l'arrêt du traitement en attendant la remontée du chiffre leucocytaire. Ce traitement doit également être interrompu en cas d'infection intercurrente ou d'une thrombopénie inférieure à 100 000 éléments/mm³

L'alopécie et l'hémorragie vésicale secondaires au Cyclophosphamide sont rarement observées avec les doses utilisées .

Enfin, il convient de rappeler que des rémissions du SNCD peuvent être obtenues par un autre agent alkylant qui est le Chlorambucil (Chloraminophène*) utilisé à la dose de 0,2 mg/kg par jour pendant 40 jours avec une dose cumulée inférieure à 8 mg/kg.



Figure 14

II.2.3. Le Mycophénolate Mofétil : (Cellcept®)

Le MMF a été utilisé dans la transplantation d'organe depuis 1996 et dans le traitement du SNCD depuis le début des années 2000. Il est commercialisé sous le nom de Cellcept® (Mycophénolate Mofétil). D'autres molécules dérivées de la même famille, comme le Mycophénolate Sodique (Myfortic®) sont commercialisées et également utilisées dans les mêmes indications.

Il était classiquement proposé après l'échec du Cyclophosphamide avant de devenir de plus en plus indiqué de première intention. La principale vertu qui a fait du MMF une alternative thérapeutique intéressante est sa bonne tolérance et surtout l'absence de néphrotoxicité.

Sur le plan pharmacologique, le MMF est rapidement et complètement absorbé après une prise orale, puis hydrolysé et transformé en une prodrogue : l'acide mycophénolique (AMP).

Ce dernier est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) qui est l'enzyme limitante de la synthèse de novo des nucléosides guanosine, eux-mêmes nécessaires à la synthèse de l'ADN et de l'ARN. L'AMP inhibe 5 fois plus l'isoforme II de l'IMPDH qui est exprimée par les lymphocytes, que l'isoforme I qui est exprimée par la plupart des autres cellules, d'où son effet principalement immunosuppresseur.

Ainsi, il inhibe la prolifération des lymphocytes T et B et la production d'anticorps. En outre, il a une action non immune en inhibant la prolifération des cellules non immunitaires,

telles que les cellules musculaires lisses, les cellules mésangiales et les fibroblastes, ce qui conduit à prévenir les dommages rénaux non immuns .

L'absence d'effet rémanent du MMF pourrait être due à l'absence d'effet apoptotique .

Chez les enfants atteints de SN, la clairance du MMF dépend du poids, de la surface corporelle et surtout du taux d'albumine ce qui fait qu'en cas de rechute, l'AMP lié à l'albumine peut être éliminé dans les urines entraînant une diminution de son efficacité .

En 2003, Bagga et al étaient les premiers à rapporter dans une étude rétrospective colligeant malades atteints d'un SNCD et traités par MMF, une diminution de la fréquence des rechutes et une épargne cortisonique sous traitement.

Et depuis plusieurs études ont soutenu l'efficacité du MMF dans la prise en charge du SNCD .

En effet, Dehoux et al ont indiqué que par rapport à la dernière année avant le début du MMF, il y avait 67% de réduction du taux de rechute chez des enfants atteints de SNCD. Dans une étude prospective, Baudouin et al ont rapporté que la probabilité de rechute au cours des six premiers mois de traitement par MMF n'était que de 17,6% (IC 95% 5,4-35,0). De plus, Fujinaga et al [31] ont rapporté que la thérapie par MMF induisait une épargne stéroïdienne et/ou de la ciclosporine significative et une réduction de rechutes chez les enfants atteints d'un SN Ciclodépendant.

Néanmoins, l'absence de l'effet rémanent du MMF et l'absence d'influence sur le profil évolutif de la maladie ont été rapportés par beaucoup d'autres études . Ainsi, Dehoux et al ont suggéré que le MMF est un traitement utile du SNCD en attendant soit la guérison définitive et spontanée de la maladie, soit le moment opportun pour l'introduction d'autres médicaments avec un effet résiduel comme le Cyclophosphamide ou le Rituximab. Alors que Banerjee et al ont préféré l'utiliser comme un agent d'épargne cortisonique de troisième ligne après le Léвамisolé et le Cyclophosphamide. L'absence d'effet à long terme peut entraîner une MMF dépendance qui remplace une corticodépendance .

Il existe une variabilité interindividuelle de l'efficacité du MMF, pouvant nécessiter un monitoring du médicament avec établissement d'une courbe afin de rechercher la posologie adéquate pour chaque patient .

Ainsi, l'absence d'effet bénéfique du MMF peut être attribuée à la variabilité interindividuelle de la concentration d'AMP. Gellermann et al ont rapporté que les patients ayant une expérience d'exposition à l'AMP plus faible présentaient significativement plus de rechutes que ceux ayant une exposition plus élevée à l'AMP. Ils ont ajouté qu'une forte exposition à l'AMP ($AUC > 50 \mu\text{g} / \text{ml}$) pourrait avoir une efficacité thérapeutique similaire à celle de la Ciclosporine. De plus, Tong et al ont rapporté qu'à 6 mois de suivi, les enfants ayant une forte concentration d'AMP ($AMP\text{-}AUC \geq 30 \mu\text{g.h} / \text{mL}$) avaient tendance à consommer moins de stéroïdes et avaient des taux de rémission plus élevés que les patients à faible concentration ($< 30 \mu\text{g. h} / \text{mL}$) sans augmentation significative des événements indésirables. Ainsi, l'ajustement de la dose de MMF pourrait améliorer l'efficacité de cet agent immunosuppresseur.

La société Française et les KDIGO recommandent l'utilisation du Mycophénolate Mofétil comme un agent d'épargne cortisonique. Il se prescrit en deux prises quotidiennes espacées idéalement de 12 heures, débuté à la dose de $600 \text{ mg}/\text{m}^2 / \text{j}$ avec une augmentation progressive à $1,2 \text{ g}/\text{m}^2 / \text{j}$ [4,8]. Puis la corticothérapie est diminuée progressivement voire arrêtée [4]. Aucune de ces sociétés savantes n'a précisé la durée de traitement. Une durée minimale de 1 an a été préconisée par le KDIGO . Tant que le MMF est bien toléré, on ne l'arrête pas avant 2 ans En Tunisie, le MMF est commercialisé sous forme de gélules à 250 mg, de comprimés à 500 mg. Une suspension à 200 mg/ml mieux adaptée à l'enfant existe en France.

Le MMF peut présenter quelques effets indésirables représentés essentiellement par les troubles digestifs bénins comme la diarrhée et les vomissements qui disparaissent à la diminution ou au fractionnement des doses. Il existe également un risque hématologique et la numération formule sanguine devrait être surveillée à 1 semaine, 1 mois, puis tous les 3 mois. De même pour le bilan hépatique .

Les parents doivent être informés d'une susceptibilité aux infections et du un risque théorique de lymphoprolifération. La charge virale de l'Epstein Barr Virus (EBV) est surveillée tous les 6 mois et la survenue d'une fièvre fait rechercher une infection à cytomégalo virus ou à EBV. Enfin des conseils de photo protection devaient être proposés au malade .



Figure 15

Les inhibiteurs de la calcineurine : (INC) Deux molécules de la famille des inhibiteurs de la calcineurine ont prouvées leur efficacité dans le traitement du SNCD de l'enfant et qui sont représentées par la Ciclosporine (Néoral®) et le Tacrolimus (Prograf®).



Figure 16

Les premières utilisations de la Ciclosporine dataient des années 1980 et de dix ans plus tard pour le Tacrolimus .

Au cours de la néphrose idiopathique, les ICN ont une action immunosuppressive en inhibant la synthèse d'interleukines notamment l'IL-2 par les cellules T helper et en diminuant l'expression de ses récepteurs à la surface des lymphocytes T cytotoxiques. Cette interleukine est indispensable à l'auto-activation des lymphocytes T et à leur différenciation. Etant donné que la coopération lymphocytes T-lymphocytes B est indispensable à l'activation des lymphocytes B, ces derniers sont également inhibés de même que la production d'anticorps .

En plus, les INC sont connus avoir des effets directs sur les podocytes en stabilisant le cytosquelette, et en assurant une survie et une maturation cellulaire ce qui permet une protection cellulaire et une réduction de la protéinurie .

Par ailleurs, la ciclosporine possède des effets hémodynamiques néfastes sur la vascularisation rénale en diminuant le débit de perfusion rénale et en augmentant les résistances vasculaires par une vasoconstriction de l'artériole afférente .

La Cochrane a comparé par des méta-analyses l'efficacité de la Ciclosporine par rapport aux agents alkylants et a démontré l'absence de différence significative dans le risque de rechute entre la Ciclosporine administrée pendant 12 mois et le Cyclophosphamide administré pendant huit semaines et ce à la fin du traitement par la Ciclosporine. De même, il n'y avait pas de différence significative dans le risque de rechute entre la Ciclosporine administrée pendant 24 semaines et le Chlorambucil administré pendant six semaines à la fin du traitement par la Ciclosporine.

D'autre part, plusieurs études ont comparé le MMF à la Ciclosporine. Dorresteijn et al ont démontré dans une étude multicentrique et randomisée colligeant 24 patients qui ont reçus soit le MMF soit la Ciclosporine, que sept des 12 patients du groupe MMF et 11 des 12 patients du groupe CsA restaient en rémission complète pendant toute la période d'étude. Le taux de rechute dans le groupe MMF était de 0,83 / an contre 0,08 / an dans le groupe Ciclosporine A ($p = 0,08$). Ils ont conclu que par rapport à CsA, le MMF était mieux toléré; cependant, sa prescription était associée à un risque de rechute plus élevé.

Gellermann et al ont rapporté dans une étude randomisée, multicentrique, comparant l'efficacité et l'innocuité d'un an de traitement avec du MMF ou avec de la CsA chez 60 patients atteints d'un syndrome néphrotique corticodépendant avec des rechutes fréquentes, qu'aucours du traitement par la Ciclosporine, aucune rechute n'a été observée chez 84% des enfants mais neuf enfants ont présenté 13 rechutes. Alors qu'aucours du traitement par MMF, aucune rechute n'a été observée chez 64% des enfants, mais 21 enfants ont présenté 44 rechutes. Ces données ont suggéré que la Ciclosporine était plus efficace que le MMF pour prévenir les rechutes. En plus, le temps passé sans rechute était significativement plus long avec CsA qu'avec MMF pendant la première année ($p = 0,05$), mais pas pendant la deuxième année ($p = 0,36$). Les patients qui avaient une faible exposition à l'acide mycophénolique ($AUC < 50 \text{ mg/h/ml}$) ont fait 1,4 rechute par an contre 0,27 rechute par an chez ceux avec une forte exposition ($AUC > 50 \text{ mg/h/ml}$, $p = 0,05$). Enfin, la clairance de la cystatine, le

débit de filtration glomérulaire estimé et le taux d'hémoglobine ont augmenté significativement avec le MMF comparativement à la CsA. Ces résultats indiquaient que le MMF était inférieur à la CsA dans la prévention des rechutes chez les patients atteints d'un SNCD avec des rechutes fréquentes, mais peut être considéré comme une alternative thérapeutique moins néphrotoxique. Il est certain que la CsA est un traitement efficace dans la prise en charge du SNCD, en revanche cette corticodépendance est souvent remplacée par une ciclodépendance puisque la majorité des malades rechutent à l'arrêt du traitement. C'est ce qui a été démontré par Ishikura et al [39] dans une étude prospective où le taux de survie sans rechute après l'arrêt de la CsA prescrite pendant deux ans, n'était que de 15,3%. Le taux de rechute était plus important chez les malades qui ont déjà rechuté sous CsA. De plus, le suivi plus prolongé des ces malades, pendant une durée moyenne de 10,3 ans du début du traitement par la Ciclosporine, a montré que seulement 21,7% des malades étaient en rémission (absence de rechutes pendant au moins 2 ans) et que 50% des patients continuaient à avoir des rechutes fréquentes .

Puisque la majorité des malades rechutent à l'arrêt du traitement par la CsA, le clinicien se trouve obligé de poursuivre la prescription pendant plus de 2 ans mais ceci au prix d'un risque de néphrotoxicité et d'autres effets indésirables. Hamasaki et al ont étudié rétrospectivement les dossiers des malades atteints d'un SNCD et qui ont été traité par la CsA pendant une durée supérieure à 3 ans. La dose prescrite a été ajustée pour maintenir une ciclosporinémie à 80-100 ng / ml pendant les 6 premiers mois, à 60-80 ng / ml pendant 18 mois, puis à environ 50-60 ng / ml par la suite. Les auteurs ont démontré qu'une prescription prolongée par la CsA est utile pour la prise en charge du SNCD de l'enfant, à condition que sa dose soit contrôlée et que des biopsies rénales soient régulièrement pratiquées. L'intervalle de réalisation de la ponction biopsie rénale varie de 2 à 5 ans selon les études .

Les autres effets indésirables des INC sont l'élévation de la créatinémie et l'HTA, retrouvées chez 13 et 10% des malades respectivement, les dyslipidémies, la neurotoxicité, l'hypertrichose, l'hyperplasie gingivale pour la ciclosporine et l'alopecie et le diabète pour le Tacrolimus .

La surveillance comprend le suivi régulier de la pression artérielle, de la fonction hépatique, de l'hémogramme, de la fonction rénale, de la kaliémie et du taux résiduel ou du taux à 2 h après administration .

En fin, Wang et al [44], ont évalué, à partir d'une étude prospective colligeant 40 patients atteints de SNCD, l'efficacité et la sécurité de la CsA et du Tacrolimus dans le maintien d'une rémission. Ils ont démontré qu'il n'y avait aucune différence significative ni dans l'induction d'une rémission à court terme ni dans la fréquence des rechutes durant les deux premières années ni dans la fréquence des effets indésirables notamment la néphrotoxicité ou l'hirsutisme. Ainsi, pour ces auteurs, le Tacrolimus n'a pas démontré d'efficacité supérieure par rapport à la CsA. La dose recommandée de la CsA est de 150mg/m² /j en deux prises. Des taux résiduels de 140 à 200 µg/L peuvent être proposés en début de traitement puis une décroissance progressive pour essayer de garder le patient en rémission avec des résiduels inférieurs à 100 µg/L.

Une surveillance du T2 peut aussi être réalisée. La durée du traitement est jusqu'à 2 ans pour la société Française et de 1 an au minimum pour le KDIGO .

Concernant le Tac, il est prescrit à la dose initiale de 0,2 mg/kg/jour en deux prises matin et soir à heures régulières et en dehors des repas. Le KDIGO recommande une dose plus basse de 0.1mg/Kg/j en deux prises [8]. Du fait d'une grande variabilité interindividuelle, la dose sera à adapter en fonction des dosages sanguins avec un taux résiduel de 6 à 10 µg/L au début du traitement puis entre 3 et 6 µg/l à la phase d'entretien .

II.2.4. Le Rituximab : (Mabthera)

Le rituximab (RTX) est un anticorps chimérique monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 qui est quasi exclusivement exprimé à la surface des lymphocytes B à tous les stades de maturation sauf sur les plasmocytes . L'administration de ce traitement induit donc une lymphopénie plus ou moins associée à une hypogammaglobulinémie puisque ce sont les plasmocytes qui produisent les immunoglobulines et qui ne sont pas détruits par le RTX .

Ses premières indications étaient les affections hématologiques associées à une prolifération des lymphocytes B puis les maladies auto-immunes .

Son efficacité dans le SN a été découverte fortuitement chez un patient présentant également un purpura thrombopénique idiopathique et un autre qui avait un lymphome EBV induit en plus du SN. Chez ces malades, outre l'efficacité attendue pour les indications habituelles, on a remarqué une modification du cours évolutif du SN suite aux injections du RTX .

Depuis ces premières descriptions, plusieurs études ont vu le jour rapportant l'effet bénéfique du RTX dans la prise en charge du SNI de l'enfant.

Sa place dans l'escalade thérapeutique reste encore mal définie. Il est le plus souvent utilisé dans les SNI cortico-sensibles ou corticodépendants, qui rechutent malgré l'association de traitements d'épargne cortisonique ou en cas d'effets indésirables grave ou d'impossibilité de sevrage de ces traitements .

Guignonis et al , ont rapporté dans une étude ayant comporté 22 patients corticodépendants ou corticorésistants mais ciclosensibles, que le RTX a permis d'arrêter au moins un traitement immunosuppresseur chez 85 % des patients.

Ruggenenti et al , ont également démontré l'efficacité du RTX dans la prévention des rechutes et dans la réduction du besoin d'immunosuppresseur dans le syndrome néphrotique corticodépendant ou à rechutes fréquentes, et à stopper le déficit de croissance associé à la maladie.

Malgré son efficacité, le risque de rechute du SN après la réémergence des lymphocytes B est important pouvant atteindre 94% des malades selon une récente étude multicentrique, contrôlée et randomisée .

Pour remédier à cette insuffisance, certains auteurs ont démontré l'efficacité de la prescription de CsA ou de MMF dans le maintien d'une rémission prolongée après une dose unique de RTX .

D'autres auteurs ont proposé de multiplier les cures de RTX (plusieurs cycles dont chacun comporte 4 doses hebdomadaires de 375mg/ m²) sans pour autant augmenter le risque des effets indésirables .

Enfin, il faut noter qu'il est possible d'observer des rechutes même au cours de la période de déplétion des lymphocytes B .

Concernant ses effets indésirables, le RTX provoque des réactions cytokiniques transitoires et réversibles à type de fièvre, vomissements, diarrhées, éruption cutanée et bronchospasme . Il favorise les infections telles que le zona, les infections pulmonaires, les abcès à Staphylocoque doré, et les pneumocystoses .

Un cas de myocardite virale nécessitant une transplantation cardiaque et un cas de fibrose pulmonaire mortelle ont été également rapportés .

En cas d'allergie ou d'intolérance au RTX, la prescription du Ofatumumab, un anticorps humain ayant une forte affinité anti CD20, peut être utile .

La comparaison de l'efficacité de ces deux molécules est en cours d'étude .

La dose la plus utilisée du RTX est de 375 mg/m² de surface corporelle, mais le nombre de dose et leur fréquence ne sont pas définis de manière consensuelle .

La surveillance hématologique et du risque infectieux au moins 6 mois après la perfusion est nécessaire. Une substitution en immunoglobulines peut être nécessaire en cas d'hypogammaglobulinémie secondaire .

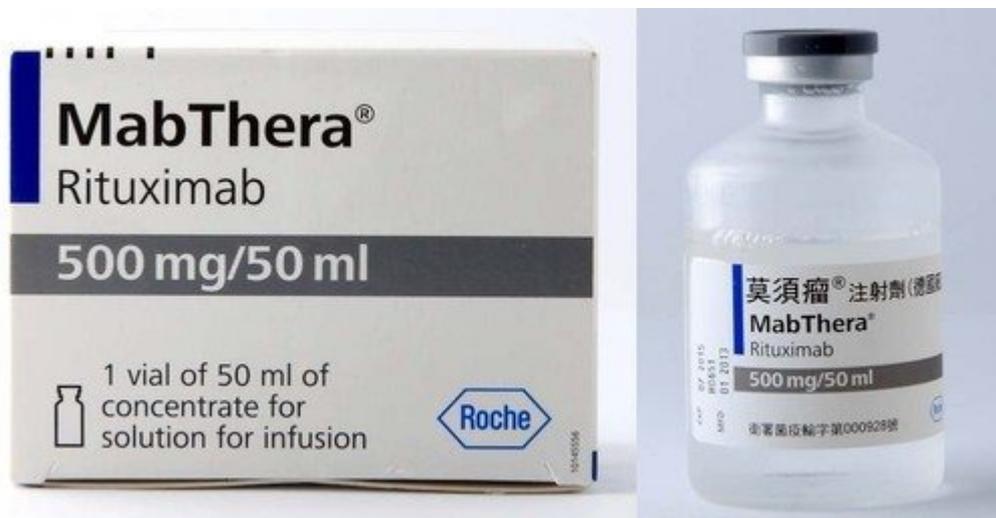


Figure 17

II.3. Autres thérapeutiques :

II.3.1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes de l'angiotensine 2 (ARA2) :

Les IEC et les ARA2 sont utilisés dans le but de diminuer le débit de filtration glomérulaire et donc le débit de la protéinurie en cas d'échec des autres traitements spécifiques. Le mécanisme d'action passe par une réduction de la pression dans les capillaires glomérulaires suite à une dilatation de l'artériole efférente entraînant une modification de la perméabilité glomérulaire avec une augmentation de la sélectivité membranaire et une baisse de la protéinurie .

L'association IEC et des ARA II bloque l'effet de l'antagoniste 2 en diminuant sa synthèse et a un effet également bénéfique sur la réduction de la protéinurie .

Pour les IEC, on peut utiliser : Enalapril à la dose de 0.1 à 0.5 mg/Kg/j ou Lopril à la dose de 0.5 à 3 mg/Kg/j. Pour les ARA 2 (Iosartan, Irbésartan), ils n'ont pas l'AMM pour l'enfant avant 06 ans.

II.3.2. Les échanges plasmatiques et l'immunoabsorption :

La récurrence du SN après transplantation rénale a fait évoquer l'hypothèse d'un facteur circulant modifiant la perméabilité glomérulaire, ce qui a conduit à proposer l'utilisation des techniques de plasmaphérèse aussi bien dans les formes immunologiques du syndrome néphrotique corticorésistant que dans le SNCD .

Le terme plasmaphérèse désigne toutes les techniques d'aphérèse qui vont soustraire du plasma de l'organisme et qui sont représentées essentiellement par les échanges plasmatiques et l'immuno-adsorption . Quelle que soit la méthode d'épuration, il est nécessaire d'y associer un traitement immunosuppresseur pour prévenir la resynthèse de la substance pathogène épurée responsable d'un effet rebond .

Ces techniques sont peut utilisées chez l'enfant ce qui fait la rareté voire l'absence de séries pédiatriques.

III. Prise en charge du syndrome néphrotique corticorésistant :

La prise en charge d'un syndrome néphrotique corticorésistant sort du domaine de la présente recommandation. Une biopsie rénale est indiquée afin de confirmer qu'il s'agit d'un syndrome néphrotique idiopathique (lésions glomérulaires minimales, hyalinose segmentaire et focale ou prolifération mésangiale diffuse) et le distinguer du syndrome néphrotique résultant d'une autre maladie glomérulaire.

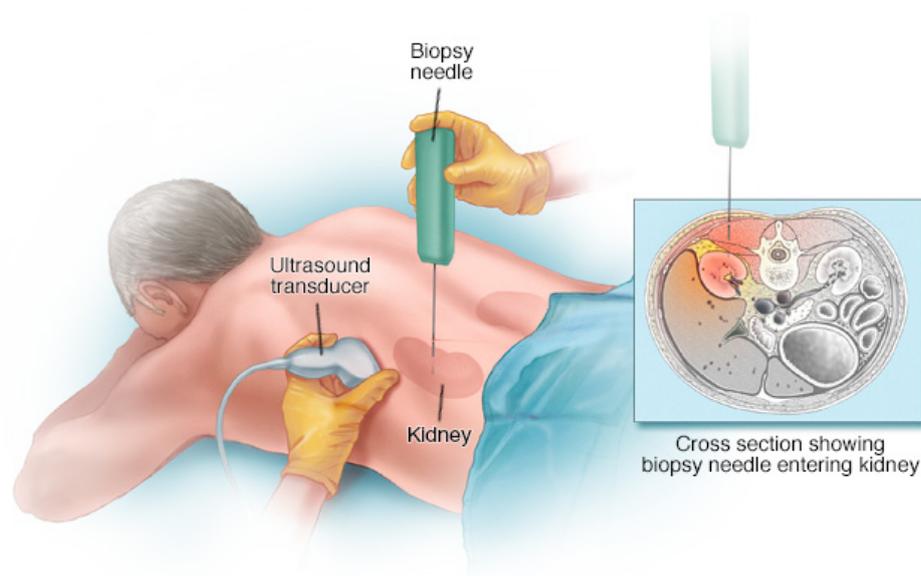
Une étude génétique sera réalisée à la recherche de mutations de certains gènes, ceci d'autant plus qu'il existe une consanguinité chez les parents. Si une anomalie génétique est retrouvée, seul un traitement symptomatique à visée antiprotéïnurique est indiqué car les immunosuppresseurs n'ont pas d'effets bénéfiques.

Si aucune anomalie génétique n'est retrouvée, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur l'approche thérapeutique, le traitement proposé consiste habituellement en l'association d'un anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus (prescription hors AMM)) et de prednisone.

L'intérêt des agents alkylants ou du MMF n'est pas démontré.

Le traitement symptomatique doit être élargi à la prise en charge des complications d'un syndrome néphrotique chronique (suivi thyroïdien, lipidique...).

La stratégie de suivi et de traitement de ces formes graves relève d'un pédiatre néphrologue.



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Figure 18

***CHAPITRE 9: EVOLUTION du
SYNDROME NEPHROTIQUE***

CHAPITRE 9: 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.

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.

I. 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.

Dans notre étude, l'évolution était marquée par la fréquence des rechutes pour 68% des malades dont 56% des cas ont eu plus de 3 rechutes au cours de leur suivi. Ces rechutes étaient déclenchées principalement par des épisodes infectieux dans 57% des cas, une dégression de la corticothérapie dans 19% des cas, un arrêt de la corticothérapie dans 9.52% des cas et enfin par une mauvaise observance du traitement dans 7.14% des cas. Une rémission avec arrêt des corticoïdes était obtenue chez 27% des cas. Une rémission partielle a été objectivée chez 21% Les néphroses corticodépendantes sont caractérisées par une durée d'évolution imprévisible mais toujours prolongée : le plus souvent 5 à 10 ans mais éventuellement 15 à 20 ans.

En dépit de la longueur de l'évolution ; le pronostic des néphroses corticodépendantes est bon. Dans la plupart des cas, les rechutes peuvent être prévenues par la corticothérapie

discontinue prolongée. Des complications graves peuvent survenir lors des rechutes si celles-ci sont massives et brutales et dans les cas mal surveillés. L'évolution vers l'insuffisance rénale est par contre absolument exceptionnelle sauf dans le cas où une néphrose corticodépendante est devenue corticorésistante après une période d'évolution.

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 discontinue 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.

II. 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.

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.

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.

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 SNCR, 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.

D'après certains auteurs ; INGULLI et TEJANI ont trouvé dans une population de 57 enfants un taux d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale de 50% à 3 ans et de 95% à 6 ans.

Dans notre étude, deux cas corticorésistants ont été objectivé et qui ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale.

SYNDROME NEPHROTIQUE 1^{ère} POUSSEE

CORTICOTHERAPIE (CORTANCYL)

60 mg/m²/j (≤ 60 mg/j) en deux prises

Traitement symptomatique :

- régime sans sel
- régime limité en eau si hyponatrémie sévère
- diurétique : aldactone, lasilix : si oedeme, ascite .
- perfusion albumine si baisse de TA, oedeme++

Traitement adjuvant :

- Sterogy12000 U/j
- Calcium 2500 – 500 mg/j
- Protecteur gastrique

04 semaines

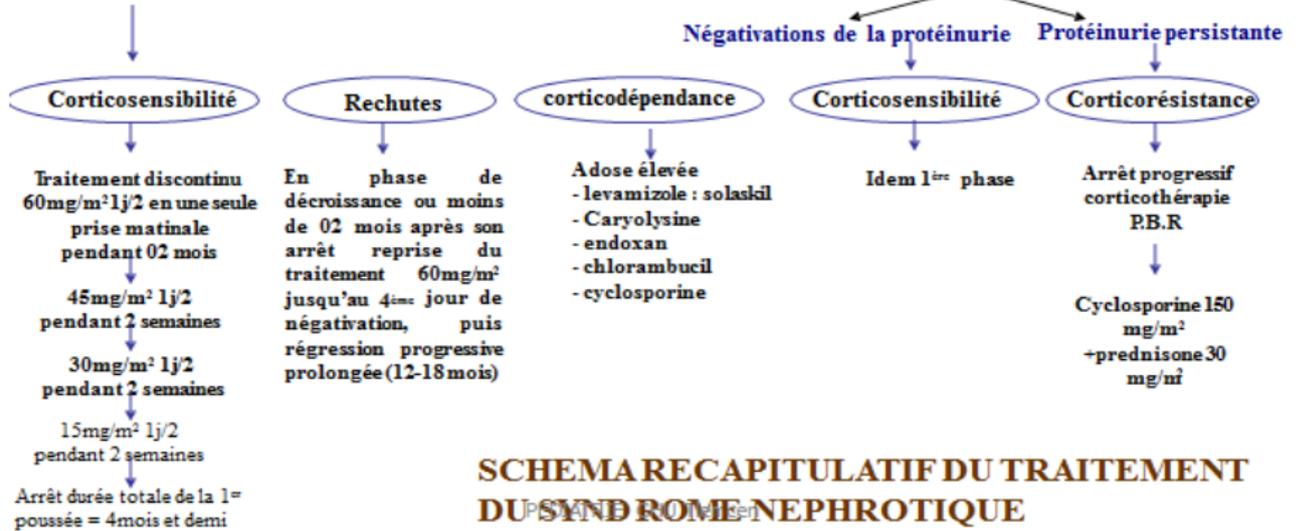
Négativations de la protéinurie

Protéinurie persistante

03 bolus de SOLUMEDROL à 1g/1.73m² espacés de 48h

Négativations de la protéinurie

Protéinurie persistante



***CHAPITRE 10 : LES
COMPLICATIONS***

CHAPITRE 10 : LES Complications

I. Complications liées à la néphrose

I.1. Insuffisance rénale aigue

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

Dans certains cas de syndrome néphrotique idiopathique, la filtration glomérulaire est diminuée malgré un débit sanguin normal. Une relation étroite entre le degré de fusion des pédicelles des podocytes et le débit de filtration glomérulaire a été démontrée, suggérant que la fusion des pédicelles peut entraîner une réduction de la surface de filtration et/ou de la perméabilité à l'eau et aux petites molécules.

Cette réduction de la filtration glomérulaire est transitoire.

L'insuffisance rénale peut être secondaire à une thrombose bilatérale des veines rénales(25.26).

I.2. Troubles de la croissance

Un retard de croissance staturale est souvent observé chez les enfants présentant un syndrome néphrotique prolongé. Ce trouble de croissance est en partie secondaire à la fuite urinaire de certaines hormones. La fuite urinaire de protéines iodées est responsable d'une hypothyroïdie que l'on peut corriger par un traitement substitutif [9]. La fuite de protéines porteuses explique également les taux bas d'insuline growth factor 1 et 2 (IGF1 et IGF2).(27)

I.3. Complications infectieuses

Les infections bactériennes sont fréquentes chez les patients ayant un syndrome néphrotique. Ces infections peuvent survenir au début de la maladie. La plus fréquente des infections est la péritonite, le plus souvent à pneumocoque. D'autres micro-organismes peuvent être en cause : Escherichia coli (E. coli), streptocoque de groupe B, Haemophilus influenzae ou d'autres germes Gram négatif. En dehors de la péritonite, les patients peuvent développer une méningite, une pneumonie ou une cellulite. Les cellulites sont souvent favorisées par le maintien de perfusions veineuses. Plusieurs facteurs expliquent la

susceptibilité aux infections bactériennes : diminution du taux des IgG, fuite urinaire du facteur B et altérations des fonctions des lymphocytes T.

Le facteur B est le cofacteur du C3b de la voie alterne du complément qui joue un rôle important dans l'opsonisation des bactéries comme le pneumocoque.

Les infections virales sont souvent un facteur déclenchant d'une rechute de syndrome néphrotique corticosensible. La varicelle et la rougeole peuvent être particulièrement sévères lorsque l'enfant reçoit une corticothérapie ou un immunosuppresseur.

I.4. Complications thromboemboliques

Les sujets atteints de syndrome néphrotique peuvent présenter des accidents de thrombose. Les thromboses artérielles sont beaucoup moins fréquentes (19 % à 27 %) que les thromboses veineuses (73 % à 81 %) [10, 11]. Plusieurs facteurs expliquent ce risque accru : état d'hypercoagulabilité, hypovolémie (favorisée par la prescription de diurétiques), immobilisation (le repos au lit n'est pas indiqué chez un enfant néphrotique, bien au contraire) et infection. De nombreuses perturbations de l'hémostase ont été décrites au cours du syndrome néphrotique :

- augmentation du nombre des plaquettes et de leur agrégabilité;*
- augmentation du taux de fibrinogène et des facteurs V, VII, VIII, X et XIII tandis que ceux de l'antithrombine III, cofacteur de l'héparine, de la protéine C, de la protéine S et des facteurs XI et XII sont diminués ;*
- augmentation du système fibrinolytique et en particulier du tPA, de l'activateur du plasminogène et de plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1).*

L'incidence des complications thromboemboliques chez l'enfant est proche de 3 %. Cependant, ce pourcentage est vraisemblablement sous-estimé comme le montre une étude où une scintigraphie pulmonaire a été effectuée à titre systématique chez des enfants présentant une néphrose corticodépendante : 28 % d'entre eux présentaient des images compatibles avec des séquelles d'embolie pulmonaire. Il faut suspecter une embolie pulmonaire en cas de signes respiratoires ou d'anomalies cardiaques, de douleurs abdominales inexplicables. Le diagnostic peut être confirmé par une scintigraphie pulmonaire ou une angiographie s'il existe un épanchement pleural rendant la scintigraphie non interprétable. Une thrombose des veines rénales est suspectée en cas d'hématurie macroscopique, survenant brusquement, accompagnée de douleurs lombaires, ou en cas d'insuffisance rénale aiguë. L'échographie

Doppler montre une augmentation de la taille d'un ou des deux reins et l'absence de flux sanguin dans la veine rénale. La survenue de troubles neurologiques doit faire suspecter une thrombose cérébrale ou du sinus longitudinal supérieur [12]. Les thromboses peuvent également toucher les artères, telles les artères pulmonaires.

Les ponctions des artères radiales ou fémorales, de même que la pose de cathéters veineux sont des facteurs favorisants supplémentaires(28.29.30)

II. Complications liées aux traitements

II.1. Complications de la corticothérapie

Parmi les complications liées au traitement corticoïde, les signes d'imprégnation stéroïdienne (faciès cushingoïde, prise pondérale) sont habituels lors de la phase d'attaque du traitement mais régressifs. Ils étaient présents chez tous nos malades. Nous avons noté : • Un retard staturo-pondéral chez 26 cas soit (34,66%). L'hormone de croissance a été indiquée chez 2 enfants présentant un retard de croissance statural sévère à moins 4 déviations standards, cependant, cette mesure thérapeutique n'a pas pu être utilisée vu le refus de prise en charge par la mutuelle vu l'absence de l'AMM.

- *Une cataracte cortisonique chez un malade.*
- *Un comportement anxieux chez 5 malades.*
- *Des complications infectieuses à type de lésion herpétique au niveau de la joue traité par cycloviral.*

II.2. Complications des IS

Nous avons noté :

- *Une leucopénie sévère chez un malade sous endoxan imposant l'arrêt du traitement.*
- *L'hypertrophie gingivale et l'hypertrichose chez tous les malades sous ciclosporine.*
- *Un malade a présenté des signes de néphrotoxicité à type d'atrophie tubulaire modérée et anomalies vasculaires sous ciclosporine.*
- *Des manifestations digestives à type de douleurs abdominales et vomissements chez un malade sous cellcept.*

- *Complications infectieuses à type de : 9 Hypertrophie amygdalienne chez un malade. Une sérologie CMV, EPV et un examen ORL complet ont été demandés chez ce malade qui sont revenus négatifs.*
- *2 épisodes de sial-adénites traitées par amoxicilline-acide clavulanique.*
- *Infections cutanées à type de lésions verruqueuses au niveau des mains au cours du traitement par endoxan.*

CHAPITRE 11 : PRONOSTIC

Chapitre 11 : Pronostic

- *Le pronostic global dépend de la morbidité générale du patient et de la maladie sous-jacente.*
- *La présence des complications citées et leur traitement influencent également le pronostic.*
- *Le pronostic rénal est conditionné par des facteurs non modifiables comme la maladie rénale causale, une insuffisance rénale préexistante, l'âge et l'ampleur des lésions interstitielles ou de la fibrose à la biopsie rénale.*
- *Le contrôle de l'hypertension artérielle et de la protéinurie est déterminant pour le pronostic*

CHAPITRE 12 : Conclusion

Chapitre 12 : Conclusion

Le syndrome néphrotique est le syndrome glomérulaire le plus fréquent; c'est une entité clinicobiologique caractérisé par une protéinurie >3–3,5 g/j, une hypoprotidémie, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hyperlipidémie. Sur le plan étiologique, l'origine primitive du syndrome néphrotique est la plus fréquente dominée par la glomérulonéphrite membraneuse, la glomérulosclérose segmentaire et focale et la glomérulopathie à lésions glomérulaires minimes. Les principaux déclencheurs d'un syndrome néphrotique secondaire incluent, le lupus érythémateux systémique, l'amylose et le diabète sucré. Malgré les diverses causes du syndrome néphrotique, le dénominateur commun est la perte urinaire massive de protéines entraînant un risque accru de maladie cardiovasculaire, de thrombose vasculaire, d'anasarque, d'infection, de déplétion nutritionnelle et de lésions rénales progressives. Le traitement vise à réduire la protéinurie afin de prévenir les lésions rénales progressives et de réduire les complications associées.

La prise en charge pharmacologique et diététique du syndrome néphrotique est complémentaire, l'IEC ou un ARA étant utilisés seuls ou en association avec la spironolactone, la statine et une restriction protéique modérée (de préférence avec des protéines végétales ou de soya) pour réduire la protéinurie et hyperlipidémie, en attendant l'immunosuppression pour contrôler la cause sous-jacente. Le pronostic global du syndrome néphrotique dépend de la morbidité générale du patient et de la maladie sous-jacente. La présence des complications citées et leur traitement influencent également le pronostic.

Le pronostic rénal est conditionné par des facteurs non modifiables comme la maladie rénale causale, une insuffisance rénale préexistante, l'âge et l'ampleur des lésions interstitielles ou de la fibrose à la biopsie rénale. Le contrôle de l'hypertension artérielle et de la protéinurie est déterminant pour le pronostic.

Partie

Pratique

Partie Pratique

I. Type d'étude :

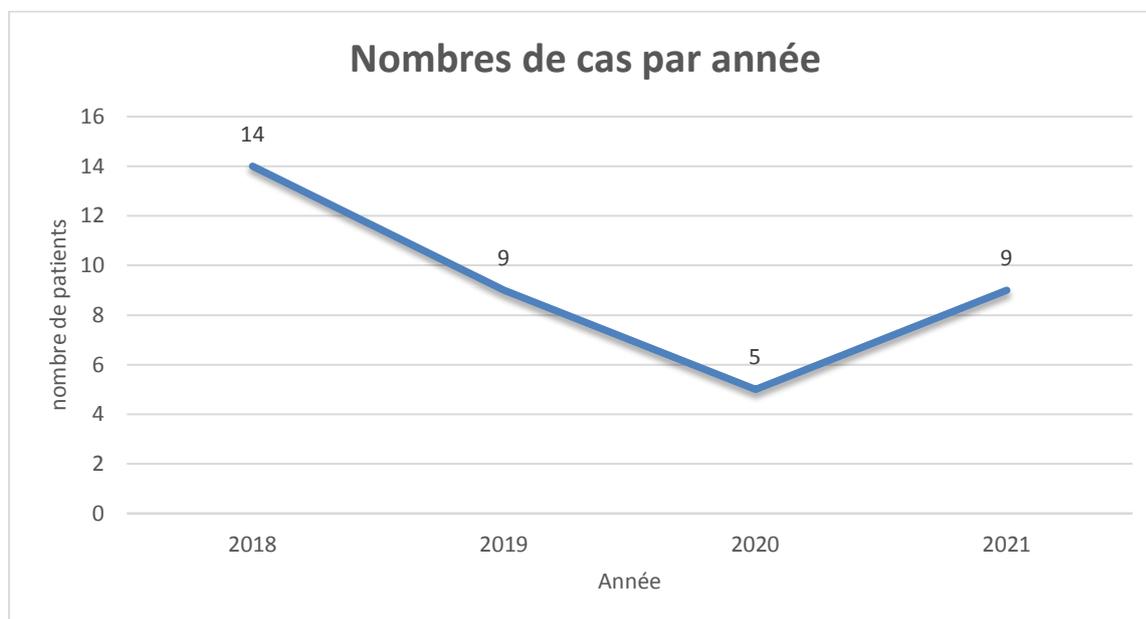
Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, colligée au service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen Tidjani Damerdji portant sur une période de 4 ans, allant de 2018 au 2021.

Nous avons relevé les données démographiques (âge et sexe) et les données cliniques à partir des dossiers médicaux. Les données biologiques étudiées étaient la protéinurie de 24h, le protidogramme, l'hématurie et le bilan lipidique (Cholestérol total, TG)

Nous avons analysé les différentes modalités thérapeutiques: le traitement symptomatique, la corticothérapie et les immunosuppresseurs. Nous avons évalué l'évolution fonctionnelle rénale (rémission complète, partielle ou IRT)

II. Recrutement des malades selon les années :

<i>L'année</i>	<i>Nombre</i>
<i>2018</i>	<i>14</i>
<i>2019</i>	<i>9</i>
<i>2020</i>	<i>5</i>
<i>2021</i>	<i>9</i>
Total	37



III. Répartition selon sexe :

L'année	Le sexe	
	<i>Masculin</i>	<i>Féminin</i>
2018	6	8
2019	9	0
2020	4	1
2021	8	1
Total	27	10



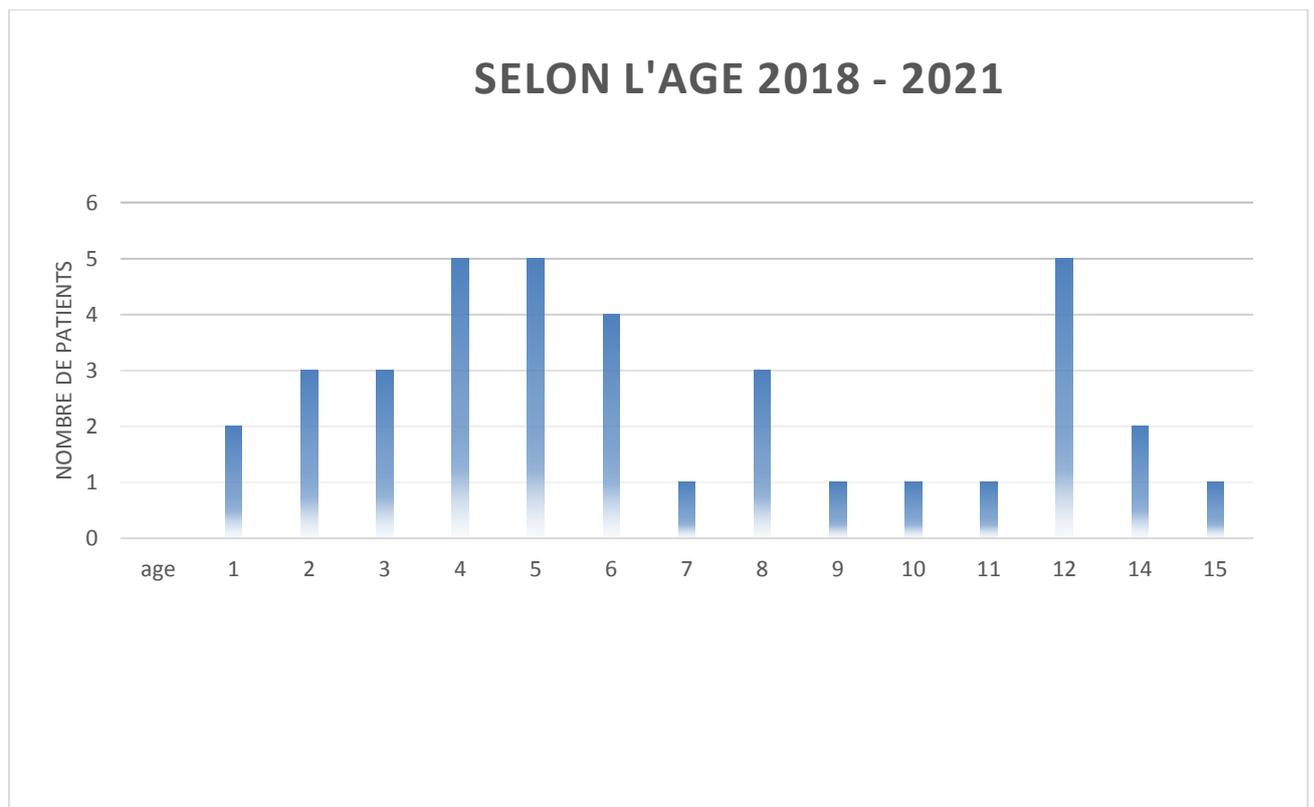
On note une prédominance masculine avec 73% parmi 37 malades par rapport à un pourcentage féminin de 27%

Sex ratio = 27/10 = 2.7

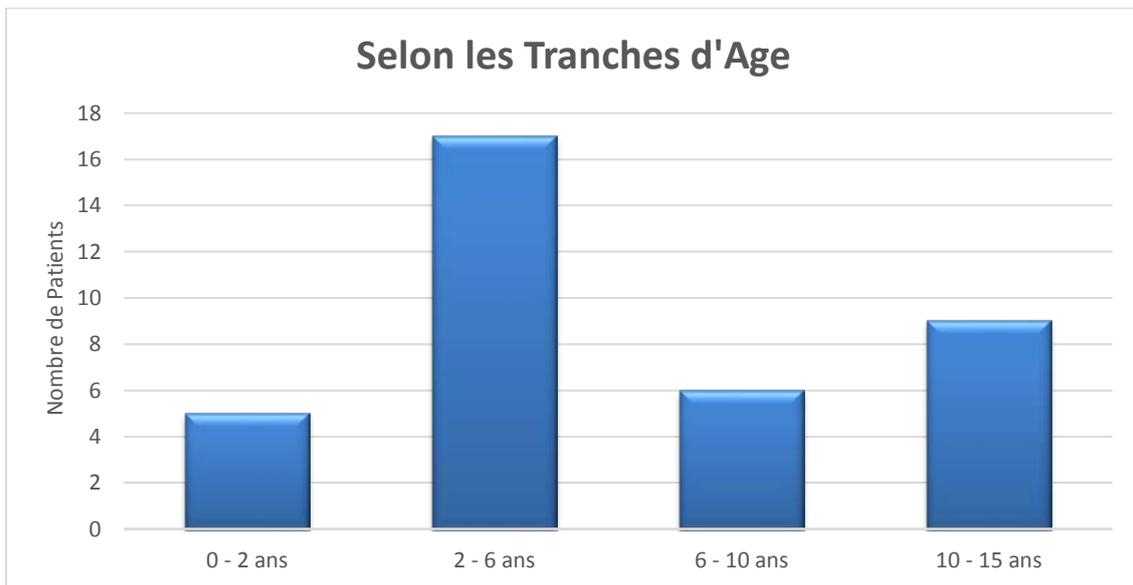
IV. Répartition selon l'Age :

Du 2018 jusqu'au 2021 :

L'Age	Nombre
<i>1 an</i>	2
<i>2 ans</i>	3
<i>3 ans</i>	3
<i>4 ans</i>	5
<i>5 ans</i>	5
<i>6 ans</i>	4
<i>7 ans</i>	1
<i>8 ans</i>	3
<i>9 ans</i>	1
<i>10 ans</i>	1
<i>11 ans</i>	1
<i>12 ans</i>	5
<i>14 ans</i>	2
<i>15 ans</i>	1
Total	37



L'age	Nombre
0 - 2 ans	5
2 - 6 ans	17
6 - 10 ans	6
10 - 15 ans	9
Total	37

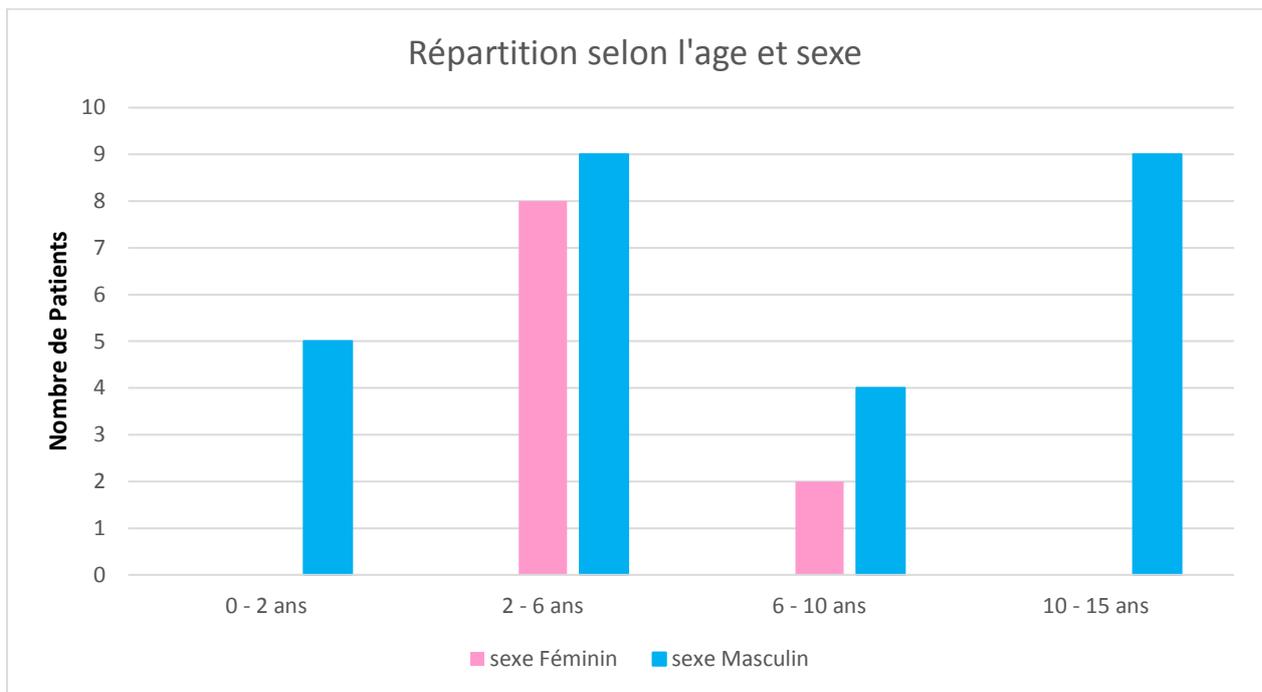


La moyenne d'atteinte selon l'age est de 6.3 dans notre échantillon de 37 malades au cours des années suivantes 2018 2019 2020 et 2021.

Le pic de fréquence dans 37 malades selon l'âge est entre 2 à 6 ans.

V. Répartition selon l'âge et sexe :

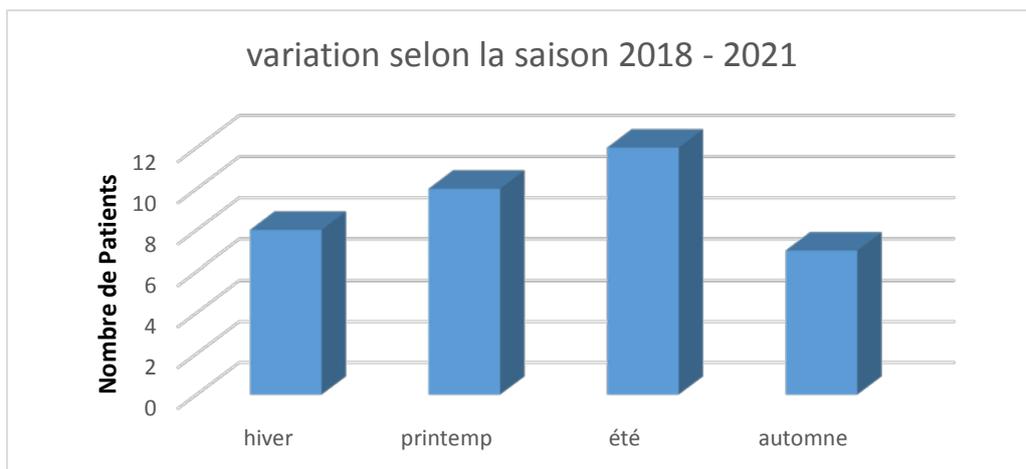
L'age	sexe		Total
	Féminin	Masculin	
0 - 2 ans	0	5	5
2 - 6 ans	8	9	17
6 - 10 ans	2	4	6
10 - 15 ans	0	9	9
Total	10	27	Total = 37



On note une atteinte masculine exclusive aux extrêmes âges pris ds notre étude avec prédominance de ce dernier et pic de fréquence entre 2et6 ans

VI. Répartition selon date d'admission par saison : Du 2018 jusqu'au 2021 :

Saison	Nombre
<i>Hiver</i>	8
<i>Printemps</i>	10
<i>ETE</i>	12
<i>Automne</i>	7
Total	37

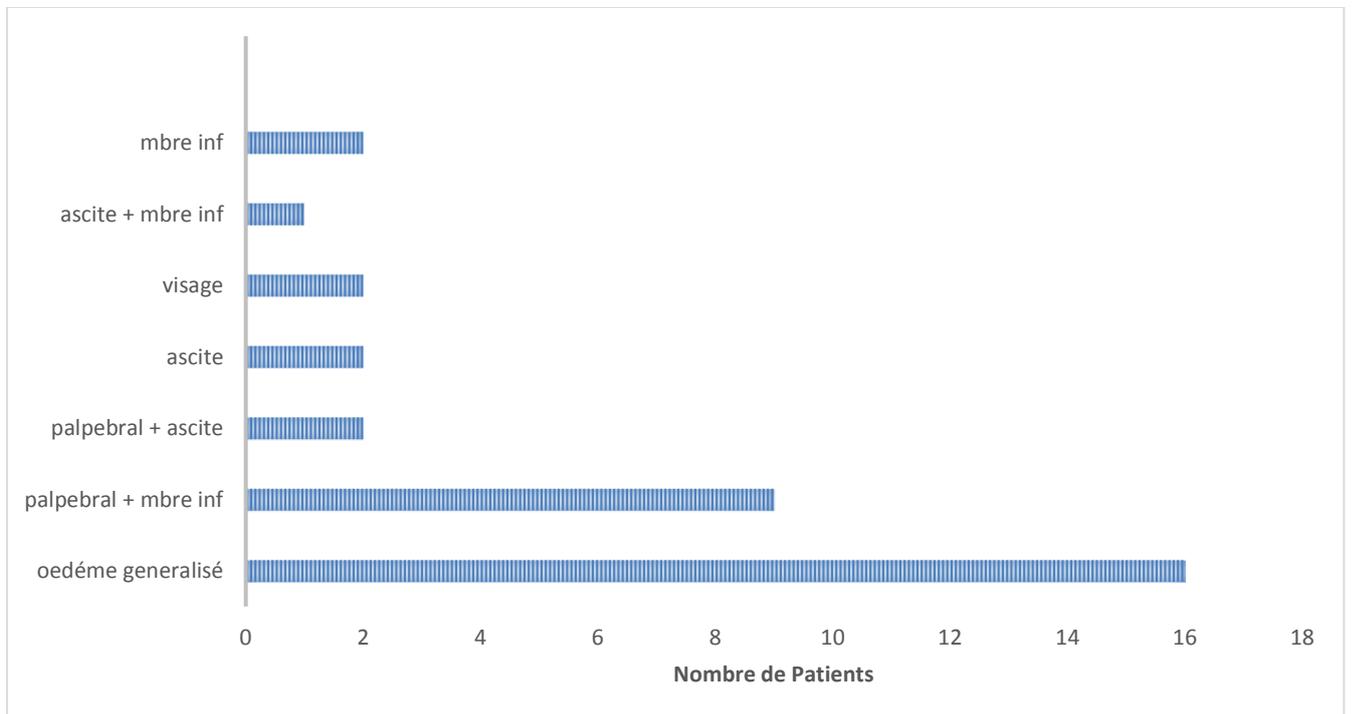


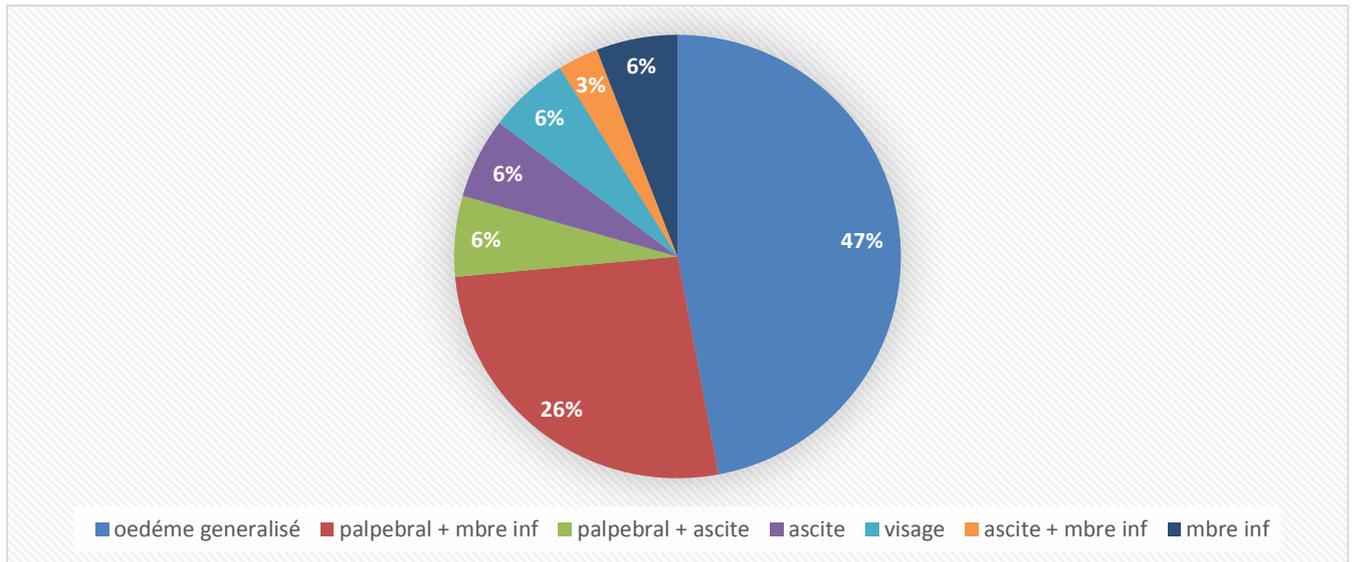
D'après l'histogramme on note une augmentation de la fréquence d'atteinte respectivement automne avec fréquence de 19% hiver avec fréquence de 21% printemps avec 28% et été avec 32%

VII. Répartition selon les signes cliniques : Du 2018 jusqu'au 2021 :

VII.1. Syndrome œdémateux :

Signe clinique	Nombre
<i>Œdème généralisé</i>	<i>16</i>
<i>Œdème palpébral + œdème membre inférieur</i>	<i>9</i>
<i>Oedème palpébral + ascite</i>	<i>2</i>
<i>Ascite</i>	<i>2</i>
<i>Oedème au visage</i>	<i>2</i>
<i>ascite + oedème membre inférieur</i>	<i>1</i>
<i>Oedème membre inférieur</i>	<i>2</i>

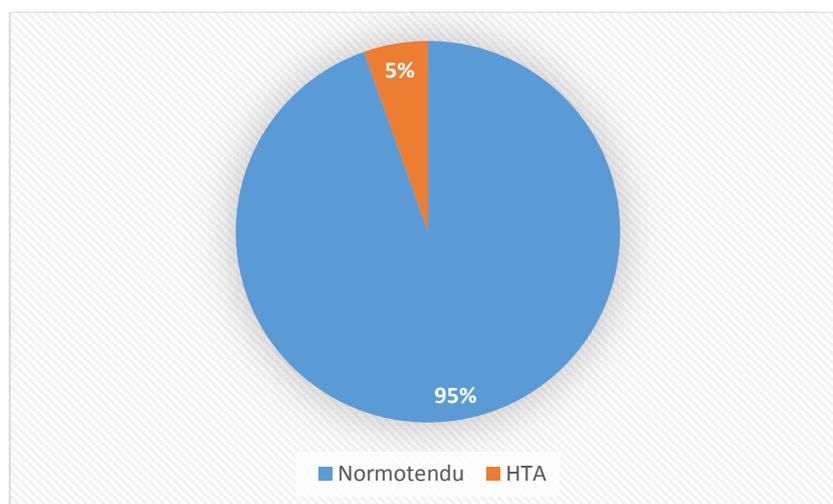




➤ Environ 47% des patients sont atteints avec œdème généralisé

A. Tension Artérielle :

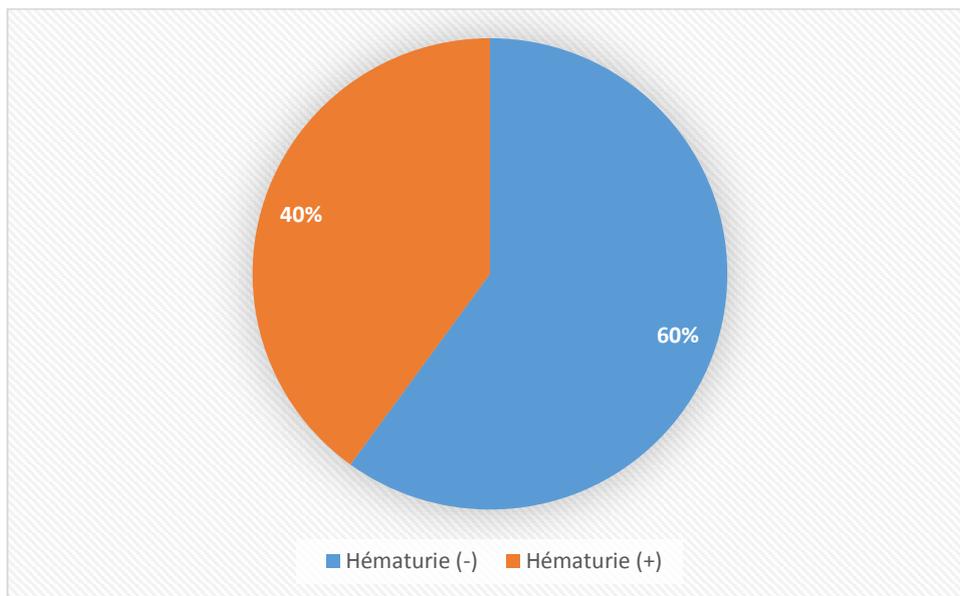
Normotendu		HTA
Année	Nombre	Nombre
2018	14 (ts les cas)	0
2019	9	1
2020	5 (ts les cas)	0
2021	9	1
Total	35	2



➤ Parmi 37 cas 95% sont normotendus

VII.2. Hématurie :

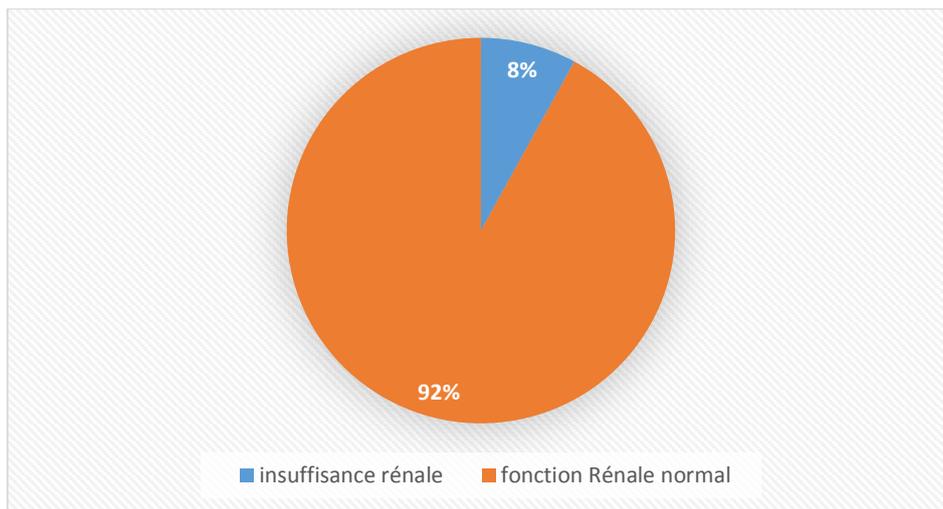
Hématurie (-)		Hématurie (+)
<i>Année</i>	<i>Nombre</i>	<i>Nombre</i>
2018	7	7
2019	7	2
2020	5 (ts les cas)	0
2021	3	6
Total	22	15



➤ Parmi 37 cas on note une hématurie positive avec fréquence de 40%

VII.3. Insuffisance Rénale

Année	Nombre
2018	0 cas
2019	2 cas
2020	1 cas
2021	0 cas
Total	3

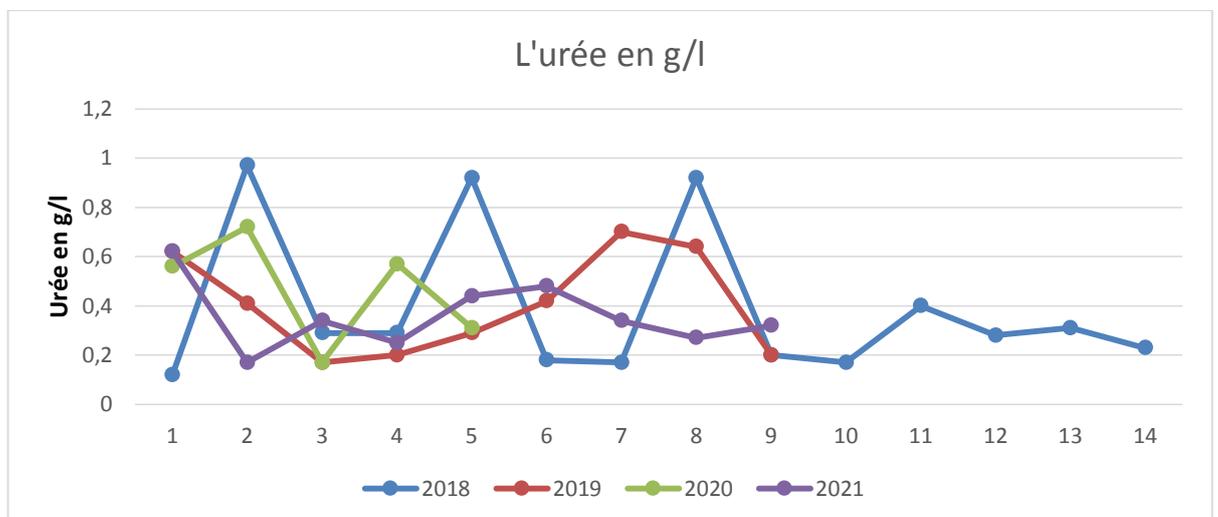


- 8% des cas sont atteints d'une insuffisance rénale dans notre étude

VIII. Répartition selon signe biologique :

VIII.1. L'urée :

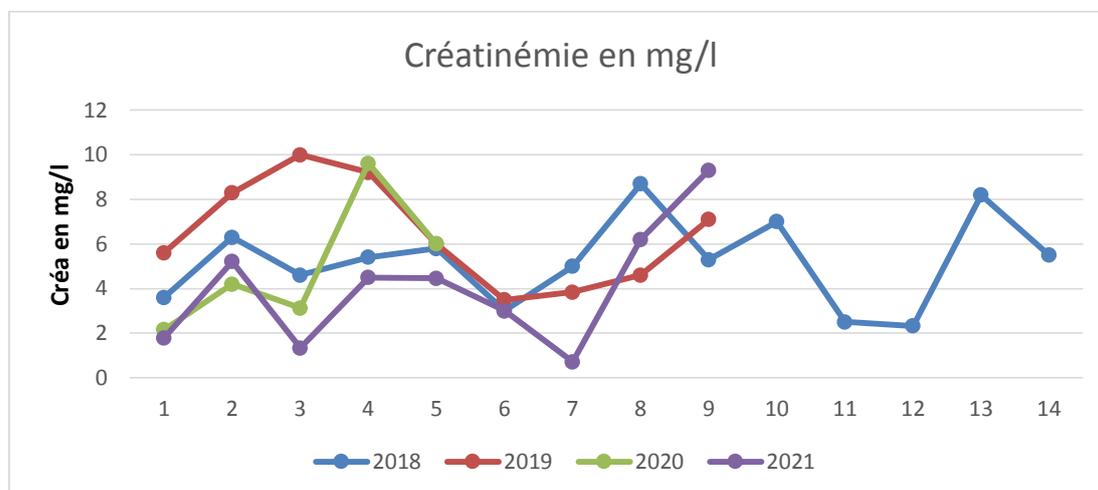
2018	2019	2020	2021
0.12	0.62	0.56	0.62
0.97	0.41	0.72	0.17
0.31	0.17	0.17	0.34
0.29	0.2	0.57	0.25
0.29	0.29	0.31	0.44
0.92	0.42		0.48
0.18	0.7		0.34
0.17	0.64		0.27
0.23	0.2		0.32
0.92			
0.2			
0.17			
0.4			
0.28			
Valeurs Normales	0.1 – 0.45 g/l		



En 2018 on note une hausse de l'urée avec fréquence de 21%, En 2019 une hausse avec fréquence de 33%, En 2020 on note une hausse de avec fréquence de 20%, En 2021 on note une hausse avec fréquence de 11%

VIII.2. Créatinémie :

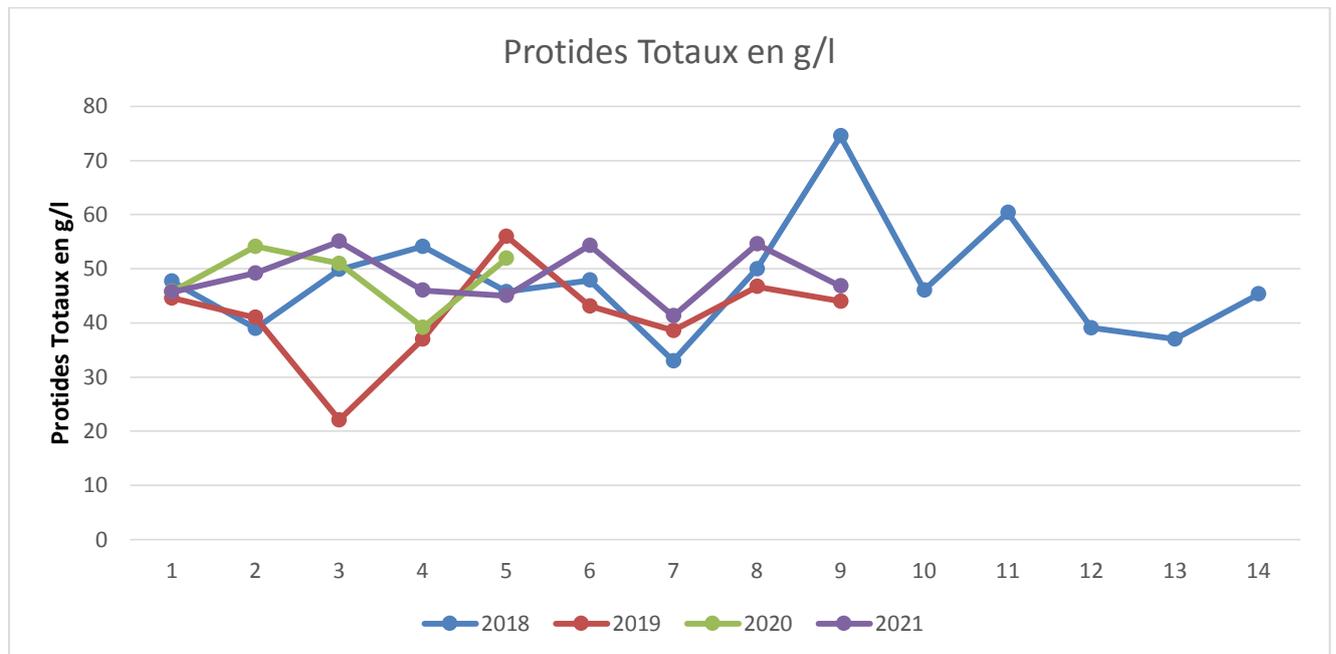
2018	2019	2020	2021
3.6	5.6	2.16	1.79
6.3	8.29	4.2	5.21
5.5	10	3.12	1.34
4.6	9.21	9.61	4.5
5.4	6	6	4.46
5.8	3.5		3
3	3.84		0.71
5	4.6		6.2
8.2	7.1		9.3
8.7			
5.3			
7			
2.5			
2.33			
Valeurs Normales	5 – 13 mg/l		



➤ *Le taux de creatinémie est normal au cours des quatre années pour tous les patients*

VIII.3. Protides totaux :

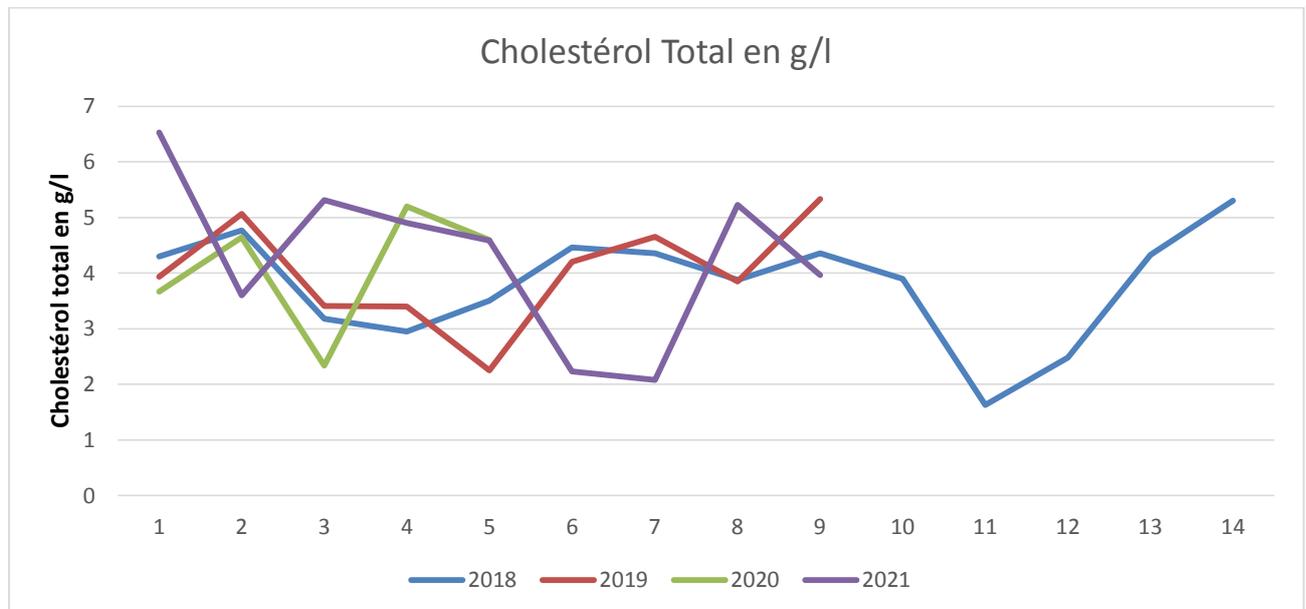
2018	2019	2020	2021
47.7	44.58	45.8	45.7
39	41	54.11	49.21
49.86	21.1	50.97	55.06
54.1	37	39.2	46
45.75	56	51.9	45
47.86	43.1		54.32
33	38.6		41.3
49.99	46.7		54.54
37	44		46.8
74.5			
46.04			
60.35			
45.3			
39.1			
Valeurs Normales	60 - 90 g/l		



➤ *Au cours de notre étude on a détecté une hypoprotidémie chez la majorité de nos patients*

VIII.4. Cholesterol total :

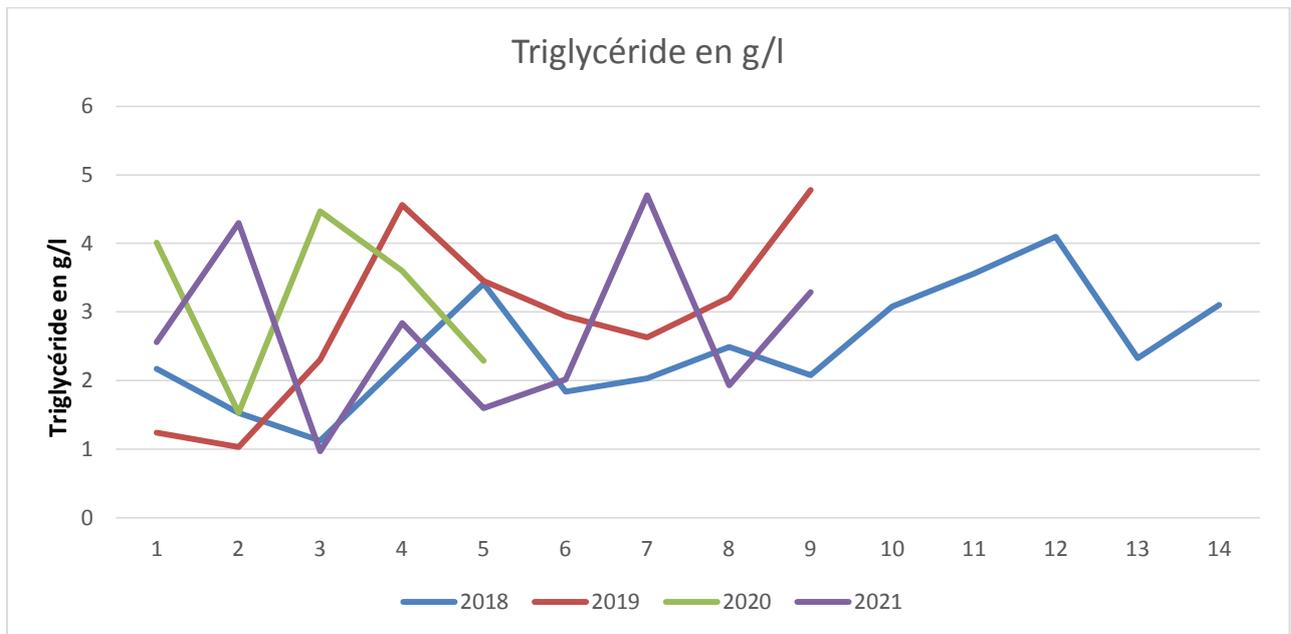
2018	2019	2020	2021
4.3	3.94	3.67	6.53
4.77	5.07	4.64	3.6
3.18	3.41	2.34	5.31
2.95	3.4	5.2	4.9
3.51	2.25	4.6	4.59
4.46	4.2		2.23
4.36	4.65		2.08
3.88	3.85		5.23
5.3	5.33		3.97
4.36			
3.9			
1.63			
2.48			
4.33			
Valeurs Normales	1.4 – 2.39 g/l		



➤ Au cours des 4 années on note une élévation du cholestérol total avec un taux de 91%

VIII.5. Triglycérade :

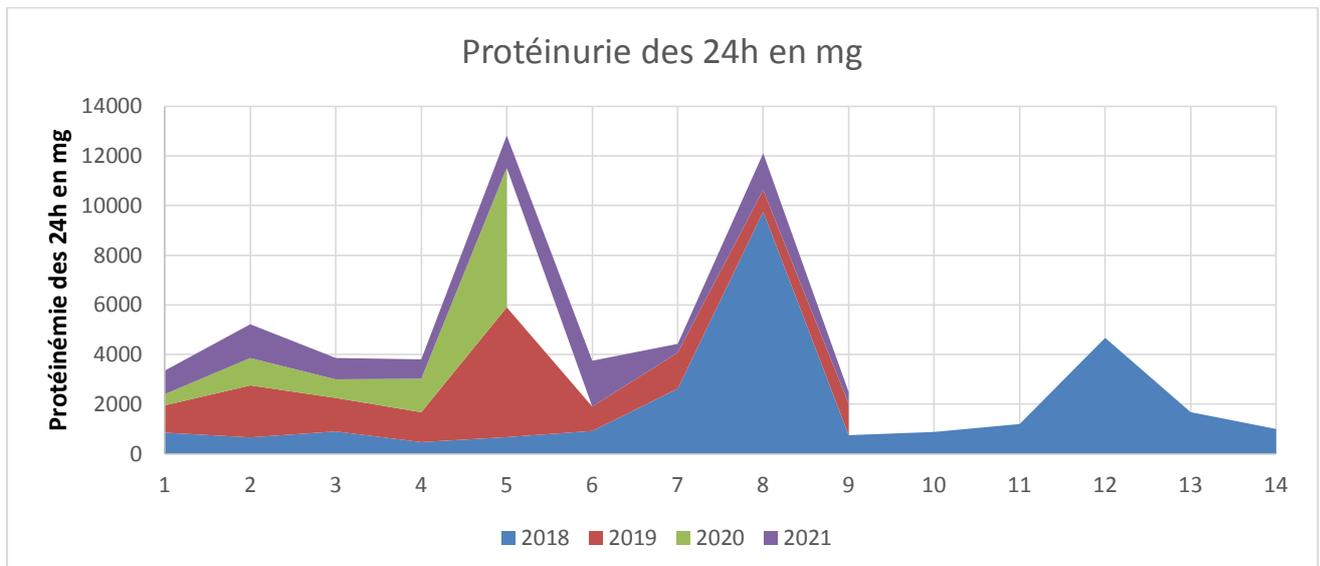
2018	2019	2020	2021
2.17	1.24	4.01	2.56
1.53	1.03	1.54	4.3
1.12	2.3	4.47	0.97
2.28	4.56	3.6	2.84
3.41	3.45	2.29	1.6
3.1	2.94		2.02
1.84	2.63		4.7
2.03	3.21		1.93
2.55	4.78		3.29
2.49			
3.08			
3.56			
4.1			
2.33			
Valeurs Normales	0.5 – 1.5 g/l		



➤ *Au cours de notre étude on note une élévation des triglycérides avec une fréquence de 83%*

VIII.6. Protéinurie des 24H :

2018	2019	2020	2021
850	1100	453	950
660	2096	1103	1360
900	1350	750	860
470	1205	1350	780
670	5230	5620	1300
920	980		1850
2623	1456		350
9753.8	875		1478
750	1257		480
880			
1200			
4670			
1678			
1000			
Valeurs Normales	<i>Inférieur à 200 mg/24h</i>		



- *Au cours des quatre années on observe une protéinurie des 24h positive chez tous les malades*

IX. Répartition selon sd Néphrotique Pur et Impur :

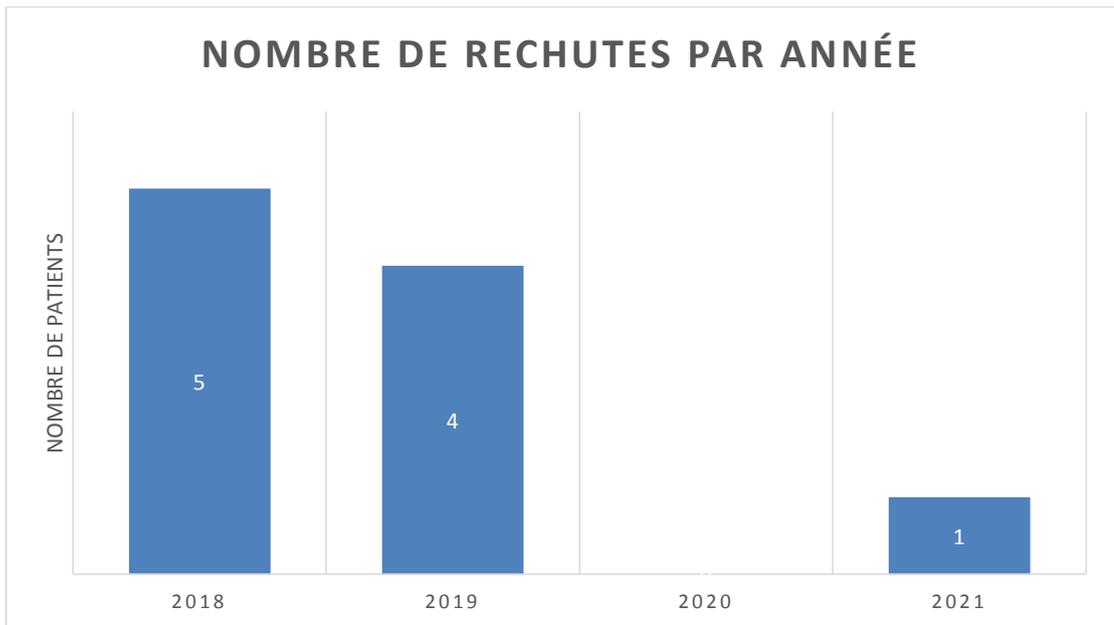
Pur			Impur	
Année	Nombre		Année	Nombre
2018	7		2018	7
2019	4		2019	5
2020	4		2020	1
2021	3		2021	6



On a noté une équitabilité des cas purs et impurs en 2018 et 2019 contrairement aux deux années suivantes où le pur a predominé en 2020 et l'impur en 2021

X. Répartition selon nombre de cas qui ont fait des rechutes par année :

Année	Nombres
2018	5
2019	4
2020	0
2021	1
Total	10



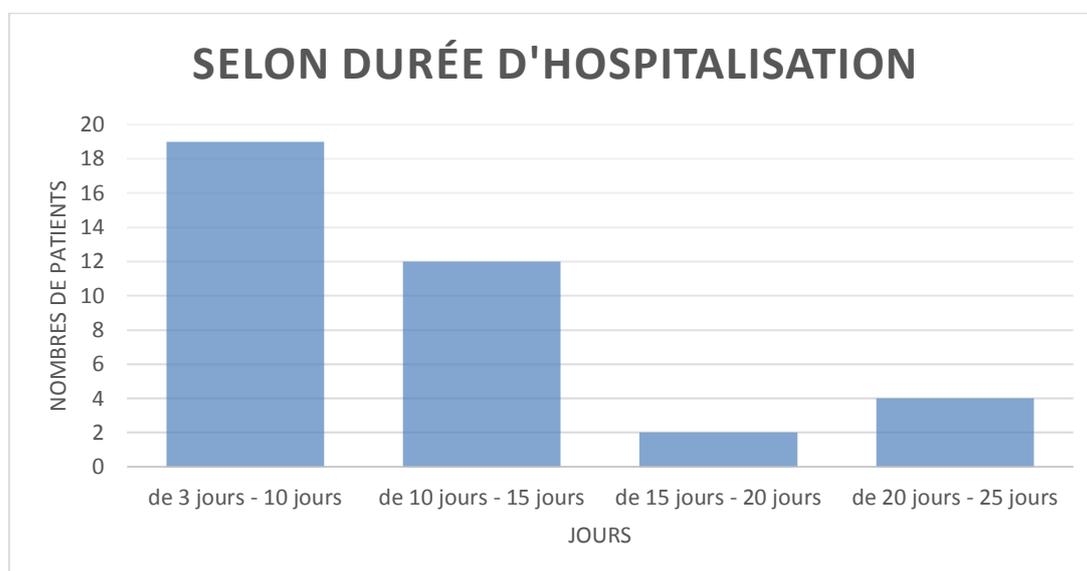
En 2018 on note une fréquence de rechutes 5/37 , en 2019 avec fréquence de 4/37 et on a noté pas de rechutes en 2020 puis une seul rechute en 2021

XI. Répartition selon les jours d'hospitalisation :

2018	2019	2020	2021
19 j	5 j	23 j	8 j
15 j	8 j	10 j	4 j
14 j	9 j	11 j	7 j
7 j	3 j	4 j	3 j
14 j	5 j	10 j	10 j
15 j	5 j		24 j
15 j	9 j		7 j
16 j	3 j		6 j
10 j	8 j		15 j
11 j			
8 j			
9 j			
23 j			
23 j			

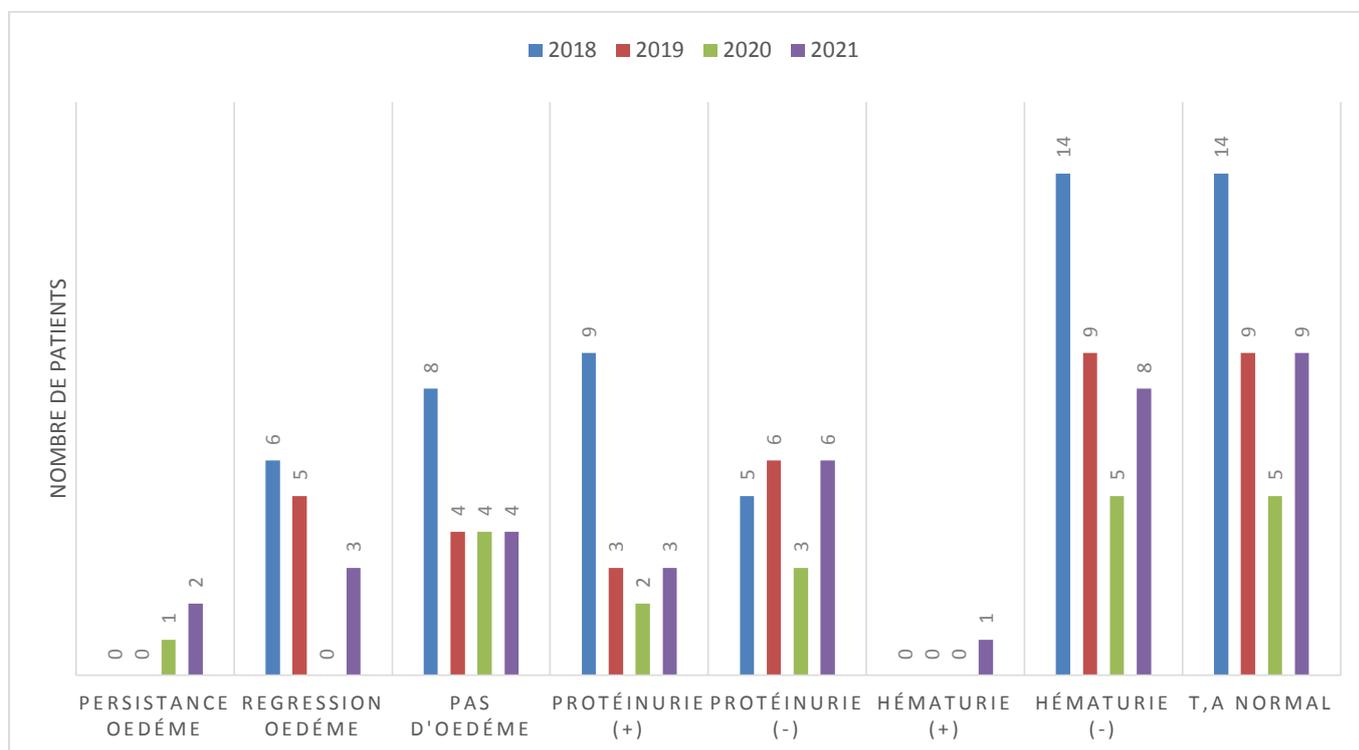
durée d'hospitalisation	Nombre
de 3 jours - 10 jours	19
de 10 jours - 15 jours	12
de 15 jours - 20 jours	2
de 20 jours - 25 jours	4
Total	37

Selon l'hospitalisation on note une augmentation respectivement de 15 à 20 jours avec fréquence de 2/37, de 20 à 25 jours avec fréquence de 4/37, de 10 à 15 jours avec fréquence de 12/37 et de 3 à 10 jours avec fréquence de 19/37



XII. Répartition selon le dernier jour d'évolution sous traitement :

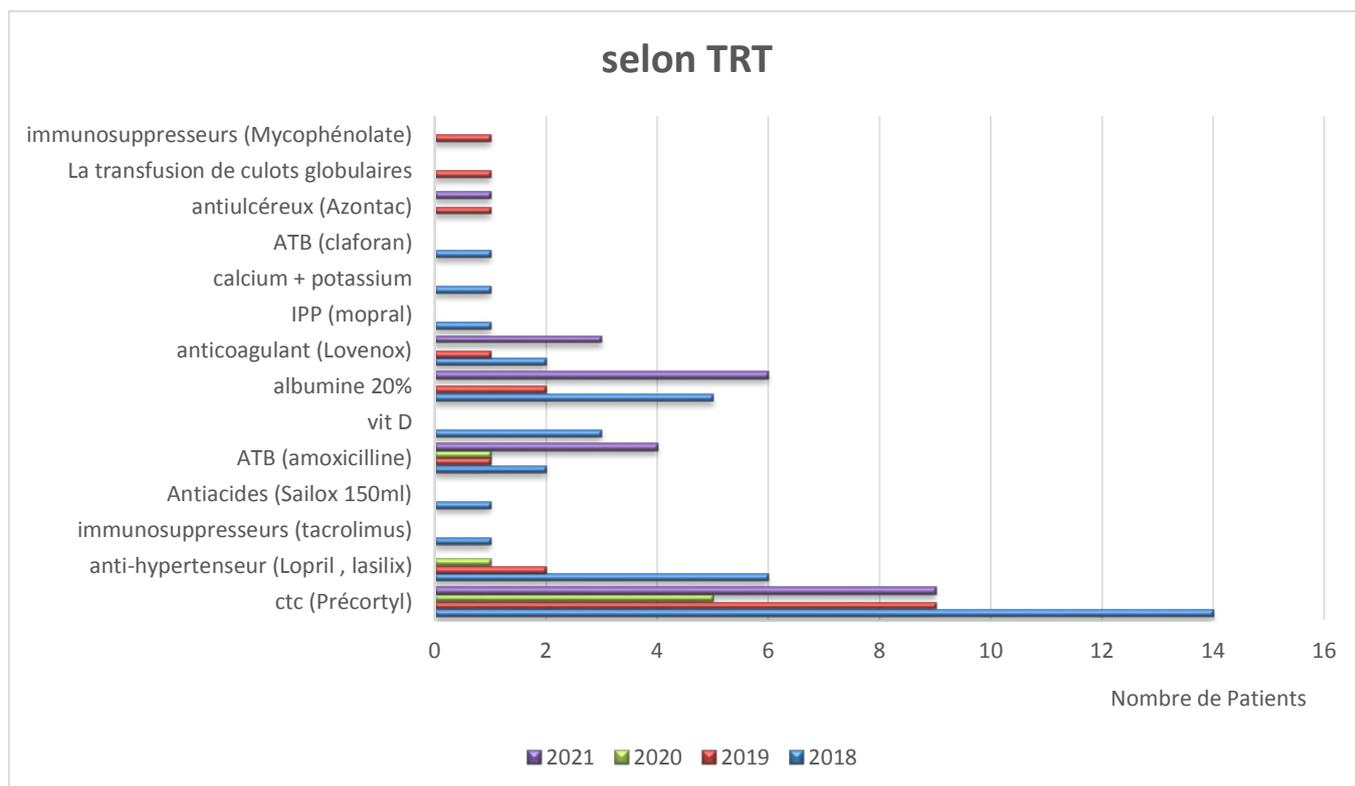
	2018	2019	2020	2021	Total
<i>persistance oedème</i>	0	0	1	2	3
<i>regression oedème</i>	6	5	0	3	14
<i>pas d'oedème</i>	8	4	4	4	20
<i>protéinurie (+)</i>	9	3	2	3	17
<i>protéinurie (-)</i>	5	6	3	6	20
<i>hématurie (+)</i>	0	0	0	1	1
<i>hématurie (-)</i>	14	9	5	8	36
<i>T,A normal</i>	14	9	5	9	37



XIII. Répartition selon Traitement :

	2018	2019	2020	2021	Total
<i>ctc (Précortyl)</i>	14	9	5	9	37
<i>anti-hypertenseur (Lopril , lasilix)</i>	6	2	1	0	9
<i>immunosuppresseurs (tacrolimus)</i>	1	0	0	0	1
<i>Antiacides (Sailox 150ml)</i>	1	0	0	0	1
<i>ATB (amoxicilline)</i>	2	1	1	4	8
<i>vit D</i>	3	0	0	0	3
<i>albumine 20%</i>	5	2	0	6	13
<i>anticoagulant (Lovenox)</i>	2	1	0	3	6
<i>IPP (mopral)</i>	1	0	0	0	1
<i>calcium + potassium</i>	1	0	0	0	1
<i>ATB (claforan)</i>	1	0	0	0	1
<i>antiulcéreux (Azontac)</i>	0	1	0	1	2
<i>La transfusion de culots globulaires</i>	0	1	0	0	1
<i>immunosuppresseurs (Mycophénolate)</i>	0	1	0	0	1

Sur 37 patients deux ont reçu un traitement par immunosuppresseurs du faites de leur corticoresistance



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*
4. V.Audard, V.Orly *Données récentes sur la physiopathologie du syndrome néphrotique idiopathique. Arch pédiatr : 793-795.*
5. D.Sahali, P. Grimbert *Mécanismes moléculaires impliqués dans l'activation lymphocytaire T au cours du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. Flammarion médecine-sciences-actualités néphrologiques*
6. Vincent Audard, Philippe Lang *Pathogénie du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. Médecine-science 24 :853-8.*
7. G.Deschenes , L.Martinat *Mécanismes moléculaires du syndrome néphrotique idiopathique. Arch pédiatr 2000,7 :1318-29.*
8. Tim Ulinski *High serological response to pneumococcal vaccine in nephritic children at disease onset on high-dose prednisone Pediatr nephrol 2008;23:1107- 1113.*
9. GUVEN AG, AKMAN S *Rapid decline of anti-pneumococcal antibody levels in nephrotic syndrome. Pediatr nephrol 2004 JAN ,19(1):61-5.*
10. WILKES JC, NELSON JD *Response to pneumococcal vaccination in children with nephrotic syndrAm J kidney dis 1982 JUL,2(1):43-6.*
11. BAHAT E, AKKAYA BK *Comparison of pulse and oral steroid in childhood membranoproliferative glomerulonephritis. J nephrol 2007 Mar 20(2): 234-45.. QUAGLIA M, STRATTA P Idiopathic membranous nephropathy : management strategies. Drugs 2009,69 (10) : 1303 -17.*
13. 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.*
14. Jellouli M, Fitouhi S, Abidi K, Hammi Y, Naija O, Zarrouk C et al. *Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. Tun Med 2016; 94: 221-225.*
16. Eddy AA, Symons JM. *Nephrotic syndrome in childhood.Lancet 2003; 362:629 639.*

17. Dehoux L, Hogan J, Dossier C, Fila M, Niel O, Maisin A et al. Mycophenolate mofetil in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 2095-2101.
18. Baudouin V, Alberti C, Lapeyraque AL, Bensman A, André JL, Broux F et al. Mycophenolate mofetil for steroiddependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:389-396.
19. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:71- 76.
20. Banerjee S, Pahari A, Sengupta J, Patnaik SK. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:93-97
21. Pr AUDARD Vincent, Néphrologue, Créteil Coordonnateur du PNDS
22. Dr BOYER Olivia, Néphrologue pédiatre, Paris
23. Dr BAUDOIN Véronique, Néphrologue pédiatre, Paris
24. Dr DOSSIER Claire Néphrologue pédiatre, Paris
25. Cavagnaro F, Lagomarsino E. Peritonitis as a risk factor of acute renal failure in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000;**15**:248-51
26. Vande Walle J, Mauel R, Raes A, Vandekerckhove K, Donckerwolcke R. ARF in children with minimal change nephrotic syndrome may be related to functional changes of the glomerular basal membrane. *Am J Kidney Dis* 2004;**43**:399-404.
27. Feinstein EI, Kaptein EM, Nicoloff JT, Massry SG. Thyroid function in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *Am J Nephrol* 1982;**2**:70-6.
28. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatr Nephrol* 2000;**15**:74-8.
29. Andrew M, Brooker LA. Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatr Nephrol* 1996;**10**:88-99.
30. Gangakhedkar A, Wong W, Pitcher LA. Cerebral thrombosis in childhood nephrosis. *J Paediatr Child Health* 2005;**41**:221-4.