

Remercîment

Avant de faire de quelconque développements au sujet de cette expérience professionnelle, il apparaît opportun de débiter ce modeste travail par des remerciements :

A DIEU, le SEIGNEUR des mondes pour la force qu'il nous donne, et qu'il donne aux personnes qui nous ont aidé et soutenu, Pour nous avoir permis d'être ce que nous sommes devenu aujourd'hui.

A Monsieur «Dr KADOUR» directeur de recherche de ce mémoire
Nous tenons à vous remercier de l'accueil que vous nous avez réservé et du temps que vous avez consacré pour nous lors de notre stage au sein du service de la pédiatrie A .

Nous adressons nos sincères remerciements à l'ensemble du personnel de ces services(les assistantes, les résidents et les infirmières) avec qui on a passé de bons moments lors de nos stages; Merci pour tout.

A nos PARENTS :

Rien au monde ne pourrait compenser les efforts et les sacrifices que vous avez consentis pour notre bien-être, et la poursuite de nos études dans de bonnes conditions. Aucune dédicace, ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond amour que nous vous porte.

Puisse Dieu, vous procure santé, bonheur et longue vie.

A tous nos camarades et nos collègues.

A nos amis, pour leurs soutiens et leurs bénédictions

A tous ceux qui nous sont chères.

Nous dédions ce travail.

PLAN

Sommaire :

Sommaire :

INTRODUCTION :	9
CHAPITRE I : RAPPEL EMBRYONNAIRE ET ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE...	11
I. Embryologie du rein :	12
II. Anatomie et histologie du rein :	14
A. Anatomie externe :	14
B. Anatomie interne :	14
C. Vascularisation et innervation des reins :	16
III. Histologie rénale :	17
A. Le néphron :	17
1. Le corpuscule rénal de Malpighi:	17
2. LES SYSTÈMES TUBULAIRES DU NEPHRON :	23
3. L'INTERSTITIUM RÉNAL :	29
IV. Physiologie du rein :	31
A. Régulation et métabolisme rénale :	31
B. Exploration des fonctions rénales :	36
1. Clairance et créatinine :	36
2. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) :	37
3. Marqueurs biologiques :	37
CHAPITRE II : LE SYNDROME NEPHROTIQUE CHEZ LE NOURISSON :	38
V. Historique :	39
VI. LA PHYSIOPATHOLOGIE :	40
VII. Etiopathogénie :	44
1. Classification des syndromes congénitaux et infantiles :	44
a) SYNDROME NÉPHROTIQUE CONGÉNITAL DE TYPE FINLANDAIS :	44
b) SCLÉROSE MÉSANGIALE DIFFUSE :	46
c) SYNDROME DE DENYS-DRASH :	47
d) SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE :	47
e) AUTRES CAUSES :	48
VIII. Le diagnostic clinique du SN chez le nourrisson	49
A. Les signes cliniques du syndrome néphrotique chez le nourrisson :	49
B. Le diagnostic proprement dit du SN chez le nourrisson : Protéïnurie et hypoalbuminémie.....	51

Sommaire :

C. Diagnostic différentiel du SN chez le nourrisson :	53
D. Les Indications pour une biopsie rénale précoce dans le syndrome néphrotique chez le nourrisson :	53
E. Particularités cliniques du syndrome néphrotique chez le nourrisson:	54
CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DE SYNDROME NEPHROTIQUE CHEZ LES NOURISSON	56
IX. PRISE EN CHARGE DU SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE :	57
A. Principes généraux :	57
B. Moyens Thérapeutiques :	58
C. Traitement symptomatique	61
D. La Prise En Charge Proprement Dite Du SNI:	64
E. particularités du traitement du syndrome néphrotique chez le nourrisson :	68
F. LE SUIVI :	70
X. PARTIE PRATIQUE	71
A. Matériels et méthodes :	72
B. Objectifs :	72
C. Résultats :	72
D. Discussions :	83
CONCLUSION :	87

Sommaire :

Liste des figures :

Figure 01 :évolution du cordon néphrogène

Figure02 :Développement du pronéphros et du mésonéphrose

Figure03:anatomie de l'appareil urinaire.

Figure 05 : Vascularisation des reins

Figure 06 : Structure du néphron.

Figure 07 : la structure du corpuscule de Malpighi.

Figure 08 : la jonction hemato urinaire du corpuscule de Malpighi.

Figure 09 : la barrière hemato-urinaire.

Figure10 : les systemes tubulaire du néphron.

Figure 11 : nephrocyte du tubule proximal sous microscopie électronique.

Figure 12 : schéma histologique des voies urinaires.

Figure13 : Processus de réabsorption au niveau du tubule rénal

Figure14 :les principaux mécanisme de régulation impliqué dans la filtration glomérulaire .

Figure 15:Barrière de filtration glomérulaire

Figure 16:Présentation physiopathologique du SN chez le nourrisson

Figure 17: L'œdème dans le SD chez le nourrisson

Figure 18: Mécanismes de l'hypercoagulabilité dans le SN chez le nourrisson

Figure 19: Les mécanismes physiopathologiques dans le SN chez le nourrisson

Figure 20: Métabolisme des lipoprotéines

Liste des Tableaux :

Tableau 1 : Substances réabsorbées, taux et mécanismes au niveau des tubules

Tableau 2 : Taux normaux de créatinine sanguin en fonction de l'âge

Sommaire :

Liste des abréviations :

- GDNF : facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales
- Grf alpha 1 : le récepteur alpha 1 de la famille GDNF
- VEGF 2 : le facteur de croissance endothéliales vasculaire 2
- CCC : canal collecteur cortical
- CCME : canal collecteur médullaire externe
- CCMI : canal collecteur médullaire interne
- GBM : la membrane basale glomérulaire
- GaG : glucosaminoglycanes
- P1 : processus majeurs ou pieds principaux
- P2 : processus mineurs ou pieds secondaires
- MBO : lame basale
- MFF : membrane de filtration
- PGE2 : prostaglandines E2
- NO : oxyde nitrique
- PDGF : facteur de croissance dérivé des plaquettes
- TGF : facteur de croissance transformant
- Ils : interleukines
- CXCLs : chimiokine [motifC-X-C] ligand 1
- CCLs : chimiokine [motif C-C] ligand
- MM : matrice mesangiale
- CM : cellule mesangiale
- Py : pinocytose
- Ly : lysosomes
- Go : appareil de Golgi
- LB : lame basale
- Cj : complexe de jonction
- P : tube proximal
- d : tube distale
- ADH : hormone antidiurétique
- PG : proto granules
- Na : sodium
- K : potassium
- Cl : chlore
- Hco3 : bicarbonate
- TCP : tube contourné proximal
- TCD : tube contourné distale
- VEC : volume extra cellulaire
- SRAA : système rénine angiotensine aldostérone
- ANP : peptide natriurétique auriculaire (atrial natriurétique peptide)
- CO2 : dioxyde de carbone
- NH4 : ammonium
- NH3 : ammoniac

Sommaire :

- PTH : parathormone
- FGF -23 : facteur de croissance fibroblastique 23
- CASR : récepteur sensible au calcium
- AQP : aquaporines
- DFG : débit de filtration glomérulaire
- DPR : débit plasmatique rénal
- NO : monoxyde d azote
- AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
- ANG II : angiotensine 2
- ARA II : récepteur de l'angiotensine 2
- FTG : feedback tubulo glomérulaire
- IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
- QC : débit cardiaque
- SNS : système nerveux sympathique
- BAL : branche ascendante large
- EPO : érythropoïétine
- HIFI 1 : le facteur inductible par l'hypoxie -1
- PM : poids moléculaire
- KD : kilodalton
- IGF1 : insuline-like Growth Factor 1
- EFG : epidermal Growth Factor
- MRC : maladie rénale chronique
- HDL : lipoprotéines de haute densité
- LDL : lipoprotéines de faible densité
- VLDL : lipoprotéines de très basse densité
- IDL : lipoprotéines de densité intermédiaire
- LCAT : lécithine cholestérol acyl transferase
- HMG CoA : reductase 3- hydroxy -3 -méthylglutaryl coenzyme A
- NFS : numération formule sanguine
- CRP : protéine C réactive
- CU : chimie des urines
- IgG : immunoglobulines G
- VIH : virus de l'immunodéficience humaine
- TPV : Thrombose veineuse profonde
- IRA : Insuffisance rénale aiguë.
- IRC : Insuffisance rénale chronique
- SN : syndrome néphrotique
- SNN : syndrome néphrotique chez le nourrisson
- LAMB2 : laminin B2
- WT1 : Le gène Wilms' Tumor 1

INTRODUCTION :

Le syndrome néphrotique est une maladie rénale caractérisée par une augmentation de la perméabilité des glomérules rénaux, entraînant une perte excessive de protéines dans l'urine. Bien que cette condition puisse affecter des individus de tous les âges, et donc l'étude de cette pathologie est vaste par rapport à la population générale et parmi les tranches d'âge touchées y compris les nourrissons qui présentent souvent des particularités thérapeutiques distinctes par rapport aux enfants plus âgés. Comprendre ces particularités thérapeutiques et clinique est cruciale pour

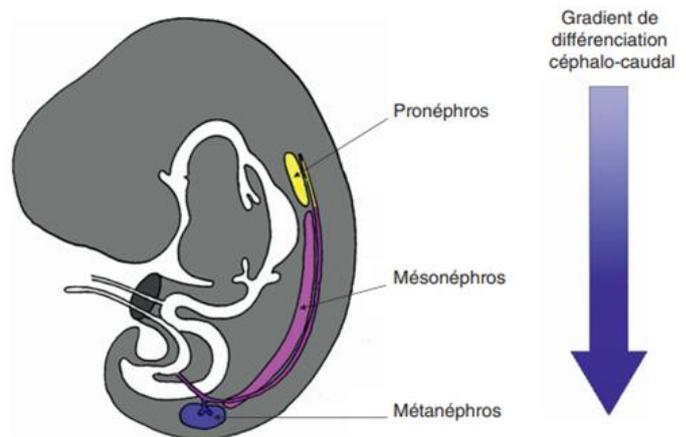
Déterminer la spécificité du traitement du syndrome néphrotique du nourrisson par rapport aux enfants, et ouvrant la voie à une prise en charge plus adaptée et individualisée du syndrome néphrotique du nourrisson qui contribuent à son développement.

PARTIE THEORIQUE

***CHAPITRE I : RAPPEL
EMBRYONNAIRE ET ANATOMIQUE ET
HISTOLOGIQUE***

I. Embryologie du rein : (1,2,3,4)

Le pli embryonnaire au cours de la quatrième semaine de développement marque le début du tractus urinaire avec la formation d'une masse longitudinale appelée crête urogénitale. La crête peut se diviser en parties en fonction du système qu'elle forme ; le cordon néphrogénique formera le tractus urinaire tandis que la crête gonadique se développera en système reproducteur. Trois reins se formeront sur quelques semaines au sein du cordon néphrogénique, en commençant rostralement et en progressant caudalement : le pronephros, le mesonephros et le métanephros. Le développement du pronephros commence durant la quatrième semaine ; cependant, ils ne formeront pas de reins fonctionnels chez l'être humain. Les canaux pronephriques se développent dans la région cervicale du cordon néphrogénique avant de s'étendre et de fusionner avec la cloaque. Adjacente aux canaux pronephriques, la mésoderme intermédiaire se condensera pour former des unités de néphrons non fonctionnels, appelées pronephroi, qui régresseront le jour 25.



Évolution du cordon néphrogène selon un gradient de différenciation céphalo-caudal.
(Illustration par Damien Schoevaert.)

Figure 01 : évolution du cordon néphrogène

Le canal mésonephrique, également connu sous le nom de canal de Wolff, commence maintenant son développement dans la région caudale suivante du cordon néphrogénique. De même, le mésoderme intermédiaire adjacent se condense pour former les mésonéphros. Bien que près de 40 paires de mésonéphros se forment, seules celles situées entre L1 et L3 continuent à se différencier pour former des unités excrétoires fonctionnelles[7]. Ainsi, environ vingt néphrons se forment, capables d'excréter de petites quantités de fluide dans l'amnios entre la sixième et la dixième semaine de développement. Tout comme le canal pronephrique, le mésonéphros et le canal mésonephrique vont plus tard régresser chez les femelles ; cependant, chez les mâles, ces structures embryonnaires persistent et se développent en épидидyme, en canal déférent, en vésicules séminales et en canal éjaculateur.

Le troisième et dernier rein, le rein métanéphrique, commence à se former pendant la cinquième semaine et continuera à se différencier pour former les reins permanents. Le canal mésonephrique s'étend pour se fusionner avec la cloaque, induisant ainsi la formation d'un agrégat appelé blastème métanéphrique dans le mésoderme intermédiaire sacré. Au début de la cinquième semaine, le blastème métanéphrique sécrète une protéine appelée facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales (GDNF), induisant ainsi une croissance dans le canal mésonephrique connue sous le nom de bourgeon urétéral ; GDNF agit comme un ligand pour le récepteur de surface cellulaire RET et sur son co-récepteur, le récepteur alpha 1 de la famille GDNF (GFR-alpha1), tous deux fortement exprimés dans le canal mésonephrique.[8]

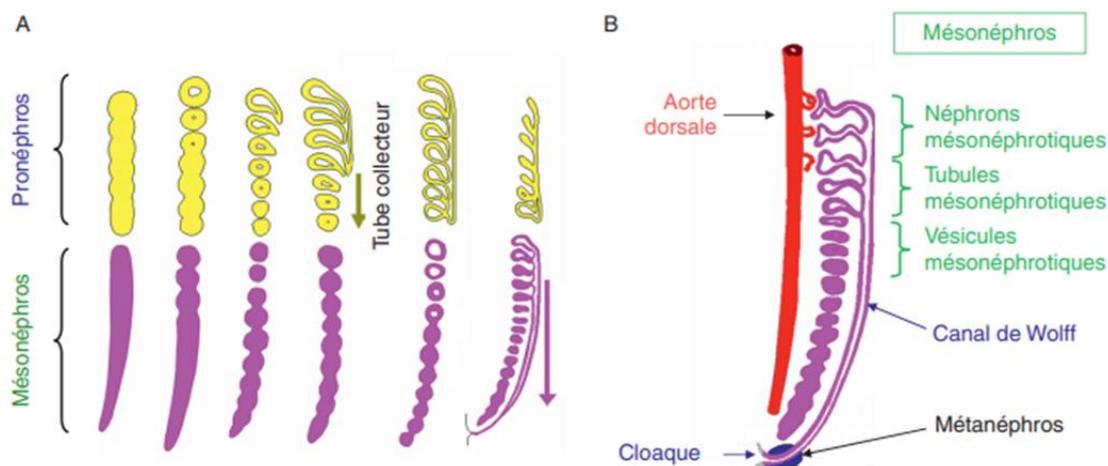
Pendant la sixième semaine de développement, le bourgeon urétéral entame une cascade de ramification qui créera ultérieurement les tubules collecteurs et l'architecture rénale de base.

Synthèse bibliographique

La première bifurcation se produit au cours de la sixième semaine et forme le bassinot rénal ainsi que les lobes crâniens et caudaux du rein. Les quatre bifurcations suivantes se rejoignent pour former les calices majeurs, tandis que les quatre bifurcations suivantes, qui se produisent pendant la septième semaine, forment les calices mineurs. La ramification est induite par le GDNF agissant sur les cellules exprimant RET à l'extrémité du bourgeon urétéral ; chaque branche individuelle acquiert une coiffe blastémale à partir de laquelle le GDNF est sécrété. Cette cascade se poursuit jusqu'à la 32e semaine, produisant ainsi environ 1 à 3 millions de tubules collecteurs.[9]

Les néphrons fonctionnels commencent à se développer lorsque l'extrémité de chaque tubule collecteur induit la formation de coiffes blastémales qui se transforment ensuite en vésicules néphriques. Celles-ci se développeront ensuite en tubules néphriques composés d'une capsule de Bowman en forme de S, de tubules proximaux et distaux, ainsi que de la anse de Henle. Le développement du glomérule commence lorsque les précurseurs de podocytes tapissant le corps en forme de S sécrètent du VEGF2, attirant ainsi les cellules endothéliales et générant une touffe vasculaire primitive [10]. Cette activité formera les artérioles afférentes et efférentes du glomérule. Le contact entre les précurseurs de podocytes et les cellules endothéliales stimule la différenciation des podocytes, avec la membrane basale glomérulaire se formant à la frontière entre les deux. L'extrémité distale du tubule néphrique, le tubule contourné distal, fusionne avec le canal collecteur pour former un tubule urinifère.

Au début du développement, les reins se trouvent à proximité l'un de l'autre dans la région sacrée de l'embryon. Cependant, à mesure que l'abdomen se développe, les reins se séparent et montent jusqu'à leur position finale dans la région lombaire entre les semaines six et neuf. Les reins reçoivent un apport vasculaire par des branches de l'aorte dorsale appelées artères rénales ; lors de leur ascension, les branches caudales dégénèrent et les reins reçoivent leur approvisionnement sanguin à partir de branches de plus en plus élevées.



Développement du pronéphros et du mésonéphros.

A. Évolution du pronéphros et du mésonéphros : stade des sphères pronéphrotiques, stade des vésicules pronéphrotiques, stade des sphères mésonéphrotiques, formation du tube collecteur, progression du tube collecteur et stade des vésicules mésonéphrotiques, ouverture du mésonéphros dans le tube collecteur. B. Devenir du mésonéphros.

(Illustration par Damien Schoevaert.)

Figure02 : Développement du pronéphros et du mésonéphrose .

II. Anatomie et histologie du rein :

A. Anatomie externe :

Les reins font partie du système urinaire et ont pour rôle d'éliminer les métabolites toxiques résultant du catabolisme. En plus de cela, ils sont essentiels pour maintenir l'homéostasie hydro-électrolytique de l'organisme. En outre, les reins ont une fonction endocrine importante dans la production d'érythropoïétine et de vitamine D active.(12)

Ils se situent dans la partie postérieure de la cavité abdominale, de chaque côté de la colonne vertébrale, dans le rétropéritoine. Le rein gauche est positionné plus haut que le rein droit et leur taille moyenne chez un adulte est d'environ 12 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 4 cm d'épaisseur et pèsent environ 150 g chacun. Chaque rein est accompagné d'une glande surrénale qui joue un rôle endocrinien crucial en produisant des hormones telles que l'adrénaline et l'aldostérone. Le bord interne du rein, qui fait face à la colonne vertébrale, est caractérisé par une cavité appelée sinus rénal qui abrite les vaisseaux sanguins, les nerfs et l'uretère. Tous ces éléments sortent du rein par l'intermédiaire du hile rénal.(13.14)

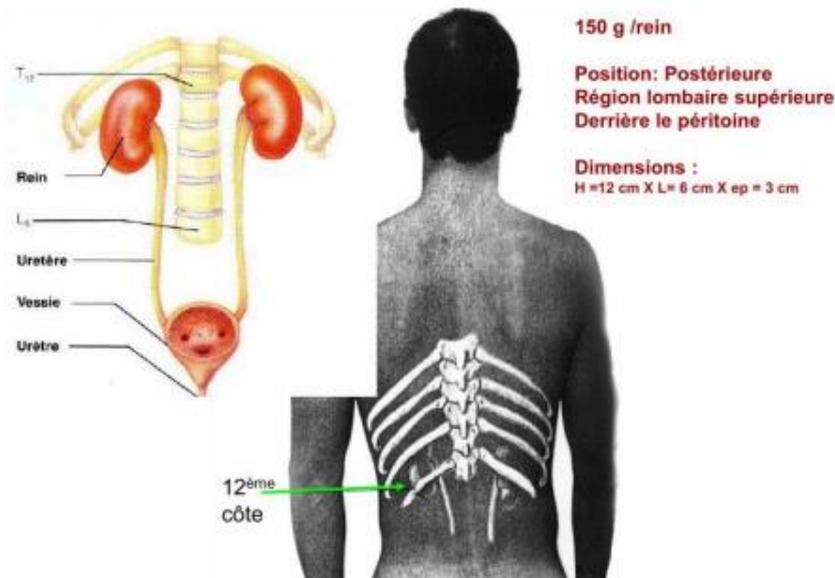


figure3:anatomie de l'appareil urinaire.

B. Anatomie interne :(15.16.17)

Deux régions distinctes peuvent être identifiées sur la surface de coupe d'un rein biséqué : une région externe pâle, le cortex, et une région interne plus sombre, la médulla. Chez les humains, la médulla est divisée en 8 à 18 masses coniques striées, appelées les pyramides rénales. La base de chaque pyramide est positionnée à la limite corticomédullaire et l'apex s'étend vers le pelvis rénal pour former une papille. À la pointe de chaque papille se trouvent de 10 à 25 petites ouvertures qui représentent les extrémités distales des canaux collecteurs (canaux de Bellini). Ces ouvertures forment la zone cribrosa. Une pyramide rénale et le cortex correspondant sont appelés un lobe rénal. Chez les humains, le cortex rénal a une épaisseur d'environ 1 cm, forme un capuchon sur la base de chaque pyramide rénale et s'étend vers le bas entre les pyramides individuelles pour former les colonnes rénales de Bertin. À partir de la base de la pyramide rénale, à la jonction corticomédullaire, des éléments longitudinaux

Synthèse bibliographique

appelés "rayons médullaires de Ferrein" s'étendent dans le cortex. Malgré leur nom, les rayons médullaires sont en fait considérés comme faisant partie du cortex et sont formés par les canaux collecteurs et les segments droits des tubules proximaux et distaux.

Chez les humains, le pelvis rénal est tapissé d'un épithélium de transition et représente la partie élargie de la voie urinaire supérieure. Deux, voire parfois trois, saillies, les calices majeurs, s'étendent vers l'extérieur à partir de l'extrémité supérieure dilatée du pelvis rénal. À partir de chaque calice majeur, plusieurs calices mineurs s'étendent vers les papilles des pyramides et drainent l'urine formée par chaque unité pyramidale. Les uretères prennent leur origine dans la partie inférieure du pelvis rénal à la jonction urétéropelvienne et ils descendent sur une distance d'environ 28 à 34 cm pour s'ouvrir dans le fond de la vessie. La taille moyenne des uretères chez les adultes est de 1,8 mm, avec une largeur maximale de 3 mm considérée comme normale. La papille, les parois des calices, du pelvis et des uretères contiennent des muscles lisses qui se contractent de manière rythmique pour propulser l'urine vers la vessie.

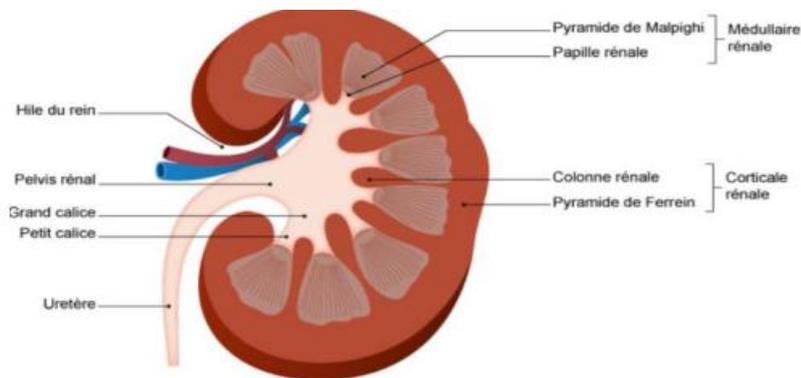


Figure 04 : structure interne du rein.

C. Vascularisation et innervation des reins :

La perfusion rénale est d'une grande importance car elle utilise 20 à 25% du débit cardiaque au repos, soit plus de 1 L/min. L'artère rénale provient directement de l'aorte et entre dans le rein via le sinus et le hile rénal. Plusieurs ramifications successives se produisent pour former des artérioles afférentes qui irriguent les glomérules et stimulent la filtration glomérulaire. Le retour veineux est effectué par les veines du tissu rénal qui se rassemblent et forment la veine rénale qui se connecte directement à la veine cave inférieure. Le système lymphatique du rein est principalement composé de vaisseaux lymphatiques qui circulent en parallèle aux vaisseaux sanguins corticaux pour assurer le drainage lymphatique. L'innervation du rein provient principalement du plexus cœliaque et est composée de fibres adrénergiques et cholinergiques qui régulent le tonus vasculaire et la sécrétion de rénine. En général, les nerfs suivent le trajet des vaisseaux sanguins. Toutefois, il semble que le rôle fonctionnel du drainage lymphatique et de l'innervation rénale soit relativement insignifiant, car la destruction ou l'interruption de ces structures lors de la transplantation rénale ne semble avoir aucun effet néfaste.(14.15.16).

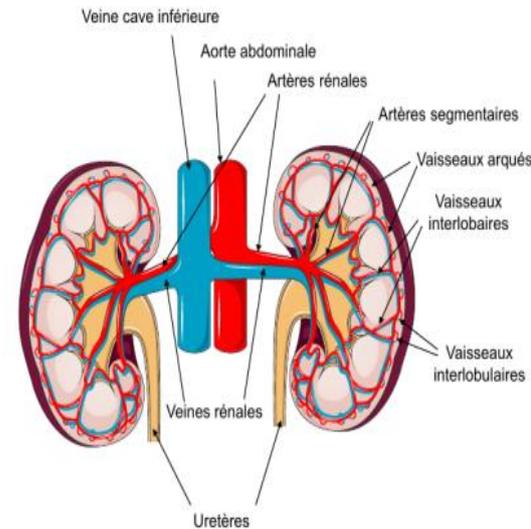


Figure 05 : Vascularisation des reins

III. Histologie rénale :

A. Le néphron : (16.17.18)

Le néphron est souvent considéré comme l'unité fonctionnelle du rein. Bien que le nombre moyen de néphrons chez l'adulte humain soit d'environ 900 000 à 1 million par rein. Les composants essentiels du néphron comprennent le corpuscule rénal ou malpighien (composé du glomérule et de la capsule de Bowman), le tubule proximal, l'anse de henlé, le tubule distal et le tubule connecteur (**Figure6**). Le système des canaux collecteurs, qui comprend le tubule/canal collecteur initial, le canal collecteur cortical (CCC), le canal collecteur médullaire externe (CCME) et le canal collecteur médullaire interne (CCMI), n'est pas considéré comme faisant partie du néphron, car il provient embryologiquement du bourgeon urétéral. Cependant, tous les composants du néphron et du système des canaux collecteurs sont fonctionnellement interconnectés.

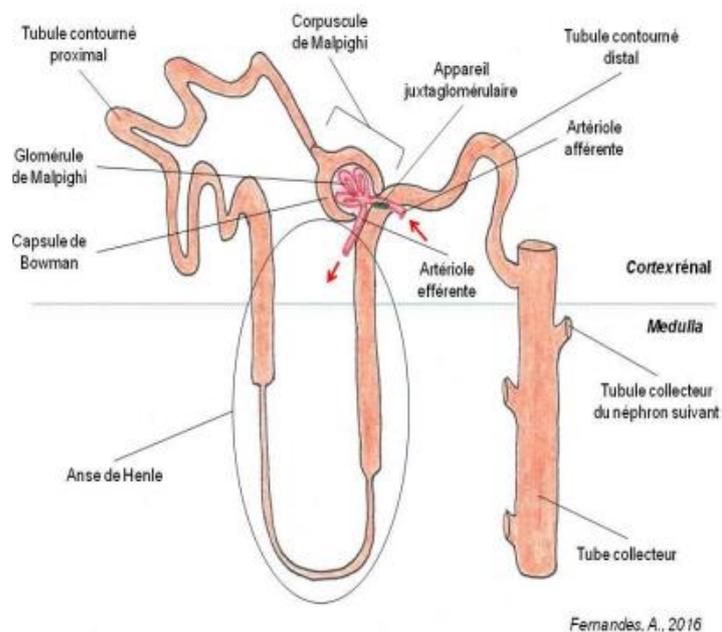


Figure 06 : Structure du néphron.

1. Le corpuscule rénal de Malpighi:

La partie initiale du néphron est le corps de Malpighi, qui est composé d'un réseau capillaire tapissé par une mince couche de cellules endothéliales (le glomérule), une région centrale de cellules mésangiales avec un matériau matriciel environnant, la couche épithéliale viscérale de la capsule de Bowman et la membrane basale associée, ainsi que la couche pariétale de la capsule de Bowman avec sa membrane basale. L'espace de Bowman, ou l'espace urinaire, est une cavité étroite entre les deux couches de cellules épithéliales. Bien que "corps de Malpighi" soit anatomiquement correct pour désigner la portion du néphron composée de la touffe glomérulaire et de la capsule de Bowman, "glomerulus" est utilisé tout au long de ce chapitre en raison de son utilisation courante.

Au niveau du pôle vasculaire, l'épithélium viscéral est continu avec l'épithélium pariétal. C'est là que l'artériole afférente entre et l'artériole efférente sort du glomérule. La couche pariétale de la capsule de Bowman se prolonge dans l'épithélium du tubule proximal au niveau du pôle urinaire. Le diamètre moyen d'un glomérule est d'environ 200 μm dans le rein humain. Cependant, le nombre de glomérules et leur taille varient considérablement en fonction de l'âge, du sexe, du poids de naissance et de la santé rénale. Le volume moyen d'un glomérule est de 3 à 7 millions de μm^3 chez l'homme .

La principale fonction du glomérule est la production d'un ultrafiltrat à partir du plasma. L'endothélium fenestré, la membrane basale glomérulaire périphérique (GBM) et les fentes entre les pieds des cellules épithéliales viscérales forment la barrière de filtration entre le sang et l'espace urinaire.

Dans le rein humain, la surface de filtration moyenne par glomérule est de 0,203 mm^2 . Bien que la paroi capillaire glomérulaire fonctionne comme un "tamis" pour permettre le passage

de petites molécules, elle restreint le passage de molécules plus grandes, telles que l'albumine. La paroi capillaire glomérulaire possède à la fois des propriétés de sélection de taille et de sélection de charge. Pour traverser la paroi capillaire, une molécule doit passer

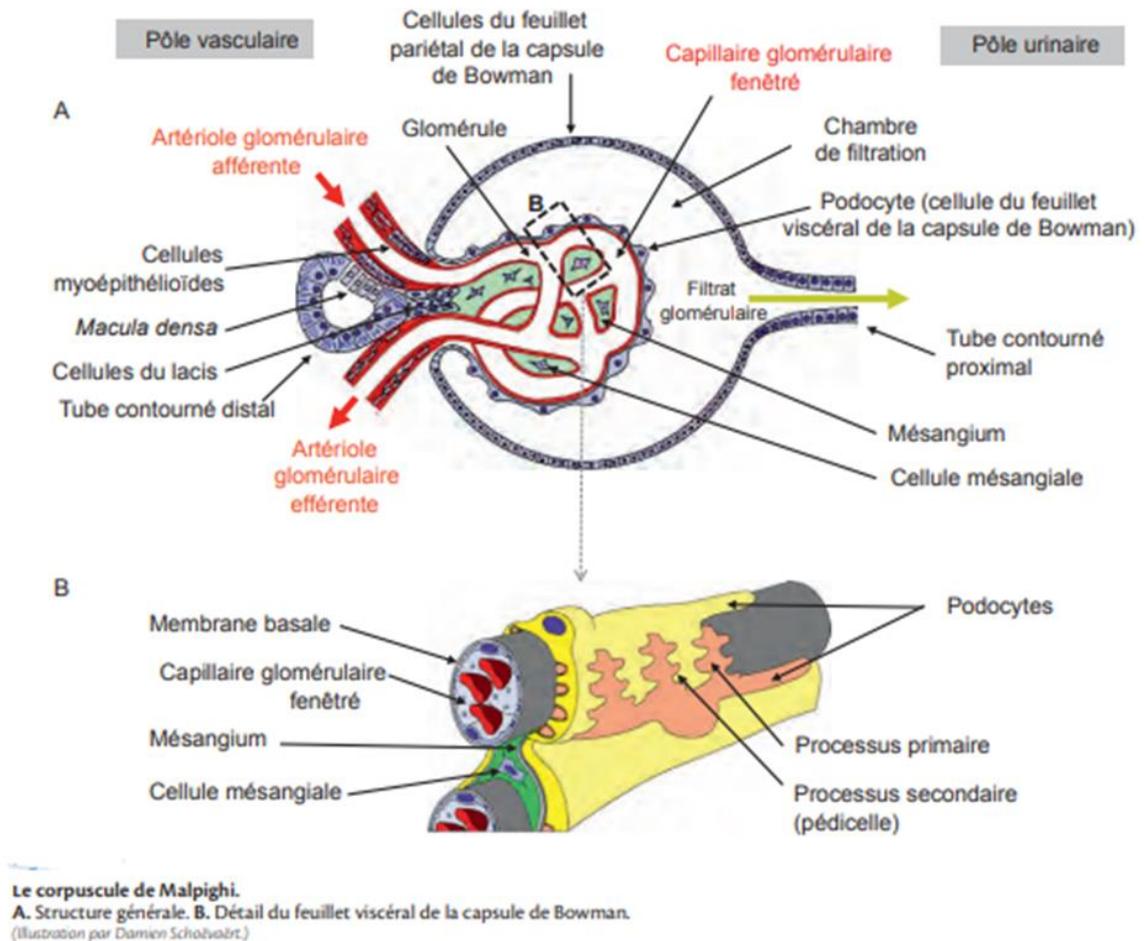


Figure 07 : la structure du corpuscule de Malpighi.

successivement par l'endothélium fenêtré, la GBM et le diaphragme fendu épithélial. L'endothélium fenêtré, possédant un glycocalyx chargé négativement, exclut les éléments formés du sang et est important pour déterminer l'accès des protéines à la GBM.

- **LE GLOMERULE :**

Il est le lieu où le sang qui arrive des artérioles afférentes subit sa première filtration. Les artérioles afférentes pénètrent le glomérule par son pôle vasculaire et se ramifient généralement en cinq branches principales qui se subdivisent ensuite en réseaux capillaires autonomes reposant sur leur propre tissu mésangial. Les réseaux glomérulaires sont ensuite évacués par l'artériole efférente commune. La division du réseau capillaire en environ cinq sous-réseaux indépendants donne au peloton glomérulaire une segmentation fonctionnelle, qui peut être peu visible au microscope mais qui est évidente dans certaines pathologies glomérulaires telles que l'hypertrophie et/ou la prolifération mésangiale ou les glomérulonéphrites segmentaires.

Le peloton glomérulaire dans son ensemble est recouvert, ou plus précisément étroitement lié, à la partie urinaire, et plus particulièrement au feuillet interne de la capsule de Bowman.

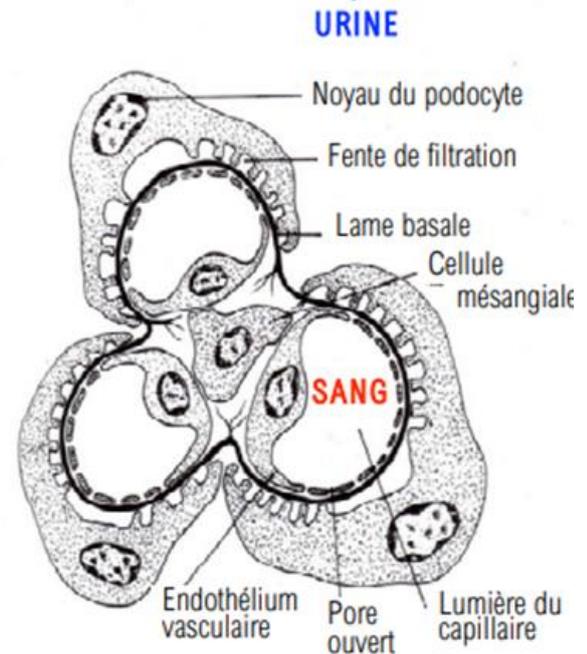


Figure 08 : la jonction hémato-urinaire du corpuscule de Malpighi.

- **LA BARRIÈRE DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE : BARRIÈRE HÉMATO-URINAIRE :**

Le terme décrit les structures situées entre le sang des capillaires glomérulaires et le liquide présent dans l'espace de la chambre urinaire. Cette barrière (illustrée dans la figure 09) est une structure complexe composée de trois éléments : l'endothélium capillaire, mince et percé de fenêtres ; la lame basale des capillaires glomérulaires, très épaisse ; et la couche épithéliale du feuillet interne de la capsule de Bowman, qui est constituée de cellules très particulières appelées podocytes.

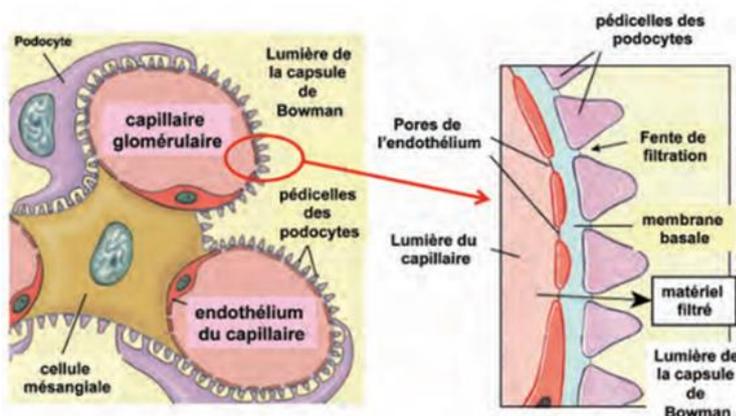


Figure 09 : la barrière hémato-urinaire.

Les cellules endothéliales des capillaires glomérulaires sont aplaties et ont une morphologie typique de l'endothélium, mais on observe une abondance extrême de pores vasculaires. Ces pores sont des ouvertures fenêtrées d'environ 70 nm de diamètre. De plus, dans la zone dilatée autour du noyau, la cellule endothéliale est souvent en contact étroit avec les cellules mésangiales.

La lame basale glomérulaire est beaucoup plus épaisse (300 à 350 nm) que celle d'autres capillaires. Elle est légèrement plus épaisse chez l'homme que chez la femme. Les cellules endothéliales et les cellules épithéliales du feuillet interne de la capsule contribuent à la biosynthèse de la lame basale, chacune sur leur versant respectif.

Comme toutes les membranes basales, la lame basale glomérulaire est composée de trois couches : la lamina densa au centre, la lamina rara interne (lucida) du côté endothélial et la lamina rara externe (subbasale) du côté des podocytes, sur laquelle ces derniers prennent appui. La lamina densa est très opaque aux électrons en microscopie électronique, tandis que la lamina rara interne est très claire aux électrons et la lamina rara externe est claire mais plus dense.

Il convient de souligner que la lame basale ne recouvre que 75% de la circonférence externe des capillaires, et s'amincit progressivement dans la matrice péri-mésangiale. Ainsi, les relations de contiguïté entre l'endothélium et le mésangium sont cruciales et peuvent avoir une influence sur les observations histopathologiques.

La lame basale est organisée de manière géométrique pour empêcher le passage de grosses molécules sanguines vers la chambre urinaire, avec une exclusion de molécules de plus de 70 000 Da. Ce mécanisme de filtration sélective est renforcé par la présence de glucosaminoglycanes (GAG) qui possèdent une charge électrique limitant le passage des molécules cationiques.

Les podocytes, des cellules hautement différenciées et spécifiques, se trouvent exclusivement dans le feuillet épithélial interne (viscéral) de la capsule de Bowman. En périphérie de la chambre urinaire, les podocytes se rejoignent aux cellules épithéliales, plus aplaties, du feuillet externe de la capsule de Bowman pour former une continuité. Le podocyte tire son nom de sa forme particulière : il émet des prolongements cellulaires depuis son corps cellulaire qui surplombe la barrière hémato-urinaire. Ces prolongements sont appelés "pieds principaux" ou "processus majeurs" (P1) et se projettent vers la surface externe. À leur tour, ces pieds principaux émettent des prolongements secondaires appelés "pieds secondaires" ou "processus mineurs" (P2) qui s'ancrent dans la lame basale (MBO) tout en laissant des espaces libres : les fentes de filtration.

Les fentes de filtration, bien que larges (20 à 100 nm), ne peuvent pas assurer l'exclusion moléculaire de manière directe. Toutefois, une fine membrane appelée la membrane de filtration (MFF), contenant des protéines telles que la podocine ou la néphrine, est présente dans le fond des fentes de filtration et est essentielle pour maintenir la perméabilité sélective du glomérule. Les mécanismes précis sont encore mal connus. L'architecture des pédicules du podocyte, qui ménagent les fentes de filtration, est également cruciale pour assurer une ultrafiltration normale et sélective. La podocalyxine, une protéine spécifique localisée en surface des processus mineurs, contribue grandement à la maintenance architecturale. Elle est très riche en motifs sialiques, ce qui confère une électronégativité permettant aux processus mineurs de se repousser mutuellement (Ohtsuka-2001), maintenant ainsi la fente de filtration ouverte. Toute anomalie des pieds des podocytes peut entraîner de graves anomalies pathologiques, notamment un risque de fuite protéique massive (syndrome néphrotique).

- **LE MESANGIUM :**

Les cellules mésangiales et leur matrice environnante constituent le mésangium, qui est séparé de la lumière capillaire par l'endothélium.

Les cellules mésangiales : Des études de microscopie optique et électronique ont fourni des descriptions détaillées du mésangium. La cellule mésangiale a une forme irrégulière, avec un noyau dense et des processus cytoplasmiques allongés qui peuvent s'étendre autour de la lumière capillaire et s'insinuer entre la MBG et l'endothélium sus-jacent. Les caractéristiques du noyau des cellules mésangiales permettent de les distinguer des autres cellules du corpuscule (noyau plus volumineux, hétérochromatine répartie en liseré à la périphérie du noyau). En plus du complément habituel d'organites, les cellules mésangiales possèdent un ensemble étendu de microfilaments composés au moins en partie d'actine, d' α -actinine et de myosine.

Les processus contractiles des cellules mésangiales semblent combler l'espace dans la MBG encerclant le capillaire, et des faisceaux de microfilaments interconnectent des parties opposées de la MBG, une disposition qui est supposée empêcher la distension de la paroi capillaire secondaire à l'élévation de la pression hydraulique intracapillaire.

La cellule mésangiale est entourée d'une matrice qui est similaire mais pas identique à la MBG ; la matrice mésangiale est plus grossièrement fibrillaire et légèrement moins dense en électrons. Plusieurs récepteurs de surface cellulaire de la famille des β -intégrines ont été identifiés sur les cellules mésangiales, notamment $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$ et le récepteur de la fibronectine, $\alpha 5\beta 1$. Ces intégrines permettent l'attachement des cellules mésangiales à des molécules spécifiques de la matrice mésangiale extracellulaire et relient la matrice au cytosquelette.

L'attachement à la matrice mésangiale est important pour l'ancrage, la contraction et la migration cellulaire ; la liaison ligand-intégrine sert également de mécanisme de transduction de signal qui régule la production de matrice extracellulaire ainsi que la synthèse de divers médiateurs vasoactifs, facteurs de croissance et cytokines. Comme proposé par Schlondorff, la cellule mésangiale pourrait avoir certaines caractéristiques spécialisées des péricytes et posséder de nombreuses propriétés fonctionnelles des cellules musculaires lisses. En plus de fournir un soutien structurel aux boucles capillaires glomérulaires, la cellule mésangiale a des propriétés contractiles et est considérée comme jouant un rôle dans la régulation de la filtration glomérulaire. La génération locale d'autacoïdes, tels que la prostaglandine E2 (PGE2), par la cellule mésangiale peut fournir un mécanisme de contre-régulation pour s'opposer à l'effet des vasoconstricteurs.

Les cellules mésangiales présentent des propriétés phagocytaires et participent à l'élimination des macromolécules du mésangium, comme en témoigne l'absorption de traceurs tels que la ferritine, le carbone colloïdal, et les protéines agrégées. Les cellules mésangiales sont également impliquées dans la génération et le métabolisme de la matrice extracellulaire mésangiale. En raison à la fois de leur localisation anatomique distincte et de leur production de diverses substances vasoactives (par exemple, l'oxyde nitrique [NO]), de facteurs de croissance (par exemple, le VEGF, le facteur de croissance dérivé des plaquettes [PDGF], le facteur de croissance transformant [TGF]) et de cytokines et de chimiokines (interleukines [ILs], chimiokine [motif C-X-C] ligand 1 [CXCLs], chimiokine [motif C-C] ligand [CCLs]),

les cellules mésangiales sont également parfaitement adaptées pour assurer une communication croisée étendue à la fois avec les cellules endothéliales et les podocytes afin de contrôler et maintenir la fonction glomérulaire. En tant que telles, les cellules mésangiales contribuent également de manière importante à un certain nombre de maladies glomérulaires, notamment la glomérulonéphrite à IgA et la néphropathie diabétique.

La matrice mésangiale : la MM constitue l'environnement proche des prolongements des cellules mésangiales. Elle est hétérogène selon les zones et présente une charge électronégative. Il est important de noter qu'elle est en continuité directe avec la lamina rara de la membrane basale glomérulaire. Lorsque la synthèse de cette matrice mésangiale augmente, elle peut entraîner une sclérose glomérulaire observée notamment dans certaines glomérulonéphrites ou dans le cadre de la diminution du nombre de néphrons due au vieillissement.

Le rôle du mésangium chez l'Homme est encore sujet à de nombreuses recherches, mais il est admis qu'il remplit au moins quatre fonctions importantes :

- Les cellules mésangiales (CM) et la matrix mésangiale (MM) assurent le soutien du peloton capillaire glomérulaire.
- Les cellules mésangiales régulent le flux sanguin dans le peloton glomérulaire grâce au mécanisme de la myosine-angiotensine.
- Les cellules mésangiales ont une fonction phagocytaire, en capturant notamment des complexes immuns circulants dans le mesangium lors de certaines pathologies. Cette fonction pourrait être facilitée par la proximité de l'endothélium et du mesangium, sans interposition de la lame basale.
- Le mésangium joue un rôle trophique sur l'ensemble du floculus glomérulaire.

En somme, le mésangium est un élément fonctionnel crucial pour le fonctionnement du glomérule.

2. LES SYSTÈMES TUBULAIRES DU NEPHRON :

Après avoir quitté la chambre glomérulaire à travers le pôle tubulaire du glomérule, le filtrat glomérulaire suit un parcours complexe à travers les tubules rénaux. Il passe par le tube proximal, puis par l'anse de Henlé, avant d'atteindre le tube collecteur après un trajet dans le tube distal. Ce trajet est topographiquement complexe :

- Les parties contournées des tubes proximaux et distaux restent proches des glomérules, qui sont eux-mêmes situés à proximité des artères interlobulaires.
- Les parties tubulaires rectilignes des néphrons sont rassemblées dans des zones corticales où les glomérules sont rares ou absents. Les extrémités des tubes collecteurs sont également situées dans ces zones, appelées rayons médullaires ou pyramides de Ferrein.
- Les autres éléments tubulaires tels que l'anse de Henlé et les tubes collecteurs principaux sont localisés dans les pyramides de la médulla rénale.

• LE TUBE PROXIMAL :

Le tubule proximal est composé d'une portion initiale enroulée, la pars convoluta, qui est une continuation directe de l'épithélium pariétal de la capsule de Bowman, et d'une portion droite, la pars recta, qui est située dans le rayon médullaire. La longueur du tubule proximal varie selon les espèces, elle est de 14 mm chez les humains.

Les cellules du tubule proximal sont en continuité avec les cellules aplaties du feuillet externe de la capsule de Bowman, mais elles subissent un changement morphologique brusque, surtout au niveau du pôle apical. Les cellules du tubule proximal deviennent cubiques ou cylindriques basses, avec un noyau central et une bordure en brosse très développée. Cette bordure est formée de nombreuses microvillosités plus hautes mais moins compactées que celles que l'on peut observer au niveau du plateau strié des entérocytes de l'intestin grêle. À la base de la bordure en brosse, on peut observer de nombreuses vésicules de pinocytose (Py). De nombreux lysosomes (Ly), à des stades fonctionnels différents, sont également situés près du pôle apical. La cellule est polarisée de manière classique pour une cellule tubulaire, avec un appareil de Golgi (Go) situé entre l'apex et le noyau.

Chaque néphrocyte est en contact avec une lame basale (LB) qui forme un continuum pour l'ensemble de la voie d'excrétion urinaire. La membrane plasmique basale de chaque néphrocyte présente de nombreuses interdigitations contenant de nombreuses mitochondries situées de manière préférentielle dans l'axe des interdigitations ou à proximité immédiate. Les interdigitations des cellules adjacentes s'emboîtent, rendant souvent difficile la reconnaissance des limites cellulaires, en particulier vers le pôle basal. Les limites intercellulaires sont plus

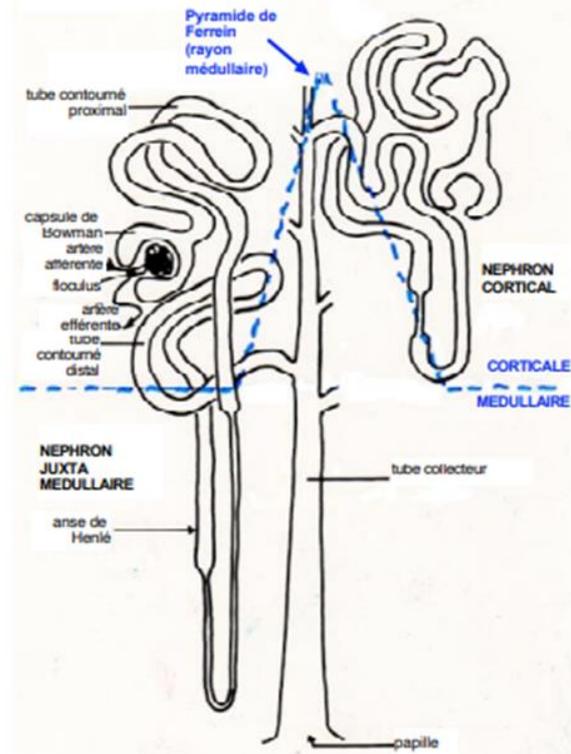


Figure10 : les systèmes tubulaire du néphron.

visibles vers le pôle apical, où l'on peut observer les complexes de jonctions (CJ) caractéristiques de tout épithélium de revêtement tubulaire.

Les particularités morphologiques des néphrocytes du tubule proximal sont plus développées dans la partie contournée du tube, donc à proximité du glomérule. En s'approchant de l'anse de Henlé, les néphrocytes du tubule proximal tendent à être moins différenciés. Tout comme les entérocytes de l'intestin grêle, il est évident que les néphrocytes du tubule proximal possèdent toutes les caractéristiques de cellules spécialisées dans le transfert métabolique actif.

Les caractéristiques du néphrocyte proximal sont clairement identifiables sous microscope électronique. Toutefois, il est plus difficile de distinguer le tube proximal du tube distal en

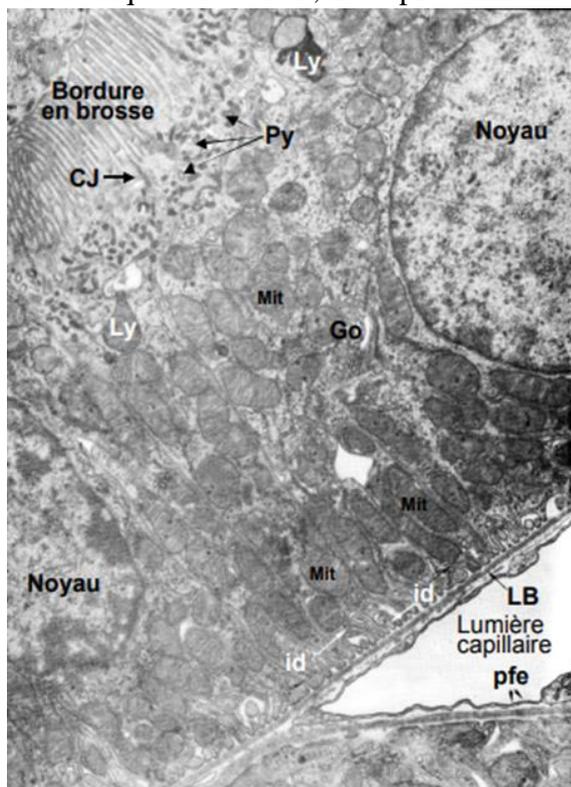


Figure 11 : néphrocyte du tubule proximal sous microscopie électronique.

microscopie optique, en raison de la difficulté à préserver la bordure en brosse avec les techniques histologiques de routine.

Contrairement au tube proximal, le tube distal ne possède pas de bordure en brosse, ce qui rend sa lumière clairement délimitée et vide. Par conséquent, la hauteur des néphrocytes distaux est inférieure à celle des néphrocytes proximaux, et leur nombre est généralement plus élevé pour limiter la lumière du tube. En fin de compte, il est possible de distinguer le tube proximal (p) du tube distal (d) en observant attentivement une lame microscopique. En outre, la photographie montre que le tissu interstitiel (le tissu conjonctif entre les tubes) est considérablement réduit, et les lumières des capillaires péri-tubulaires sont étroites, ce qui rend les noyaux des cellules endothéliales difficiles à observer sans une observation attentive.

Le rôle principal du néphrocyte proximal est d'assurer une réabsorption hautement régulée et importante des différents composants qui constituent le filtrat glomérulaire, qui est

déversé dans la chambre urinaire en aval de la barrière hémato-urinaire.

Les cellules du tube contourné proximal réabsorbent activement les ions sodium qui sont abondants dans le filtrat glomérulaire. Cette réabsorption est effectuée par des pompes situées dans les replis de la bordure en brosse et au pôle basolatéral de la cellule, et permet au sodium d'être récupéré dans la voie sanguine après avoir été rejeté dans le liquide tissulaire. La réabsorption de l'eau se fait quant à elle par pression osmotique, en utilisant soit la voie paracellulaire (via les zonula occludens), soit la voie intracellulaire (via les canaux d'aquaporine au pôle apical de la cellule). Au cours de son parcours, l'eau emporte avec elle des ions calcium et potassium, et il en résulte que le tube contourné proximal récupère environ 70 % de l'eau issue du filtrat glomérulaire.

Synthèse bibliographique

Les acides gras, qui sont des substances liposolubles, sont réabsorbés de manière passive à travers les membranes apicales et baso-latérales de la cellule, tandis que les peptides sont récupérés par pinocytose. Les transporteurs membranaires situés à l'apex et à la base de la cellule permettent la réabsorption de l'urée et du glucose. Les vitamines sont également récupérées par transport actif. Par ailleurs, les cellules du tube contourné proximal ont la capacité de rejeter les sels biliaires, les acides gras, les prostaglandines, les catécholamines et la créatinine, permettant ainsi une détoxification.

En conclusion, les cellules du tube contourné proximal jouent un rôle crucial dans la formation de l'urine primitive en assurant la réabsorption de la quasi-totalité des éléments du filtrat glomérulaire. Leur activité est donc extrêmement importante pour maintenir l'équilibre

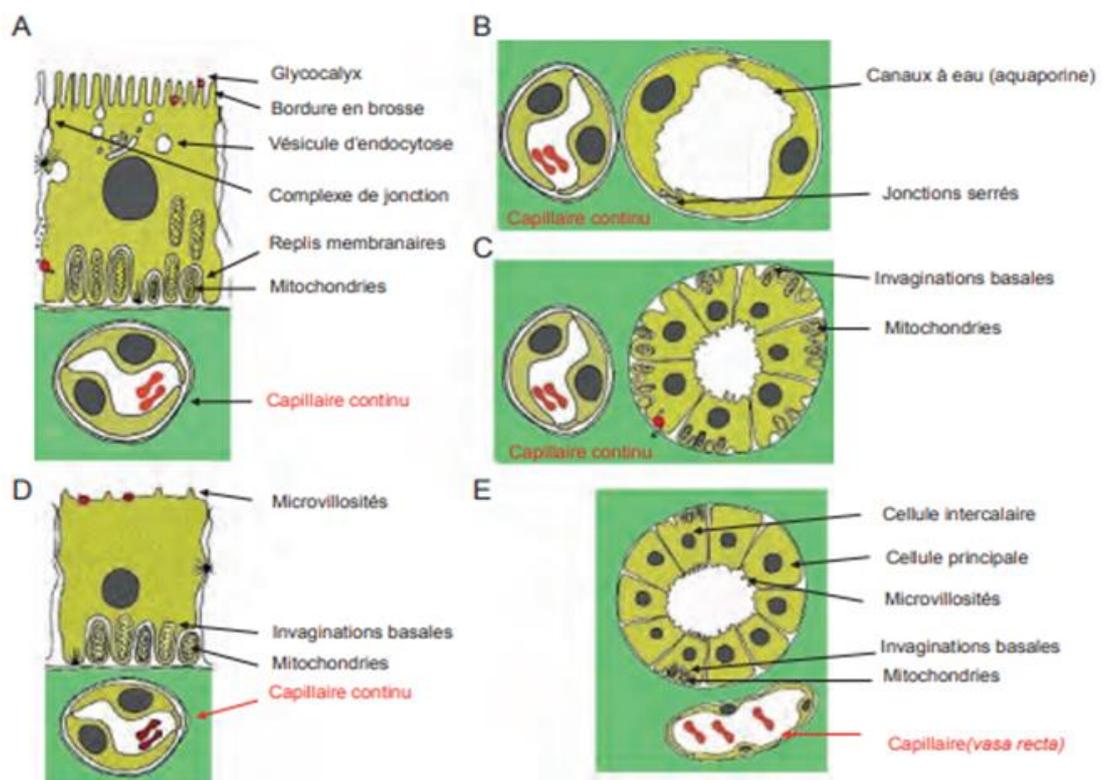


Schéma histologique des voies urinaires.

A. Tube contourné proximal. B. Branche descendante de l'anse de Henlé. C. Branche ascendante de l'anse de Henlé. D. Tube contourné distal.

E. Tube collecteur de Bellini.

(Illustration par Damien Schoevaert.)

Figure 12 : schéma histologique des voies urinaires.

hydro-électrolytique et le bon fonctionnement du système urinaire.

- **L'ANSE DE HENLÉ :**

On considère que l'anse de Henlé est anatomiquement composée de deux branches larges, une descendante et une ascendante, reliées par une partie tubulaire plus mince. Cependant, seule la partie tubulaire mince et étroite est considérée comme l'entité fonctionnelle et structurale originale de l'anse de Henlé, pour deux raisons. Tout d'abord, les

branches larges, descendante et ascendante, présentent une ultrastructure similaire à celle des tubes contournés proximaux et distaux (la branche ascendante : Les cellules de la branche ascendante présentent des similitudes avec celles du tube contourné proximal, bien qu'elles soient moins hautes. Elles sont caractérisées par des interdigitations intercellulaires, de petites mitochondries à leur base et des villosités régulières. De plus, des capillaires continus et rectilignes, appelés vasa recta, se trouvent à proximité de ces cellules. La branche descendante : Une section histologique à ce niveau révèle des cellules épithéliales de type pavimenteux qui peuvent ressembler beaucoup aux cellules des vaisseaux. Ces cellules sont liées entre elles par des jonctions serrées imperméables et possèdent un grand nombre de canaux à eau appelés aquaporines.). Ensuite, la transition abrupte entre la partie grêle et la partie large de l'anse de Henlé indique une fonctionnalité très différente de ce segment par rapport aux autres parties tubulaires. Que ce soit pour les branches descendantes ou ascendantes, les parties grêles de l'anse de Henlé sont constituées d'un épithélium unicellulaire aplati, dont les cellules présentent peu de différenciation. Les noyaux cellulaires font hernie vers la lumière du tube .

En coupe pour la microscopie optique, l'anse de Henlé ressemble à un capillaire sanguin dilaté, bien qu'il n'y ait pas de présence d'hématies dans la lumière.

En utilisant la microscopie électronique, on peut observer que les cellules de l'anse de Henlé sont très pauvres en organites, comme on peut le voir sur la microphotographie La propriété essentielle de la partie grêle de l'anse de Henlé est de créer un gradient hypertonique qui s'étend de la jonction corticomédullaire jusqu'à l'extrémité de la papille rénale. Ce gradient est généré par un transfert différentiel des ions sodium et chlore entre la branche descendante (perméable à l'eau, au chlore et au sodium) et la branche ascendante (qui transfère activement le chlore de la lumière de l'anse de Henlé vers l'interstitium tout en retenant l'eau). Ce processus crée un gradient électro-osmotique dans la médullaire, avec une hyper-osmolarité maximale dans les zones proches de la papille. Ce gradient permet ensuite la concentration de l'urine dans les canaux collecteurs, qui sont orientés verticalement dans les pyramides rénales. le mécanisme décrit correspond à ce qui est appelé le système du contre-courant multiplicateur. Ce système est vital pour la régulation de l'homéostasie hydrique et électrolytique dans le corps humain.

Il est important de souligner que malgré leur capacité de transfert et la différence de perméabilité entre les segments ascendants et descendants de l'Anse de Henlé, les cellules de cette structure sont pauvres en constituants cellulaires, ce qui contredit la relation habituelle entre structure et fonction.

Il y a deux types de néphrons qui ont une structure différente de l'Anse de Henlé :

§ Les néphrons courts sont situés dans la partie superficielle du cortex rénal et ont un petit glomérule avec une capacité de filtration réduite. Leur Anse de Henlé est courte et ne descend pas profondément dans la médulla rénale. Ils sont les plus nombreux chez les humains et ont une faible capacité de réabsorption de sodium, ce qui les rend "perdeurs de sel".

Les néphrons longs sont situés dans la région juxtamédullaire profonde du cortex rénal, y compris les colonnes de Bertin. Ils ont des glomérules plus volumineux et une Anse de Henlé très développée. De plus, l'artériole efférente des néphrons longs fournit également les vasa recta qui suivent le trajet rectiligne des tubes dans la médulla. Ces néphrons ont de fortes capacités de réabsorption de sel, ce qui les rend "rétenteurs de sel". L'équilibre entre les deux

types de néphrons est maintenu pour assurer l'homéostasie sous le contrôle du système sympathique, du taux de catécholamines et du système rénine-angiotensine.

- **LE TUBE DISTAL :**

Le tube distal se transforme en tube contourné avant de se rapprocher du pôle vasculaire du glomérule et de s'ouvrir ensuite dans le tube collecteur. Les cellules bordant le tube distal sont cubiques et présentent de nombreuses interdigitations basales ainsi que de nombreuses mitochondries. La différence majeure entre ces cellules et celles du tube contourné proximal réside dans la présence rudimentaire ou peu importante de microvillosités à la surface apicale.

La caractéristique la plus importante pour différencier le segment distal du segment proximal est l'absence de bordure en brosse sur la surface apicale des cellules épithéliales cubiques du tube distal. Contrairement aux cellules du tube proximal qui ont de nombreuses microvillosités, les cellules du tube distal sont plus plates et plus nombreuses sur une section transversale du tube. De plus, la striation acidophile du pôle basal des cellules du tube distal, due à la présence d'interdigitations basales, est également un indicateur distinctif.

En microscopie électronique, l'aspect morphofonctionnel est celui d'une cellule à fortes capacités de transfert ionique. Cette cellule est cruciale pour maintenir l'équilibre acido-basique et la concentration des urines. Grâce à sa richesse en mitochondries, elle est capable de pomper des ions contre des gradients de concentration, réabsorbant les ions sodium et bicarbonate, tout en excréant les ions potassium et hydrogène (ce qui permet l'acidification de l'urine). L'action de cette cellule est régulée par l'aldostérone, un minéralocorticoïde sécrété par le cortex surrénalien.

En outre, la libération de l'hormone antidiurétique (ADH) par la post-hypophyse altère la perméabilité de la dernière section du tube contourné distal, favorisant ainsi la réabsorption de l'eau pour produire une urine plus concentrée. Ce processus est similaire à celui observé dans les canaux collecteurs, où l'ADH facilite l'absorption d'eau du canal vers l'interstitium, puis dans le système sanguin via les vasa recta. La direction de ce flux d'eau dépend directement de l'interaction entre le système d'échange à contre-courant et le gradient osmotique établi par le fonctionnement de l'anse de Henlé des néphrons longs.

- **L'APPAREIL JUXTAGLOMÉRULAIRE :**

Il existe un autre système connu sous le nom d'appareil juxtaglomérulaire dont le rôle est de réguler la pression sanguine et le volume plasmatique. Le tube contourné distal retourne vers le corpuscule de Malpighi et se place entre l'artériole glomérulaire afférente et l'artériole glomérulaire efférente (comme illustré dans la figure). L'appareil juxtaglomérulaire est constitué des cellules du lacis, de la macula densa et des cellules myoépithélioïdes (les cellules productrices de rénine).

Les cellules du lacis sont des cellules mésangiales situées dans une zone triangulaire dont la fonction exacte est inconnue. Ces cellules se trouvent entre la macula densa à la base et les artérioles afférentes/efférentes sur les côtés, et elles sont voisines des cellules à rénine. La partie supérieure de la zone du lacis est constituée par la base du mésangium glomérulaire. Ces cellules ont de minces prolongements qui forment un réseau dans une matrice acellulaire similaire à celle qui compose les lamina rara des membranes basales du glomérule et qui entoure également les cellules mésangiales. En raison de cette apparence continue avec le

mésangium glomérulaire, les cellules du lacis sont également considérées comme des cellules mésangiales extraglomérulaires. Dans la zone de jonction entre les deux composantes, les cellules du lacis se rapprochent de la barrière hémato-urinaire et des espaces de la chambre urinaire.

La macula densa est une spécialisation de l'épithélium du tube contourné distal qui est en contact avec l'artériole glomérulaire afférente. Les cellules épithéliales du tube distal dans cette région sont caractérisées par une plus grande taille, une forme plus cylindrique et un arrangement plus étroitement serré que dans les autres parties du tube distal, ce qui permet de les différencier rapidement. Cependant, la caractéristique fonctionnelle la plus importante est la position apicale des noyaux, avec l'appareil de Golgi situé entre le noyau et la membrane basale. Ainsi, ces cellules présentent une polarité inversée.

Les cellules myoépithélioïdes sont présentes dans la paroi de l'artériole glomérulaire afférente et sont des cellules contractiles qui ont une activité endocrine et sécrètent de la rénine. Ces cellules contiennent également deux types de granules neuroendocrines ayant des tailles et des formes variables :

- Les granules de type I sont des protogranules (PG) qui sont irréguliers et qui contiennent des corps cristallins rhomboïdes. Ils sont considérés comme les précurseurs des granules de type II.
- Les granules de type II sont plus grands, sphériques et ont une densité uniforme aux électrons, avec une membrane moins bien définie. Ces granules contiennent de la rénine.

• TUBES ET CANAUX COLLECTEURS :

Le liquide issu du tube contourné distal est acheminé par les tubes collecteurs de Bellini, qui ont une orientation rectiligne en direction des papilles urinaires. Les cellules qui composent les parois de ces tubes présentent une morphologie caractéristique : elles sont cubiques, possèdent un noyau sphérique très clair avec une chromatine décondensée et un nucléole visible. De plus, ces cellules ont une forme bombée, ce qui les fait ressortir dans la lumière du tube collecteur.

Le tube collecteur est bordé par deux types de cellules:

- les cellules principales : Les cellules claires, qui sont les plus abondantes dans cette région, ont une forme cubique et présentent une faible quantité d'organites cytoplasmiques. Dans la partie proximale du tube collecteur, la membrane basale forme des plis qui augmentent la surface d'échange.
- Les cellules intercalaires : plus foncées présentent des invaginations basales et sont plus riches en organites, en particulier en mitochondries, avec des microvillosités au pôle apical. Notez que ces cellules ne sont pas représentées sur le schéma ni sur la microphotographie.

Les vaisseaux qui accompagnent ces tubes sont des vasa recta.

Les tubes collecteurs sont situés dans la composante médullaire du rein (y compris les rayons médullaires corticaux). Ils se rejoignent vers leur partie inférieure pour former des canaux collecteurs droits qui atteignent le sommet de la papille où ils se jettent dans le système

pyélocaliciel. Les canaux collecteurs ressemblent initialement aux tubules collecteurs. En s'approchant de la papille, les cellules sombres disparaissent complètement et les cellules claires deviennent progressivement plus hautes et cylindriques. La membrane basale qui limite les tubes collecteurs est plus épaisse que celle qui limite les segments du néphron. Bien que leur structure soit simplifiée, les tubes et canaux collecteurs ne se contentent pas de transporter simplement l'urine. Ils ont également un rôle crucial dans la concentration finale de l'urine en permettant à l'eau de s'échapper vers l'interstitium, puis vers les vasa recta, grâce à l'utilisation du système d'échange à contre-courant.

Le transfert d'eau dans les tubes collecteurs est régulé par l'hormone antidiurétique (ADH), également appelée vasopressine. En présence d'un taux élevé d'ADH, l'eau est réabsorbée du canal collecteur dans la circulation sanguine par les vasa recta ascendants, ce qui rend l'urine peu abondante et très concentrée. En revanche, lorsque le taux d'ADH est bas, l'eau reste dans la lumière du canal collecteur et l'urine est diluée, avec un volume important.

Le réseau vasculaire des vasa recta joue un rôle essentiel dans le processus de concentration modulable de l'urine. L'eau qui a fui du tube collecteur pour atteindre l'interstitium rejoint ensuite la circulation générale via les vasa recta. Du côté descendant (artériel) de la boucle vasculaire, les parois sont perméables à l'eau et aux sels ; l'eau sort vers l'interstitium tandis que le sodium et le chlore pénètrent dans la lumière vasculaire, ce qui rend le sang hypertonique, plus ou moins en équilibre avec l'interstitium médullaire.

De l'autre côté de la boucle vasculaire (du côté veineux), les ions sodium et chlore passent de la lumière vasculaire vers l'interstitium, tandis que l'eau est réabsorbée de l'interstitium vers le sang veineux.

3. L'INTERSTITIUM RÉNAL :

La médullaire du rein contient davantage d'interstitium, une matrice conjonctive peu cellulaire et riche en glycosaminoglycanes avec quelques fibres de collagène et de réticuline. Bien que ses fonctions précises ne soient pas clairement définies, il est probable que l'interstitium participe aux échanges, en particulier dans le système à contre-courant. Le rôle exact des cellules interstitielles n'est pas encore bien compris, bien que la médullaire soit un lieu important de synthèse de prostaglandines, qui est maintenant considérée comme dépendant des cellules tubulaires ou pérítubulaires plutôt que des cellules interstitielles.

Segment du tubule	Perméabilité à l'eau	Substances réabsorbées	Taux de réabsorption	Mécanisme
TCP	Oui	Na ⁺	65 %	Transport actif
		K ⁺	65 %	Diffusion passive
		Eau	65 %	Osmose, réabsorption obligatoire
		Glucose, a. aminés, vitamines	100 %	Transport actif
		Bicarbonates	90 %	Transport actif
		Cl ⁻	50 %	Diffusion passive
Anse de Henlé				
Branche descendante	Oui	Eau	15 %	Osmose
Branche ascendante	Non	Na ⁺ , K ⁺ , 2Cl ⁻	25 %	Transport actif
TCD premier segment		Na ⁺ , Cl ⁻		
TCD et tubule collecteur	Variable	Na ⁺ , K ⁺	Variable	Transport actif, nécessite l'aldostérone
		H ⁺ , K ⁺ , HCO ₃ ⁻	Variable	Transport actif
		Eau	Variable	Osmose, nécessite l'ADH

Tableau 1 : Substances réabsorbées, taux et mécanismes au niveau des tubules.

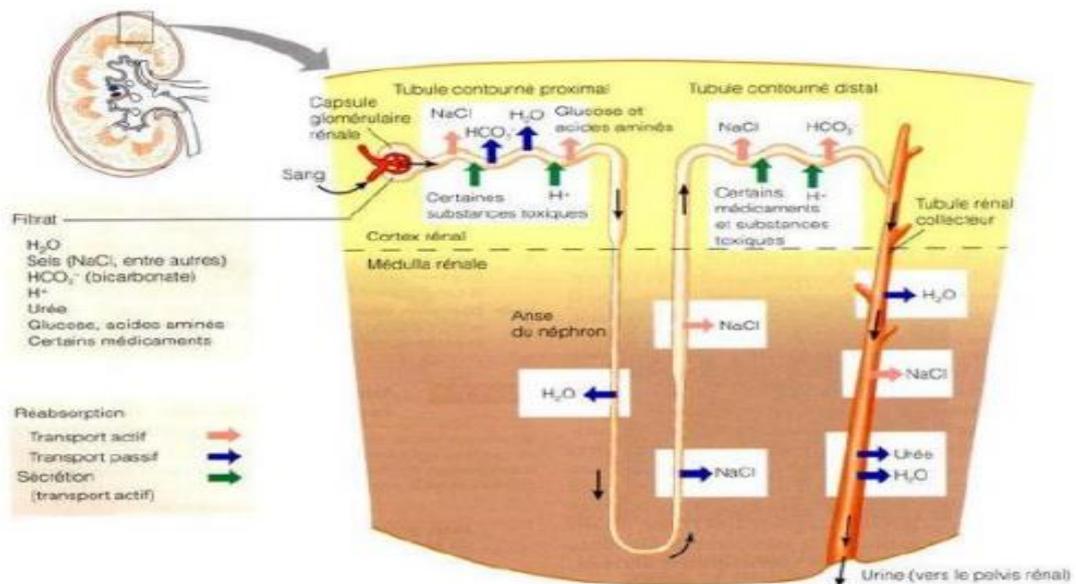


Figure13 : Processus de réabsorption au niveau du tubule rénal

IV. Physiologie du rein :(15.19.20.21.22)

Les reins normaux jouent trois rôles principaux : élimination des déchets métaboliques et d'autres substances, régulation de l'équilibre hydrique et électrolytique, et une fonction endocrine incluant la synthèse de la rénine, de l'érythropoïétine et du calcitriol.

A. Régulation et métabolisme rénale :

• Régulation du volume extracellulaire (VEC) :

Pour maintenir un volume sanguin efficace, il est nécessaire de stimuler les barorécepteurs carotidiens et glomérulaires. Le rein est l'organe responsable de la régulation de l'excrétion de sodium, principal ion responsable de la rétention d'eau en dehors des cellules. La régulation hormonale permet d'atteindre un équilibre en 48 à 72 heures suite à tout changement de volume. Il existe une relation étroite entre le volume sanguin, la filtration glomérulaire et l'évacuation de sodium. Les régulations intrinsèques maintiennent la filtration glomérulaire stable, malgré les changements drastiques dans le volume sanguin. La régulation glomérulotubulaire maintient l'évacuation de sodium constante, affectant le néphron proximal. La réabsorption de sodium dans la boucle glomérulotubulaire est directement proportionnelle au flux sanguin et n'est pas réglementée par des mécanismes hormonaux tels que le système rénine-angiotensine-aldostérone ou l'hormone natriurétique auriculaire. Cependant, le système rénine-angiotensine-aldostérone est actif même pour de faibles changements dans le volume sanguin, principalement pour réguler la réabsorption de sodium dans le canal collecteur et adapter la sortie de sodium à son entrée quotidienne. Dans les cas extrêmes de faible volume sanguin, l'activation du système nerveux sympathique augmente la réabsorption de sodium et d'autres solutés dans les tubules contournés proximaux.

En cas d'augmentation de la quantité de liquide dans le corps, un mécanisme appelé SRAA cesse de fonctionner, ce qui entraîne la production de substances chimiques appelées ANP (produites par les cellules cardiaques). L'ANP augmente l'élimination du sodium par les reins, ce qui conduit à l'augmentation du volume urinaire et à la diminution de la quantité de liquide dans le corps. Cela permet de réguler la pression artérielle et d'éviter la rétention d'eau excessive dans les tissus.

Il en est de même pour l'hypertension artérielle secondaire causée par une insuffisance rénale chronique, un phéochromocytome ou un hyperaldostéronisme, où la natriurèse de pression limite la régulation de la volémie par le rein, mais offre un contrôle supplémentaire, bien qu'incomplet. En résumé, cette régulation supplémentaire de la natriurèse de pression aide à maintenir un équilibre hydrique approprié, mais ne représente pas un contrôle complet de la pression artérielle.

Le système nerveux sympathique joue un rôle dans l'augmentation de la réabsorption du sodium par le tubule contourné proximal (TCP) pour maintenir une pression artérielle constante. Toutefois, il agit de manière opposée en diminuant la réabsorption du sodium. Les médicaments tels que les bêta-bloquants non sélectifs peuvent entraîner une baisse de la tension artérielle en stimulant le système rénine-angiotensine-aldostérone, entraînant une rétention d'eau et de sodium due à l'augmentation de la réabsorption de sodium dans le néphron distal en plus du TCP stimulé par le système nerveux sympathique. Les prostaglandines sécrétées par le rein ont un effet vasodilatateur et jouent un rôle essentiel dans la régulation de la vasoconstriction rénale, en réduisant l'ischémie rénale dans les cas

d'hypovolémie. L'utilisation d'anti-inflammatoires dans cette situation réduit l'effet compensatoire des prostaglandines, ce qui peut causer une ischémie rénale réversible.

- **Régulation acido-basique :**

Le niveau de pH sanguin est maintenu dans une plage très étroite entre 7,38 et 7,42 grâce à une régulation qui dépend du rein et du poumon. Le poumon joue un rôle crucial dans la régulation en éliminant les 20 000 mmol de CO₂ produits chaque jour par le métabolisme des cellules, ce qui maintient la pression partielle de CO₂ entre 38 et 42 mmHg. Les aliments que nous consommons apportent environ 80 mmol/24h d'ions H⁺ principalement par les protéines. Ces acides sont neutralisés par les bicarbonates. Le rein, en éliminant les charges d'acide tamponnées, régénère les bicarbonates et maintient ainsi la concentration plasmatique autour de 24 mmol/L.

Le rein est responsable de la régénération des ions bicarbonates et de la réabsorption de la majorité du bicarbonate filtré. Ce processus aide à préserver les différents systèmes tampons et à éviter leur épuisement. La réabsorption se produit à 85 % dans le tube contourné proximal, 10 % dans l'anse de Henle, et 3-4% dans le canal collecteur.

La libération de l'excès d'acide est effectuée sous forme d'acidité titrable et de composé NH₄⁺. L'acidité titrable est principalement générée dans les canaux collecteurs et n'est pas régulée. Cependant, elle est influencée par le pH urinaire et la quantité de phosphate éliminée. En revanche, la production et la libération de NH₄⁺ dans les urines sont régulées. NH₄⁺ provient de la glutamine métabolisée dans les tubules contournés proximaux, et il peut se dissocier en NH₃ et H⁺. Ce processus rend les ions ammonium disponibles dans les canaux collecteurs, où l'acidité urinaire est régulée. Les ions H⁺ sont ensuite éliminés sous forme de NH₄⁺ dans les urines. Les principaux déterminants de l'excrétion nette d'acide sont le pH sanguin, l'aldostérone, le débit de sodium dans les canaux collecteurs, le taux de potassium dans le sang et les apports en potassium. L'excrétion nette d'acide correspond à la quantité de protons éliminés par jour dans les urines, et elle est égale à la somme de l'acidité titrable et des ions NH₄⁺, moins la bicarbonaturie, qui est nulle en condition normale.

- **Métabolisme phosphocalcique :**

L'homéostasie du phosphocalcique est principalement régulée par les intestins, les os, les parathyroïdes et les reins. L'assimilation du calcium et du phosphore dépend beaucoup de l'action de la vitamine D active ou de la 1,25(OH)vitamine D₃. Environ 20 % du calcium ingéré est absorbé et éliminé au travers des reins ; les taux sanguins de ces minéraux sont soumis à une régulation fine malgré leur faible quantité relative dans le sang comparé à leur stockage dans les os. La régulation dépend de la Parathormone (PTH), de la vitamine D active ou du Calcitriol, ainsi que du FGF-23. La diminution de la concentration sanguine en calcium stimule la sécrétion de la PTH grâce à un récepteur sensible au calcium (CASR). La PTH circulante favorise la synthèse du Calcitriol par les reins tout en augmentant la réabsorption du calcium dans les reins. À son tour, le Calcitriol augmente l'absorption intestinale de calcium et de phosphore ainsi que la dégradation des os. La PTH diminue également la réabsorption du phosphore au niveau du TCP .

La vitamine D, également connue sous le nom de cholécalciférol, est produite soit par l'alimentation ou par la peau sous l'exposition aux rayons ultraviolets. Dans le foie, elle est hydroxylée en position 25 formant une forme native appelée 25(OH) vitamine D₃, qui dépend

de la quantité de cholécalciférol disponible. Elle est ensuite hydroxylée en position 1 dans le rein pour former le calcitriol actif ou en position 24 pour former un métabolite inactif. Contrairement à la PTH, le métabolisme du calcitriol n'est pas directement influencé par le taux de calcium dans le sang. Sa sécrétion est stimulée par l'hypophosphatémie et la PTH, qui sont elles-mêmes indirectement stimulées par le taux de calcium dans le sang. Le calcitriol inhibe également la sécrétion de PTH, permettant ainsi un rétrocontrôle négatif.

- **Bilan de l'eau :**

Chaque jour, 180 litres de plasma sont filtrés, principalement de l'eau qui est massivement réabsorbée dans le tube contourné proximal (TCP) et la branche descendante de Henlé. La réabsorption d'eau au niveau du canal collecteur est régulée par l'hormone antidiurétique (ADH), qui se lie à ses récepteurs V2 sur la membrane apicale du canal collecteur et active les aquaporines (AQP), qui sont des canaux hydriques permettant une diffusion facilitée de l'eau à travers la bicouche. Les aquaporines diffèrent selon le site d'expression et l'AQP2 est régulé par la fixation de l'ADH. L'ADH est synthétisée dans l'hypothalamus et libérée par la post-hypophyse avant de se lier à son récepteur V2, qui augmente la perméabilité des canaux collecteurs à l'eau, permettant ainsi la réabsorption d'eau qui suit ensuite un gradient osmotique de la lumière tubulaire vers l'interstitium.

Le volume d'eau excrété dépend de l'osmolarité du plasma sanguin ainsi que de la libération d'hormone antidiurétique (ADH) par la post-hypophyse, en réponse à ses fluctuations. Les reins ont une capacité variable de dilution et de concentration de l'urine, allant de 50 à 1 400 mosmol/kg d'eau. L'osmolarité de l'urine dépend donc non seulement de l'osmolarité du plasma, mais également de la quantité d'osmoles excrétés, qui correspond à la quantité ingérée. En cas d'élimination quotidienne de 500 mosmoles, le volume et l'osmolarité de l'urine varient en sens inverse, avec une diurèse de 2 litres pour une osmolarité de 250 mosmol/kg et une diurèse de 0,5 litre pour une osmolarité de 1 000 mosmol/kg. En l'absence de concentration de l'urine par les reins (par exemple, en cas de diabète insipide), l'osmolarité de l'urine ne dépassera pas 50 mosmol/kg et la diurèse atteindra 10 litres pour l'élimination de 500 mosmoles. Pour la réabsorption de l'eau dans l'interstitium rénal puis dans les vasa recta, l'osmolarité de l'interstitium doit être plus élevée que celle de l'urine. La barrière corticale-papillaire assure la création d'un gradient osmotique grâce à la réabsorption de sodium. Cette réabsorption est bloquée par des diurétiques de l'anse, tels que le furosémide, entraînant une polyurie avec une perte de sodium via les reins.

- **la filtration glomérulaire :**

La première étape de l'élaboration de l'urine est la formation de l'ultrafiltrat glomérulaire (ou urine primitive) par le passage de l'eau et des constituants du plasma à travers la barrière de filtration glomérulaire. 1000 à 1200 ml de sang passent par minute dans les glomérules = filtration de 650 ml de plasma et la formation de 120 à 125 ml d'urines primitive, soit 180 litres/jour qui seront ensuite modifiés dans le passage tubulaire pour former les 1 à 2 litres d'urines définitives. Le filtrat formé est essentiellement du plasma sanguin dépourvu de protéines plasmatiques ; les protéines et les globules sanguins sont normalement trop gros pour passer à travers la membrane de filtration. La présence de protéines ou de globules sanguins dans l'urine traduit généralement une atteinte de la membrane de filtration.

Cependant, le filtrat arrivant dans les tubules contournés proximaux est riche en substances utiles (eau, glucose, sels...)

On appelle débit de filtration glomérulaire (DFG), le volume de liquide filtré par le rein par unité de temps. Cette mesure sert notamment à quantifier l'activité du rein et est utilisée pour diagnostiquer une anomalie de la fonction rénale. Le DGF est estimé en mL/min. Chez un

$$\text{DFG} = K_f \times \Delta P \text{ avec } \Delta P = (P^{\circ}_{\text{cap glom}} - P^{\circ}_{\text{u}}) - (\Pi_{\text{cap glom}} - \Pi_{\text{u}})$$

- $P^{\circ}_{\text{cap glom}}$: pression hydrostatique dans le capillaire glomérulaire
- P°_{u} : pression hydrostatique dans la chambre urinaire
- Π_{cap} : pression oncotique dans le capillaire glomérulaire
- Π_{u} : pression oncotique dans la chambre urinaire

patient sain, il est normalement compris entre 100 et 120 mL/min . Ce dernier dépend de la perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire ainsi que de la différence entre les pressions hydrostatiques et oncotiques dans le capillaire glomérulaire et dans la chambre urinaire. Le DFG peut être calculé selon la formule :

Dans la normale, il n'y a pas de protéines dans l'urine, ce qui rend Π_{u} nulle. Au niveau du glomérule, différents paramètres fluctuent pendant le processus de filtration le long du capillaire glomérulaire. Au début de la filtration, la pression glomérulaire est supérieure à la pression de l'urine, créant ainsi des conditions favorables à la filtration. Toutefois, après une fraction de filtration de 20 %, la pression oncotique obstructive augmente, empêchant un flux net de filtration. En conséquence, le taux de filtration glomérulaire représente environ 20 % du débit plasmatique rénal (DPR), soit environ 120 ml/min chez les hommes. La pression dans le capillaire glomérulaire est déterminée par la pression aortique et les résistances dans les artérioles afférentes et efférentes. Ces résistances subissent une autorégulation qui permet de limiter les variations de taux de filtration glomérulaire et d'excrétion des solutés en cas d'anomalies de la perfusion rénale.

Les principaux mécanismes de régulation impliqués dans ce processus sont représentés dans **la figure14**.

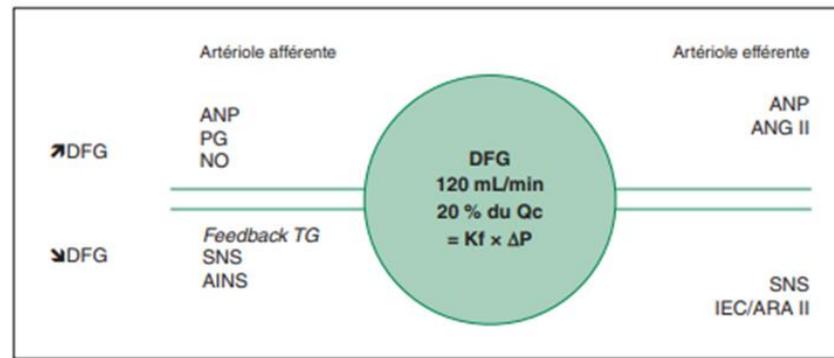


Figure . Effet et site d'action des différents médiateurs pouvant modifier le DFG. AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, ANG II : angiotensine II, ANP : *atrial natriuretic peptide*, ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, DFG : débit de filtration glomérulaire, FTG : *feedback* tubulo-glomérulaire, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, NO : monoxyde d'azote, PG : prostaglandines, Qc : débit cardiaque, SNS : système nerveux sympathique.

J Pharm Clin, vol. 30 n° 4, décembre 2011

Figure14 : les principaux mécanisme de régulation impliqué dans la filtration glomérulaire .

Le feedback tubulo-glomérulaire est le système clé pour ajuster la pression de filtration glomérulaire et le débit plasmatique rénal à la charge en sel. Les cellules de la branche ascendante large (BAL) se trouvent à la macula densa, où elles détectent les variations de la concentration de sel dans le tubule. Lorsque le sel est augmenté, la macula densa envoie un signal qui provoque une vasoconstriction des artérioles afférentes, réduisant ainsi la pression de filtration et le débit plasmatique rénal. En conséquence, cela diminue la quantité de chlorure de sodium filtré.

- **Érythropoïèse :**

Une des fonctions endocrines importantes du rein est la sécrétion d'érythropoïétine (EPO), une glycoprotéine qui stimule la production des globules rouges à partir des précurseurs dans la moelle osseuse. Le rein est responsable de 90% de la production d'EPO, tandis que le foie produit les 10% restants. Les fibroblastes du cortex et de la médullaire externe dans le rein, localisés à proximité des capillaires péri-tubulaires, sont responsables de la sécrétion de l'EPO. Lorsque les niveaux d'oxygène dans le corps sont bas, le récepteur sensible à la pO_2 est activé, et cela stimule la production d'un facteur de transcription spécifique : le facteur inductible par l'hypoxie-1 (HIF1), qui à son tour, augmente la synthèse d'EPO.

- **Rénine et SRAA :**

La rénine, sécrétée au niveau des cellules myoépithélioïdes spécialisées des artérioles glomérulaires afférentes en réponse aux variations de la volémie, active par protéolyse l'angiotensinogène circulant d'origine hépatique ; l'enzyme de conversion transforme

l'angiotensine I libérée en angiotensine II. L'angiotensine II exerce des effets vasoconstricteurs puissants (via son récepteur AT1) et stimule la sécrétion corticosurrénalienne d'aldostérone, favorisant la rétention de sodium et la sécrétion de potassium et de H⁺. Les stimuli de la sécrétion de rénine sont :

- L'hypovolémie ou la baisse de la pression artérielle .
- Le système nerveux sympathique .
- L'augmentation de la concentration en chlorure de sodium au niveau de la macula densa (= feedback tubulo-glomérulaire)
- **Autres :**

Le rein joue un rôle très important dans le catabolisme des protéines de petit poids moléculaire, en particulier des hormones polypeptidiques. Ces protéines de petit poids moléculaire (PM) (< 40 KD) sont librement filtrées par le glomérule, réabsorbées à plus de 99% et catabolisées dans le tube proximal. Cette importante fonction tubulaire permet d'une part de limiter la perte urinaire de nutriments azotés et d'autre part de réguler efficacement la concentration plasmatique de ces protéines et hormones polypeptidiques. Le rein assure enfin la synthèse de facteurs de croissance agissant selon un mode autocrine ou paracrine : l'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1) est un peptide qui intervient dans le processus d'hypertrophie rénale après néphrectomie unilatérale ou au cours du diabète. L'Epidermal Growth Factor (EGF) intervient notamment dans les phases de réparation après une nécrose tubulaire aiguë.

B. Exploration des fonctions rénales : (24,25,26,27)

L'exploration fonctionnelle rénale repose sur l'interprétation de variables biologiques urinaires et plasmatiques, qui sont des marqueurs indirects de la fonction rénale. Sa mise en œuvre doit reposer sur l'identification de signes cliniques, peu spécifiques, ou de facteurs de risques.

L'analyse d'urine est essentielle en néphrologie clinique, mais elle ne permet pas la quantification de la perte fonctionnelle rénale. Les fluctuations physiologiques de la composition urinaire nécessitent de répéter l'analyse d'urine pour confirmer une anomalie.

1. Clairance et créatinine :

La clairance est la capacité d'un tissu, organe ou organisme de débarrasser un liquide biologique (le sang, la lymphe, etc.) d'une substance donnée. La clairance d'une substance est le volume de solution totalement épuré (à concentration constante) de cette substance par unité de temps. La clairance d'une substance représente un coefficient d'épuration plasmatique. C'est un volume théorique. La clairance d'une substance est égale au débit de filtration glomérulaire sous condition que la substance concernée soit librement filtrée, ni sécrétée, ni réabsorbée, ni métabolisée par les reins, et que sa concentration dans le plasma soit stable. La créatinine, un déchet du métabolisme augmente dans le sang lorsque la fonction rénale diminue de manière significative. La clairance de la créatinine, un examen plus précis que la simple mesure du taux de créatinine dans le sang peut être obtenue à partir d'un échantillon de sang par une formule dans laquelle le taux sérique de créatinine est corrélé à l'âge, au poids et au sexe de la personne. La créatininémie augmente avec l'âge. Certains médicaments modifient le taux de créatinine dans le sang : les contraceptifs oraux l'augmentent, les antiépileptiques et les anti-inflammatoires le font diminuer.

	mg/L	µmol/L
Nouveau-né	7-10	60-90
1ère semaine	2-5	20-45
1ère année	2-10	20-90
4 à 10 ans	3-8	30-70
10 à 14 ans	4-10	40-90
Homme adulte	7-13	65-120
Femme adulte	6-11	50-100

Tableau 2 : Taux normaux de créatinine sanguin en fonction de l'âge.(25)

2. *Le débit de filtration glomérulaire (DFG) :*

La mesure du débit de filtration glomérulaire est le seul examen qui permette d'affirmer l'existence d'une insuffisance rénale et d'en apprécier la gravité. Elle s'obtient en mesurant la clairance rénale, c'est-à-dire le nombre de millilitres de plasma sanguin que le rein peut filtrer en éliminant totalement une substance donnée en l'espace d'une minute ; celle-ci se situe normalement entre 100 et 120 millilitres/minute. En effet, l'insuffisance rénale se caractérise par une baisse de la filtration glomérulaire ; on calcule donc la clairance rénale de substances uniquement filtrées par le glomérule, comme la créatinine ou l'inuline, sachant que, en cas d'insuffisance rénale, ces chiffres s'abaissent. Cette technique ne nécessite qu'une analyse sanguine couplée à une analyse d'urine. Quand on veut connaître la filtration glomérulaire de chaque rein, et non la fonction rénale globale, on utilise une technique de scintigraphie fondée sur la détection de substances radioactives préalablement absorbées par le patient.

3. *Marqueurs biologiques :*

Les marqueurs d'atteinte rénale peuvent être des anomalies morphologiques que l'on peut voir à l'échographie par exemple, histologiques visibles sur la biopsie rénale ou biologiques (protéinurie clinique, microalbuminurie, hématurie, leucocyturie).

La protéinurie clinique peut être définie par une protéinurie des 24 heures supérieure à 0,5 g. Actuellement, une microalbuminurie est considérée comme un marqueur de risque de maladie rénale chronique chez le diabétique de type 1 ou de type 2 et comme un marqueur indépendant de risque cardiovasculaire chez l'hypertendu .

La maladie rénale chronique (MRC) est définie, indépendamment de sa cause, par la persistance au-delà de 3 mois de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du DFG estimé au-dessous de 60 ml/min/1,73 m².

***CHAPITRE II : LE SYNDROME
NEPHROTIQUE CHEZ LE NOURISSON***

:

V. Historique :

Les premiers cas de syndrome néphrotique ont été signalés au XVe siècle. Avant l'avènement de la médecine moderne, notamment les antibiotiques et les corticostéroïdes. Le taux de mortalité des enfants atteints du syndrome néphrotique (SN) est d'environ 40 %. Le concept de syndrome néphrotique est passé par plusieurs étapes : La découverte par WILLIAMS Charles Weller d'une substance coagulante dans l'urine d'un patient souffrant d'œdème généralisé en 1811 a inspiré de nombreuses études pour trouver la cause de l'œdème.

- Le terme "néphrose" a été inventé en 1905 par Müller, qui dans sa classification de la néphropathie oppose la "néphrite", caractérisée par des lésions inflammatoires, à la "néphropathie" caractérisée par des lésions dégénératives des reins. Quelques années plus tard, de 1908 à 1914, Munck, puis Vohlard et Fard, décrivent une néphropathie chronique avec œdème marqué et protéinurie très élevée, avec infiltration graisseuse extensive des conduits, mais sans glomérulopathie. En réponse à cette lésion, Vohlard a proposé le nom de "néphrose lipoïdique" - à peu près à la même époque (de 1912 à 1917), Epstein a identifié la néphrose lipoïdique comme une maladie accompagnée de protéinurie, d'hyperlipidémie et d'œdème. Maladie systémique, attribuée à tort à un dysfonctionnement thyroïdien.

- Cette théorie a été rapidement abandonnée suite aux travaux de Govaerts, dans lesquels la néphropathie lipidique était une néphropathie glomérulaire dans laquelle l'albuminurie était associée à une perméabilité glomérulaire accrue aux protéines.

- L'introduction de la biopsie rénale vers 1951 permettrait un diagnostic précoce au cours de la vie d'un patient. La pratique de la biopsie pratiquée parallèlement à la recherche biologique aboutit à la mutilation des faits observés. Il est vite apparu que l'association d'une protéinurie massive avec des troubles lipoprotéiques constituait un syndrome d'origines multiples, pour lequel le terme de "syndrome néphrotique" s'est progressivement imposé à ce groupe de patients, que Hamburger définissait comme œdème, hypoprotéïnémie, et hyperlipémie. Les limites de cette définition ont été rapidement décelées du fait de la présence erratique voire inexistante d'œdèmes et d'hyperlipidémies. Ainsi, François Aubert a défini le syndrome néphrotique comme ayant une composante plus biologique, associée à une protéinurie massive > 3 g/24 heures, et une hypoprotéïnémie.

VI. LA PHYSIOPATHOLOGIE :

Au cours de la dernière décennie, des études de patients atteints de syndrome néphrotique du nourrisson ont confirmé le rôle crucial du podocyte dans le fonctionnement de la barrière de filtration glomérulaire et ont permis de mieux comprendre sa physiopathologie

-Le Dysfonctionnement de la barrière de filtration des podocytes et des glomérules :

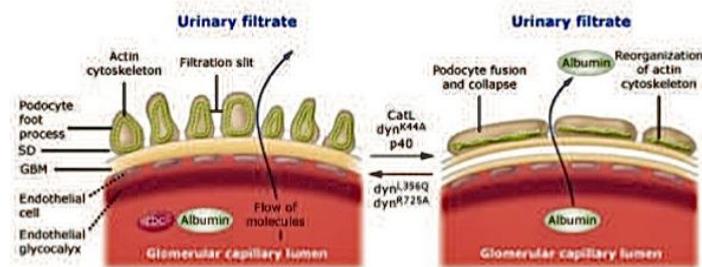


Figure 15: Barrière de filtration glomérulaire

La paroi capillaire glomérulaire se compose de trois éléments structurels qui constituent la barrière de perméabilité sélective : des cellules endothéliales séparées par des fenestrations, la membrane basale glomérulaire constituée d'un réseau de protéines de la matrice, et des cellules épithéliales spécialisées (podocytes) connectées les unes aux autres par un réseau interdigité de diaphragmes de fente.

Normalement, les protéines de la taille de l'albumine (69 kd) et plus grandes sont exclues de la filtration, une restriction qui dépend essentiellement de l'intégrité des diaphragmes de fente.

Les podocytes sont des cellules hautement différenciées qui fonctionnent pour soutenir et maintenir le mécanisme de filtration de la membrane basale glomérulaire du rein.

Les podocytes ont de nombreux pédicelles qui s'entrelacent pour former une structure qui enveloppe les capillaires glomérulaires. Les pédicelles interagissent avec des jonctions spéciales entre les cellules appelées diaphragme de fente qui, ensemble, forment le filtre glomérulaire.

Un cytosquelette complexe soutient la structure du corps cellulaire et des pédicelles des podocytes pour permettre des changements de pressions hydrostatiques en réponse aux différents mouvements moléculaires à travers la membrane glomérulaire.

Les cellules des podocytes ont une capacité limitée à se diviser et à se régénérer, elles sont donc vulnérables aux blessures [29].

La destruction des podocytes au-dessus d'une masse critique conduit également à des dommages glomérulaires irréversibles, avec une diminution de >20% des podocytes entraînant le développement de la glomérulosclérose et une perte progressive de la fonction rénale.[30]

Synthèse bibliographique

Les mutations génétiques dans la structure et la fonction des podocytes entraînent une dysfonction rénale, se présentant le plus souvent sous forme congénitale. Certains des premiers troubles génétiques reconnus impliquent des gènes codant pour des protéines de la diaphragme fendu, la néphrine (NPHS1) et la podocine (NPHS2).[31]

La découverte des mutations du gène NPHS1, qui code la néphrine, responsable de la majorité des cas de syndrome néphrotique congénital, a permis de mieux comprendre la structure du diaphragme de fente situé entre les pédicelles des podocytes, dont elle constitue l'élément principal.

Il est important de savoir que la plupart des protéines mutées sont retenues dans le réticulum endoplasmique.

Les mutations du gène NPHS2 sont la cause la plus fréquente de SN autosomique récessif, avec un début avant 5 ans et une insuffisance rénale terminale (IRT) avant 10 ans. Les lésions histologiques peuvent être des lésions glomérulaires minimales à un stade précoce ou une hyalinose segmentaire et focale à un stade plus avancé.

Le laboratoire a identifié le gène grâce au clonage positionnel. Ce gène code la podocine, une protéine qui interagit avec la néphrine, entre autres, sur la face cytoplasmique du diaphragme de fente.

Les mutations dans les gènes codant pour le cytosquelette d'actine des podocytes, y compris CD2AP et INF2, sont également associées à des phénotypes du SN

Enfin, les protéines nucléaires des podocytes (WT1), les protéines de la membrane basale glomérulaire (LAMB2) et les protéines mitochondriales (COQ2) sont responsables de la dysfonction de la filtration glomérulaire, conduisant à ces formes plus sévères de podocytopathies progressives.

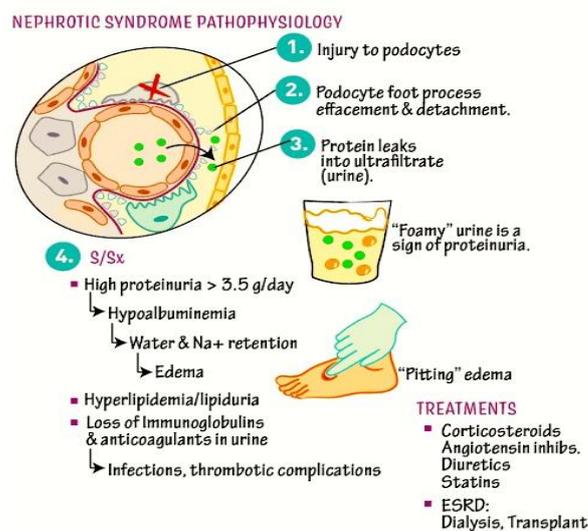


Figure 16:Présentation physiopathologique du SN chez le nourrisson

- **Les caractéristiques cliniques:**

Le symptôme de présentation caractéristique dans le syndrome néphrotique est l'œdème, avec un gonflement péri-orbitaire, labial/scrotal et des extrémités inférieures [58].



Figure 17: L'œdème dans le SD chez le nourrisson

Dans des scénarios cliniques plus graves, une anasarque peut se développer, entraînant une ascite et des épanchements pleuraux/péricardiques. Cela peut à son tour entraîner des douleurs abdominales traduites par des cries voire des insomnies chez le nourrisson dues à l'hypoperfusion et à l'iléus. Leur présence doit également déclencher une enquête plus approfondie pour exclure la péritonite bactérienne spontanée, une complication connue et grave du syndrome néphrotique, on peut avoir également la présence d'une dyspnée et des extrémités qui sont froides.

En général, les nourrissons atteints de syndrome néphrotique sont à haut risque d'infections bactériennes graves, telles que la péritonite, la septicémie et la pneumonie en raison de la perte d'immunoglobulines dans l'urine. L'infection est la principale cause de morbidité et, historiquement, de mortalité chez les nourrissons atteints de syndrome néphrotique [32].

L'oligurie et la déplétion du volume intravasculaire peuvent également se développer, conduisant parfois à une insuffisance rénale aiguë (IRA), une autre complication importante du syndrome néphrotique.

Les infections concomitantes, l'utilisation de médicaments néphrotoxiques et le syndrome néphrotique résistant au traitement ajoutent au risque de développer une IRA, en particulier chez les nourrissons hospitalisés atteints de syndrome néphrotique [33].

Il est bien reconnu que le syndrome néphrotique est un état d'hypercoagulabilité avec un risque de développer une thrombose veineuse profonde (TVP), une thrombose des sinus veineux cérébraux, une embolie pulmonaire, une thrombose de la veine rénale et, plus rarement, des thromboses artérielles [34].

La physiopathologie de l'hypercoagulabilité est multifactorielle et comprend :
une augmentation des facteurs prothrombotiques circulants (facteur V et VIII et fibrinogène),
une dysfonction de l'agrégation plaquettaire, une perte urinaire de facteurs anticoagulants (protéine C et S, et antithrombine III) et une déplétion du volume intravasculaire [35].

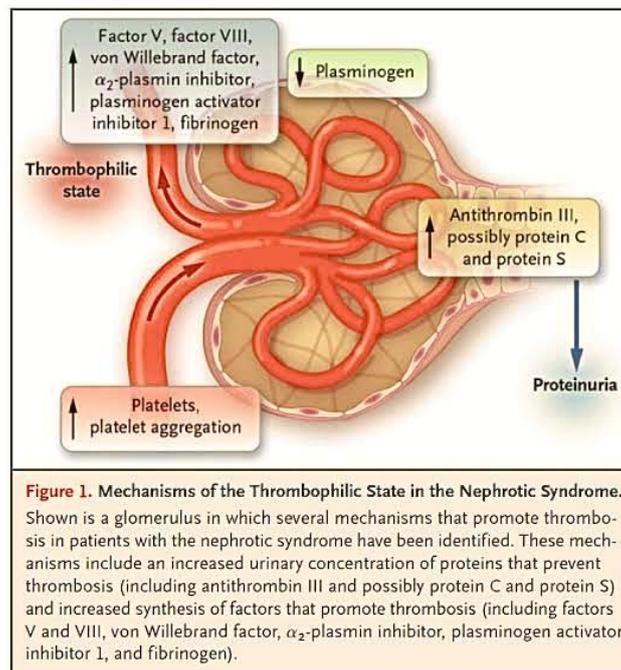


Figure 18: Mécanismes de l'hypercoagulabilité dans le SN chez le nourrisson

L'hyperlipidémie est une conséquence courante du syndrome néphrotique, connue pour être le résultat de plusieurs mécanismes sous-jacents :

- (i) une synthèse accrue de cholestérol, de triglycérides et de lipoprotéines dans le foie,
- (ii) l'hypoalbuminémie elle-même car l'albumine transporte le cholestérol dans le sang,
- (iii) une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase qui facilite normalement la maturation des LDL à partir des VLDL,
- (iv) une déficience acquise de la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) par des pertes urinaires empêchant le développement normal des HDL [36].

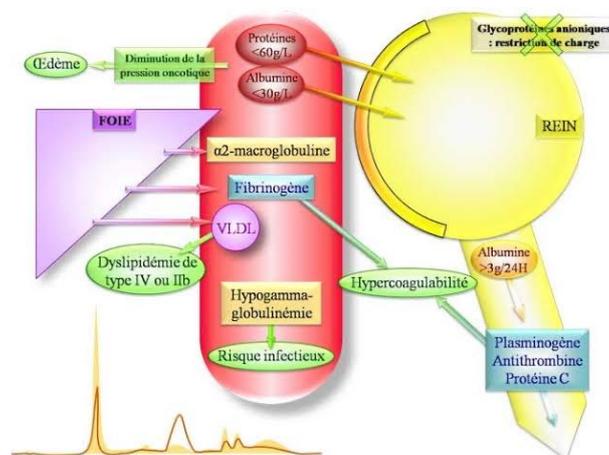


Figure 19: Les mécanismes physiopathologiques dans le SN chez le nourrisson

VII. Etiopathogénie :

1. Classification des syndromes congénitaux et infantiles :

- ***Syndromes néphrotiques primitifs***

Syndrome néphrotique congénital de type finlandais

Sclérose mésangiale diffuse isolée

Syndrome de Denys-Drash

Syndrome néphrotique congénital avec malformations cérébrales ou d'autres organes

Syndrome néphrotique idiopathique

Glomérulonéphrite extra-membraneuse

- ***Syndromes néphrotiques secondaires***

· Infections

Syphilis congénitale

Toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus

Hépatite, VIH

Malaria

· Lupus érythémateux disséminé

a) SYNDROME NÉPHROTIQUE CONGÉNITAL DE TYPE FINLANDAIS :

Ce type de syndrome néphrotique a été décrit pour la première fois par Hallman et al. [37], et est plus fréquent en Finlande, avec une incidence de 1 sur 8200 naissances [38]. Il a également été observé dans différents groupes ethniques à travers le monde [39-40]

. Particularités génétiques :

La maladie est héritée selon un mode autosomique récessif, ce qui signifie qu'elle affecte à la fois les garçons et les filles. Les mutations du gène NPHS1 sont responsables de la maladie

chez les familles finlandaises et d'autres origines. Ce gène est localisé sur le chromosome 19. Il n'y a pas d'hétérogénéité génétique de la maladie.[42-43]

Le gène a été cloné sous le nom de NPHS1. [44]

Le gène NPHS1 mesure 26 kb et contient 29 exons. Il code pour une protéine transmembranaire de 1241 acides aminés, la néphrine, qui est une protéine d'adhésion de la famille des immunoglobulines. Plusieurs mutations ont été identifiées, dont deux sont prédominantes dans la population finlandaise.[44]

Dans la population finlandaise, 90 % des patients atteints de la maladie ont soit la mutation Fin major, soit la mutation Fin minor, soit les deux. La mutation Fin major est une délétion de deux paires de base dans l'exon 2, qui provoque un décalage du cadre de lecture et un arrêt de la traduction au niveau de cet exon. La mutation Fin minor est une mutation non-sens dans l'exon 26.

Les mutations Fin major et Fin minor ont été détectées respectivement dans 78 % et 16 % des chromosomes des patients finlandais. Huit pour cent des patients finlandais ont la mutation Fin major sur un chromosome, tandis que la mutation sur l'autre allèle n'a pas été identifiée. Des mutations du même gène sont responsables de la maladie chez des patients non finlandais. Cependant, ces mutations proviennent d'ancêtres différents et ne sont pas liées à un effet fondateur. En dehors de la Finlande, environ 50 mutations ont été identifiées, notamment des délétions, des insertions, des mutations non-sens et des mutations faux-sens réparties sur l'ensemble du gène.[41-42,43,46]

La localisation de la néphrine a été étudiée en utilisant la microscopie électronique avec marquage par des anticorps spécifiques. Les résultats ont montré que la néphrine est localisée dans le diaphragme de fente situé entre les digitations des pieds des podocytes.[47]

Il a été proposé un modèle d'assemblage des molécules de néphrine qui est en accord avec un modèle antérieur proposé il y a plus de 20 ans. Ce modèle est basé sur des données obtenues en microscopie électronique, qui avaient montré que le diaphragme de fente avait une apparence en fermeture éclair d'une largeur de 20 à 50 m.[48]

Il est possible que les molécules de néphrine provenant de deux pieds de podocytes interagissent l'une avec l'autre par des interactions homophiles. D'autres protéines pourraient également interagir avec la néphrine, en particulier la protéine associée à CD2, qui facilite l'adhésion des lymphocytes T aux cellules présentatrices de l'antigène. Les souris invalidées pour le gène de cette protéine meurent très rapidement dans un tableau de syndrome néphrotique et d'insuffisance rénale. [48]

Il a été observé que certains patients présentent un tableau typique de syndrome néphrotique congénital et sont porteurs de mutations du gène NPHS2 qui code pour la podocine. Ceci démontre l'hétérogénéité génétique du syndrome néphrotique congénital et infantile, ainsi que l'absence de corrélation entre le génotype et le phénotype. [49-50]

Il a également été observé que certains patients sont porteurs de mutations homozygotes du gène NPHS1 et d'une mutation hétérozygote de NPHS2 ou inversement, ce qu'on appelle un « triallelic hit ».[51]

Anatomopathologie :

Les reins sont très gros et pèsent deux fois la normale [52]. Plus tard, ils sont apparus de taille "normale", probablement en raison d'une atrophie et d'une sclérose du parenchyme

rénal. Les lésions histologiques intéressent le cortex et évoluent avec l'âge, allant de la simple dilatation tubulaire chez le fœtus à des lésions glomérulaires et tubulo-interstitielles sévères après deux ans [53]. Au microscope optique, les lésions glomérulaires précoces consistent en une hypercellularité mésangiale et une augmentation de la matrice mésangiale avec une dilatation microkystique irrégulière des tubules proximaux.

A partir de cinq mois, la lésion la plus évocatrice est la dilatation kystique **massive** des canaux, alors que les lésions glomérulaires peuvent évoluer avec rétraction des anses capillaires et de certains glomérules sclérosés. Les lésions tubulaires sont instables et non spécifiques de la maladie. La fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire et fibrose périglomérulaire s'est développée parallèlement à la glomérulosclérose au cours de l'évolution.

b) SCLÉROSE MÉSANGIALE DIFFUSE :

La **sclérose** mésangiale diffuse est la deuxième cause d'insuffisance rénale dans le syndrome néphrotique précoce . Ce phénomène n'a été observé que chez les jeunes enfants. Des cas familiaux ont été décrits, suggérant que certains enfants peuvent avoir une transmission autosomique récessive [54,55]. La sclérose mésangiale diffuse peut être isolée ou associée à un pseudohermaphrodisme masculin et à une tumeur de Wilms, association qui définit le syndrome de Denys Drash [56].

Anatomopathologie :

L'atteinte glomérulaire diffuse se caractérise initialement par un aspect réticulaire de la matrice mésangiale sans hypercellularité mais avec une hypertrophie podocytaire marquée. Par la suite, les follicules sont envahis par une substance fibreuse membraneuse, formant un réseau dans lequel les cellules endothéliales et mésangiales sont piégées, tandis que la lumière des capillaires glomérulaires n'est plus visible. Les podocytes sont encore gros et forment une couronne autour du floc. Différents stades lésionnels peuvent coexister dans une même biopsie, avec des glomérules moins atteints localisés dans le cortex profond .

Étant donné que les mêmes lésions glomérulaires sont observées dans le syndrome de Drash, les patients atteints de sclérose mésangiale diffuse doivent être recherchés pour ce syndrome. Chez les patients de phénotype féminin à la recherche d'un pseudo-hermaphrodisme masculin avec un caryotype XY, un caryotype doit être réalisé et une échographie doit être réalisée à la recherche d'une tumeur de Wilms et d'anomalies gonadiques. Il est également utilisé pour rechercher des mutations du gène WT1 qui prédispose au développement de cette tumeur. En effet, des mutations de ce gène ont été retrouvées chez certains patients atteints de sclérose mésangiale diffuse isolée, comme c'est le cas chez les patients atteints du syndrome de Drash [57].

c) *SYNDROME DE DENYS-DRASH :*

Le syndrome de Denys-Drash est défini par l'association d'une sclérose mésangiale diffuse, d'un pseudohermaphrodisme masculin et d'une tumeur de Wilms [58,59]. Elle affecte les nourrissons, provoquant une protéinurie, suivie d'un syndrome néphrotique et d'une progression rapide vers l'insuffisance rénale terminale. Certains enfants présentent un syndrome incomplet avec une sclérose mésangiale diffuse associée à un pseudohermaphrodisme masculin ou à une tumeur de Wilms .

. Particularités génétiques :

Le syndrome de Drash est généralement sporadique, mais il a été rapporté chez deux enfants de la même fratrie. Cependant, la majorité des patients atteints de cette maladie ont des mutations constitutionnelles du gène WT1.

Le gène WT1 est situé sur le chromosome 11, en position 11p13. Il code pour des protéines à doigt de zinc, qui sont des facteurs de transcription impliqués dans le développement rénal et gonadique.

Les souris qui ont ce gène désactivé présentent une agénésie rénale et gonadique. Le gène est composé de dix exons, dont les six premiers codent pour une région riche en proline et en glutamine qui régule la transcription de certains gènes, et les quatre derniers codent pour les doigts de zinc, région de la protéine qui se lie à l'ADN.

Le gène WT1 peut générer quatre mRNA différents par épissage alternatif. Un site d'épissage situé dans l'exon 5 entraîne l'insertion de 17 acides aminés en amont des doigts de zinc.

Le deuxième site d'épissage est situé à l'extrémité de l'exon 9 et aboutit à l'insertion de trois acides aminés, lysine, thréonine et sérine (KTS) entre les doigts de zinc 3 et 4. La forme KTS+ représente 80 % des transcrits. Chez la majorité des patients atteints du syndrome de Drash, des mutations constitutionnelles hétérozygotes de WT1 ont été retrouvées.

La plupart de ces mutations sont des mutations faux-sens situées au niveau de l'exon 9 qui code pour le doigt de zinc 3 et de l'exon 8 qui code pour le doigt de zinc 2. Les acides aminés affectés par ces mutations sont impliqués dans la chélation du zinc et dans l'interaction de la protéine WT1 avec l'ADN.

d) *SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE :*

Cette forme de syndrome néphrotique est rare à la naissance mais peut commencer à apparaître au cours de la première année de vie. Le même schéma histologique que chez les enfants plus âgés peut être observé, à savoir des lésions glomérulaires minimales, des lésions hyalinisantes segmentaires et focales et une hyperplasie mésangiale diffuse. Dans la plupart des cas, le syndrome néphrotique est résistant à la corticothérapie, mais une sensibilité corticale peut également se développer [60]. En effet, à cet âge, il s'agit plus souvent d'une

forme familiale du problème, transmise selon un schéma autosomique récessif, et associée à des mutations du gène de la podocine [61,62].

e) AUTRES CAUSES : (63,64,65)

- La syphilis congénitale peut être la cause d'une glomérulonéphrite extramembraneuse, se manifestant par une protéinurie et parfois par un syndrome néphrotique .Le syndrome néphrotique peut être présent dès la naissance, mais se présente le plus souvent entre un et quatre mois. Les lésions histologiques comprennent des dépôts extramembranaires, une hyperplasie mésangiale et une infiltration lymphoplasmocytaire dans l'interstitium.
- La toxoplasmose congénitale est une cause possible de syndrome néphrotique . La protéinurie se présente à la naissance ou au cours des trois premiers mois et est associée à des symptômes oculaires ou neurologiques. La biopsie rénale montre une hyperplasie mésangiale et parfois une dégénérescence hyaline segmentaire et focale. Le syndrome néphrotique peut également survenir chez Infecté par le CMV, le VIH ou Virus de l'hépatite B [56–59].
- Quelques rares cas de syndrome néphrotique ont été rapportés en association avec le syndrome néphrotique infantile Lupus érythémateux disséminé avec glomérulonéphrite proliférative diffuse .
- La glomérulonéphrite extramembraneuse d'apparition anténatale devrait augmenter la probabilité d'allo-immunisation maternelle chez les femmes qui n'expriment pas la protéine endopeptidase neutre (NEP) [61]. Des mutations du gène codant pour cette protéine ont été identifiées chez ces femmes . Les anticorps maternels entraînent des lésions des podocytes, qui peuvent être à l'origine d'une insuffisance rénale chronique.
- Le syndrome de Galloway est caractérisé par une microcéphalie, un retard mental, une hernie hiatale et un syndrome néphrotique [63]. Le syndrome néphrotique est généralement sévère et résistant aux corticoïdes. La biopsie a révélé des lésions segmentaires et focales hyalinisées . Dans sa forme classique, il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive.
- D'autres observations de syndrome néphrotique associé à des anomalies cérébrales ont été rapportées, souvent accompagnées d'autres anomalies, notamment des dysmorphies faciales, des anomalies ophtalmologiques, cardiaques ou diaphragmatiques .

VIII. Le diagnostic clinique du SN chez le nourrisson

A. Les signes cliniques du syndrome néphrotique chez le nourrisson :

1). L'œdème

L'œdème est la manifestation principale du SNI et son mécanisme reste controversé. Deux théories s'opposent: la théorie du "sur-remplissage" et celle du "sous-remplissage".(66)

On sait que pendant le SN , l'albumine passe à travers la barrière de filtration glomérulaire du sang vers l'urine, ce qui entraîne probablement une modification des dynamiques entre le plasma et le tissu interstitiel.

- ***Théorie du "sous-remplissage":***

Cette théorie historique implique une protéinurie pendant le SN . L'altération de la barrière de filtration glomérulaire entraîne une fuite d'albumine du plasma sanguin. Puisque l'albumine est la principale protéine circulante, la fuite de celle-ci induit une baisse de la pression oncotique dans le plasma. Pour compenser cette baisse de pression, du liquide passe dans l'espace interstitiel, ce qui déclenche les œdèmes.

Pour compenser la contraction volumique, une rétention de sodium peut se produire, l'eau apparaît également secondairement par stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone, principalement en réponse à la rétention de sodium. Tant que le déséquilibre persiste (protéinurie), l'eau retenue avec le sodium continuera à s'accumuler dans le tissu interstitiel, entraînant une augmentation des œdèmes.(67)

Cette théorie souligne l'importance de l'albuminurie dans l'apparition des œdèmes.

- ***Théorie du "sur remplissage":***

Cette hypothèse plus récente a été développée pour expliquer pourquoi il n'y avait pas de variation du volume plasmatique chez certains nourrissons.

Cette hypothèse suggère que le SN perturbe directement l'excrétion rénale du sodium (68) entraînant une rétention primaire de sodium et d'eau. Le surplus de liquide est ensuite diffusé dans les tissus interstitiels pour diminuer la pression intravasculaire, ce qui conduit finalement à la formation d'œdèmes.

Les causes exactes de la rétention de sodium sont encore inconnues, mais des modèles expérimentaux chez le rat suggèrent que la rétention de sodium est due à une réabsorption accrue au niveau des tubules collecteurs.(69)

2) L'hyperlipémie: une autre caractéristique du SN

L'hyperlipidémie, avec des concentrations élevées de cholestérol et de triglycérides sériques, est une caractéristique du syndrome néphrotique.

•*L'hypercholestérolémie:*

Chez les nourrissons une hypercholestérolémie est diagnostiquée lorsque les valeurs de cholestérol total dépassent 2g/L ou de lipoprotéines de faible densité dépassent 1,3g/L. Il y a une corrélation inverse entre le taux de cholestérol et la baisse du taux d'albumine plasmatique. Une diminution de la pression oncotique due à une hypoalbuminémie stimule la synthèse hépatique de lipoprotéines, ce qui entraîne une augmentation du cholestérol sanguin.(70)

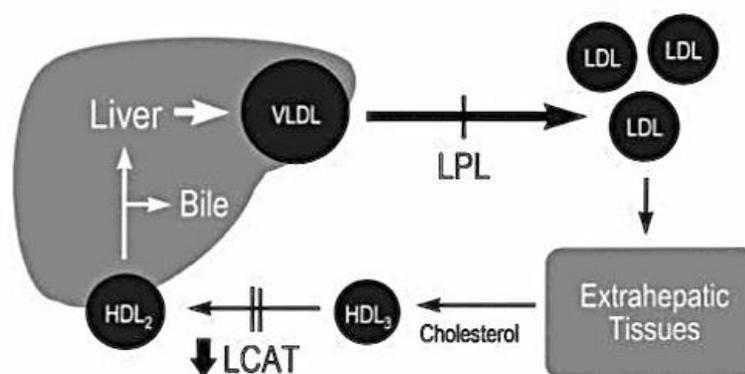


Figure 20: Métabolisme des lipoprotéines

Les particules VLDL sont produites dans le foie et sont converties en IDL, puis en LDL par la lipoprotéine lipase. La triade, qui présente l'apoprotéine B à sa surface, a pour fonction de transporter les lipides vers les tissus extra-hépatiques. Les HDL naïves sont synthétisées dans le foie et l'intestin, puis se chargent progressivement du cholestérol libre cellulaire grâce à la Lécithine Cholestérol Acyl-Transférase (LCAT).

Les HDL₃, qui contiennent du cholestérol estérifié, retournent ensuite au foie pour éliminer le cholestérol via la bile.

Dans le SNI, on observe une augmentation des protéines qui présentent l'apo B à leur surface par deux mécanismes. Le premier est une surproduction hépatique, qui est supposée être due à la baisse de la pression oncotique. Le deuxième est une moins bonne élimination au niveau des tissus périphériques.

L'élévation du cholestérol sanguin dans le SNI est donc liée à un problème de catabolisme.(71)

•*Hypertriglycéridémie:*

Les VLDL hépatiques sont convertis en IDL, puis en LDL, grâce à la lipoprotéine lipase. Cette protéine a pour fonction de retirer les triglycérides des lipoprotéines et de les convertir en acides gras libres, qui sont utilisés par les adipocytes ou les cellules musculaires.

L'augmentation de la production de VLDL entraîne une activité insuffisante de la lipoprotéine lipase, qui ne permet pas une transformation suffisamment rapide des lipoprotéines . De plus, l'élimination des IDL et des LDL semble également être ralentie. Ces deux mécanismes entraînent une augmentation des triglycérides sanguins.(72)

Un taux de triglycérides supérieur à 1,5 g/l est considéré comme une hypertriglycéridémie.

Il est supposé que l'augmentation de la synthèse hépatique des lipoprotéines, en réponse à une faible pression oncotique plasmatique, en conséquence de la perte urinaire d'une substance régulatrice non identifiée à ce jour, ou les deux, joue un rôle pathogène clé . Des études sur des modèles expérimentaux de syndrome néphrotique ont identifié plusieurs changements enzymatiques qui modifient la biosynthèse et la dégradation des lipides.

Ces changements incluent une augmentation des activités de la réductase 3-hydroxy-3-méthylglutaryl -coenzyme A (HMG-CoA) hépatique et de l'acyl-coenzyme A-cholestérol acyltransférase, ainsi qu'une diminution des activités de la cholestérol 7 alpha-hydroxylase et de la lipase lipoprotéique.

La variabilité de l'apolipoprotéine (a) peut également contribuer aux différences de concentrations de lipides pendant le syndrome néphrotique actif et la rémission (73)

-Autres signes du SN chez le nourrisson :

•Numération de la Formule Sanguine :

On peut observer une augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez les nourrissons atteints de SN , en raison de la contraction du volume plasmatique. En plus de cela, on observe également une hyperplaquettose allant de 500 000/mm³ à 1 000 000/mm³ chez les nourrissons atteints de SN , alors que la norme est inférieure à 400 000/mm³.

•Ionogramme sanguin :

L'hyponatrémie (taux de sodium inférieur à 133 mmol/L) est souvent observée chez les nourrissons atteints de SN , en raison de l'hyperhydratation extracellulaire, de l'hypovolémie associée et de la synthèse accrue d'aldostérone.

•Protéines du complément :

Les taux de certaines protéines du complément peuvent diminuer lors d'un syndrome néphrotique, par exemple lors d'une infection. Cependant, les taux de protéines du complément sont normaux chez les nourrissons atteints de SN (74) . Cela permet d'exclure toutes les causes primaires du syndrome néphrotique observé chez le patient.

B. Le diagnostic proprement dit du SN chez le nourrisson : Protéinurie et hypoalbuminémie

Bien que l'œdème marqué soit le premier signe visible d'un SNI potentiel, le diagnostic doit être confirmé par une protéinurie de niveau néphrotique et une hypoalbuminémie.

La présence de ces trois signes, dans certaines conditions, permet d'initier un traitement immédiat sans biopsie.

Les examens demandés chez le nourrisson présentant des signes du SN font partie d'une série d'examens qui ont été établis grâce à un consensus international et qui ont été adoptés par la Haute Autorité de Santé pour le protocole de soins du SN en France . Leur objectif est de permettre un diagnostic initial rapide du SN et ils comprennent les examens suivants :

- test à la bandelette urinaire (pour détecter une protéinurie)
- prélèvement urinaire avec ratio protéinurie/créatininurie
- NFS, plaquette, CRP (cas de l'existence d'une complication infectieuse)
- Une protidémie , albuminémie , électrophorèse des protides sanguins
- Urée sanguine, créatininémie
- Lipidémie

1. Protéinurie :

La protéinurie peut être détectée de deux manières : à l'aide de bandelettes de test urinaire ou par le biais d'un prélèvement urinaire .

-Test à la bandelette urinaire (Albustix ®)

Les bandelettes urinaires mesurent la concentration en albumine en utilisant une réaction colorimétrique entre l'albumine urinaire et le bleu de tétrabromophénol présent sur la bandelette.

Les bandelettes urinaires ne permettent que d'évaluer la concentration d'albumine dans l'urine et non le taux de protéines excrétées. Elles peuvent être un outil de diagnostic initial en attendant les résultats des autres analyses, notamment urinaires.

Dans la très grande majorité des cas, chez les patients atteints de SNI, le test à la bandelette réactive révèle des concentrations élevées en albumine urinaire, allant de 300 à plus de 1000 mg/dl (3+ à 4+ sur la bandelette).(107)

-Prélèvement urinaire :

Pour qu'une protéinurie soit considérée comme un syndrome néphrotique, elle doit dépasser 50 mg/kg/24h ou 40 mg/m/h.

Pour mesurer la quantité de protéines excrétées, il est nécessaire de recueillir les urines du patient sur 24 heures. Cependant, en raison de la jeunesse des patients, cela est difficilement faisable, c'est pourquoi on utilise une alternative.

Ainsi, en utilisant un échantillon d'urine (idéalement les premières du matin), on quantifie la protéinurie en calculant le rapport entre la quantité totale de protéines et la quantité de créatinine excrétée. Chez les individus sains, ce rapport est de 0,2 mg de protéines pour 1 mg de créatinine.

On considère qu'il s'agit d'un syndrome néphrotique lorsque ce ratio est supérieur à 3 mg de protéines pour 1 mg de créatinine.

2. Hypoalbuminémie :

L'hypoalbuminémie (taux bas d'albumine dans le sang) est l'un des trois critères diagnostiques du syndrome néphrotique . Chez les individus en bonne santé, le taux normal d'albumine sanguin est compris entre 40 et 50 g/L.

Dans le cas d'un syndrome néphrotique chez le nourrisson , on observe chez les patients une hypoalbuminémie maximale de 30 g/L, pouvant descendre jusqu'à 10 g/L dans certains cas.

Il est important de noter que le niveau de protéinurie observé dans le syndrome néphrotique est équivalent à celui observé chez les nourrissons atteints d'insuffisance rénale chronique nécessitant des dialyses.

Cependant, pour un même niveau de protéinurie, l'albuminémie chez ces patients dialysés est proche des valeurs normales. Cela signifie que l'hypoalbuminémie observée dans le syndrome néphrotique ne peut pas être expliquée uniquement par la protéinurie.

En effet, bien que l'excrétion urinaire soit en grande partie responsable de l'hypoalbuminémie observée dans le syndrome néphrotique , il semblerait que des mécanismes physiologiques de compensation au niveau sanguin ne se mettent pas en marche.

Lorsqu'il y a une perte d'albumine, le foie augmente la synthèse de cette protéine en raison d'une surexpression du gène responsable de sa production, qui est déclenchée par la diminution de la pression oncotique.

C. Diagnostic différentiel du SN chez le nourrisson :

Le syndrome néphrotique chez le nourrisson doit être distingué:

- Des autres causes de syndromes oedémateux: -Autres causes des œdèmes généralisés: l'insuffisance cardiaque, les cirrhoses et les péricardites constrictives qui peuvent également s'accompagner d'une protéinurie.

- Autres causes d'hypoprotidémie: dénutrition, malabsorption.

- Des autres syndromes néphrotiques :

- Une enquête étiologique est nécessaire pour permettre d'éliminer les autres syndromes néphrotiques

D. Les Indications pour une biopsie rénale précoce dans le syndrome néphrotique chez le nourrisson :

- Âge <1an
- Élévation persistante de la créatinine sérique
- Hypocomplémentémie
- Hématurie macroscopique

- Infection par le VIH, la tuberculose ou l'hépatite B/C
- Résistance aux stéroïdes.

E. Particularités cliniques du syndrome néphrotique chez le nourrisson:

1/Le syndrome néphrotique finlandais :

Il représente une maladie qui se caractérise par une fuite de protéines qui commence dès la vie fœtale. Les symptômes qui se manifestent à la naissance sont dus à une carence en protéines.

Dans plus de 80% des cas, les enfants atteints du syndrome néphrotique finlandais sont prématurés et ont un petit poids de naissance, en moyenne de 2600 g. Le placenta est plus grand que la normale, pesant plus de 25% du poids de naissance, et le liquide amniotique est souvent teinté de méconium. Le nouveau-né peut avoir un petit nez et des oreilles bas implantées, ainsi que des articulations des hanches, des genoux et des coudes déformées en flexion.

L'œdème peut être présent dès la naissance ou apparaître au cours des premiers jours de vie chez les enfants atteints du syndrome néphrotique finlandais. Le syndrome néphrotique est massif, avec une ascite importante qui déforme l'abdomen. La protéinurie est également massive, mais son niveau dépend du taux d'albumine plasmatique. La concentration de protéines dans l'urine dépasse 20 g/l lorsque le taux d'albuminémie est supérieur à 15 g/l.

Les urines des enfants atteints du syndrome néphrotique finlandais contiennent également d'autres protéines telles que les IgG, la transferrine, les apoprotéines, l'antithrombine III, la céruloplasmine, ainsi que les protéines porteuses de vitamine D ou de thyroxine. Cela entraîne une diminution de la concentration plasmatique de ces protéines et de leurs ligands, tels que la thyroxine.

Les taux de cholestérol et de triglycérides sont très élevés chez les enfants atteints du syndrome néphrotique finlandais, ce qui les expose à un risque élevé d'athérosclérose précoce.

En règle générale, les enfants atteints du syndrome néphrotique finlandais ne présentent pas de malformations extra rénales. Cependant, des anomalies cardiaques telles que la sténose valvulaire pulmonaire ou du système nerveux central telles que l'atrophie cérébrale modérée peuvent apparaître au cours de l'évolution de la maladie.

2/La sclérose mésangiale diffuse:

Les enfants atteints de sclérose mésangiale diffuse ont généralement un poids de naissance normal et ne présentent aucun symptôme ou anomalie placentaire à la naissance, contrairement aux enfants atteints du syndrome néphrotique de type finlandais. Bien que les enfants atteints de sclérose mésangiale diffuse ne présentent généralement pas de symptômes à la naissance, la protéinurie peut être présente très tôt ou même apparaître in utero avec une élévation du taux d'alpha-fœtoprotéine dans le liquide amniotique. La protéinurie apparaît généralement plusieurs mois après la naissance, isolée, sans hématurie, et son débit augmente progressivement pendant la première ou la seconde année, s'accompagnant d'un syndrome néphrotique. Une hypertension artérielle est fréquente chez les enfants atteints de sclérose

mésangiale diffuse. 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 sclérose mésangiale diffuse ont été rapportées, avec une évolution en quelques semaines après la naissance vers l'insuffisance rénale terminale.

Il a été rapporté plusieurs anomalies associées à la sclérose mésangiale diffuse, telles que le nystagmus, la cataracte, le retard mental, la microcéphalie, la myopie et la dystrophie musculaire.

3/Le Syndrome de Denys-Drash :

Les manifestations cliniques et l'évolution de la néphropathie sont identiques à celle présentée dans la sclérose mésangiale diffuse. Il est possible que la tumeur de Wilms se manifeste en premier chez certains patients atteints de la maladie. La tumeur peut être unilatérale ou bilatérale et peut être associée à des îlots de néphroblastomatose. Le pseudohermaphrodisme masculin est une condition caractérisée par une ambiguïté des organes génitaux externes ou un phénotype féminin, des testicules dysgénétiques ou des stries gonadiques et un caryotype 46XY. En revanche, les patientes ayant un caryotype 46XX ont toutes un phénotype féminin et des ovaires normaux.

***CHAPITRE III : PRISE EN CHARGE DE
SYNDROME NEPHROTIQUE CHEZ LES
NOURISSON***

IX. PRISE EN CHARGE DU SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE :

A. Principes généraux :

- Buts :
 - a. induire et maintenir une rémission complète
 - b. Traitement des complications aiguës ;des complications d'un SN persistant ; et des complications à long termes liées aux effets secondaires des médicaments
 - c. Prévention des rechutes
 - d. Planification des suivis

.. Éducation thérapeutique

L'objectif est de permettre au patient (LES PARENTS EN PARTICULIER) de comprendre sa maladie et de discuter, au cours des consultations futures, avec son médecin, en particulier sur certains aspects liés à la prise en charge thérapeutique et au suivi de sa maladie, tels que :

- l'auto surveillance de la protéinurie par bandelettes urinaires ;
- les traitements (corticoïdes, immunosuppresseurs ,anticoagulants, diurétiques) ;
- la place majeure de la diététique ;
- la nécessité de traitements complémentaires (potassium,calcium,vitamine D) ;
- Les risques liés à l'automédication;
- le risque de complications du syndrome néphrotique (endocriniennes, osseuses, vasculaires, cutanées, autres) ;
- La stratégie vaccinale doit être discutée avec le pédiatre néphrologue concernant l'adaptation du calendrier vaccinal, la contre-indication aux vaccins vivants atténués sous corticothérapie à forte dose ou autres immunosuppresseurs, les vaccinations spécifiques (pneumocoque, grippe)
 - Impact sur la vie quotidienne et prise en charge diététique :
 - Une réduction, au maximum, des facteurs allergisants ;
 - Éducation diététique durant la phase active de la maladie (phase de persistance du syndrome néphrotique) :
 - Un régime restreint en sel a initié à la phase aigüe et en association au traitement spécifique (corticoïde voire autres immunosuppresseurs) jusqu'à obtention de la rémission du syndrome néphrotique idiopathique. Il sera repris lors des poussées avec hypoalbuminémie < 30g/l.

- l'apport énergétique est de 30 à 35 kcal/kg/j ;
- en présence de syndrome œdémateux, l'apport sodé doit être inférieur à 4g/j ;
- en l'absence de syndrome œdémateux, la présence d'HTA nécessite un apport limité en sel
- En l'absence d'insuffisance rénale l'apport protidique doit être de 1gr/kg/j. Les régimes hyper ou hypo protidique ne sont pas recommandés.
- En cas d'hypercholestérolémie, le régime devra être pauvre en cholestérol et graisses saturées et enrichi en graisses insaturées avant d'envisager la mise en route d'un traitement spécifique.

Les conseils hygiéno-diététiques sont réévalués à chaque consultation et seront nécessaires tant que persiste le syndrome néphrotique.

- la corticothérapie à une posologie supérieure à 20 mg/jr est responsable d'un certain nombre d'effets secondaires métaboliques qui peuvent être limités par les mesures préventives hygiéno-diététiques suivantes:

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

B. Moyens Thérapeutiques :

a. CORTICOTHÉRAPIE AU COURS DE LA NÉPHROSE

La corticothérapie ne doit pas être débutée prématurément car Une rémission spontanée peut survenir dans 5 % des cas. quand Le diagnostic de maladie rénale idiopathique est très probable ou Une biopsie rénale a été réalisée ;une corticothérapie est instaurée.

La prednisone est préférée à la prednisolone. Elle est administrée à la dose de 60 mg/m²/j en deux prises fractionnées jusqu'à un maximum de 60 mg/jour.

- La protéinurie disparaît généralement en 8 jours-15 jours de traitement. On poursuit là même dose de prednisone pendant 30 jours, puis tous les deux jours le matin à la même dose pendant 2 mois.
- Par la suite, la dose est réduite de 15 mg/m² tous les 15 jours.
- la durée totale du traitement pour la première crise est de 4 mois,et demi

Lorsque le temps de traitement du premier épisode est plus court, un pourcentage plus élevé de patients a connu une rechute.

- En cas de persistance de la protéinurie à la fin du premier mois du traitement, la corticothérapie doit être intensifiée. Il est indiqué dans cette situation de réaliser, en milieu hospitalier, une série de trois perfusions de méthylprednisolone à la dose de 1000 mg/1,73 m²

Synthèse bibliographique

tous les 2 jours, car les effets secondaires de ces perfusions sont moins importants que l'augmentation per os de la prednisone.

La persistance d'une protéinurie en fin de traitement détermine le syndrome néphrotique cortico-résistant.

Dans cette situation, une biopsie rénale permet de lier le syndrome néphrotique à une néphropathie idiopathique ou à une autre maladie glomérulaire.

ÉVOLUTION ET TRAITEMENT DU SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE CORTICODÉPENDANT :

une corticothérapie orale avec de la prednisone est efficace dans 90 % des cas ;L'enfant est alors dit cortico-sensible .

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 se produit généralement en deux ou trois épisodes, chacun répondant à un traitement standard de 4 mois et demi de corticothérapie .

Pour ces patients, cortico-dépendants, on enchaîne avec une corticothérapie quotidienne de 40 à 60 mg/m²/j jusqu'à la disparition de la protéinurie. Quatre à 5 jours après la rémission, le traitement est passé en discontinu et la dose est diminuée jusqu'à 15 à 20 mg/m²1 jour sur 2 en fonction du niveau de cortico-dépendance, c'est-à-dire la dose à laquelle la rechute est survenue. Ce traitement est poursuivi pendant 12 à 18 mois.

b. AGENTS IMMUNOSUPPRESSEURS :

Les patients présentant une néphrose corticodépendance peuvent développer des signes d'intoxication stéroïdienne tel un ralentissement de la croissance staturale, une obésité, une ostéoporose, une cataracte . Ceci s'observe lorsque le niveau de la corticothérapie qui permet de maintenir la rémission est trop élevé.

Il a été montré depuis plusieurs années que les agents alkylants, cyclophosphamide ou chlorambucil, sont utiles dans ces situations. La durée de la rémission induite par le cyclophosphamide varie selon les patients et peut être de courte durée.

- Les données de la littérature montrent un taux de rémission de 67 à 93 % à 1 an, et de 36 à 66 % à 5 ans après une cure de cyclophosphamide. - L'effet thérapeutique est lié directement à la durée du traitement.

- Dans une étude allemande, 67 % des enfants cortico dépendants étaient en rémission 2 ans après un traitement de 12 semaines par cyclophosphamide à la dose de 2 mg/kg/j, alors que seulement 30 % des enfants recevant une durée de traitement de 8 semaines étaient en rémission à 2 ans.

La dose journalière de cyclophosphamide ne doit pas dépasser 2,5 mg/kg.

- La réponse au cyclophosphamide est également liée à la réponse à la corticothérapie.

- 75 % des enfants ayant des rechutes espacées survenant après l'arrêt de la corticothérapie restent en rémission après une cure de 8 semaines de cyclophosphamide, alors que seulement

Synthèse bibliographique

30 % des enfants cortico dépendants ont une rémission prolongée. Les rémissions peuvent également être obtenues avec le chlorambucil

- La chlorméthine peut être utile, permettant d'obtenir une rémission rapide en moyenne après 7 jours. Après ce traitement administré à la dose totale de 0,8 mg/kg par voie veineuse en deux séries de quatre injections de 0,1 mg/kg chacune, effectuées à 1 mois d'intervalle, la plupart des enfants restent en rémission sans corticothérapie mais le taux de rémission n'est que de 15 % après 3 ans chez les enfants cortico dépendants.

- Les effets secondaires des agents alkylants limitent leur utilisation.

- La toxicité médullaire nécessite des contrôles hématologiques réguliers. Si le nombre des globules blancs baisse en dessous de 3 000/mm³, le traitement doit être arrêté jusqu'à correction de la leucopénie. Ce traitement doit également être interrompu en cas d'infection intercurrente.

- Les risques en cas de varicelle doivent être expliqués aux parents pour que soit commencé rapidement un traitement par aciclovir.

- L'alopécie et la cystite hémorragique secondaires au cyclophosphamide sont rarement observées avec les doses utilisées chez ces patients. Les effets toxiques à long terme comportent le risque de tumeur maligne et la toxicité gonadique qui semble plus importante chez le garçon que chez la fille. Le seuil de gonadotoxicité se situe au-dessus de 200 mg/kg en dose cumulative pour le cyclophosphamide et entre 8 et 10 mg/kg pour le chlorambucil.

c. Ciclosporine :

Les données de la littérature indiquent que chez les patients corticoïdes-dépendants, la ciclosporine à des doses allant de 5 à 5 mg/kg/jour permet le maintien de la rémission malgré l'arrêt de la corticothérapie dans 85% des cas.

Cependant, une rechute est survenue dans la majorité des cas, soit à la réduction du traitement, soit après l'arrêt du traitement.

- En raison des effets secondaires de ce traitement, notamment de néphrotoxicité, il faut réserver aux cas où la corticothérapie n'est pas possible et où des agents alkylants ont été utilisés.

Chez certains enfants, la rémission ne peut être obtenue que si de fortes doses de ciclosporine sont prescrites.

Dans ces situations et pour éviter les effets indésirables du traitement, nous préconisons une association de ciclosporine et de corticothérapie intermittente à faibles doses.

d. Le Rituximab® :

Les manifestations allergiques des enfants néphrotiques avec des taux normaux d'IgE peuvent également s'expliquer par la présence de chaînes légères capables d'activer directement les mastocytes.

Ces différents facteurs biologiques des Ig et cliniques de la maladie rénale constituent la base indéniable de l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B chez les patients corticoïdes-dépendants et dans toutes les formes allongées de SNI.

Ce traitement n'entraîne pas la disparition complète mais transitoire en quelques mois des lymphocytes B circulants.

Son intérêt a d'ailleurs été démontré en 2004 et les publications confirmant son efficacité thérapeutique se sont succédé à un rythme soutenu jusqu'en 2010.

Plusieurs publications suggèrent que ce traitement a le potentiel d'interrompre la maladie pendant une longue période après la réémergence du B circulant chez les deux tiers des patients cortico dépendants.

Le rituximab apparaît de plus en plus comme le traitement tant attendu par les néphrologues pour éviter que les enfants ne développent une insuffisance rénale progressive, parfois jusqu'à l'âge adulte.

C. Traitement symptomatique

Doit être débuté pendant la phase aiguë et maintenu jusqu'à la résolution du syndrome néphrotique. En cas d'échec partiel ou complet d'un traitement particulier, des mesures symptomatiques sont indispensables.

Son objectif est de :

- prévenir les complications liées à la protéinurie, ralentir le déclin de la fonction rénale.
- éviter les événements thromboemboliques potentiellement mortels.
- améliorer la qualité de vie du patient.

Mesures générales :

- Le maintien au lit doit être évité (risque de thrombose).
- Les aliments doivent fournir une quantité normale de protéines.
- Il doit être pauvre ou même sans sel.
- La restriction hydrique n'est indiquée qu'en cas d'hyponatrémie inférieure à 125 mmol/L.

Moyens Thérapeutiques :

a. Diurétiques :

le régime désodé est souvent insuffisant ,en cas d'œdèmes, et l'emploi de diurétiques est nécessaire. Les produits recommandés sont : spironolactone et le furosémide .

En première ligne, les diurétiques de l'anse (furosémide bumétanide) sont utilisés. Le traitement doit être progressif.

Synthèse bibliographique

La réponse obtenue est appréciée sur la variation quotidienne du poids, le volume d'urine et la natriurèse/24 heures. Le diurétique est utilisé à posologie progressivement croissante, en 2 à 3 prises par jour compte-tenu de sa fixation à l'albumine et de sa courte durée d'action (< 6-8h). En cas de résistance à cette première ligne de traitement (œdèmes réfractaires), trois possibilités peuvent être exploitées, et éventuellement combinées :

1) L'adjonction d'un diurétique distal, préférentiellement le Modamide ou un anti-aldostérone; son usage est contre-indiqué en cas d'altération significative de la fonction rénale en raison du risque d'hyperkaliémie. Leur administration doit surveiller la kaliémie.

2) L'usage d'un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide).

NB : L'association d'un Diurétique de l'anse + thiazidique, expose au risque d'hypokaliémie brutale.

3) L'administration parentérale du diurétique de l'anse (furosémide IV).

L'usage des diurétiques doit être prudent car, en majorant l'hypovolémie, ils favorisent le risque thromboembolique. Le recours à des perfusions d'albumine 20% combinées à l'usage de furosémide par voie IV a des indications qui sont rares, et sont essentiellement constituées par une hypovolémie symptomatique avec tachycardie et hypotension artérielle. La perfusion à la dose de 1g/kg doit être lente (en 6 h) sous contrôle de la pression artérielle et en milieu hospitalier.

b. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII) :

Réduire la protéinurie dans des formes résistantes spécifiques est un objectif essentiel du traitement symptomatique de l'insuffisance rénale idiopathique. L'utilisation de médicaments qui interfèrent avec le système rénine-angiotensine, en l'absence de contre-indications, est nécessaire dans ce cas.

Les inhibiteurs de l'ECA et les ARA ont démontré leur efficacité pour les maladies rénales chroniques ;

et devront par conséquent être utilisés, ce d'autant plus qu'une hypertension artérielle est parfois associée au syndrome néphrotique

c. Antihypertenseurs:

En cas d'hypertension artérielle, toutes les classes d'antihypertenseurs sont utilisables, sauf contre-indications. Cependant, du fait de leur propriété néphroprotectrice, l'utilisation d'IEC ou d'ARA II devra être envisagée en première intention.

d. Hypolipémiants :

Un traitement hypolipémiant doit être envisagé en cas de syndrome néphrotique persistant associé à une augmentation du LDL Cholestérol. L'objectif de traitement est déterminé en fonction du risque cardiovasculaire global. L'hypercholestérolémie du syndrome néphrotique est peu sensible aux précautions de régime ; l'emploi de posologies élevées de statine est associé à une diminution moyenne de 35-40 % de la fraction LDL du cholestérol. Il faut tenir compte des interactions médicamenteuses potentielles avec les statines, en particulier leur

association avec la ciclosporine. Un bilan hépatique et un dosage des enzymes musculaires (CPK) sera également réalisé lors de la mise en route du traitement et au cours du suivi.

e. Anticoagulants :

Dans le syndrome néphrotique, les complications thrombotiques ont une incidence croissante. Ces complications peuvent survenir à tout moment et toucher n'importe quelle veine ou artère, rendant indispensable la prise en charge préventive. Pour tous les patients, des mesures générales sont recommandées:

Éviter le repos au lit et favoriser la mobilisation ; Éviter les pertes soudaines d'eau et de sodium pendant le traitement ; Corriger l'hypovolémie ; Interdire la ponction artérielle ou veineuse profonde, le cathétérisme central et éviter les perfusions inutiles.

Pour les personnes à haut risque « d'embolie » (syndrome néphrotique Persistant avec albuminémie <20 g/l, autres facteurs de risque thromboembolique), une prophylaxie par AVK est recommandée bien que son efficacité n'ait pas été prouvée.

Le taux d'INR doit être maintenu entre 2 et 3 jusqu'à obtention d'une albuminémie supérieure à 20 g/l. Une surveillance pharmacologique (INR) accrue est nécessaire en début de traitement compte tenu des modifications pharmacocinétiques de cette classe médicamenteuse au cours du syndrome néphrotique.

Dans tous les cas, une anticoagulation doit être administrée avant de réaliser une biopsie rénale. Les anticoagulants ne doivent pas être réutilisés avant dix jours après la biopsie rénale.

L'emploi d'HBPM est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance inférieure à 30 ml/mn), et déconseillé dans l'insuffisance rénale légère ou modérée (clearance 30-60 ml/ mn). Dans ces deux situations, l'héparine non fractionnée peut être utilisée.

- Pour certains auteurs un traitement antiagrégant plaquettaire est suffisant dans les situations à risque thrombotique faible

f. Infections bactériennes :

- Proposer la vaccination anti-pneumococcique de façon systématique,
- Prescrire une antibiothérapie uniquement en cas d'infection déclarée.
- En cas de rechute du syndrome néphrotique contemporaine d'une infection, il est recommandé de traiter celle-ci au préalable et attendre quelques jours avant de reprendre un traitement corticoïde à doses pleines. La guérison de l'infection suffit parfois à entraîner une rémission.

g. Infections virales :

- Varicelle :

Contrôler le taux des anticorps anti-varicelle et si le taux n'est pas protecteur, envisager la vaccination lorsque la corticothérapie est administrée sur un mode discontinu, un jour sur deux, chez un enfant en rémission.

En cas de contact chez un enfant non protégé, Aciclovir per os, 30 mg/kg pendant 5 jours.

- Herpès : En cas de poussées sous corticothérapie ou immunosuppresseur, traitement par aciclovir per os.

h. Vaccination :

les vaccins tués peuvent être faits à distance d'une poussée lorsque la dose de prednisone est faible ($< 1 \text{ mg/kg}$ 1 jour sur 2) les vaccins vivants (BCG, ROR, fièvre jaune) sont contre-indiqués tant que l'enfant reçoit des corticoïdes et a fortiori des immunosuppresseurs. Les associations de vaccins, doivent être évitées, car elles stimulent le système immunitaire d'une façon importante et sont susceptibles de provoquer une rechute.

i. Hormone de croissance :

Les enfants qui répondent aux critères d'inclusion suivants doivent être traités par hormone de croissance:

Taille inférieure à -2 DS ou perte d' 1 DS durant les 2 années précédant l'inclusion, Dose de prednisone d'au moins $0,2 \text{ mg/kg/jour}$ ($0,4 \text{ mg/kg}$ 1 jour sur 2) ; § Enfants impubères ou puberté débutante § Âge osseux inférieur à 13 ans chez les filles et inférieur à 14 ans chez les garçons.

Le traitement par GH est prescrit à la dose de $0,46 \text{ mg/kg/semaine}$, en 1 injection sous-cutanée tous les jours, pendant 3ans, puis jusqu'à taille finale.

D. La Prise En Charge Proprement Dite Du SNI:

a. Dans les formes cortico-sensibles :

Le risque de rechutes étant inversement proportionnel à la durée du traitement corticoïde, l'idéal serait 4 semaines de dose quotidienne suivies de 6 mois de traitement alternatif ; le risque d'effets secondaires ne s'en trouve pas majoré.

Le traitement d'attaque du SN idiopathique fait appel en première intention à la corticothérapie selon les protocoles suivants:

- Prednisone (Cortancyl®) : $60 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ (sans dépasser 60 mg/j) pendant 4 semaines; • Évaluation après 4 semaines
- Si rémission complète: $60 \text{ mg/m}^2/2 \text{ j}$ pendant 2 mois puis ; $45 \text{ mg/m}^2/2\text{j} / 15 \text{ jours}$ puis ; $30 \text{ mg/m}^2/2\text{j} / 15 \text{ jours}$ puis $15 \text{ mg/m}^2/2\text{j} / 15 \text{ jours}$ puis arrêt, soit une durée totale de 4 mois et demi.

NB : La rémission se définit par une réduction de la protéinurie $< 0.30 \text{ g/j}$ ou inférieure à 4 mg/h/m^2 ou des traces de protéinurie à la bandelette urinaire pendant 3 jours consécutifs.

Si le syndrome néphrotique persiste à l'issue de 4 semaines de traitement, 3 perfusions de méthylprednisolone "solumédrol" à la dose de 1 g/1,73m^2 sont réalisées à 48h d'intervalle. La corticothérapie orale est poursuivie à la même dose entre les perfusions et 8 jours après les perfusions de méthylprednisolone.

Traitement des rechutes :

- Une rechute est définie par la réapparition d'une protéinurie s'accompagnant d'un syndrome néphrotique clinique (oedèmes, prise de poids...) et/ou biologique ou par la réapparition d'une protéinurie isolée (protéinurie \geq 4 mg /h /m² ou protéinurie/créatininurie >1 en g/g ou $> 0,11$ en g/mmol) plus de 3 semaines.

- * Rechutes peu fréquentes: rechute qui survient en plus de 6 mois après arrêt du traitement. * Rechutes fréquentes : 2 rechutes en 6 mois après arrêt du traitement.

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

- En cas de rechute, la corticothérapie sera reprise selon les modalités de la première cure ; Cependant, lorsque le patient est connu avec un seuil de corticosensibilité identifié, il est possible de proposer une dose d'attaque moindre et une décroissance plus rapide avec des paliers de 2 semaines seulement pour arriver plus vite au niveau de traitement supérieur au seuil connu chez ce patient.

- S'il existe plus de 4 rechutes en 2 ans, il est proposé lors de la décroissance chez l'enfant, de poursuivre un traitement corticoïde discontinu prolongé à la dose de 15 mg/m² un jour sur deux pendant 12 à 18 mois.

b. Dans les formes cortico-dépendantes :

- On parle de corticodépendance devant un SN initialement corticosensible mais qui rechute lors de la réduction des corticoïdes ou dans les 3 mois suivants l'arrêt du traitement

- On parle de corticodépendance à seuil élevé si la dose pour maintenir la rémission est $> 0,50 - 0,70$ mg / kg / 2j chez l'enfant ou $>40-60$ mg/ 2 j chez l'adulte ;
 - En cas de corticodépendance, les traitements utilisés sont classés en 3 niveaux (I à III)

L'utilisation de Cyclophosphamide ou de Chlorambucil ou un traitement prolongé par Ciclosporine réduisent le risque de rechutes avec une économie en corticoïdes par rapport aux corticoïdes seuls.

- La prednisone à la dose de 0,20 mg/kg /2j est associée. Sauf exception, ils doivent être envisagés dans l'ordre suivant:

1. Léвамисole (niveau I) :

La dose est de 2,5 mg/kg un jour sur deux en 1 prise. Après 2 mois, il doit permettre de diminuer progressivement la corticothérapie. En l'absence de rechute, la durée du traitement est de 24 mois voire plus.

2. Les agents alkylants (niveau II):

- le Cyclophosphamide : 2 à 2,5 mg/kg/j en 1 prise à prendre le matin pendant 8 à 12 semaines (dose cumulée < 180 mg/kg).

Effets secondaires du cyclophosphamide :

Nausées et vomissements, Infections, Leucopénie, thrombopénie, anémie, Alopecie, Cystite hémorragique, Azoospermie, Tumeurs malignes.

- le chlorambucil: 0,2 mg/kg/j pendant 8 à 12 semaines(dose cumulée < à 8 mg/kg).

3. La ciclosporine A (niveau III):

Posologie : 5-6 mg/kg/j en 2 prises quotidiennes. Durée du traitement : 12 à 24 mois. Ensuite, baisse progressive sur 3 à 6 mois.

• La ciclosporine sera maintenue entre 100 et 150 ng/ml de taux résiduel (H12) ou 300 à 400 ng/ml à H3 après la prise.

• Si l'efficacité est obtenue avec des taux sanguins plus faibles, la posologie ne sera pas augmentée.

NB :Les rémissions sont plus longues avec le Cyclophosphamide qu'avec la Ciclosporine A. Le Cyclophosphamide peut être ainsi la deuxième ligne de traitement après les corticoïdes et la Ciclosporine A la troisième ligne. Le choix de l'agent immunosuppresseur dépend de l'expérience du praticien et du choix du patient une fois avisé de la durée du traitement, du type et de la fréquence des effets secondaires.

c. Dans les formes cortico-résistantes :

La corticorésistance se définit par l'absence de rémission dans les 4 semaines après le début du traitement corticoïde oral suivi de trois bolus de methylprednisolone de 1g/1.73 m² à 48 heures d'intervalle. Dans les formes cortico-résistantes du SN idiopathique, la ciclosporine A à la dose de 5 à 6 mg/kg/j est indiquée en première intention.

La durée totale du traitement en cas d'efficacité est de 2 ans voire plus. L'association d'une faible dose de corticoïdes (0.20 mg/kg/j)est préconisée. Dans les formes cortico-résistantes du SN idiopathique, en cas de résistance ou de toxicité à la ciclosporine A, les traitements alternatifs suivants seront utilisés:

Tacrolimus: 0,10 - 0,30 mg/kg/j en 2 prises /j pour une durée ≤ 6 mois.ü + Prednisone 0,20 mg/kg/2j.

Antimétabolites :

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

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

- L'association de faibles doses de corticoïdes et de cyclosporine A constitue le choix thérapeutique le plus établi en matière d'efficacité et de recul. Le Tacrolimus serait un bon challenger de la Cyclosporine

A.

- Le Mycophénolate Mofétil (MMF) est un traitement prometteur mais qui ne dispose pas d'assez de recul dans cette indication.

- Les agents alkylants (cyclophosphamide et chlorambucil) ne sont pas efficaces dans cette indication.

- Les autres traitements (Rituximab, Sirolimus) ont fait l'objet de très peu d'études concernant de petites séries ne permettant pas de tirer des conclusions.

- En parallèle, il faut rechercher une anomalie génétique, Si celle-ci est avérée, il faut suspendre progressivement le traitement spécifique au profit du seul traitement symptomatique.

d. Evolution sous traitement spécifique :

- Dans les formes corticosensibles:

Les formes avec poussée unique ou récurrence rare ne se voient que dans 1 cas sur 5. Le plus souvent, les récurrences sont multiples pouvant évoluer vers une cortico-dépendance

- Dans les formes cortico dépendantes : Le Léвамisol permet la réduction du niveau de corticodépendance dans 50 à 60% des cas.

Le Cyclophosphamide permet la rémission dans 60% des cas chez l'enfant et dans 51% des cas chez l'adulte.

La Cyclosporine A permet la rémission dans plus de 75% des cas chez l'enfant et dans 50% des cas chez l'adulte.

- Dans les formes cortico résistantes:

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

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

Le Mycophénolate Mofétil induit une amélioration dans 40% des cas mais sans rémission. Par contre, il présente certains avantages, notamment l'effet d'épargne des corticoïdes et la non dégradation de la fonction rénale.

e. Limites et contre-indications du traitement spécifique :

- Limites :

Elles sont constituées par les effets secondaires des thérapeutiques:

- Corticoïdes:
 - Complications précoces et rarement évitables : Insomnie
+++ ; Augmentation de l'appétit et/ou prise de poids
 - Complications doses-dépendantes : Aspect cushingoïde ; Dépression hypothalamo-hypophysaire ; Myopathie ; Ostéonécrose aseptique ; Hypokaliémie ; susceptibilité aux infections ; Retard de cicatrisation
 - Complications retardées et insidieuses, liées à la dose cumulative : "Athérosclérose" Cataracte" Stéatose hépatique" Retard de croissance" Ostéoporose (mais en fait perte osseuse précoce)" Atrophie cutanée
 - Complications rares et imprévisibles : • Lipomatose épidurale • Glaucome • Pancréatite • Psychose
- Alkylants - Antimétabolites:
Leucopénie, aplasie médullaire, stérilité, cystite, alopecie, néoplasie, lymphomes
- Cyclosporine:
HTA, néphrotoxicité, hypertrichose, hypertrophie gingivale, paresthésies.
 - Contre-indications: représentées par:
 - L'altération profonde et irréversible de l'état général.
 - Les néoplasies au stade incurable.
 - L'Allergie à l'un des médicaments.
 - Cas de grossesse: Le Cyclophosphamide, le Mycophénolate Mofétil et la Cyclosporine sont contre-indiqués. Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés à doses habituelles mais une surveillance rapprochée, multidisciplinaire est requise. C
 - chez le nouveau-né, la possibilité d'une insuffisance surrénale aiguë requiert la présence d'un pédiatre lors de l'accouchement.

E. particularités du traitement du syndrome néphrotique chez le nourrisson :

- Le syndrome néphrotique congénital finlandais:

il est toujours résistant à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs et ces traitements qui aggravent le risque infectieux sont contre-indiqués. Seul un traitement conservateur est de mise dans le but de maintenir un état nutritionnel satisfaisant, de contrôler le syndrome œdémateux, de prévenir les thromboses et les infections, en attendant qu'une transplantation rénale puisse être effectuée. Ce traitement conservateur consiste en des perfusions quotidiennes d'albumine ou tous les deux jours, des perfusions de gammaglobulines, une

Synthèse bibliographique

alimentation riche en protéines (jusqu' à 3à4 g/kg) et en calories (120 kcal/kg) et pauvre en sel.

L'administration de furosémide par voie veineuse est indiquée après les perfusions d'albumine. La nutrition par gavage gastrique ou par voie parentérale est souvent nécessaire. En dépit de ces mesures, les complications récurrentes sont fréquentes. Ces enfants ont le plus souvent un retard de croissance en taille et un retard des acquisitions. Un traitement substitutif par thyroxine est souvent indiqué, ajusté sur le taux de TSH.

La prévention des complications thrombotiques est discutée. Certains auteurs proposent une association d'aspirine à faible dose et le dipyridamole alors que d'autres administrent la warfarine .

Si une intervention chirurgicale doit être effectuée, le traitement est interrompu et un traitement substitutif par antithrombine III est administré (50 UI/kg). Il n'est pas prouvé que l'administration prophylactique d'antibiotiques diminue l'incidence des complications infectieuses . En revanche, si une complication infectieuse est suspectée, devant des symptômes souvent peu marqués, une antibiothérapie doit être débutée rapidement, en tenant compte de la possibilité de germes hospitaliers à l'origine de cette complication. Des traitements à visée anti protéinurique ont été proposés, en particulier le captopril et l'indométacine. Ces médicaments diminuent le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire. Chez certains enfants, ce type de traitement permet d'espacer les perfusions d'albumine et d'observer une amélioration de l'état nutritionnel et de la croissance en taille. La réponse à ces traitements varie d'un patient à l'autre. Ils sont sans effet chez les enfants présentant les mutations Fin-major et Fin-minor très fréquentes en Finlande, alors que des enfants d'autre origine porteurs de mutations différentes peuvent répondre favorablement .

Pour ces raisons, il est indiqué de tester la réponse à ces traitements. Certains auteurs ont proposé une néphrectomie unilatérale dans le but de réduire le débit de la protéinurie . Cette approche peut permettre de diminuer le rythme des perfusions d'albumine. D'autres auteurs proposent une néphrectomie bilatérale avant le stade d'insuffisance rénale afin de prévenir les fuites protéiques 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 soient amenées, avant qu'une transplantation rénale soit proposée. La maladie ne récidive pas sur le greffon.

- La sclérose mésangiale diffuse est résistante à la corticothérapie et aux agents immunosuppresseurs. Le syndrome néphrotique est en règle moins sévère que dans le syndrome néphrotique de type finlandais. Le traitement est donc symptomatique, Il a pour but de maintenir l'équilibre hydrosodé, d'assurer un bon état nutritionnel, de prévenir ou traiter les complications infectieuses et thromboemboliques. Au stade d'insuffisance rénale, un traitement par dialyse est débuté. Une néphrectomie est effectuée avant ou lors de la transplantation en raison du risque potentiel de développement d'un néphroblastome. La maladie ne récidive pas après transplantation rénale.
- Conclusion : Les SN congénitaux et infantiles sont rares et globalement de mauvais pronostic dont l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale nécessitent un

programme de dialyse et transplantation rénale. Toutefois, les SN idiopathiques ou secondaires peuvent être améliorés par un traitement spécifique.

F. LE SUIVI :

Le suivi clinique et biologique, le rythme, l'organisation entre néphrologue ou néphrologue pédiatre et médecin généraliste et/ou pédiatre, du profil évolutif du syndrome néphrotique idiopathique peut varier d'un patient à l'autre.

Le suivi dépend également des risques associés au traitement à moyen et long terme.

Examens de suivi :

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

PARTIE
PRATIQUE

A. Matériels et méthodes :

il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au sein du service de pédiatrie de l'EHS de Tlemcen sur une période de trois ans allant du 1 janvier 2020 au décembre 2022.

B. Objectifs :

L'objectif de notre étude est de décrire l'aspect épidémiologique, clinique et thérapeutique du syndrome néphrotique chez l'enfant de moins de trois ans.

1. Critères d'inclusion :

- L'Age (de 29jours à 03ans)
- Patients nouvellement Diagnostiqués ayant tous une protéinurie des 24 h significative

2- Critères d'exclusion :

- Les dossiers non exploitables
- Les patients disparus de vue

Nous avons pu regrouper 03 cas de SN. Les données relatives au séjour hospitalier ont été relevées à partir du dossier médical avec remplissage d'une fiche d'exploitation individuelle pour chaque malade.

C. Résultats :

Cas N°01 :

1) Identité de patients :

Nom et Prénom :	SIFI I
Sexe :	Garçon : <input type="checkbox"/> fille : <input type="checkbox"/>
Date de naissance :	02 ANS et 06 mois

Origine et résidence :	ouled mimoune
Date de début de la symptomatologie et les signes associés :	20 /02/2020 marqué par une syndrome grippale avec des œdèmes généralisés au niveau du paupières et visage et les 2 membres inférieurs.
Date d'admission :	30/01/2020
Date de sortie :	11/02/2022

2) Antécédents :

Personnels :	Médicaux :	RAS
	Chirurgicaux :	RAS
	Obstétricaux :	Naissance par voie basse à terme. Poids de naissance :03kg 600g. Période neonatale : calme.
		Vaccination :correcte. Vit D : reçu a 01 mois ; 06 mois Allaitement maternel : pdt 06 mois puis mixte . Diversification : faite à l'age de 06 mois.
Familiaux :	<p>Mère (28 ans) : Grp : O⁺ G4P2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sans ATCD particuliers. <p>Père (38 ans) : Grp : A⁺</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sans ATCD particuliers. <p>Pas de notion de consanguinité</p> <p>Fratrie :02 sœurs a l'age de 08 ans et 05 ans en bon état de santé .</p>	

3) **Manifestatins cliniques :**

Signes généraux à l'admission :	<ul style="list-style-type: none"> ▪ poids : 16kg ▪ TA : 08/04 . ▪Etat général conservé ▪Téguments conjonctifs normo-colorés ▪Eupnéique ▪Apyrétique ▪Stable sur le plan hémodynamique. ▪œdème des membres inférieurs et des paupières.
Chimie des urines :	<p>Protéinurie : +++</p> <p>Hématurie : ++</p> <p>Leucocyturie :</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪Examen neurologique : RAS. ▪Examen cardio vasculaire : RAS. ▪Examen pleuro pulmonaire : RAS. ▪Examen abdomino-pelvien : abdomen souple a la palpation.

4) **Manifestation bilogique :**

Hémobiologique :		
GB : 13400	HB : 11 g/dl	Plaquettes : 473000
Biochimique :		
Glycémie :	0.81 g/l.	Aslo : /
Cholestérolémie :	03.15 g/l	
TG :	01.3 g/l	
Protidémie :	50 g/l	Na ⁺ : 123.2
Albuminémie :	37.15	K ⁺ : 4.69
Proteinurie des 24h :	2110 mg/l .	
Urée :	0.37	
Créatinine :	7.49	
Le bilan rénal a été refait après une semaine :		
Urée :	0.31	
Creat :	06	

Ration Albumine/Crea urinaire :

Inflamatoire :

CRP :0.97 mg/l

Hemostase :

Tp: 69 %

fibrinogene : 1.31 g/l.

TCA :21 s.

D dimere : /.

5) **Examens radiologiques :**

TTX :	Sans particularité .
Echographie abdomino-pelvienne :	Lame liquidienne de 22 mm au niveau du Douglas .

6) **Traitement et évolution :**

CAT:

**surveillance (Alb , CRP , FNS , CU)

**mise sous antibiothérapie : Cefizox

une corticothérapie 60 mg/m²/j a été commencé à J4 d'hospitalisation avec surveillance Quotidienne des CU .

Durant l'hospitalisation , il y' avait une régression des œdèmes après la mise de corticothérapie 60 mg/m²/j avec négatation des proteinurie a J05 du trt et J 11 d'hospitalisation .

Cas N°02 :

1) Identité de patients :

Nom et Prénom :	BENABDELLAH Y
Sexe :	Garçon : × fille :
Âge :	03 ANS
Origine et résidence :	GHAZAOUET
Date de début de la symptomatologie et les signes associés :	10 /06/2022 marqué par des œdèmes palpébrales suivi de fièvre puis des œdèmes 2 membres inférieurs et un ballonnement abdominale .
Date d'admission :	17/06/2022
Date de sortie :	28/06/2022

2) Antécédents :

Personnels :	Médicaux :	RAS
	Chirurgicaux :	RAS
	Obstétricaux :	Naissance par voie basse à terme. Poids de naissance:/. Période neonatale : calme.
		Vaccination :correcte. Vit D : reçu. Allaitement maternel : pdt 20 mois .

	Diversification : faite à l'âge de 05 mois.
Familiaux :	<p>Mère (34 ans) : Grp : B⁺ G4P4</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sans ATCD particuliers. <p>Père (39 ans) : Grp : B⁺</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sans ATCD particuliers. <p>consanguinité de 3^{ème} degrés .</p> <p>Fratrie : en bon état de santé .</p>

3) Manifestations cliniques :

Signes généraux à l'admission :	<ul style="list-style-type: none"> ▪ poids : 18kg ▪ taille : 97 cm ▪ SC : 0.73 m² ▪ TA : 09/06. ▪ Etat général conservé ▪ Téguments conjonctifs normo-colorés ▪ Eupnéique ▪ Apyrétique ▪ Stable sur le plan hémodynamique. ▪ oedème des membres inférieurs et des paupières.
Chimie des urines :	<p>Protéinurie : +++</p> <p>Hématurie : +</p> <p>Leucocyturie :</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen neurologique : RAS. ▪ Examen cardio vasculaire : RAS. ▪ Examen pleuro pulmonaire : RAS. ▪ Examen abdomino-pelvien : abdomen ballonné .

4) Manifestation biologique :

Hémobiologique :		
GB : 10300	HB : 11.6 g/dl	Plaquettes : 301000

Biochimique :			
Glycémie :	/ g/l.	Aslo :	/
Cholestérolémie :	/ g/l		
TG :	/ g/l		
Protidémie :	/ g/l	Na ⁺ :	137.0
Albuminémie :	1.8	K ⁺ :	4.4
Proteinurie des 24h :	2500 mg/l soit 49.6 mg/kg/jr.		
Urée :	0.05		
Créatinine :	2.0		
Le bilan rénal a été refait après une semaine :			
Urée :	0.47	Albuminémie :	2.7
Creat :	3.20		
Ration Albumine/Crea urinaire : / mg/g.			
Inflamatoire :			
CRP :22.5 mg/l			
Hemostase :			
Tp:100%	fibrinogene : 10.31 g/l.	TCA :	12 s.
D dimere : 1816.86 ng/ml.			

5) **Examens radiologiques :**

TTX :	Sans particularité .
Echographie abdomino-pelvienne :	Epanchement ascitique de moyenne abondance .

6) **Traitement et évolution :**

Durant le séjour , il y' avait une régression des œdèmes sous corticothérapie 60 mg/m²/j.

▪ A j 01 d'hospitalisation :

▪ l'enfant a été mis sous Lovenox dose préventive 100 UI/Kg

D-dimère 340 ng/ml donc l'arrêt du traitement anticoagulant le 26/06/2022.

▪ A j 10 d'hospitalisation :

▪ négativation de la protéinurie et disparition des oedèmes

Suivi de la corticothérapie 60 mg/m²/j avec supplémentation calcique et vitaminique (D).

Passage aux antibiothérapie per os (CLAMOXYL 01G)

Cas N°03 :

1) Identité de patients :

Nom et Prénom :	HAMEDAOUI M
Sexe :	Garçon : <input checked="" type="checkbox"/> fille : <input type="checkbox"/>
Date de naissance :	27 /08/2020
Âge:	2ans et 01 mois.
Origine et résidence :	TOUNAN- GHAZAOUET
Date de début de la symptomatologie et les signes associés :	19 /09/2022 marqué par des œdèmes au niveau du visage puis des 2 membres inférieurs.
Date d'admission :	22/09/2022
Date de sortie :	10/11/2022

2) Antécédents :

Personnels :	Médicaux :	RAS
	Chirurgicaux :	RAS

	<p>Obstétricaux :</p> <p>Naissance par voie basse à terme.</p> <p>Poids de naissance : 04kg 250g.</p> <p>Période neonatale : calme.</p>
	<p>Vaccination : correcte.</p> <p>Vit D : reçu.</p> <p>Allaitement maternel : pdt 22mois .</p> <p>Diversification : faite à l'âge de 07 mois.</p>
Familiaux :	<p>Mère (32 ans) : Grp : A⁺ G₃P₃</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ATCD : diabète type 2 sous ADO <p>Père (38 ans) : Grp : A⁺</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sans ATCD particuliers. <p>Pas de notion de consanguinité</p> <p>Fratrie : 02 sœurs en bon état de santé .</p>

3) **Manifestations cliniques :**

Signes généraux à l'admission :	<ul style="list-style-type: none"> ▪ poids : 13kg ▪ taille : 86 cm ▪ IMC : 17.57kg/m² ▪ TA : 12/10 puis 08/06. ▪ Etat général conservé ▪ Téguments conjonctifs normo-colorés ▪ Eupnéique ▪ Apyrétique ▪ Stable sur le plan hémodynamique. ▪ oedème des membres inférieurs et des paupières.
Chimie des urines :	<p>Protéinurie : +++</p> <p>Hématurie : +++</p> <p>Leucocyturie :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ▪Examen neurologique : RAS. ▪Examen cardio vasculaire : RAS. ▪Examen pleuro pulmonaire : RAS. ▪Examen abdomino-pelvien : abdomen ballonné, souple a la palpation.
--	--

4) Manifestation biologique :

Hémobiologique :		
GB : 11900	HB : 13.3 g/dl	Plaquettes : 777000
Biochimique :		
Glycémie :	0.7 g/l.	Aslo : 98 UI/ml
Cholestérolémie :	04.28 g/l	
TG :	05.16 g/l	
Protidémie :	44.4 g/l	Na ⁺ : 128.6
Albuminémie :	20.12	K ⁺ : 3.69
Proteinurie des 24h :	133.50 mg/l soit 10.26 mg/kg/jr.	
Urée :	0.97	
Créatinine :	8.40	
Le bilan rénal a été refait après une semaine :		
Urée :	0.37	
Creat :	0.24	
Ration Albumine/Crea urinaire : 73.8 mg/g.		
Inflamatoire :		
CRP :0.97 mg/l		
Hemostase :		
Tp:100%	fibrinogene : 3.4 g/l.	TCA :27 s.
D dimere : 1220.37 ng/ml.		

5) Examens radiologiques :

TTX :	Sans particularité .
Echographie abdomino-pelvienne :	Epanchement ascitique de moyenne abondance .

6) Traitement et évolution :

Durant le séjour , il y'avait une régression nette des œdèmes après la mise de corticothérapie 60 mg/m²/j.

▪ A j 01 d'hospitalisation :

▪ l'enfant a été mis sous lovenox dose préventive et à j 42 de traitement anticoagulant

D-dimere 618 ng/ml donc l'arrêt du traitement le 03/11/2022.

▪ A j 08 d'hospitalisation :

▪ l'enfant a bénéficié d'une transfusion de l'albumine 01g/Kg.

▪ A j 21 d'hospitalisation :

▪ négativation de l'hématurie mais la protéinurie toujours positive (large).

▪ A j 30 de corticothérapie :

▪ L'enfant présente toujours une protéinurie (+++) donc il est mis sous bolus de corticoïdes à 48h d'intervalle.

▪ Après les 03 bolus de corticoïdes :

CU : protéinurie : + hématurie : - , Albuminémie : 37.4 g/l ,

Protidémie : 54 g/l .

Ionogramme sanguin : Na : 135 K : 3.6.

Vue la bonne évolution , il y'avait une regression progressive de la dose de corticoïdes : 60 mg/m² 1jour/2.

D. Discussions :

1- Approche clinique :

- Sur un échantillon de 03 nourrissons atteints de syndrome néphrotique et consultant au niveau de notre service dans une période de 03ans (2020-2022), il a été observé tout d'abord la rareté de cette pathologie chez le nourrisson et la prédominance du sexe masculin Cette observation est cohérente avec la littérature médicale existante et pourrait être confirmée ou contestée par les données de l'étude rétrospective.
- En ce qui concerne l'âge des nourrissons ,Une particularité intéressante de notre étude est la tranche d'âge prédominante observée entre 2 ans et 3 ans chez les nourrissons atteints de syndrome néphrotique. Contrairement aux études antérieures qui ont identifié une prédominance entre 6 mois et 2 ans, nos résultats révèlent une nouvelle perspective sur la survenue du syndrome néphrotique chez les nourrissons.
- les principaux symptômes étaient des œdèmes localisés aux membres inférieurs, aux paupières et un abdomen ballonné et c'étaient le motif de consultation commun chez les 3 patients. Ces manifestations d'œdème sont cohérentes avec les symptômes classiques du syndrome néphrotique et sont attribuées à la perte excessive de protéines dans l'urine.
- En ce qui concerne les antécédents personnels et familiaux, il a été observé que les 3 patients ont été accouché par voie basse ,n'ont aucun antécédent médical ou chirurgical spécifique, et leur période néonatale s'est déroulée sans complications. De plus, les fratries de ces patients sont en bonne santé, ce qui suggère l'absence d'un mode de transmission génétique particulier .

● **2.Approche paraclinique:**

- Les résultats des tests de laboratoire ont montré une protéinurie significative, avec une perte excessive de protéines dans l'urine. Les niveaux d'albumine sérique étaient fréquemment réduits, reflétant une hypoalbuminémie et des déséquilibres lipidiques dans les deux premiers cas . Ces anomalies biologiques sont en corrélation avec le mécanisme sous-jacent du syndrome néphrotique, qui est caractérisé par une augmentation de la perméabilité des glomérules rénaux et une fuite de protéines dans l'urine .

- Dans les 03 cas on remarque la non réalisation des tests telles que la biopsie rénale ou les testes génétiques qui sont importantes pour le diagnostic et aussi pour la prise en charge thérapeutique .

Par consequence , Sur le plan clinique et paraclinique, les cas présentent des caractéristiques typiques du syndrome néphrotique, telles que des œdèmes, une protéinurie, une hypoalbuminémie et parfois une hématurie. Ces symptômes sont en accord avec la théorie du syndrome néphrotique, qui met en évidence la fuite de protéines à travers les glomérules rénaux et les déséquilibres hydriques et électrolytiques associés.

3- Approche thérapeutique :

- Les trois cas ont été traités avec la corticothérapie qui reste le traitement de première intention dans les cas présentés, conformément à la théorie et aux recommandations cliniques. Dans les cas étudiés, une dose de 60 mg/m²/jour a été utilisée initialement, avec des ajustements de la dose en fonction de la réponse au traitement. Cela est cohérent avec les lignes directrices générales pour le traitement du syndrome néphrotique chez les enfants.
- Dans ces trois cas, les patients présentent une régression des œdèmes après le début de la corticothérapie à une dose de 60 mg/m²/j et une diminution de la protéinurie chez la plupart des patients, ce qui peut poser problème a suggère une corticosensibilité.
- Cependant, des particularités ont été observées dans la réponse au traitement dans le 3eme cas, il est important de noter qu'il s'agit d'un cas de corticorésistance, où malgré l'utilisation de corticoïdes à une dose de 60 mg/m²/jour, la protéinurie persiste de manière significative. Pour tenter de surmonter cette résistance, des bolus de corticoïdes ont été administrés à intervalles de 48 heures. Cette stratégie vise à fournir des doses plus élevées de corticoïdes sur une période courte afin de tenter de contrôler la protéinurie. Après l'administration des trois bolus de corticoïdes, une amélioration de la protéinurie a été observée. Cette stratégie de bolus de corticoïdes est une option thérapeutique supplémentaire pour les cas de corticorésistance.
- Il convient également de mentionner l'utilisation d'autres traitements tels que la transfusion d'albumine dans le 3eme cas, qui peut être utilisée pour traiter l'hypoalbuminémie et l'oedème. En comparaison avec une rapport récent de Reynolds et al publié 07 août 2015 ‘dans les formes sévères de NS congénitales mais aussi infantiles, des perfusions régulières (principalement quotidiennes) d'albumine ont été

recommandées pour diminuer l'œdème, augmenter la production d'urine et améliorer la nutrition (75)''.

- De plus, une prophylaxie anticoagulante avec de la lovenox a été administrée dans les deux cas(2) et (3) en raison de niveaux élevés de D-dimères.
- Cependant, il convient de noter certaines différences dans les cas par rapport à la théorie et aux enfants plus âgés atteints de syndrome néphrotique. Par exemple, dans le cas 3, une prophylaxie anticoagulante avec de la lovenox a été utilisée en raison de niveaux élevés de D-dimères. Cela peut indiquer une prédisposition accrue à la thrombose chez ce patient spécifique, ce qui peut être différent de la population générale d'enfants atteints de syndrome néphrotique.
- De plus, dans le cas 2, le patient a montré une rémission rapide et complète des symptômes après seulement 10 jours de traitement, ce qui peut différer des parcours cliniques observés chez certains enfants plus âgés. La durée du traitement et la nécessité d'autres interventions, telles que la transfusion d'albumine ou l'antibiothérapie, peuvent également varier d'un cas à l'autre.
- En comparaison, avec notre étude et la prise en charge des syndromes néphrotique chez le nourrisson d'autres recommandations sont posées telles que :

le traitement par inhibiteurs du SRAA qui a une possibilité de diminuer la protéinurie, de ralentir la progression de la maladie rénale chronique et de traiter l'hypertension. Dans un étude (76), les inhibiteurs du SRAA ont été combinés à l'indométacine et à la néphrectomie unilatérale. une autre étude de Licht et coll. (77) ont utilisé une approche par étapes : cinq patients présentant différentes causes de SN congénitale ont été traités avec du captopril et des protéines sériques d'indométacine et la croissance s'est améliorée chez quatre enfants. La néphrectomie unilatérale n'a été jugée nécessaire que chez deux patients au cours de l'évolution ultérieure.

**En résumé, les cas présentés montrent des similarités avec la théorie et les enfants plus âgés atteints de syndrome néphrotique en termes de présentation clinique et de l'utilisation de la corticothérapie dans la pratique quotidienne dans notre service. Cependant, certaines différences spécifiques aux cas individuels peuvent être observées, notamment en ce qui concerne la dose, la durée du traitement ,les réponses individuelles et la gestion des complications, Une approche individualisée et une surveillance étroite sont donc nécessaires

Discussion

pour garantir une prise en charge optimale du syndrome néphrotique chez les nourrissons, en tenant compte des particularités propres à cette population spécifique.

CONCLUSION :

Les syndromes néphrotiques chez le nourrisson présentent des particularités cliniques et thérapeutiques distinctes par rapport au syndrome néphrotique chez l'enfant .

Sur le plan thérapeutique, le traitement des syndromes néphrotiques chez le nourrisson peut nécessiter des ajustements spécifiques. Les corticoïdes, tels que la prednisone, sont généralement utilisés comme première ligne de traitement. au niveau de service de pédiatrie "A" EHS tlemcen Cependant, les nourrissons peuvent nécessiter des doses plus élevées ou une durée de traitement plus longue pour atteindre une rémission liées aux particularités de la pharmacocénitique chez les tout petits .Bien que les essais thérapeutique systématique réalisées chez des nourrissons atteints de SN sont rare , une alternative prométeuse consiste à l'utilisation d'un inhibiteur du SRAA seule ou en association avec l'indométacine qui semble être plus appropriée afin d'éviter une évolution précoce vers l'insuffisance rénale

Bibliographie

1. Sajithlal G, Zou D, Silvius D, Xu PX. Eya 1 acts as a critical regulator for specifying the metanephric mesenchyme. *Dev Biol.* 2005 Aug 15;284(2):323-36
2. Upadhyay KK, Silverstein DM. Renal development: a complex process dependent on inductive interaction. *Curr Pediatr Rev.* 2014;10(2):107-14.
3. Nagata M. Glomerulogenesis and the role of endothelium. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018 May;27(3):159-164.
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547747/#:~:text=During%20early%20development%2C%20the%20kidneys,between%20weeks%20six%20to%20nine.>
12. <https://www.em-consulte.com/article/1374870/les-reins>
13. « Rein », <https://www.passeportsante.net/>, 30 juillet 2016.
<https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=rein> (consulté le 15 mars 2021).
14. « Anatomie du rein - Cancer du rein ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Lescancers/Cancer-du-rein/Anatomie-du-rein> (consulté le 15 mars 2021).
15. Anatomie et physiopathologie en soins infirmiers, ELSEVIER.
16. Histologie du Rein et des voies urinaires
http://www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/APPURINAIRE/AppUrinaire_261108.pdf
Daniel BALAS • 24 nov. 2008
HISTOLOGIE DE L'APPAREIL URINAIRE Pr. Daniel Balas Novembre 2008 (betaversion du 26 nov 2008)
17. Brenner & Rector's the kidney / [edited by] Karl Skorecki, Glenn M. Chertow, Philip A. Marsden,
Maarten W. Taal, Alan S.L. Yu ; special assistant to the editors, Walter G. Wasser.—10th edition.
18. Embryologie et histologie humaines 2016.
19. Physiologie rénale.” Bulletin du Cancer” Victor Gueutin, Gilbert Deray, Corinne Isnard-Bagnis. March 2012.
<https://doi.org/10.1684/bdc.2011.1482>
20. « Physio-rénale-IFSI-MZ-n48-.pdf ». Consulté le: 15 mars 2021. [En ligne]. Disponible sur:
<http://www.ifsidijon.info/v2/wp-content/uploads/2019/10/Physio-r%C3%A9nale-IFSI-MZ-n48-.pdf>
21. « 01-nephrologie_8e-edition_chap1.pdf ». Consulté le: 15 mars 2021. [En ligne]. Disponible sur: http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/01-nephrologie_8e-edition_chap1.pdf

Bibliographie

22. R. Johanna, « DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE », p. 211.
23. P. D. Godin-Ribuot, « Réabsorption et sécrétion tubulaires », p. 37.
24. E. Masson, « Exploration de la fonction rénale », EM-Consulte.
<https://www.emconsulte.com/article/174235/exploration-de-la-fonction-renale> (consulté le 11 mai 2021).
25. Doctissimo, « Créatinine - Dosage sanguin et urinaire, interprétation des résultats »,
Doctissimo. https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/ana_equil_ions06.htm (consulté le 11 mai 2021).
26. . « Insuffisance rénale · Inserm, La science pour la santé », Inserm.
<https://www.inserm.fr/dossier/insuffisance-renale/> (consulté le 11 septembre 2021).
27. « La maladie rénale chronique – Fondation du rein ». <https://www.fondation-du-rein.org/lamaladie-renale-chronique/> (consulté le 11 mai 2021).
29. Büscher AK, Weber S. Educational paper: the podocytopathies. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1151-1160.
30. Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2941-2952.
31. van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome.
Clin Sci (Lond). 2004;107:125-136
32. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:271-282.
33. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, et al. AKI in children hospitalized with nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:2110-2118.
34. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:513-520.
35. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrol.* 2014;29:989-997.
36. Vaziri ND. HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2015;12:37-47.
37. Hallman N, Hjelt L, Ahvenainen EK. Nephrotic syndrome in newborn and young infants. *Ann Pediatr Fenn* 1956;2:227– 41.
38. Huttunen N-P. Congenital nephrotic syndrome of Finnish type. Study of 75 cases. *Arch Dis Child* 1976;51:344–8.

39. Aya K, Tanaka H, Seino Y. Novel mutation in the nephrin gene of a Japanese patient with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney Int* 2000;57:401-4.
40. Fuchshuber A, Niaudet P, Gribouval O, Jean G, Gubler MC, Broyer M, et al. Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: linkage to the locus in a non-Finnish population. *Pediatr Nephrol* 1996;10:135-8.
41. Aya K, Tanaka H, Seino Y. Novel mutation in the nephrin gene of a Japanese patient with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. *Kidney Int* 2000;57:401-4.
42. Fuchshuber A, Niaudet P, Gribouval O, Jean G, Gubler MC, Broyer M, et al. Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: linkage to the locus in a non-Finnish population. *Pediatr Nephrol* 1996;10:135-8.
43. Kestilä M, Männikkö M, Holmberg C, Gyapay G, Weissenbach J, Savolainen ER, et al. Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type maps to the long arm of chromosome 10. *Am J Hum Genet* 1994;54:757-64.
44. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein - nephrin - is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575-82.
45. Koziell A, Grech V, Hussain S, Lee G, Lenkkeri U, Tryggvason K, et al. Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration. *Hum Mol Genet* 2002;11:379-88.
46. Lenkkeri U, Mannikko M, McCready P, Lamerdin J, Gribouval O, Niaudet P, et al. Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of mutations. *Am J Hum Genet* 1999;64:51-6
47. Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J, Lenkkeri U, Kestila M, Jalanko H, et al. Nephrin is located in the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7962-7.
48. Tryggvason K. Unraveling the mechanism of glomerular ultrafiltration: Nephrin, a key component of the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2440-5.
49. Shih NY, Li J, Karpitskii V, Nguyen A, Dustin ML, Kana-gawa O, et al. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science* 1999;286:312-5.
50. Schultheiss M, Ruf RG, Mucha BE, Wiggins R, Fuchshuber A, Lichtenberger A, et al. No evidence for genotype/phenotype correlation in NPHS1 and NPHS2 mutations. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1340-8.
51. Weber S, Gribouval O, Esquivel EL, Morinière V, Tête MJ, Legendre C, et al. NPHS2 mutation analysis shows heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int* 2004;66:571-9.

52. Huttunen NP, Rapola J, Vilska J, Hallman N. Renal pathology in congenital nephrotic syndrome of Finnish type: a quantitative light microscopic study of 50 patients. *Int J Pediatr Nephrol* 1980;1:10–6.
53. Rapola J, Sariola H, Ekblom P. Pathology of fetal congenital nephrosis: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Kidney Int* 1984;25:701–7.
54. Habib R. Nephrotic syndrome in the 1st year of life. *Pediatr Nephrol* 1993;7:347–53.
55. Barakat A, Khoury L, Allam C, Najjar SS. Diffuse mesangial sclerosis and ocular abnormalities in two siblings. *Int J Pediatr Nephrol* 1982;3:33–5. 69 Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles
56. Denys P, Malvaux P, Van den Berghe H, Tanghe W, Proesmans W. Association d'un syndrome anatomopathologique de pseudohermaphrodisme masculin, d'une tumeur de Wilms, d'une néphropathie parenchymateuse et d'un mosaïcisme XX/XY. *Arch Fr Pediatr* 1967;24:729–39.
57. Jeanpierre C, Denamur E, Cabanis MO, Luce S, Cecille A, Elion J, et al. Identification of constitutional WT1 mutations in patients with isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS) and analysis of genotype-phenotype correlations using a computerized mutation database. *Am J Hum Genet* 1998;62:824–33.
58. Eddy A, Mauer S. Pseudohermaphroditism, glomerulopathy and Wilms' tumor (Drash syndrome) Frequency in end stage renal failure. *J Pediatr* 1985;106:584–7.
59. Jadresic L, Leake J, Gordon I, Dillon MJ, Grant DB, Pritchard J, et al. Clinicopathologic review of twelve children with nephropathy, Wilms tumor, and genital abnormalities. *J Pediatr* 1990;117:717–25.
60. Bensman A, Vasmant D, Mougnot B, Baudon JJ, Muller JY. Syndrome néphrotique infantile cortico-sensible. *Arch Fr Pediatr* 1982;39:391–5.
61. Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroidresistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000;24:349–54.
62. Salomon R, Gubler M, Niaudet P. Genetics of the nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:129–34.
63. Losito A, Buciarelli E, Massi-Benedetti F. Membranous glomerulonephritis in congenital syphilis. *Clin Nephrol* 1979;12:32–8.
64. Sanchez-Bayle M, Ecija J, Estepa R. Incidence of glomerulonephritis in congenital syphilis. *Clin Nephrol* 1983;20:27–35.
65. Esterly JR, Oppenheimer EH. Pathological lesions due to congenital rubella. *Arch Pathol* 1969;87:380–8.
66. Simons IM, Eddy AA. Nephrotic syndrome in childhood. *The Lancet*. 2003, Vol. 362, 629-639.
67. Hisano S, Hahn S, Kuemmerle NB, et al. Edema in childhood. *Kidney International*. 1997, Vol. 59, 100-104.
68. Donckerwolcke RA, Wan Walle JGJ. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2001, Vol. 16, 283-293.

Bibliographie

69. Ichikawa I, Rennke H, Hoyer JR, et al. Role of Intrarenal Mechanisms in the Impaired Salt Excretion of Experimental Nephrotic Syndrome. *J Clin Invest.* 1983, Vol. 71, 91-103
70. Joven J, Villabona C, Vilella E, et al. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *New England Journal of Medicine.* 1990, Vol. 323, 579-584
71. Majumdar A, Wheeler DC. Lipid abnormalities in renal disease. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 2000, Vol. 93, 178-182.
72. Warwick GL, Packard C, Demant T, et al. Metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in subjects with nephrotic range proteinuria. *Kidney International.* 1991, Vol. 40, 129-138.
73. Nakahara C, Kobayashi K, Hamaguchi H, Kanemoto K, Kashiwagi R, Matsui A. Plasma lipoprotein (a) levels in children with minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 657-61.
74. ISKDC. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.* 1978, Vol. 13, 159.
75. Reynolds BC, Pickles CW, Lambert HJ, Ognjanovic M, Crosier J, Johnson SA, et al. Domiciliary administration of intravenous albumin in congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2015) 30(11):2045–50. doi:10.1007/s00467-015-3177-4
76. Kovacevic L, Reid CJ, Rigden SP. Management of congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2003) 18(5):426–30. doi:10.1007/s00467-003-1131-3
77. Licht C, Eifinger F, Gharib M, Offner G, Michalk DV, Querfeld U. A stepwise approach to the treatment of early onset nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* (2000) 14(12):1077–82. doi:10.1007/s004670000386

Résumé

Le syndrome néphrotique est une maladie rénale courant en pédiatrie, compris les nourrissons qui présentent souvent des particularités thérapeutiques distinctes par rapport aux enfants plus âgés.

Le syndrome néphrotique chez le nourrisson est une condition rénale rare mais grave qui se caractérise par une fuite anormale de protéines à travers les reins, conduisant à une série de symptômes et de complications

Bien que l'œdème marqué soit le premier signe visible d'un SN potentiel, le diagnostic doit être confirmé par une protéinurie de niveau néphrotique et une hypoalbuminémie. La présence de ces trois signes, dans certaines conditions, permet de poser le diagnostic et d'initier un traitement immédiat .

Le SN infantile peut être : congénital, se manifestant dans les 3 premiers mois de la vie (présence généralement une mutation génétique) , idiopathique dont on ne connais pas l'étiologie ou secondaire à des vascularites, des infections, des toxines, des cancers....

La prise en charge du syndrome néphrotique chez le nourrisson vise à réduire la protéinurie, à contrôler les symptômes et à prévenir les complications. Les approches thérapeutiques peuvent inclure des médicaments immunosuppresseurs, et La corticothérapie représente la pierre angulaire de sa prise en charge des diurétiques pour réduire l'œdème, un régime alimentaire adapté pour contrôler les lipides, et dans certains cas, une intervention chirurgicale.

Le pronostic du ce syndrome peut varier en fonction de la cause sous-jacente et de la réponse au traitement. Certains patients peuvent présenter une rémission spontanée, tandis que d'autres peuvent développer une insuffisance rénale chronique ..Donc, Il nécessite une attention médicale immédiate pour le diagnostic et le traitement afin de prévenir les complications à long terme.