



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEM

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE MEDECINE

Syndrome néphrotique corticodépendant chez l'enfant

[Sous-titre du document]

Service de pédiatrie

CHEF DE SERVICE : PR .A.S. BENEDDOUCHE

Préparé par :

DR. BOUFERTELLA ASMA

DR. MILOUDI SAMIYA

Encadré par :

PROFESSEUR BENEDDOUCHE

DR. D. SENOUCI

Remerciements

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 « le professeur ; A.S .BENDEDDOUCHE » 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 de votre service.

Cette première expérience sera très importante pour notre carrière et les tâches auxquelles vous nous avez associé nous ont vraiment permis de consolider nos connaissances et d'en développer de nouvelles. Vos qualités professionnelles et votre rigueur sont pour nous des exemples à suivre.

Nous vous prions de recevoir, Monsieur, nos salutations les plus respectueuses.

A Madame D.SENOUCI l'encadreur responsable de ce mémoire qui a su nous guider vers les bonnes références ; on vous remercie pour votre grande disponibilité et vos encouragements tout au long de la rédaction de ce mémoire.

A madame W.MAZARI ; K.BOURICHE pour leur aide précieuse

A tout le personnel de pédiatrie B pour sa franche collaboration

A tous nos camarades et nos collègues.

A nos amis, pour leurs soutiens et leurs bénédictions

A nos PARENTS :

Vous avez comblé notre vie de tendresse d'affection et de compréhension

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 procurer santé, bonheur et longue vie.

A nos adorables sœurs.....

A nos frères

A nos amies.

A tous ceux qui nous sont chères.

A tous ceux qui nous aiment.

A tous ceux que nous aimons.

nous dédions ce travail.

Plan de travail :

- I. Introduction**
- II. Définition**
- III. Rappel sur la physiologie rénale**
- IV. Pathogénie – Physiopathologie – Anatomie pathologique**
- V. Etude clinico-biologique :**
 - 1) Signes cliniques**
 - 2) Signes biologiques**
- VI. Complications du Syndrome Néphrotique de l'enfant**
- VII. Etiologies du Syndrome Néphrotique de l'enfant**
- VIII. Prise en charge du Syndrome Néphrotique Idiopathique de L'enfant**
- IX. Évolution et traitement du syndrome néphrotique idiopathique corticodépendant**
- X. Evolution sous traitement spécifique**
- XI. Limites et contre-indications du traitement spécifique**
- XII. L'éducation thérapeutique et le suivi du patient**
- XIII. Conclusion**
- XIV. Bibliographie**

I. INTRODUCTION :

Le syndrome néphrotique est une maladie rénale.

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

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

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

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

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

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

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

II. Définition du Syndrome Néphrotique:

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

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

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

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

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

III. Rappel sur la physiologie rénale :

A/ rappel d'anatomie :

1) Organisation générale du rein :

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

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

- **une zone médullaire centrale** qui correspond au sinus, qui contient les conduits d'évacuation intrarénaux (petits calices, grands calices, bassinet et départ de l'uretère) ainsi que les vaisseaux sanguins et lymphatiques, et les nerfs.

- **une zone corticale périphérique** qui contient le parenchyme rénal qui contient les unités morphologiques fonctionnelles du rein (les néphrons) ainsi que les vaisseaux, entourés par une fine charpente conjonctive.

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

2) Le néphron :

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

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

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

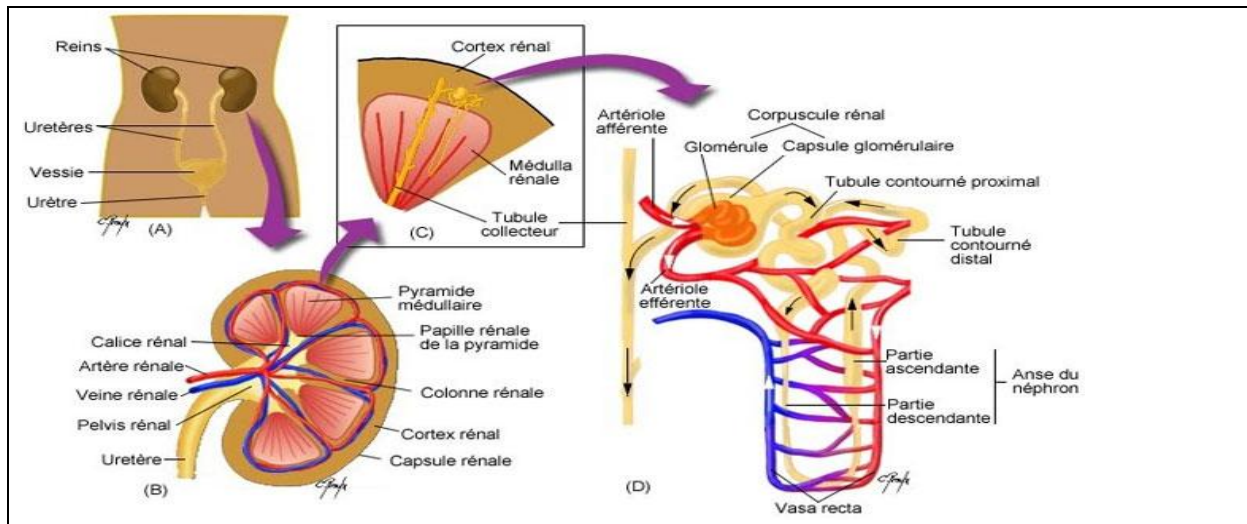


Figure 1 :Reins ; organisation générale.

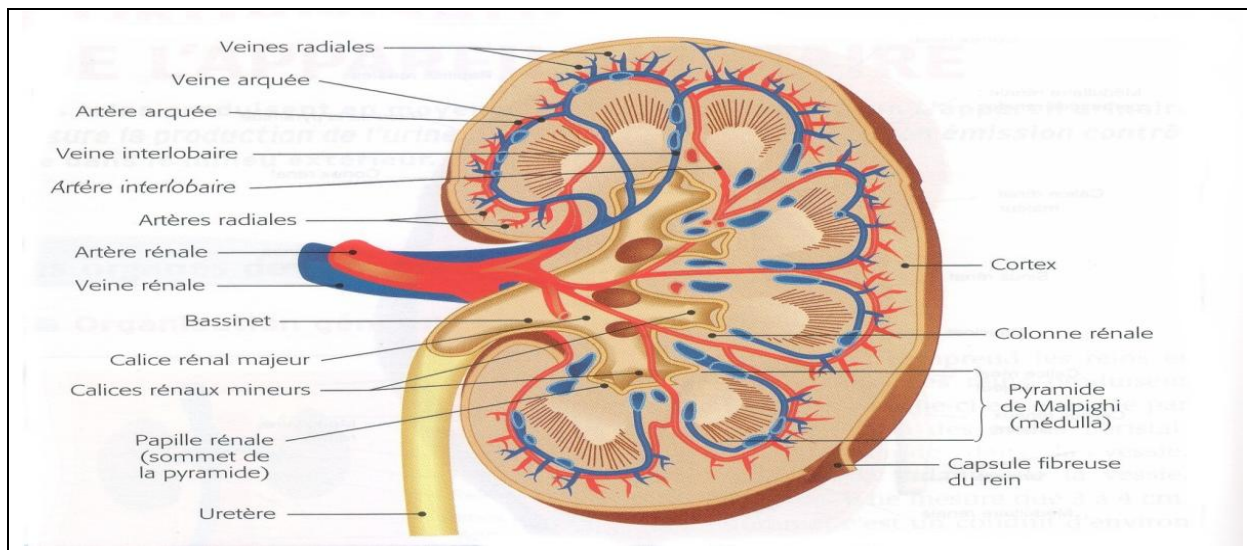


Figure 2 : vascularisation du parenchyme rénale.

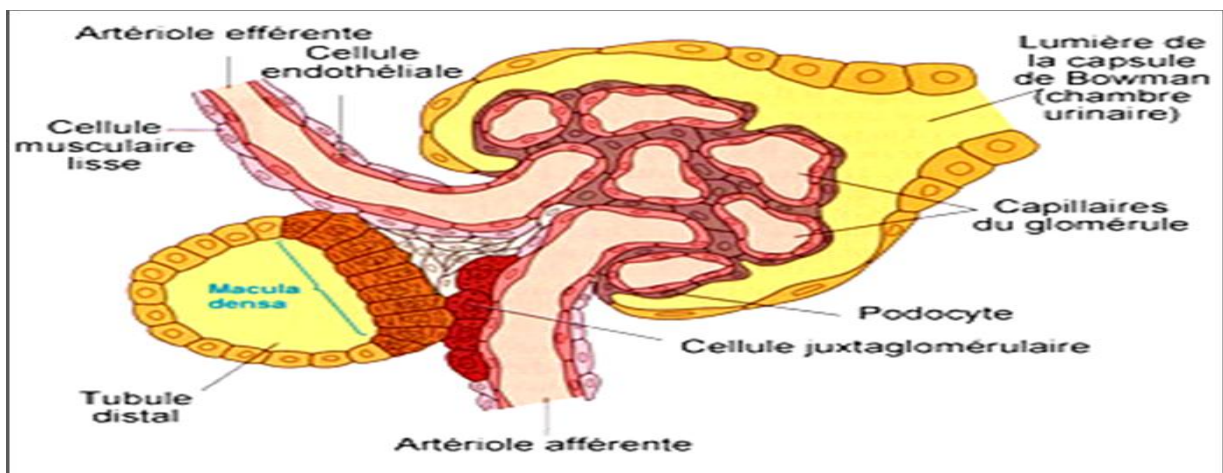


Figure 3 : Glomérule rénale de Malpighi.

3) Structure histologique des différents segments du néphron :

a. Le glomérule rénal de Malpighi :

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

- Pôle vasculaire :

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

L'ensemble forme le **glomérule vasculaire** ou peloton vasculaire.

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

- *Cellules mésangiales :*

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

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

Elles possèdent également des propriétés macrophagiques.

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

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

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

- Pôle urinaire :

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

b. Capsule de Bowman :

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

1. Feuillet viscéral (podocytes) :

Composé de grosses cellules aplaties hautement spécialisées avec de nombreux prolongements cytoplasmiques très ramifiés, d'où leur nom : **les podocytes**. Les prolongements primaires correspondent aux pieds de 1^{er} ordre qui se divisent eux-mêmes au contact des capillaires pour former les prolongements secondaires ou pieds de 2^{ème} ordre ou pédicelles. Les pédicelles sont disposés sur la membrane de façon à former des fentes de filtration qui sont obturées par une membrane très fine (appelée diaphragme ou membrane de filtration) qui laisse passer l'ultra-filtrat plasmatique vers la chambre urinaire.

2. Feuillet pariétal (capsule proprement dite) :

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

c. La barrière de filtration :

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

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

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

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

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

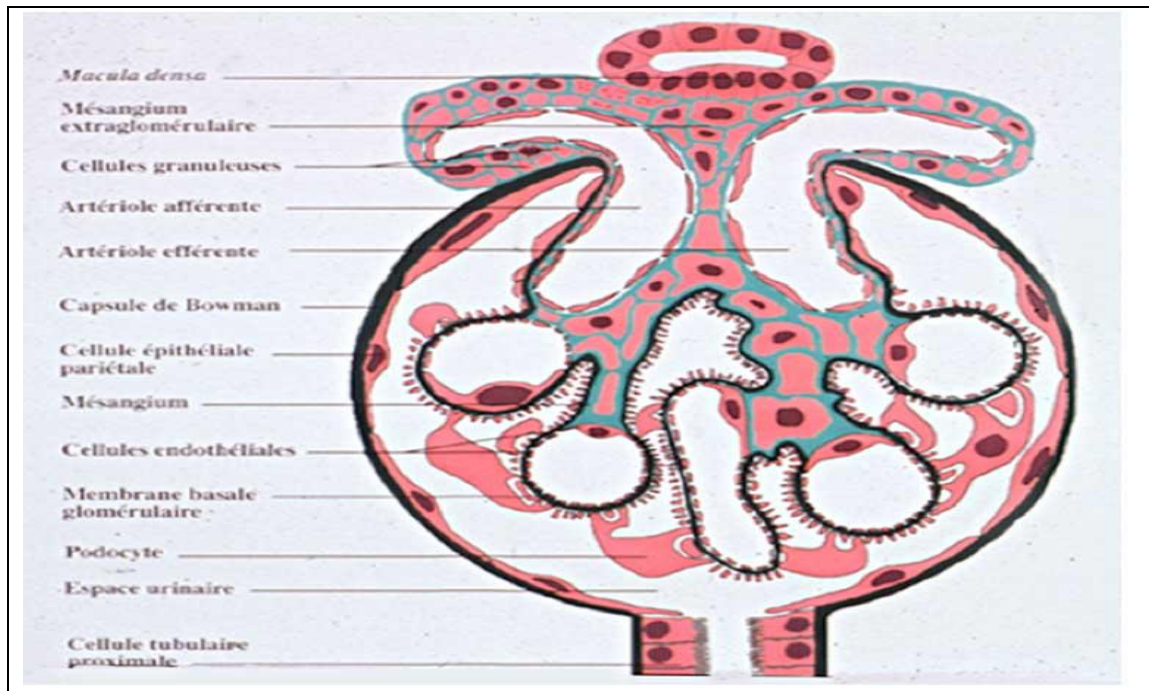


Figure 4 : Glomérule rénal ; ultrastructure

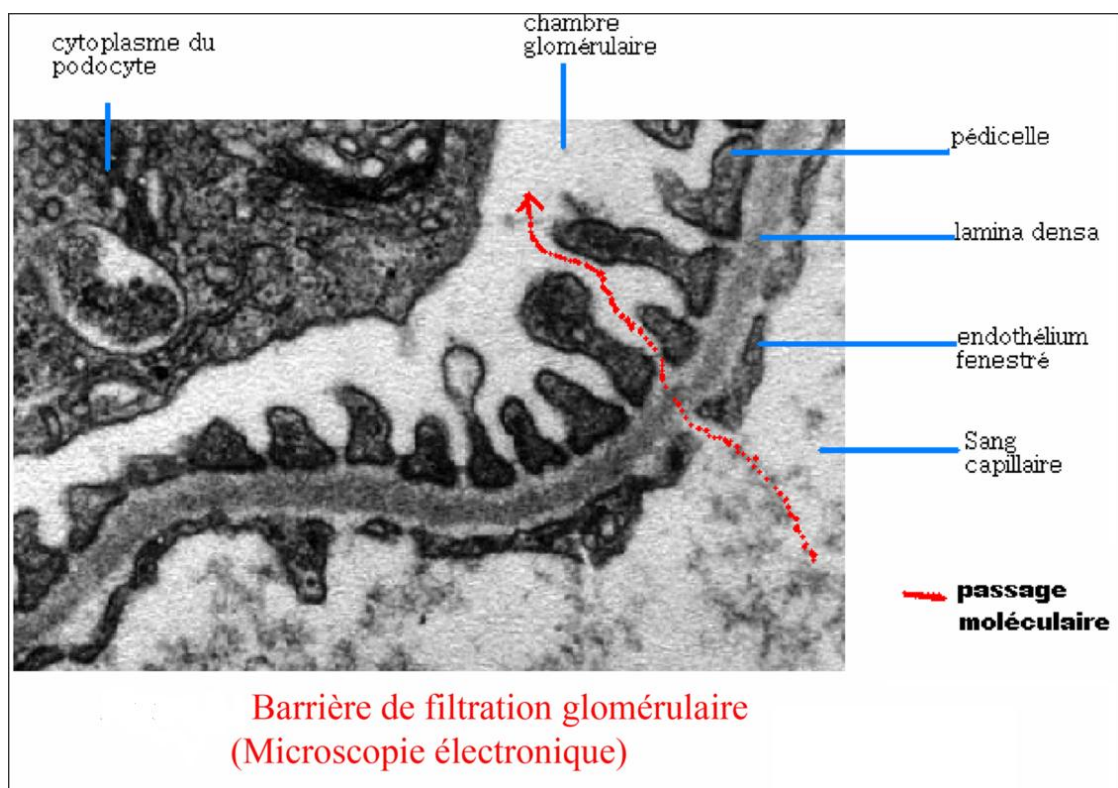


Figure 5 : Barrière de filtration glomérulaire.

B/ Rappel de physiologie :

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

1) Barrière de filtration glomérulaire :

La BFG sépare le sang qui se trouve dans les capillaires glomérulaires de l'urine filtrée dans l'espace de Bowman. Elle a deux fonctions : d'une part, elle est perméable à l'eau et aux solutés de faible poids moléculaire (PM) et d'autre part, elle restreint le passage des molécules de haut PM (au-delà de 60 kDa) et des éléments figurés du sang. Pour ce faire, elle se compose de trois couches aux caractéristiques spécifiques qui permettent de restreindre le passage aux particules en fonction de leur taille, configuration ou charge : l'endothélium, la membrane basale et les podocytes.

a. Endothélium capillaire glomérulaire :

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

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

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

b. Membrane basale glomérulaire (MBG) :

Elle est un assemblage de glycoprotéines anioniques sur lesquelles sont arrimés les cellules endothéliales et les podocytes. Elle est composée d'un réseau de protéines qui sont essentiellement le collagène de type IV, la laminine, les protéoglycanes et le nidogène.

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

c. Cellules épithéliales (podocytes) :

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

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

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

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

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

Le diaphragme de fente est la structure reliant les pédicelles entre eux et est composé de protéines retrouvées dans de nombreuses jonctions cellulaires (cadhérines et cathénines) et de protéines spécifiques exprimées uniquement dans le rein. Parmi celles-ci, on retiendra la néphrine, la podocine, le canal TRPC6 et des cadhérines spécifiques (P-cadhérine, FAT). L'absence de chacune

de ces protéines est associée à l'apparition de protéinurie, ce qui confirme leurs rôles prépondérants dans la BFG.

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

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

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

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

2) Réabsorption dans le tubule proximal :

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

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

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

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

2) la mégaline, qui est une grande protéine transmembranaire (600 kDa), qui appartient à la famille du récepteur LDL. Elle aurait plus une fonction

d'internalisation du complexe albumine-cubuline que de récepteur en soi, bien qu'elle lie une petite quantité d'albumine et ;

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

IV. Pathogénie – Physiopathologie – Anatomie pathologique :

A. Pathogénie :

➤ Syndrome néphrotique à lésions minimes:

Il a été démontré une perte de charges négatives au niveau de la membrane basale glomérulaire ; cette perte est responsable de **la fusion des pédicelles** des podocytes avec une réduction d'affinité pour les cations, d'une protéinurie et d'une accumulation mésangiale des agrégats circulants qui peut entraîner une sclérose mésangiale. La raison de la disparition de ces charges négatives n'est pas encore connue mais plusieurs arguments plaident en faveur d'une origine immunologique.

Une **origine allergique** a été évoquée parfois devant :

- Les rechutes saisonnières ;
- Des antécédents personnels ou familiaux d'allergie ;
- Une élévation des Ig-E sériques ;
- Une amélioration ou une disparition après traitement au cromoglycate sodique.

Mais il n'y a que de rares cas de SNLM qui répondent à ces critères, par contre l'atteinte de l'immunité cellulaire semble plus probable. Un clone anormal de lymphocytes T produirait probablement une lymphokine qui serait responsable de la perte de charges négatives. D'ailleurs des affections touchant l'immunité cellulaire guérissent le SNLM (rougeole) ou le provoquent (maladie de HODGKIN) et surtout le traitement par les immunosuppresseurs entraîne souvent la rémission du SNI.

Il en est de même de l'usage des immunostimulants (Lévamisole). Les deux derniers arguments qui en faveur d'une atteinte de l'immunité sont d'une part la perturbation particulière des immunoglobulines (avec baisse des Ig-G et augmentation des Ig-M) que la protéinurie à elle seule ne peut pas expliquer, et d'autre part la récurrence de la néphrose sur rein transplanté. Jusqu'à l'heure actuelle cette substance n'est pas connue

B. Physiopathologie :

L'augmentation de la perméabilité capillaire secondaire à la perte des charges négatives, explique la majorité des symptômes rencontrés au cours du syndrome néphrotique :

- La protéinurie massive entraîne une hypo-protidémie avec hypo-albuminémie qui est responsable de la baisse de la pression oncotique d'où les œdèmes.
- La perte des protéines transporteuses explique le goitre (PBI), l'anémie (transferrine), la dysgueusie (zinc) que l'on rencontre parfois dans le SNLM . L'hyperlipidémie semble être due, d'une part, à l'augmentation des acides gras libres et d'autre part, à la baisse de l'orosomucoïde (Glucoprotéine servant de transporteur de composés lipophiles basiques ou neutres). Tous deux sont secondaires à l'hypoprotidémie.
- La baisse du volume plasmatique entraîne une baisse de la sécrétion du facteur natriurétique d'où une réabsorption distale du sodium et par là une baisse de la fraction excrétée de Na^+ (FeNa) et donc une augmentation du volume extra-cellulaire, ce qui aggrave encore les œdèmes.
- La protéinurie entraîne des lésions de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales. Cette lésion explique le syndrome de Fanconi secondaire que l'on rencontre au cours du syndrome néphrotique.
- La diminution globale des immunoglobulines, que n'expliquent pas les pertes rénales, rend les syndromes néphrotiques très sensibles aux infections. Qualitativement, les Ig-G sont diminués alors que les autres immunoglobulines sont normales ou élevées.
- La baisse du facteur B de la voie alterne du complément entraîne une diminution de l'opsonisation.
- Les désordres de l'hémostase qui peuvent s'observer, sont souvent responsables des accidents de thrombose artérielle ou veineuse. On note

parfois une hyper-plaquettose avec hypercoagulabilité et une augmentation de produits libérés par les plaquettes (β_2 -Thromboglobuline, F4 plaquettaire).

- D'autres anomalies de l'hémostase peuvent s'observer comme une modification des facteurs de la coagulation avec une augmentation de l' α_2 -macroglobuline, la baisse de l'antithrombine III et de l' α_1 -antitrypsine, une modification de la fibrinolyse avec augmentation du plasminogène.

C. Anatomie pathologique « place de la PBR »

- En présence d'un syndrome néphrotique pur, en absence de signes extrarénaux et biologiques inhabituels (hypocomplémentémie...), la ponction biopsie rénale (PBR) n'est pas envisagée. En effet, la probabilité que le syndrome néphrotique soit lié à des lésions glomérulaires minimales est très élevée. La corticothérapie est instaurée d'emblée.
- En revanche, en présence de :
 - ✓ Enfant > 7 ans ou < 1 an
 - ✓ d'un **syndrome néphrotique impur**, de signes extrarénaux, d'une **hypocomplémentémie**, ou en cas de **corticorésistance** ou **corticodépendance** du syndrome néphrotique, la biopsie rénale sera effectuée.

a- En Microscopie optique :

Le glomérule apparaît normal. Seul cet aspect stricto sensu dans la définition de la lésion minimale. Parfois on note une hypertrophie des cellules épithéliales et épaississement des axes mésangiaux et dans certains cas, une prolifération mésangiale diffuse (5% des cas) ou une hyalinose segmentaire et focale.

b- En Immunofluorescence :

L'examen est normal dans 30% des cas, dans 30% on retrouve des dépôts d'Ig-M, et dans près d'un tiers des malades, des dépôts de C1q et de C3 associés à l'Ig-M.

c- En Microscopie électronique :

Il y a une **fusion de pédicelles** des podocytes qui définit la lésion minimale.

La fréquence des différentes glomérulopathies varie avec l'âge, les principales lésions dans le syndrome néphrotique sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Maladie	Enfant	Adulte< 60ans	Adulte 60 ans
LGM	76	20	20
HSF	8	15	2
GEM	7	40	39
GMP	4	7	0
Autres	5	18	39

Pourcentage d'incidence des différentes lésions rénales à l'origine du syndrome néphrotique

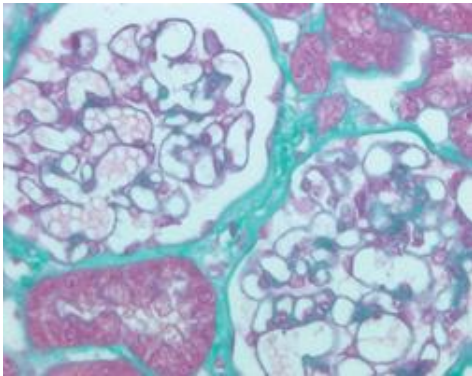
LGM : Lésions Glomérulaires Minimales.

HSF : Hyalinose Segmentaire et Focale.

GEM : Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse.

GMP : Glomérulonéphrite Membrano-Proliférative.

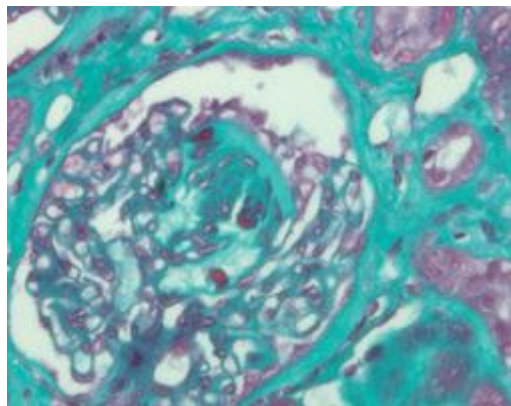
Figure 1



Lésions glomérulaires minimales :

les glomérules apparaissent normaux en microscopie optique et il n'existe pas de lésions tubulo-interstitielles.

Figure 2



Lésion de hyalinose segmentaire et focale :

cette lésion intéresse quelques anses capillaires qui sont obstruées par des dépôts amorphes, dits hyalins et rétractés. La lésion segmentaire est entourée d'un halo clair, pouvant s'étendre jusqu'à la capsule de Bowman et entraîner une synéchie floculocapsulaire.

Figure 3

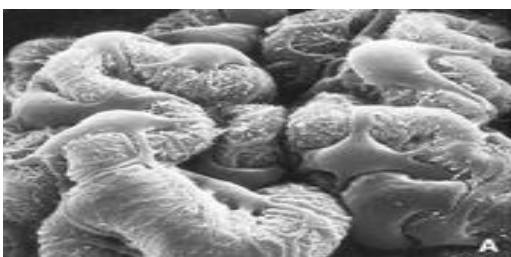
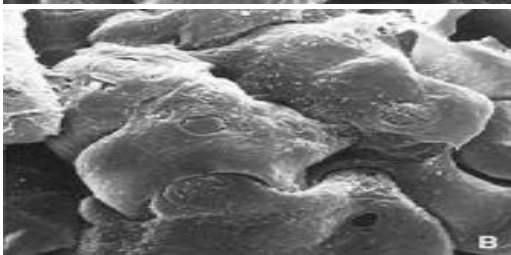


Image des pédicelles des podocytes :

sur les parois des capillaires glomérulaires en microscopie à balayage.

A. Aspect normal.



B. Fusion des pédicelles.

V. Etude Clinico-Biologique :

Nous prenons comme il est le thème de notre étude ; **le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant :**

Le début :

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

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

A la phase d'état :

1. Les signes cliniques :

Le syndrome néphrotique se traduit cliniquement par des œdèmes.

a. Les œdèmes :

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

- Il s'agit d'œdèmes **blancs, mous, indolores, gardant les marques de pression.**
- Une anasarque peut se développer avec une ascite, l'épanchement pleural et l'épanchement péricardique sont nettement rare ; le liquide d'épanchement est **un transsudat.**

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

b. Un choc hypovolémique :

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

↳ Remarque

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

c. La tension artérielle :

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

d. L'état général :

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

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

2. Signes biologiques :

a. La protéinurie :

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

« 0 », traces : 10-20 mg/dl

« + »: 30 mg/dl

« ++ » : 100 mg/dl

« +++ » :300 mg/dl

« ++++ » : 1 g/dl

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

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

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

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

valeurs supérieures à 0,15 traduisent souvent des lésions glomérulaires plus importantes. Cependant, ce test à un intérêt pratique limité.

b. La rétention sodée :

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

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

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

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

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

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

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

c. L'hypo albuminémie :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

d. L'hypercholestérolémie

L'hyperlipémie est la conséquence :

1) d'une augmentation de la synthèse de cholestérol, de triglycérides et de lipoprotéines,

2) d'une diminution du catabolisme des lipoprotéines secondaires à une diminution de l'activité de la lipoprotéine-lipase qui, normalement, transforme les verylowdensityprotein (VLDL) en lowdensitylipoprotein (LDL),

3) d'une diminution des récepteurs des LDL et ;

4) d'une augmentation de la fuite urinaire des highdensitylipoprotein (HDL).

- Le cholestérol total et le LDL cholestérol sont augmentés tandis que le HDL cholestérol est normal ou diminué, ce qui entraîne une augmentation du rapport LDL cholestérol/HDL cholestérol.
- Lorsque l'hypoalbuminémie est profonde, les triglycérides et les VLDL sont augmentés. Les apoprotéines (apoB, apoCII et apoCIII) sont également augmentées. La lipoprotéine Lp(a) est augmentée au cours du syndrome néphrotique, ce qui augmente encore le risque de complications cardiovasculaires et de thrombose.

e. La natrémie

La natrémie est souvent normale.

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

f. La kaliémie

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

g. La calcémie :

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

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

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

h. FNS :

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

Le taux de plaquettes est souvent **augmenté** et peut atteindre $5 \text{ à } 6 \times 10^5 / \text{mm}^3$.

Principaux signes biologiques du syndrome néphrotique :

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

VI. Complications :

A. INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE :

La fonction rénale est habituellement normale, mais une réduction de la filtration glomérulaire peut être observée en raison d'une **hypovolémie**.

Dans certains cas de syndrome néphrotique idiopathique, la filtration glomérulaire est diminuée malgré un débit sanguin normal.

Une relation étroite entre le degré de fusion des pédicelles des podocytes et le débit de filtration glomérulaire a été démontrée, suggérant que la fusion des pédicelles peut entraîner une réduction de la surface de filtration et/ou de la perméabilité à l'eau et aux petites molécules.

Cette réduction de la filtration glomérulaire est **transitoire**. L'insuffisance rénale peut être secondaire à une thrombose bilatérale des veines rénales.

Enfin, la néphrite interstitielle est une autre cause possible d'insuffisance rénale, en particulier après l'administration de furosémide.

B. TROUBLES DE LA CROISSANCE

Un retard de croissance staturale est souvent observé chez les enfants présentant un syndrome néphrotique prolongé.

Ce trouble de croissance est en partie secondaire à la fuite urinaire de certaines hormones. La fuite urinaire de protéines iodées est responsable d'une hypothyroïdie que l'on peut corriger par un traitement substitutif.

La fuite de protéines porteuses explique également les taux bas de somatomédine B (IGF I) et de somatomédine A (IGF II).

C. COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Les infections bactériennes sont fréquentes chez les patients atteints d'un syndrome néphrotique. Ces infections peuvent survenir au début de la maladie.

La plus fréquente des infections est la péritonite, le plus souvent à **pneumocoque**. D'autres micro-organismes peuvent être en cause : *Escherichia coli*, streptocoque de groupe B, *Hæmophilus influenzae* ou d'autres germes Gram négatif.

En dehors de la péritonite, les patients peuvent développer une méningite, une pneumonie ou une cellulite.

Les cellulites sont souvent favorisées par le maintien de perfusions veineuses. Plusieurs facteurs expliquent la susceptibilité aux infections bactériennes : diminution du taux des IgG, fuite urinaire du facteur B et altérations des fonctions des lymphocytes T.

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

D. COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES

Les sujets atteints de syndrome néphrotique ont un risque élevé de présenter des accidents de thrombose.

Plusieurs facteurs expliquent ce risque accru : état d'hypercoagulabilité, hypovolémie (favorisée par la prescription de diurétiques), immobilisation (le repos au lit n'est pas indiqué chez un enfant néphrotique, bien au contraire) et infection. De nombreuses perturbations de l'hémostase ont été décrites au cours du syndrome néphrotique : augmentation du nombre des plaquettes et de leur agrégabilité, augmentation du taux de fibrinogène et des facteurs V, VII, VIII, X et XIII, tandis que ceux de l'antithrombine III, cofacteur de l'héparine, de la protéine C, de la protéine S et des facteurs XI et XII, sont diminués, augmentation du système fibrinolytique et en particulier de l'activateur tissulaire du plasminogène (EPA) et de plasminogenactivatorinhibitor1 (PAI-1).

L'incidence des complications thromboemboliques chez l'enfant est proche de 3 %. Cependant, ce pourcentage est vraisemblablement sous-estimé, comme le montre une étude où une scintigraphie pulmonaire a été effectuée à titre systématique chez des enfants présentant une néphrose corticodépendante ; 28 % d'entre eux présentaient des images compatibles avec des séquelles d'embolie pulmonaire.

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

Une thrombose des veines rénales est suspectée en cas d'hématurie macroscopique survenant brusquement, accompagnée de douleurs lombaires, ou en cas d'insuffisance rénale aiguë. L'échographie doppler montre une augmentation de la taille d'un ou des deux reins et l'absence de flux sanguin dans la veine rénale.

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

Les thromboses peuvent également toucher les artères, telles les artères pulmonaires.

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

VII. Etiologies du Syndrome Néphrotique :

Syndrome néphrotique idiopathique ou néphrose lipoïdique :

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

Le syndrome néphrotique idiopathique est défini par l'association d'un syndrome néphrotique et de **lésions glomérulaires minimales** ou de lésions glomérulaires non spécifiques, telles une **hyalinose segmentaire et focale ou une prolifération mésangiale diffuse**.

Il n'existe le plus souvent aucun dépôt d'Ig ou de complément en immunofluorescence. Néanmoins, des dépôts mésangiaux d'IgM sont parfois retrouvés et ceci a permis à certains auteurs d'individualiser une entité particulière, « IgMnephropathy ». La signification de ces dépôts est discutée, certains auteurs décrivant une moins bonne réponse à la corticothérapie alors que pour d'autres, leur présence n'a aucune incidence sur la réponse initiale aux corticoïdes et l'évolution à long terme . L'étude en microscopie électronique permet de retrouver un effacement des pédicelles des podocytes.

Les lésions glomérulaires minimales isolées sont caractérisées par une réponse favorable à la corticothérapie dans plus de 90 % des cas et un bon pronostic à long terme. À l'inverse, les patients chez lesquels la biopsie rénale objective des lésions de hyalinose segmentaire et focale ou des lésions de prolifération mésangiale diffuse, sont fréquemment résistants à la corticothérapie. C'est pour ces raisons que de nombreux auteurs ont individualisé plusieurs entités en fonction des anomalies retrouvées sur la biopsie rénale : **syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales** (minimal change disease), syndrome néphrotique avec hyalinose segmentaire et focale (focal and segmental glomerular sclerosis) et syndrome néphrotique avec prolifération mésangiale diffuse.

Néanmoins, les biopsies rénales itératives montrent que certains patients ont initialement des lésions glomérulaires minimales et peuvent développer ultérieurement des lésions de hyalinose segmentaire et focale. De plus, certains patients dont la biopsie rénale met en évidence des lésions de hyalinose segmentaire et focale répondent à la corticothérapie et ont une évolution favorable. Le risque de corticorésistance est plus élevé si la biopsie rénale montre également des lésions de fibrose tubulo-interstitielle ou si la fonction rénale est altérée. Si les différents aspects histologiques ont une valeur pronostique en termes de réponse à la corticothérapie et d'évolution à long terme, ils ne permettent pas de distinguer plusieurs entités.

Si l'on analyse le pronostic à long terme et les indications thérapeutiques, il est préférable de distinguer deux catégories de patients : **corticosensibles et corticorésistants.**

Le pronostic à long terme des syndromes néphrotiques idiopathiques corticorésistants est dominé par le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

Principales causes de syndrome néphrotique chez l'enfant

Syndrome néphrotique idiopathique (néphrose)
<ul style="list-style-type: none">- Avec lésions glomérulaires minimales- Avec lésions de hyaline segmentaire et focale- Avec prolifération mésangiale diffuse
Glomérulonéphrites primitives
<ul style="list-style-type: none">- Glomérulonéphrite extramembraneuse- Glomérulonéphrite membrano _proliférative type I et II- Maladie de Berger- Glomérulonéphrite à croissants idiopathique
Glomérulonéphrites secondaires
<ul style="list-style-type: none">- Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse- Glomérulonéphrite avec anticorps anti-MBG- Glomérulonéphrite du purpura rhumatoïde- Glomérulonéphrite du lupus érythémateux disséminé- Glomérulonéphrite des angéites nécrosantes- Glomérulonéphrite avec anticorps de type ANCA- Glomérulonéphrite secondaire à des maladies parasitaires
Syndrome néphrotique congénital et infantile
<ul style="list-style-type: none">- Syndrome néphrotique de type finlandais- Sclérose mésangiale diffuse et syndrome de Drash- Syndrome néphrotique idiopathique- Causes infectieuses (syphilis, toxoplasmose, CMV, VIH)

Causes diverses

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

Prise en charge du Syndrome Néphrotique Idiopathique de L'enfant :

a. Objectifs du TRT:

- Obtenir une rémission complète du syndrome néphrotique ;
- Prévenir les rechutes ;
- Identifier et traiter les complications aiguës ;
- Identifier et traiter les complications d'un syndrome néphrotique persistant ;
- Prévenir et traiter les complications à long terme liées aux effets secondaires des médicaments afin d'assurer le meilleur confort possible pour les patients qui ont des rechutes fréquentes.

b. Moyens Thérapeutiques :

a. CORTICOTHÉRAPIE AU COURS DE LA NÉPHROSE :

- La corticothérapie ne doit pas être débutée trop précocement, car des rémissions spontanées peuvent survenir dans 5 % des cas. Lorsque le diagnostic de néphrose idiopathique est très vraisemblable ou après que la biopsie rénale ait été effectuée, la corticothérapie est instituée. Il est préférable d'administrer la **prednisone** plutôt que la **prednisolone**. Elle est

donnée à la dose de 60 mg/m²/j, en deux prises, avec **un maximum de 60 mg/j**.

- **La protéinurie disparaît généralement entre le 8^e et le 15^e jour de traitement. La prednisone à la même dose est poursuivie pendant 30 jours et ensuite passée en discontinu 1 jour sur 2, en une prise matinale, à la même dose pendant 2 mois.**
- Par la suite, la dose est diminuée de 15 mg/m² tous les 15 jours.
- La durée totale du traitement de la première poussée est ainsi de 4 mois et demi.
- Lorsque la durée du traitement de cette première poussée est plus courte, le pourcentage de patients qui présentent une rechute est plus élevé.
- Si la protéinurie persiste à la fin du premier mois de traitement, la corticothérapie doit être augmentée. Il est indiqué dans cette situation d'effectuer, en milieu hospitalier, une série de trois perfusions de méthylprednisolone (Solu-Médrol) à la dose de 1000 mg/1,73 m² tous les 2 jours, car les effets secondaires de ces perfusions sont moins importants que l'augmentation des doses de prednisone per os.
- La persistance de la protéinurie à l'issue de ce traitement définit le **syndrome néphrotique corticorésistant**.
- Dans cette situation, la biopsie rénale permettra de rattacher le syndrome néphrotique à la néphrose idiopathique ou à une autre néphropathie glomérulaire.

❖ ÉVOLUTION ET TRAITEMENT DU SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE CORTICODÉPENDANT :

- Dans la majorité des cas chez l'enfant (85 %), la néphrose idiopathique est corticosensible. Environ 30 % des enfants présentent uniquement une poussée et sont ensuite définitivement guéris à la suite de la corticothérapie. Dix à 20 % des enfants rechutent plusieurs mois après l'arrêt du traitement, et la guérison survient en général après deux ou trois épisodes, qui répondent à chaque fois à une cure standard de corticothérapie de 4 mois et demi.

- Dans 40 à 50 % des cas, les enfants présentent des rechutes fréquentes soit dès que la **corticothérapie est arrêtée**, soit lorsque la **corticothérapie est diminuée**. Ces enfants posent souvent des problèmes thérapeutiques délicats.
- Ces patients, **cortico-dépendants**, les rechutes 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/m² 1 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**.
- Si la première approche permet une meilleure définition en termes de nombre de rechutes, elle expose à un nombre important de rechutes. En revanche, la deuxième approche, que nous préconisons, entraîne moins d'effets secondaires dans la mesure où la dose cumulative de corticoïdes est plus faible.

b. AGENTS IMMUNOSUPPRESSEURS :

Les patients présentant une néphrose corticodépendante peuvent développer des signes d'intoxication stéroïdienne tel un ralentissement de la croissance staturale, une obésité, une ostéoporose, une cataracte ou des troubles psychiques. 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 corticodépendants 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.
- Soixante-quinze pour cent 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 30 % des enfants corticodépendants 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 corticodépendants.
- 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 qu'au cours des néphroses corticodépendantes, la ciclosporine à la dose de 5 à 6 mg/kg/j permet de maintenir une rémission malgré l'arrêt de la corticothérapie dans 85 % des cas.
- Néanmoins, des rechutes surviennent dans la grande majorité des cas, lors de la décroissance du traitement ou après son arrêt.
- Étant donné les effets secondaires de ce traitement, en particulier la néphrotoxicité, il est nécessaire de réserver la ciclosporine dans les situations où la corticothérapie ne peut être poursuivie et lorsque les agents alkylants ont déjà été utilisés.
- Chez certains enfants, la rémission ne peut être maintenue que si de fortes doses de ciclosporine sont prescrites. Dans ces situations et afin d'éviter les effets secondaires du traitement, nous préconisons l'association ciclosporine et corticothérapie discontinuée à faibles doses.
- Le traitement par ciclosporine nécessite une surveillance étroite de la fonction rénale et de la pression artérielle.
- Des lésions histologiques de néphrotoxicité, avec des travées de fibrose interstitielle avec tubes atrophiques, peuvent se développer sans altération de la fonction rénale. Ceci justifie la pratique de biopsies rénales de contrôle en cas de traitement prolongé au-delà de 2 ans.

d. Le Rituximab® :

- ↳ Les manifestations allergiques des enfants néphrotiques dont les taux circulants d'IgE sont normaux pourraient être également expliquées par la présence de chaînes légères qui ont la capacité d'activer directement les mastocytes.
- ↳ Ces différents éléments de la biologie des Ig et de la clinique des maladies rénales apportent un substrat scientifique indéniable à l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B (anti CD20 commercialisés sous la dénomination du Rituximab®) dans les formes corticodépendantes et dans toutes les formes prolongées du SNI. Ce

traitement se traduit pas une disparition complète mais transitoire pendant quelques mois des lymphocytes B circulants.

↳ Son intérêt a été démontré de façon fortuite en 2004 et les publications confirmant son efficacité dans le SNI se sont succédées à un rythme soutenu jusqu'en 2010. Plusieurs publications montrent que ce traitement a la capacité d'interrompre la maladie de façon prolongée (sinon définitive) au-delà de la réapparition des lymphocytes B circulants chez 2/3 des malades corticodépendants.

↳ Le Rituximab® apparaît de plus en plus comme le traitement que les néphrologues attendaient depuis longtemps pour prévenir l'évolution prolongée, parfois jusqu'à l'âge adulte, des enfants néphrotiques.

c. Traitement symptomatique:

Il doit être initié à la phase aiguë de la prise en charge et maintenu jusqu'à l'obtention de la guérison du syndrome néphrotique. En cas d'échec partiel ou total du traitement spécifique, les mesures symptomatiques s'avèrent indispensables. Son objectif est de :

- prévenir les complications en rapport avec la protéinurie afin de ralentir la dégradation de la fonction rénale.
- éviter les manifestations thromboemboliques pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients.
- améliorer la qualité de vie des patients.

❖ Les mesures générales :

- Le maintien au lit, qui augmente le risque de thrombose, doit être évité.
- L'alimentation doit apporter une ration protidique normale. Elle doit être pauvre voire sans sel.
- une restriction hydrique n'est indiquée qu'en cas d'hyponatrémie inférieure à 125 mmol/L.

❖ Moyens Thérapeutiques :

a. Diurétiques :

- En cas d'œdèmes, le régime désodé est souvent insuffisant et l'emploi de diurétiques est nécessaire. Les produits recommandés sont : spironolactone (**Aldactone**[®], 5 mg/kg/j) et le furosémide (**Lasilix**[®], 1 à 2 mg/kg/j).

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

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 faire 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) :

La réduction de la protéinurie dans les formes résistantes autrement spécifique (corticothérapie, immunosuppresseurs) est un objectif essentiel du traitement symptomatique du syndrome néphrotique idiopathique.

L'utilisation de médicaments interférant avec le **système rénine-angiotensine**, en l'absence de contre-indication, s'avère dans ce cas nécessaire.

Les **IEC** et les **ARA2** ont démontré leur efficacité dans les néphropathies 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'anti-hypertenseurs sont utilisables, à condition de veiller à leurs contre-indications. Néanmoins, l'utilisation d'**IEC** ou d'**ARAII** du fait de leur propriété néphroprotectrice devra être envisagée en première intention.

d. Hypolipémiants :

En cas de syndrome néphrotique persistant associé à une augmentation du LDL-Cholestérol, un traitement hypolipémiant doit être envisagé. 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 :

Les complications thrombotiques ont une incidence accrue au cours du syndrome néphrotique. Ces complications survenant à tout moment et touchant n'importe quel territoire veineux ou artériel, rendent nécessaires la prise en charge préventive.

- Pour tous les patients, des mesures générales sont recommandées:

- Eviter le repos au lit et favoriser la mobilisation ;
 - Eviter la déplétion hydrosodée brutale au cours du traitement diurétique,
 - Corriger l'hypovolémie ;
 - Proscrire les ponctions artérielles ou de veines profondes, la pose de cathéters centraux et éviter les perfusions inutiles.
- Pour les patients à haut risque "embolique" (syndrome néphrotique durable et marqué avec albuminémie <20gr/l, autres facteurs de risque thromboembolique), le **traitement préventif par AVK** est recommandé bien que son efficacité n'ait pas été démontrée en l'absence d'étude prospective.
 - Le taux d'INR doit être maintenu entre **2 et 3** jusqu'à obtention d'une albuminémie supérieure à 20gr/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, le traitement anticoagulant devra être interrompu avant la pratique de la ponction biopsie rénale (72 heures pour les AVK et 24 heures pour les héparines de bas poids moléculaire). Les anticoagulants ne seront repris que **dix jours** après la réalisation de la ponction biopsie rénale.
 - L'emploi d'HBPM est **contre indiqué** en cas d'insuffisance rénale sévère (**clearance inférieure à 30ml/mn**), et **déconseillé** dans l'insuffisance rénale légère ou modérée (**clearance 30-60ml/ 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 contagion 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 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 mg/kg/jour (0,4 mg/kg 1 jour sur 2) ;
- Enfants impubères ou puberté débutante ;

- Age osseux inférieur à 13 ans chez les filles et inférieur à 14ans chez les garçons.

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

La Prise En Charge Proprement Dite Du SNI De L'enfant:

Pour le détail des protocoles thérapeutiques, la synthèse de ces protocoles est la suivante :

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 mg/m²/j (sans dépasser 60 mg/j) pendant 4 semaines;
- Evaluation après 4 semaines:
 - ↳ Si rémission complète: 60 mg/m²/2j pendant 2 mois puis ;
 - ↳ 45 mg/m²/2j / 15 jours puis ;
 - ↳ 30 mg/m²/2j /15jours puis 15 mg/m²/2j /15 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 g/j** ou **inférieure à 4mg/h/m²** 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 « solumédrole »** à la dose de 1g/1,73m² 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 cortico-dépendance devant un SN initialement corticosensible mais qui rechute lors de la réduction des corticoïdes ou dans les 3 mois suivants l'arrêt du traitement.

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

1. Lévamisole (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 $< 180 \text{ mg/kg}$).
 - ✓ Effets secondaires du cyclophosphamide :
 - Nausées et vomissements,
 - Infections,
 - Leucopénie, thrombopénie, anémie,
 - Alopécie,
 - Cystite hémorragique,
 - Azoospermie,
 - Tumeurs malignes.
- le chlorambucil: 0,2 mg/kg/j pendant 8 à 12 semaines (dose cumulée $< 8 \text{ mg/kg}$).

3. La ciclosporine A (niveau III):

Posologie : 5-6mg/kg/j en 2 prises quotidiennes.

Durée du traitement : 12 à 24 mois. Ensuite, baisse progressive sur 3 à 6 mois.

- La ciclosporinémie 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 méthylprednisolone de 1g/1.73 m² à 48 heures d'intervalle.

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

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

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

✓ **Antimétabolites :**

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

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

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

La corticosensibilité se voit dans 85 à 90% des LGM et dans 20 à 44% des HSF. 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 cortico-dépendance 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 Ciclosporine 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 Ciclosporine 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 Ciclosporine 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 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 desthérapeutiques:

• Corticoïdes:

- Complications précoces et rarement évitables :

- _ Insomnie +++
- _ Labilité émotionnelle
- _ Augmentation de l'appétit et/ou prise de poids

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

- * Acné
- * Diabète
- * Hypertension
- * Ulcère gastroduodéal
- * Hyperlipidémie

- Complications doses-dépendantes :

- Aspect cushingoïde
- Dépression hypothalamo-hypophysaire
- Myopathie
- Ostéonécrose aseptique
- Hypokaliémie
- susceptibilité aux infections
- Retard de cicatrisation

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

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

- Complications rares et imprévisibles :

- Lipomatose épidurale
- Glaucome
- Pancréatite
- Psychose

• **Alkylants - Antimétabolites:** Leucopénie, aplasiemédullaire, stérilité, cystite, alopecie, néoplasie, lymyphomes ;

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

- Contre-indications:

Ils sont représentées par:

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

- Cas de la grossesse:

Le Cyclophosphamide, le Mycophenolate Mofétil et la Cyclosporine sont contre indiqués. Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés à doses habituelles mais une surveillance rapprochée, multidisciplinaire est requise. La possibilité d'une insuffisance surrénale aigue chez le nouveau-né requiert la présence d'un pédiatre lors de l'accouchement.

❖ Les modifications de mode de vie :

- Maintien d'une bonne qualité de l'environnement respiratoire: éviction du tabac ;
- Réduction, au maximum, des facteurs allergisants ;
- Pratique d'une activité physique régulière, adaptée à l'état clinique du patient
- Éducation diététique durant la phase active de la maladie (phase de persistance du syndrome néphrotique) :
 - l'apport énergétique est de 30 à 35 kcal/kg/j ;
 - en présence de syndrome œdémateux, l'apport sodé doit être inférieur à 4g/j ;
 - en l'absence de syndrome œdémateux, la présence d'HTA nécessite un apport limité en sel ;

- en l'absence d'insuffisance rénale l'apport protidique doit être de 1gr/kg/j. Les régimes hyper ou hypoprotidique ne sont pas recommandés.
- En cas d'hypercholestérolémie, le régime devra être pauvre en cholestérol et graisses saturées et enrichi en graisses insaturées avant d'envisager la mise en route d'un traitement spécifique. Les conseils hygiéno-diététiques sont réévalués à chaque consultation et seront nécessaires tant que persiste le syndrome néphrotique.


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

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

❖ L'éducation thérapeutique :

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

- l'auto surveillance de la protéinurie par bandelettes urinaires ;
- les traitements (corticoïdes, immunosuppresseurs, anticoagulants, diurétiques) ;
- la place capitale de la diététique (importance du régime dans le cadre d'une corticothérapie à forte dose) ;
- la nécessité de traitements complémentaires (potassium, calcium, vitamine D) ;
- l'auto médication, à éviter, se renseigner systématiquement auprès de professionnels de santé ;
- le risque de complications du syndrome néphrotique (endocriniennes, osseuses, vasculaires, cutanées, autres) ;
- l'observance, qui doit être surveillée et améliorée, en particulier chez les adolescents. En cas de non observance, l'utilité des différentes thérapeutiques doit être clarifiée.

 **Les causes de non observance doivent être recherchées, une prise en charge psychologique doit être envisagée.**

❖ Le suivi :

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

a. Objectifs :

- S'assurer que les mesures hygiéno-diététiques, le but du traitement et l'importance de sa durée ont été bien compris ;
- S'assurer de l'observance au traitement ;
- Vérifier la tolérance au traitement ;
- Dépister la survenue des complications liées au traitement ;
- Surveiller la survenue des rechutes ;
- Dépister la survenue des complications du syndrome néphrotique ;
- Veiller au respect du calendrier vaccinal (en contre-indiquant les vaccins à virus vivants lors des rechutes ou lorsque la corticothérapie dépasse 1 mg/kg un jour sur deux). La vaccination contre la grippe doit être encouragée chaque année selon ces modalités ;
- Assurer la continuité des soins enfants-adultes. Avant le passage de l'adolescent vers un service adulte, il est souhaitable qu'une consultation puisse être organisée en présence du néphrologue pédiatre ayant pris en charge l'enfant et le néphrologue adulte qui devrait dorénavant poursuivre cette prise en charge ;
- Amener l'enfant à l'âge adulte avec une taille et un cursus scolaire satisfaisants.

b. Professionnels impliqués :

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

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

c. Examens de suivi

- Surveillance clinique: évolution de la courbe pondérale et staturale, de la tension artérielle.

- Surveillance des urines par bandelettes à domicile :

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

VIII. Conclusion :

- ❖ Le syndrome néphrotique, défini par une protéinurie et une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L, est toujours secondaire à une atteinte glomérulaire. Quelle que soit sa cause, le syndrome néphrotique peut se compliquer d'infections bactériennes, d'hypovolémie avec collapsus et insuffisance rénale, de thromboses veineuses ou artérielles et de malnutrition. La cause de loin la plus fréquente chez l'enfant est le syndrome néphrotique idiopathique ou néphrose, qui est responsable de plus de 90 % des syndromes néphrotiques entre 3 et 10 ans. La néphrose est corticosensible dans 85 % des cas.
- ❖ Le risque essentiel est celui de rechutes, qui peuvent survenir lors de la décroissance de la corticothérapie (corticodépendance) ou après son arrêt. L'utilisation d'agents alkylants est réservée aux cas où la corticothérapie discontinuée prescrite pour maintenir la rémission entraîne des effets secondaires importants, en particulier une cassure de la croissance staturale. La ciclosporine peut être utilisée en cas de rechutes ultérieures. La néphrose corticorésistante évolue dans la moitié des cas vers l'insuffisance rénale terminale.
- ❖ En dehors des traitements spécifiques, le traitement symptomatique est important pour éviter les complications du syndrome néphrotique.

IX. Bibliographie :

- Protocole de traitement proposé par la Société de Néphrologie Pédiatrique www.elsevier.com/locate/nephro;
- Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant : de la cortisone au rituximab : Hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75390 Paris cedex 19, France ;
- EMC pédiatrie 2008 ;
- ALD N° 34 : SYNDROME NEPHROTIQUE - Guide du Praticien Janvier 2012 ;
- RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES.

Syndrome Néphrotique Corticodépendant

Etude statistique

I. Contexte :

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

II. Objectif :

Le but de notre travail est de :

- Rapporter les particularités thérapeutiques de SN corticodépendant ;
- ainsi que leurs modalités évolutives, leurs réponses aux corticoïdes, et aux immunosuppresseurs.

III. Matériels et Méthodes :

A. Méthodes :

1. Echantillon :

Il s'agit d'une étude rétrospective des enfants traités pour SNCD suivis au service de pédiatrie du CHU Tlemcencolligés durant une période de 5 ans allant de la date de la première poussée.

2. Questionnaire : voir annexe

B. Analyse statistique :

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

- Les paramètres généraux : le sexe ; l'âge au moment du diagnostic ; la taille.
- La notion de consanguinité ; de cas similaires dans la famille ainsi que le motif de consultation .
- La première poussée : le nombre de jours nécessaires sous corticoïdes pour avoir une rémission.
- La définition de la corticodépendance ;
- La réponse à la corticothérapie prolongée
- Le recours au traitement immunosuppresseur : cyclophosphamide, mycophénolatemofétil, et ciclosporine ; et aux autres moyens thérapeutiques
- La réalisation de la ponction biopsie rénale ou non ainsi que les résultats obtenus.

IV. Résultats :

Il s'agit de 48 enfants ; diagnostiqués et suivis pour syndrome néphrotique corticodépendant ; certains paramètres n'ont pas été identifiés pour tous les patients par manque d'information.

1) La répartition selon le sexe :

Le *sexe ratio* est de 2.

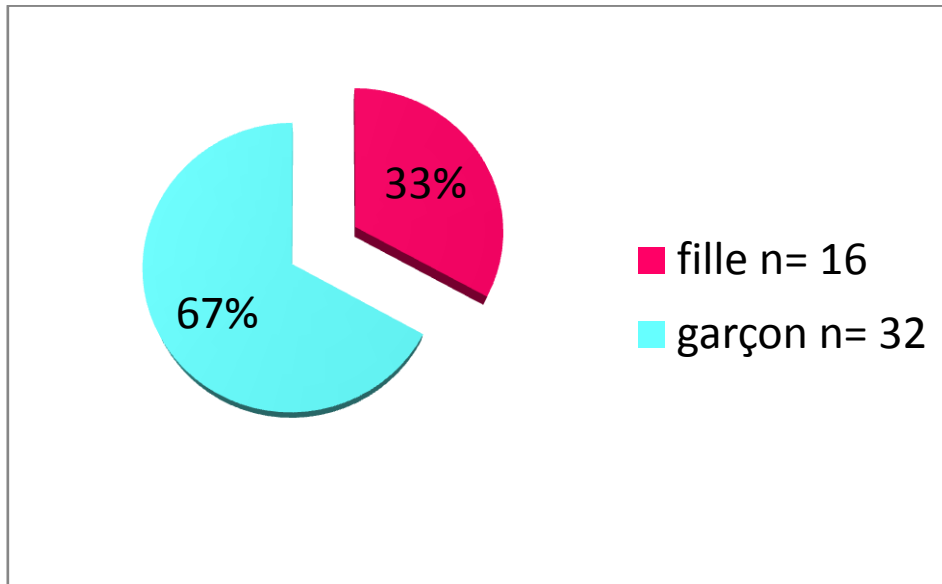


Figure n°1 : la répartition selon le sexe

2) La définition de la corticodépendance :

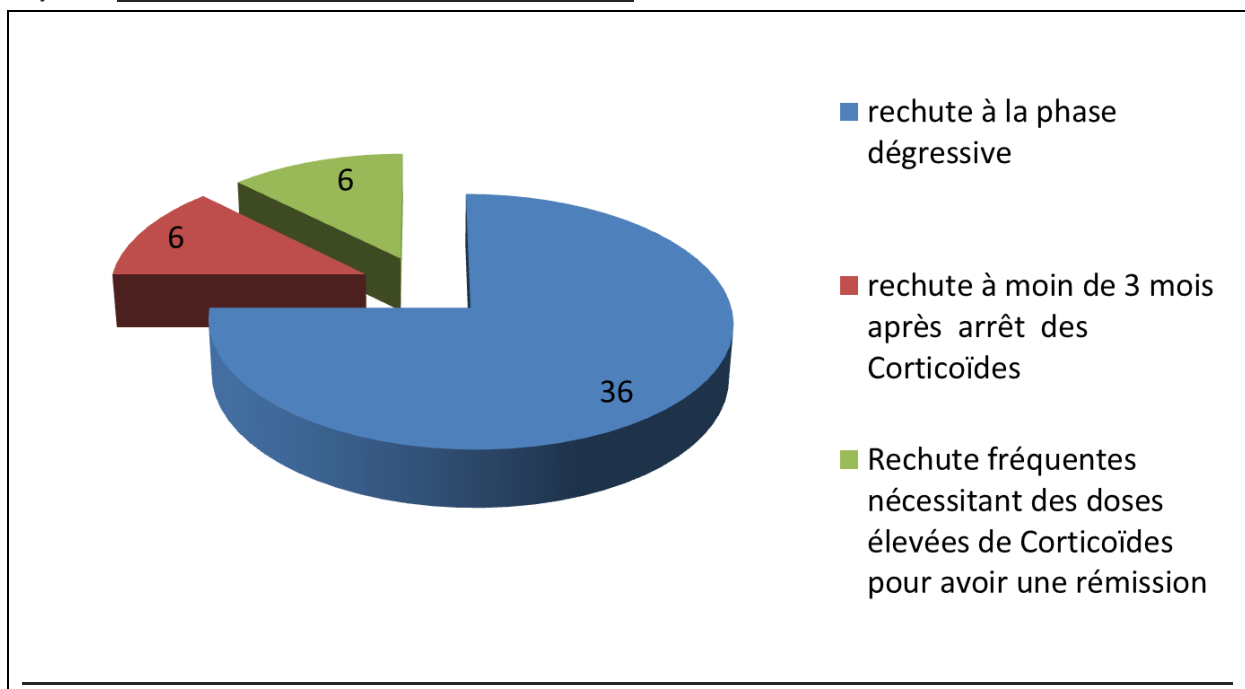
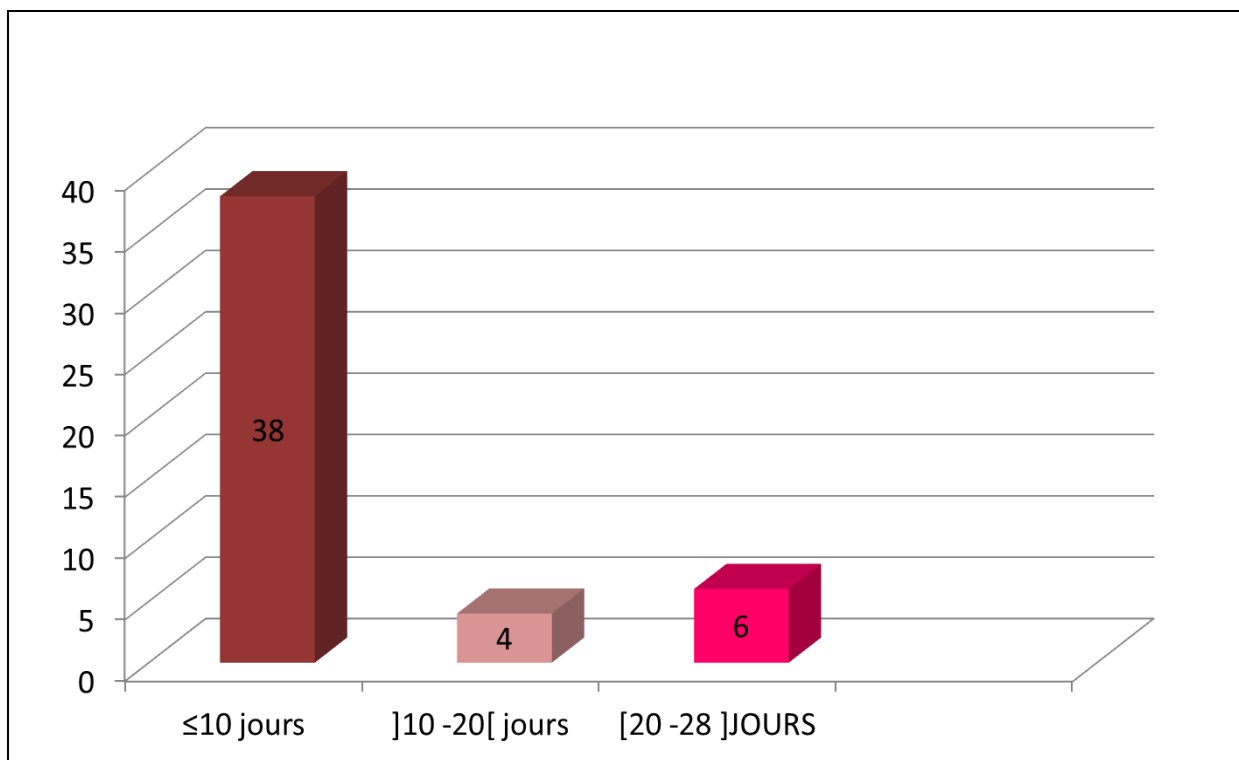
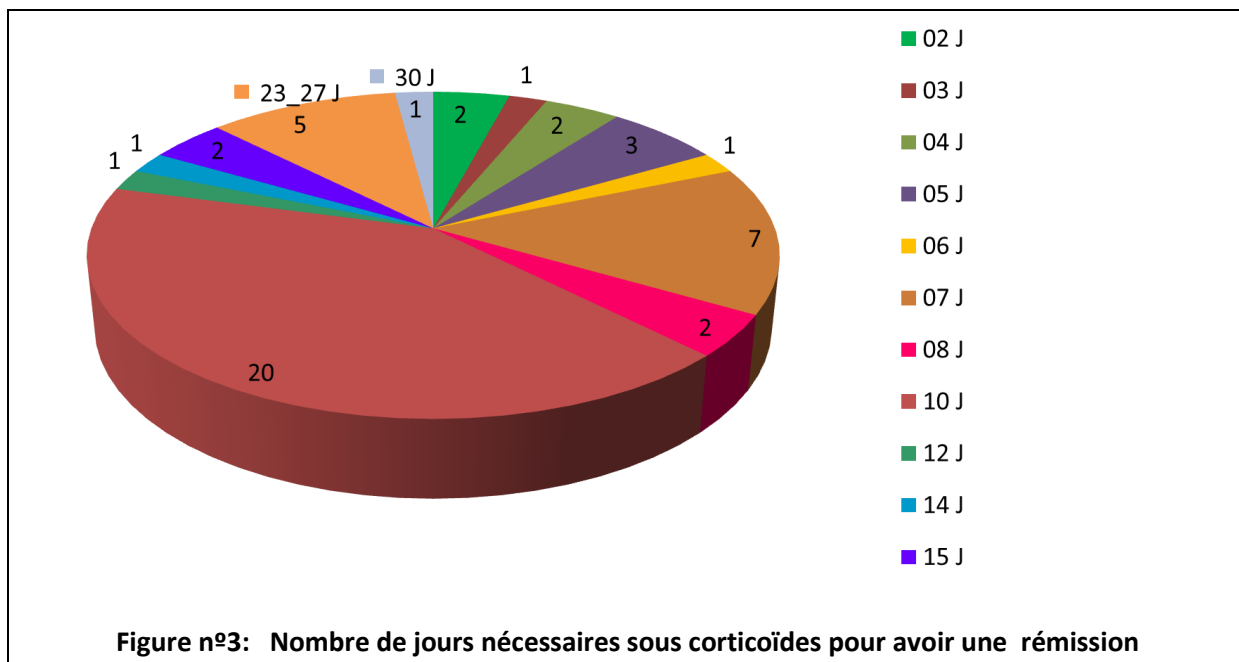


Figure n°2 : la définition de la cortico_dépendance

3) Nombre de jours nécessaire pour la rémission :



4) La dose minimale efficace :

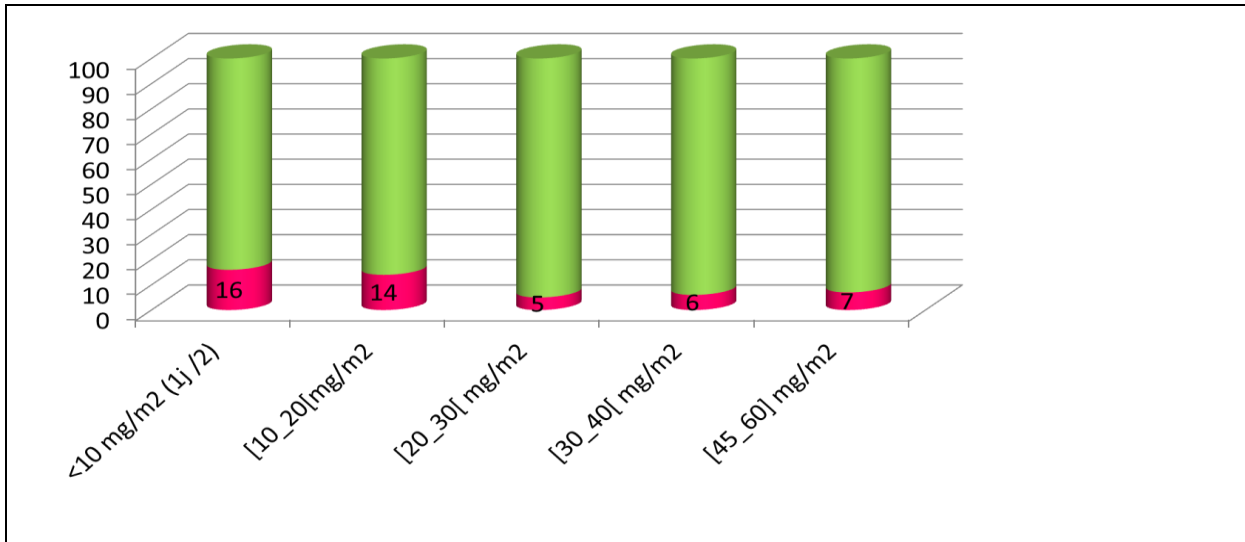


Figure n°5 : La dose minimale efficace pendant la corticothérapie prolongée

5) La dose de rechute :

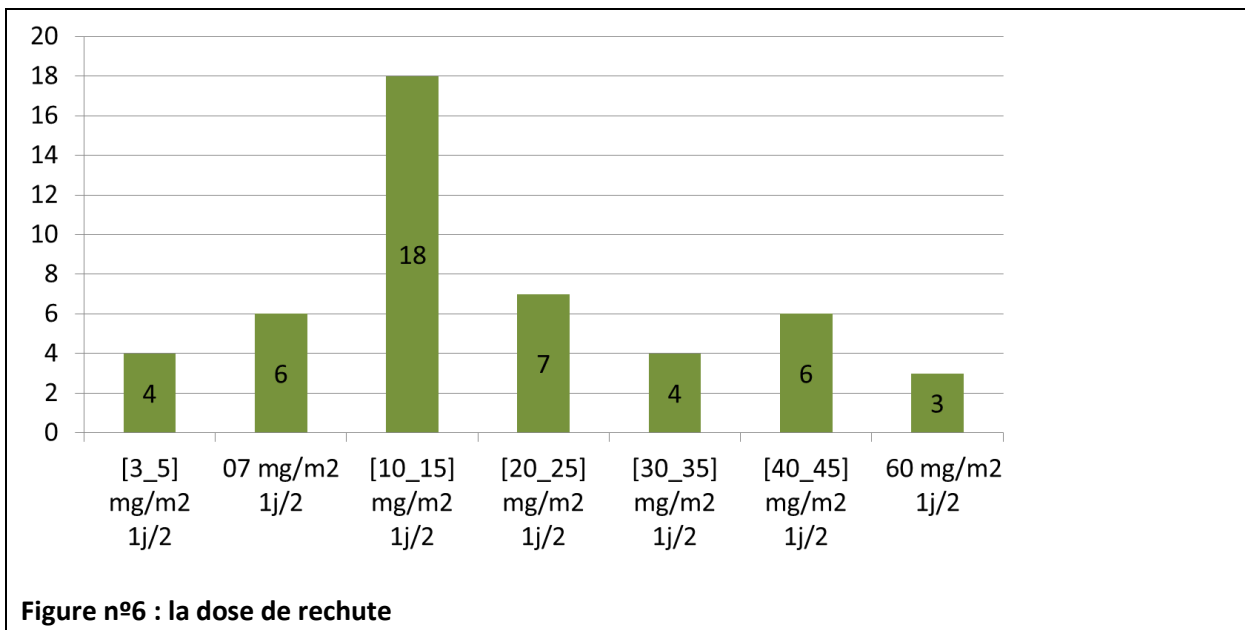


Figure n°6 : la dose de rechute

6) La dose de rémission :

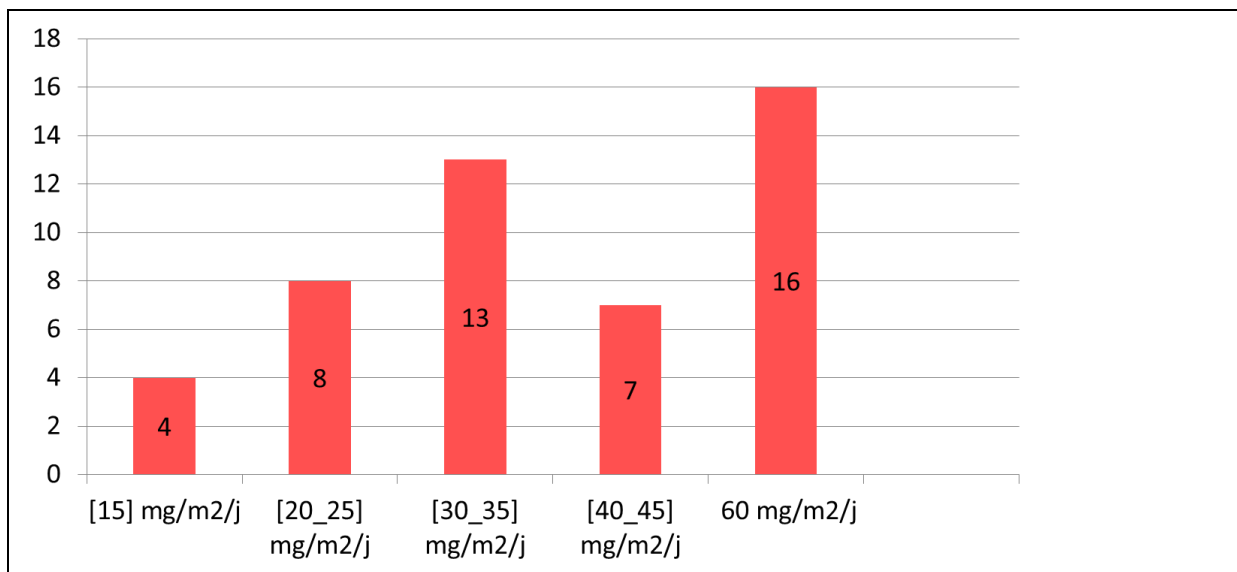


Figure n°7 : La dose nécessaire pour obtenir une rémission

7) La durée totale de la corticothérapie :

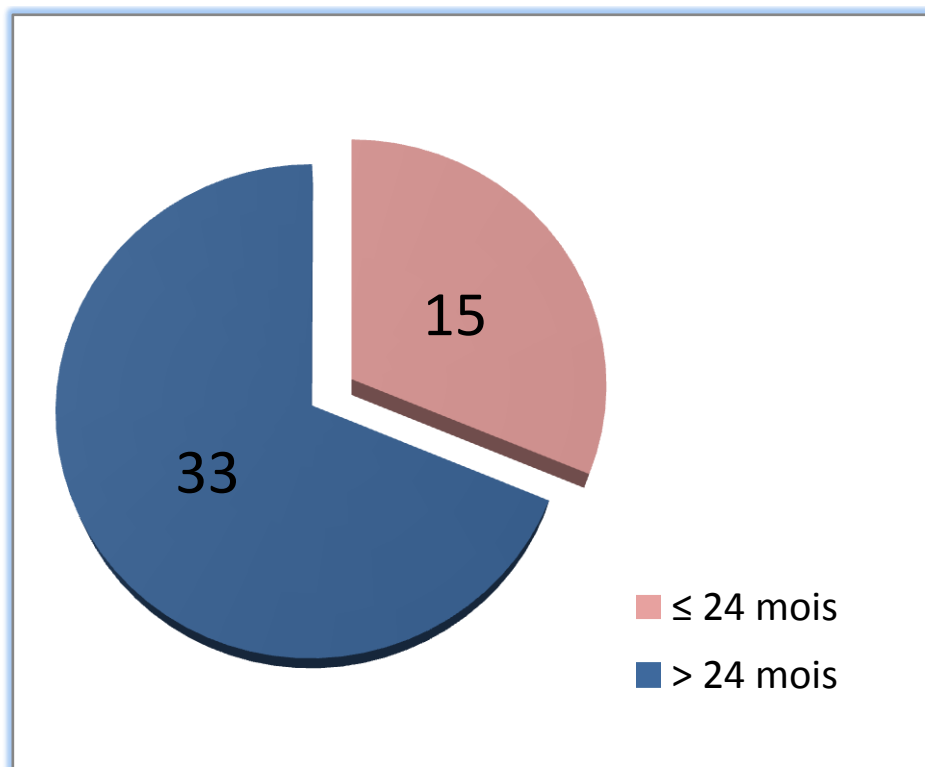


Figure n°8 : la durée totale de la corticothérapie

8) Le recours au traitement immunosuppresseur :

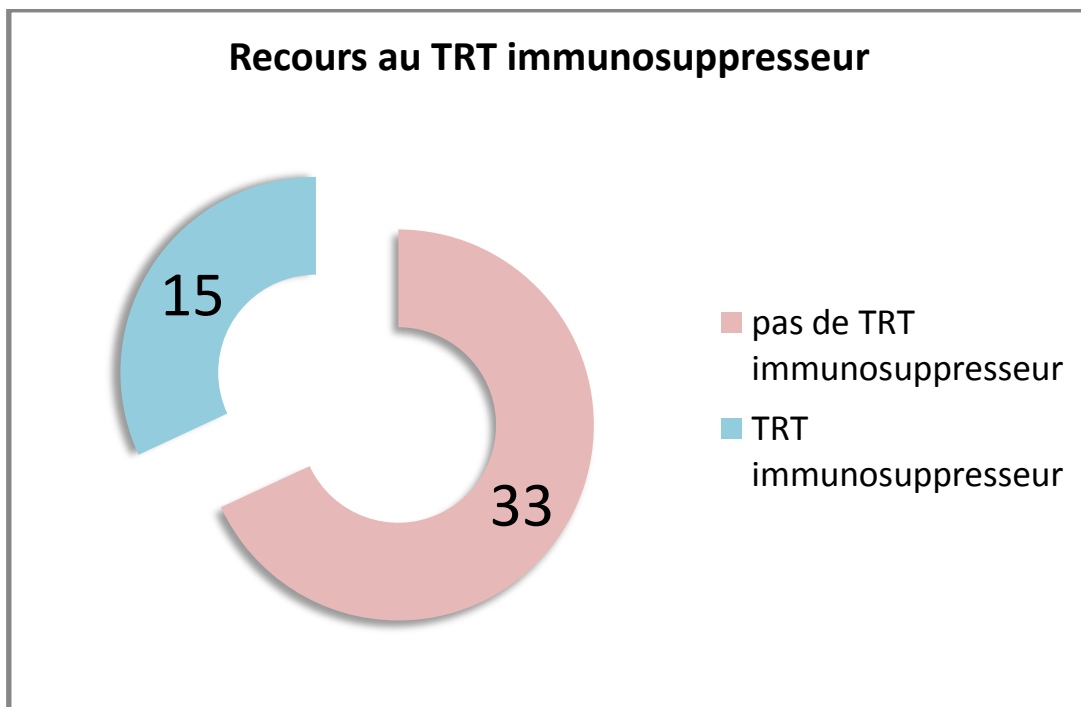


Figure n° 9 : traitement immunosuppresseur

9) Répartition selon le type d'Immunosuppresseur :

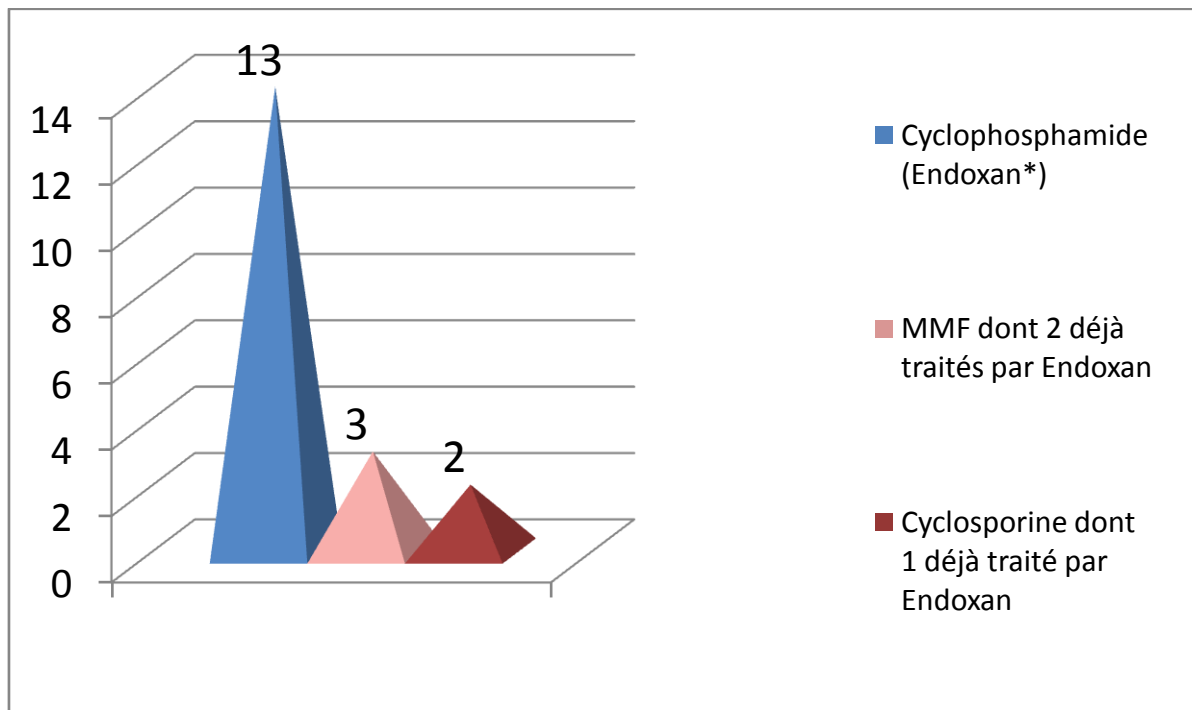


Figure n° 10 : Répartition selon le type d'Immunosuppresseur

10) La réponse au traitement immunosuppresseur :

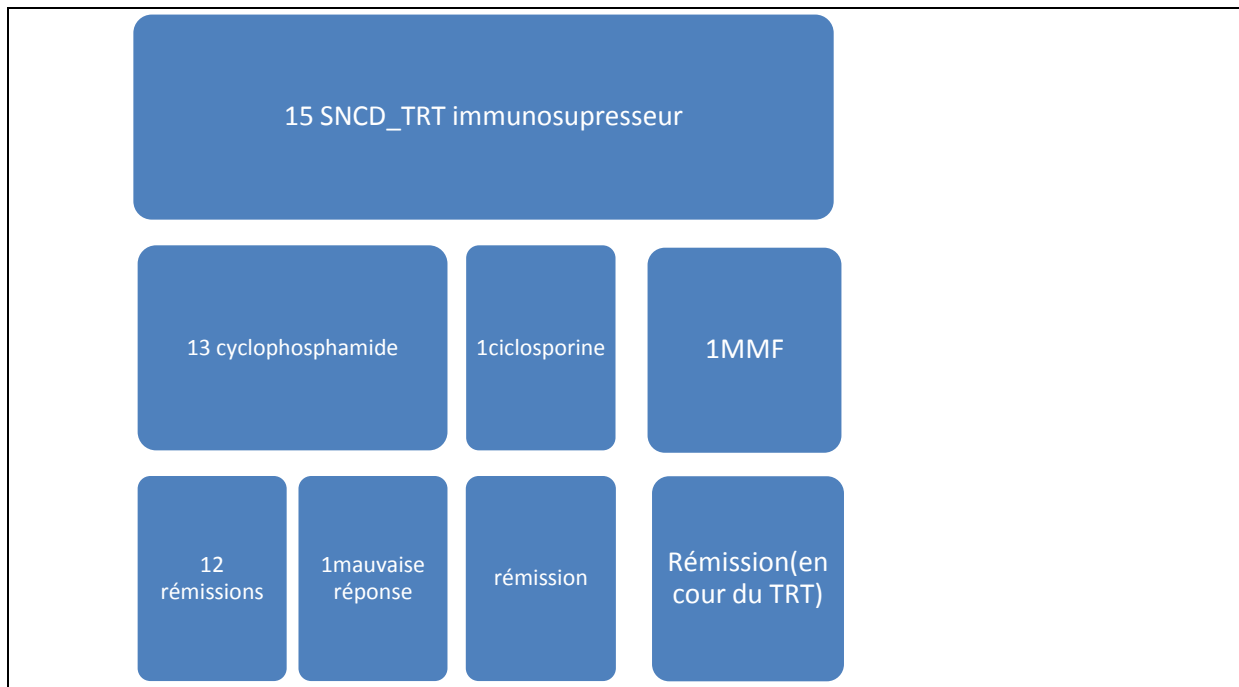


Figure n°11 : la réponse au traitement immunosuppresseurs

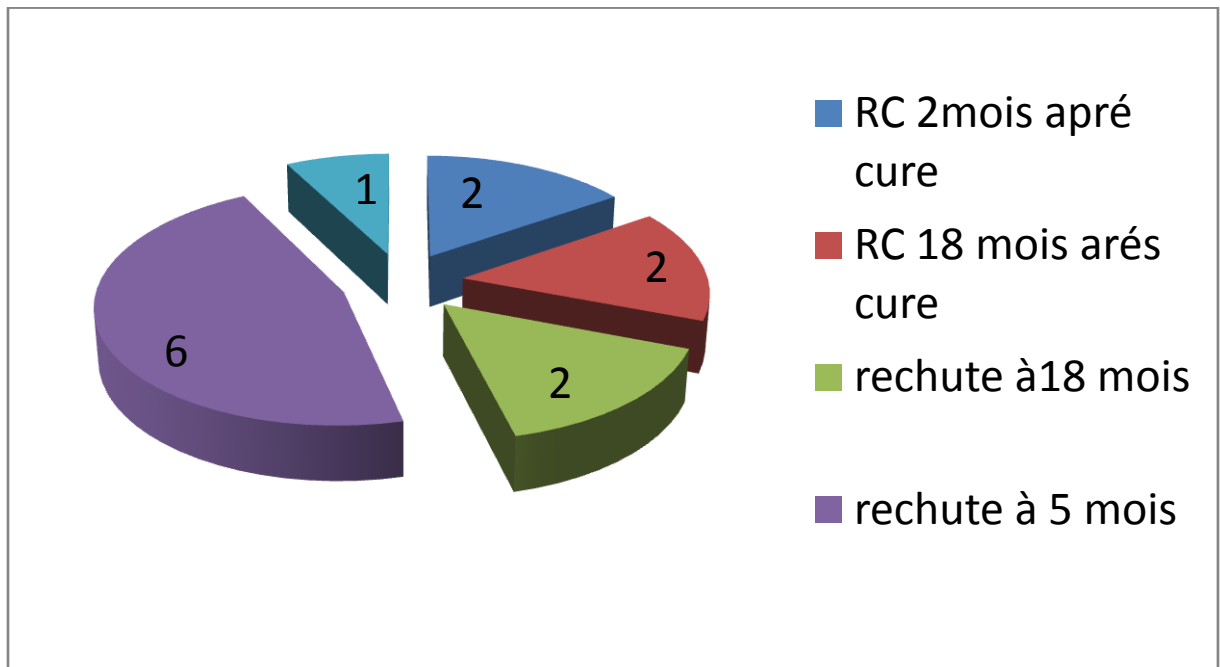


Figure n°12 : la réponse à l'Endoxan

11) Autres moyens thérapeutiques : IEC

Sur les 48 patients, on a 15 parmi eux qui ont pris du captopril* soit comme anti-HTA (04) ou anti-protéinurique (11) :

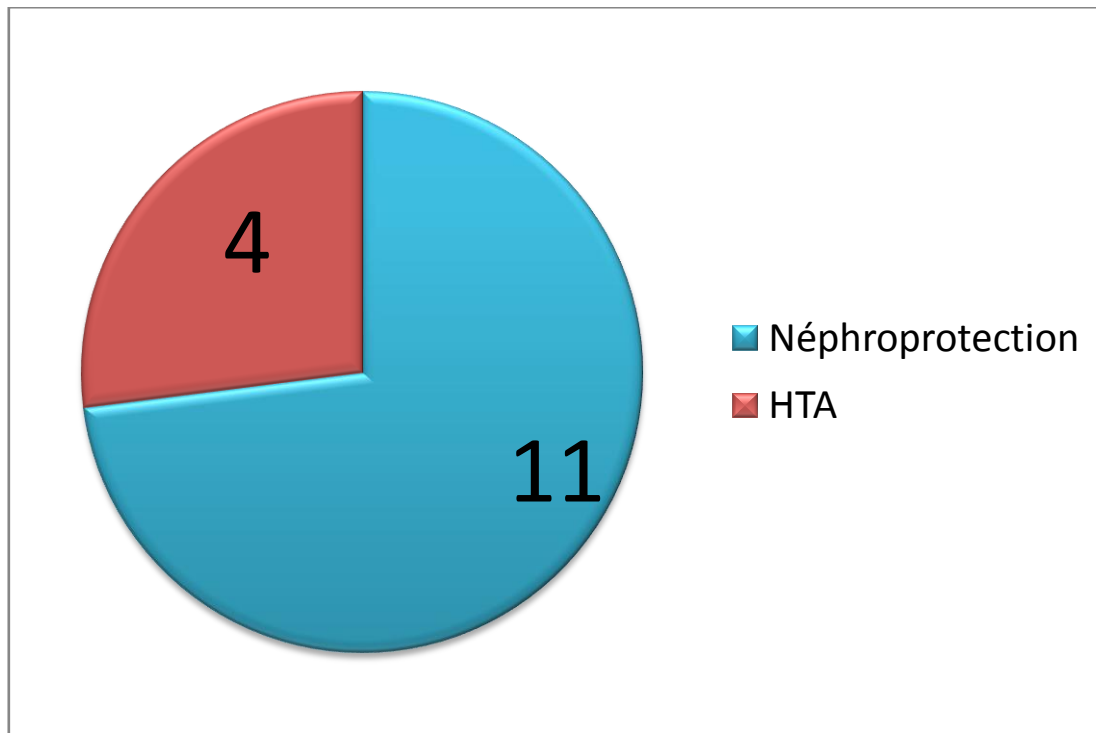


Figure n°13 : Indications du captopril

12) La ponction biopsie rénale :

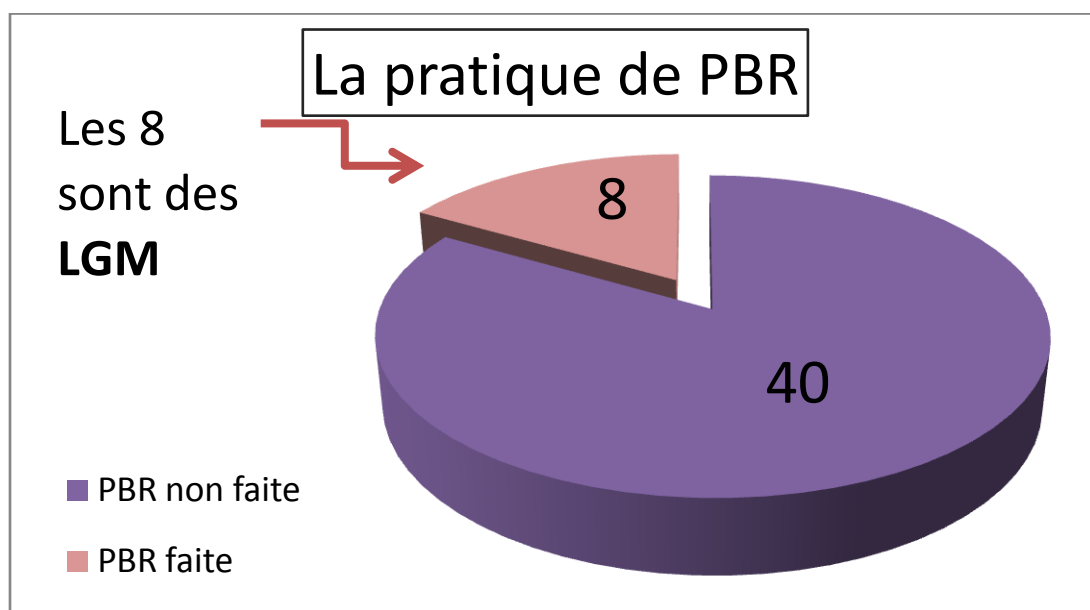


Figure n°14 : les résultats de la PBR

13) Le rapport entre taille et durée de corticothérapie :

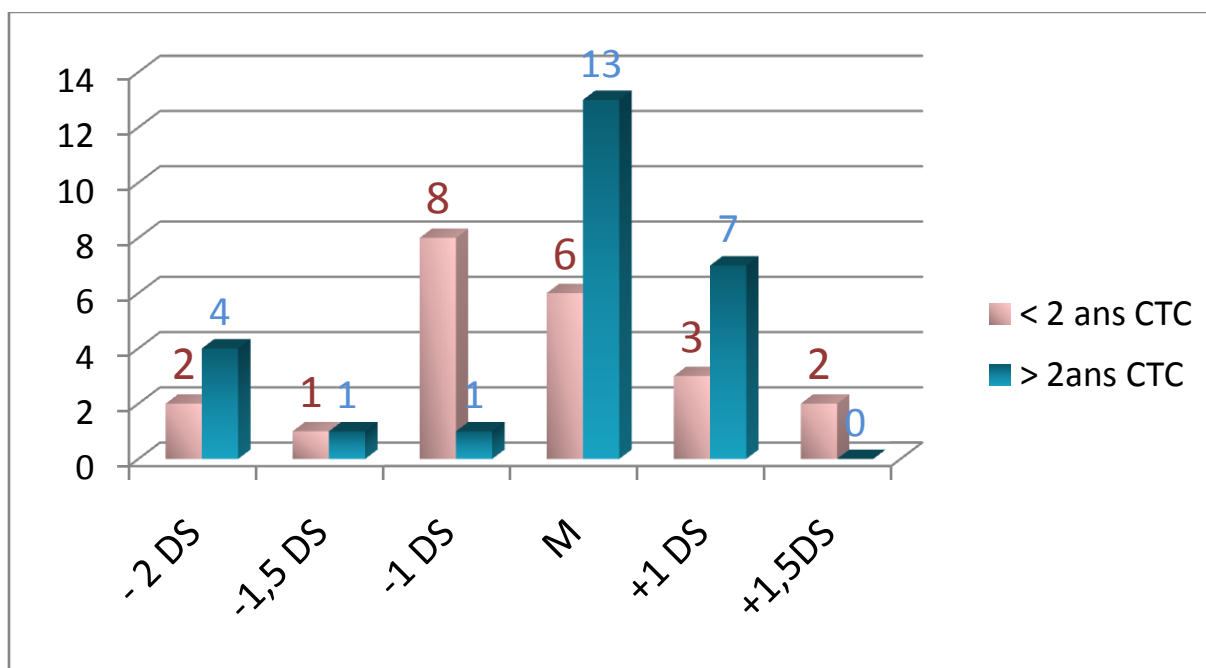


Figure n°15 : La durée de corticothérapie et taille en DS

14) Les effets secondaires de la corticothérapie prolongée :

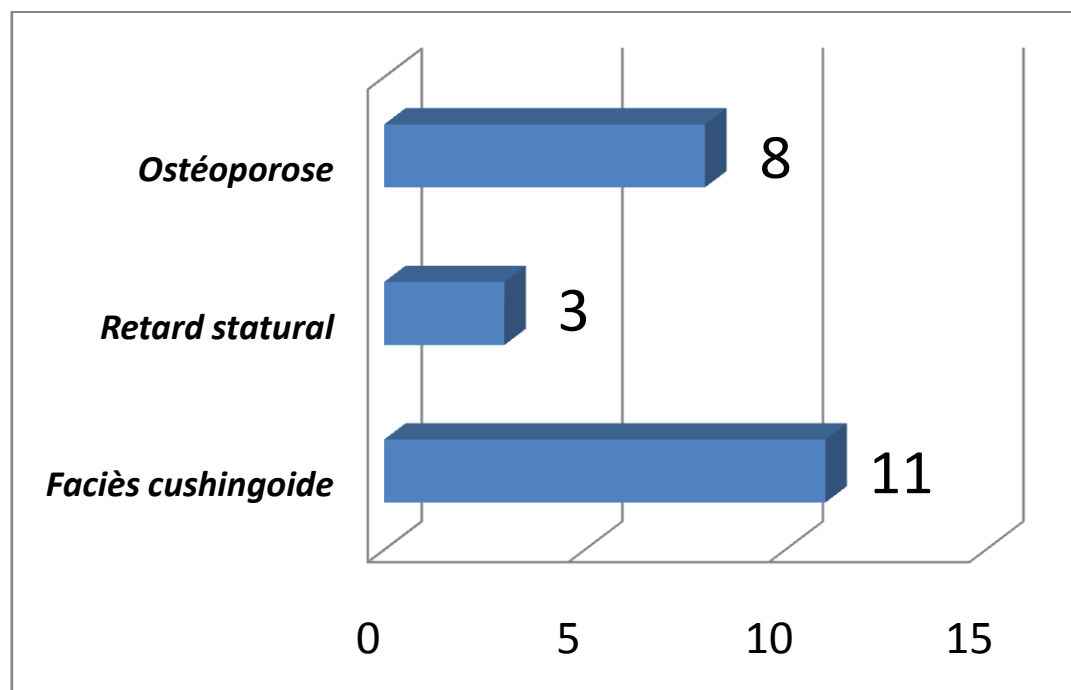


Figure n°16 : Effets secondaires des CTC

V. Analyse et Discussion :

1. La Répartition du sexe :

Résultats de notre étude : le sexe masculin représente 32 soit 67% de l'effectif total alors que le sexe féminin est de 33 % donc 16 sur 48.

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

2. L'âge de diagnostic :

Selon notre étude, l'âge diagnostique est compris entre 1 an et 13 ans avec un pic à l'âge de 3 à 4 ans ; ceci est le cas pour les données épidémiologiques sur le SNI de l'enfant, en regard d'un pic à 3 à 7 ans.

3. La Fréquence :

La fréquence du SNCD (syndrome néphrotique cortico-dépendant) sur l'ensemble du SN de l'enfant, connu et suivi au niveau du service de pédiatrie (en consultation spécialisée) du CHU de Tlemcen sur les 5 dernières années, est estimée à 47 % sachant que l'ensemble du SN = 101 enfants dont 48 sont des SNCD , tout en rapprochant des données épidémiologiques qui estiment la cortico-dépendance à 40 % sur 85 % de cortico-sensibilité des SN de l'enfant .

4. Le nombre de jours nécessaire pour la rémission :

Sur notre groupe de malades, on a noté une rémission chez 38 patients d'entre eux à ≤ 10 jours soit 79 % ; entre 10 à 20 jours chez 04 patients soit 8.33 % et 06 entre 20 et 28 jours soit 12.5 % sans les dépasser, ni recours aux bolus de CTC.

5. Définition de la cortico-dépendance :

La cortico-dépendance est définie par ; soit la rechute à la phase dégressive au cours de la 1^{ère} poussée ; soit rechute après une durée ≤ 3 mois après arrêt des CTC ; soit des rechutes fréquentes nécessitant des doses élevées de Corticoïdes.

Dans notre étude, on a 36 cas à la phase dégressive ; alors que 6 après arrêt ≤ 3 mois ; et 6 des rechuteurs fréquents nécessitant des doses élevées de CTC.

Ces résultats sont comparables aux études internationales consacrées à ceci.

6. La dose minimale efficace :

Les DME estimées dans notre étude sont réparties de la manière suivante :

- ≤ 10 mg/m² /j : 16 ;
- 10-20 mg/m² /j : 14 ;
- 20-30 mg/m² /j : 5 ;
- 30-40 mg/m² /j : 6 ;
- 45-60 mg/m² /j : 7.

On peut conclure de ces données que dans le SNCD, on obtient une bonne réponse (rémission) à des doses relativement faibles de corticoïdes dans près de 65 % des cas.

7. Le nombre de rechutes :

Les rechutes sont comprises entre 01 et 15 rechutes ;

Dont 18 % à 04 rechutes en premier ; et le reste est aux alentours de 01 à 07 rechutes en pourcentages rapprochés de 14 % et de quelques patients dépassent les 10 rechutes, mais n'atteignant pas les 6 %.

8. La dose de rechute :

Sur les 48 patients, on note la dose de rechute la plus rencontrée est à 10-15 mg/m² 1j/2, chez 18 enfants alors que le reste des doses ont des chiffres rapprochés :

- 04 à 3-5 mg/m² 1j/2 ;
- 06 malades à 07 mg/m² 1j/2 ;
- 07 rechutent à 20-25 mg/m² 1j/2 ;
- 04 à 30-35 mg/m² 1j/2 ;
- 06 à 40-45 mg/m² 1j/2 ; et,
- 03 rechutent soit à 40 jusqu'à 60 mg/m² 1j/2.

9. La dose nécessaire pour obtenir une rémission :

On note la prédominance avec **16 patients** d'une dose élevée de corticoïdes à **60 mg/m² /j** pour avoir une rémission efficace, **13 cas** ayant des doses de **30-35 mg/m² /j**, et **07 patients** à **40-45 mg/m² /j** alors que les faibles doses de **10-25 mg/m² /j** ne dépassent pas les **12 cas** (04 à ≤15 mg/m² /j et 08 à 20-25 mg/m² /j).

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

10. Résultats sous corticothérapie minimale prolongée

- Une guérison parmi 48 malades SNCD après 2ans de traitement corticoïdes à dose minimale efficace
- 32 malades évoluent favorablement sous corticoïdes.
- 15 SNCD ont reçu un traitement immunosuppresseur vu les effets secondaires éventuels du traitement corticoïde prolongé et à fortes doses.

11. Le recours au traitement immunosuppresseur :

Dans presque le tiers des cas, on a utilisé un immunosuppresseur ou plus, avec des durées de rémission variables, soit :

- 13 par Endoxan, 12 ont donné une rémission de durée variables et 1 n'a pas répondu au traitement.
- Les rechutes après une cure de cyclophosphamide sont cortico-sensibles à faible dose de CTC chez 6 patients sur 8,
- 2 patients ont nécessité un TRT par MMF. Dont 1 n'a pas répondu au traitement
- Le patient qui n'a pas répondu au cyclo-phosphamide est mis sous ciclosporine.

12. Autre moyens thérapeutiques : les IEC

15 malades ont été mis sous Captopril dont 4 parmi ces 15 ont comme indication une HTA et le reste pour son effet anti-protéinurique et néphroprotecteur.

13. La ponction biopsie rénale :

Sur les 8 PBR pratiquées pour notre échantillon, on a trouvé 8 LGM, ce qui est compatible avec les données épidémiologiques concernant le type de lésion glomérulaire dans le SNI de l'enfant dominé par les LGM.

14. La durée totale de la corticothérapie et la taille en DS (Dérivation standard) :

On estime cette durée à ≤ 24 mois et à > 24 mois de corticothérapie selon les définitions théoriques en matière du SN, et nos données révèlent que :

- La plupart des patients ont dépassé les 2 ans de traitement corticoïde soit 33 du nombre total des malades et concernant les tailles actuelles de ces patients, avec 06 enfants ont une taille moyenne (M), 8 à (-1 DS) et 2 ont un retard statural à (-2 DS) .
- Ce retard n'est pas induit probablement par la corticothérapie car elle n'est pas assez prolongée pour le faire, il est plus probable qu'il est dû à d'autres facteurs soit pathologiques soit constitutionnels ;
- alors que seulement 15 n'ont pas encore atteint les 02 ans de corticothérapie disant prolongée avec des tailles entre la moyenne et (-1 DS) soit 14 patients et 2 enfants ont un retard statural de (-2 DS).

15. Les effets secondaires de la corticothérapie prolongée :

Sur les 48 malades qu'on a étudié, on signale que 22 parmi eux (45%) ont un ou plus des effets secondaires des corticoïdes :

- 11 ont une prise pondérale avec des signes d'imprégnation corticoïde (faciès cushingoïde)
- 8 avec une ostéoporose à la DMO (la densitométrie osseuse)
- 6 ont un retard statural à -2 DS mais ce retard n'est pas lié uniquement à cette thérapie mais aussi à des pathologies associées (1 maladie cœliaque, ...).

D'où la nécessité d'explorer ces effets secondaires surtout puisque c'est un enfant en pleine croissance ainsi que les prévenir par la prescription du calcium, de la Vitamine D et d'un régime sans sel.

VI. CONCLUSION :

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

- ↪ Le syndrome néphrotique de l'enfant est souvent idiopathique, avec une limite d'âge de 1- 12 ans ;
- ↪ La corticothérapie semble être le moyen le plus utilisé et bien le plus efficace en matière du syndrome néphrotique de l'enfant et ça malgré ses effets secondaires incontournables.
- ↪ Le dépistage des effets secondaires des CTC est indispensable afin de les minimiser tout en les prévenant par un régime sans sel, la prise du calcium et de la vitamine D, ainsi la surveillance étroite de la courbe de croissance.
- ↪ Le recours au traitement immunosuppresseur est dans la grande majorité des cas pour les SN à rechutes fréquentes nécessitant des doses élevées de CTC.
- ↪ La rémission sous Endoxan l'immunosuppresseur le plus utilisé est relativement plus importante que pour les autres immunosuppresseurs, pouvant aller jusqu'à 18 mois comme dans notre cas ;
- ↪ Concernant le MMF qui n'est que peu utilisé dans notre échantillon, alors qu'il est un traitement prometteur dans le syndrome néphrotique corticodépendant de l'enfant ceci est expliqué par le fait qu'on ne dispose pas de différentes formes galéniques (pas de formes sirops) .
- ↪ Les LGM sont la lésion rénale dominante dans cette maladie surtout dans sa forme corticodépendante.

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