

LE SYNDROME NEPHROTIQUE DE L'ENFANT

néphrotic syndrome / lipid nephrosis

Pr Bendaoud



2019-2020



Introduction

- ❑ Le syndrome néphrotique (SN)=ensemble de signes secondaire à une hyperperméabilité de la membrane basale glomérulaire aux protéines
- ❑ se manifeste par
 - a) une protéinurie massive cad :
 - 3 croix (+) à la bandelette urinaire(BU)
 - ou bien mesurée sur 24h : ≥ 50 mg/kg/24h (diurèse des 24 h)
 - Ou dans un seul échantillon urinaire un rapport Protéines U/créatinine U ≥ 2000 mg/g ou ≥ 200 mg/ mmol) ou ≥ 300 mg/dl,
 - b) Hypoprotidémie < 60 g/l
 - c) Hypoalbuminémie < 30 g/l
- ❑ Caractérisé cliniquement par un syndrome oedemateux +/- massive

Un peu d'histoire

- ❑ Hydropsie : œdème généralisé
- ❑ Hippocrate « **lorsque les bulles se déposent sur la surface des urines, cela indique une maladie du rein, et que la plainte risque d'être prolongée** »
- ❑ 1484 : Cornelius Roelans  Maladie N 51
- ❑ 1722: Theodore Zwinger III : clinique ; origine rénale
- ❑ 1770 : Domenico cotugno  La protéinurie , par la suite
Richard Bright : lien entre œdèmes - rein- Pr
- ❑ 1830: La triade (**albuminurie + hypoalbuminémie + œdèmes**) / fuite rénale des protéines

Un peu d'histoire (nosologie),,,

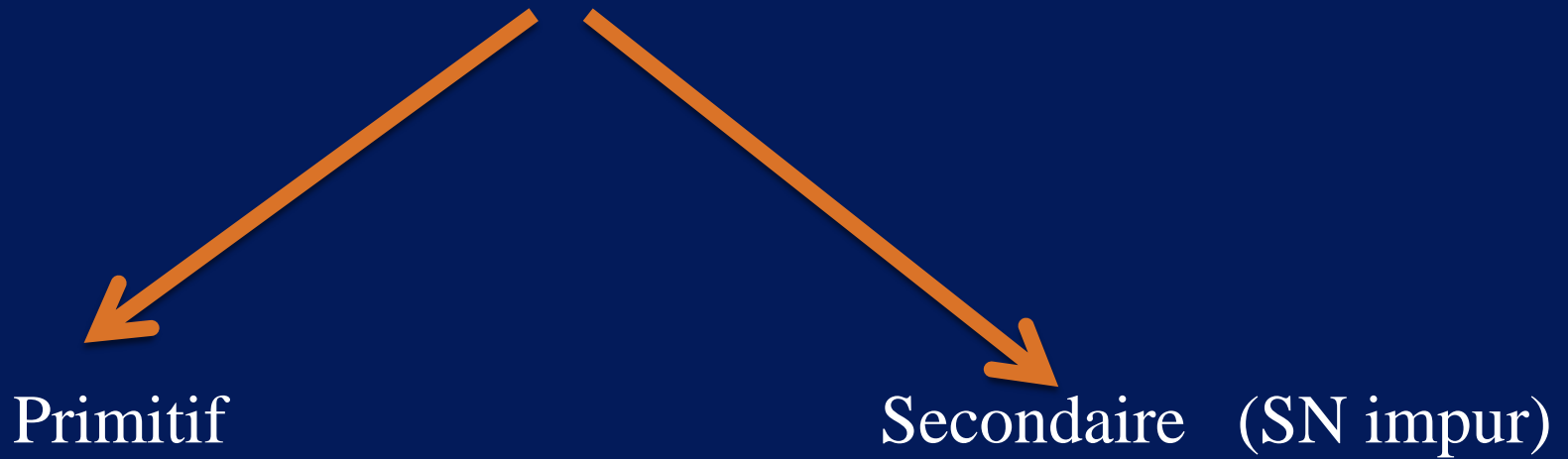
- ❑ 1872: « **glomérulonéphrite** » ou « **maladie de Bright** »
- ❑ 1905: Friedrich von Müller le terme « **néphrose** » =atteintes non inflammatoires ≠ des **néphrites** parenchymateuses
- ❑ Franz Volhard et Theodor Fahr : ***néphrose pure***
- ❑ Henri et Louis Christian Leiter (USA):
« **syndrome de la néphrose** » ou « **syndrome néphrotique** »
- ❑ jusqu'à ce jour, le terme « **néphrose lipoïdique**

Classification

- D'ordre étiologique en fonction de
 - Age d'apparition : origine génétique / ou idiopathique ou secondaire
 - Pureté /impureté (critères bien définis)
- D'ordre évolutif en fonction de
 - Mode de corticoreponse
 - Nombre de poussée : unique /Rechutes (type de rechutes)

Classification étiologique

Syndrome néphrotique



SN congénitaux et infantiles

(début avant l'âge de 1 ans)

- ❑ SN Congénital présent dès la naissance ou avant l'âge de 3 mois
- ❑ SN Infantile: début entre 3 mois et 1 an
- ❑ Peuvent être
 - ❖ primitifs comme le SN Finlandais, autres SN génétique, sclérose mésangiale
 - ❖ secondaires: Embryo-foetopathies (syphilis)

S.N. Secondaire

Maladie générale

- Purpura rhumatoïde
- Lupus
- Vascularite primitive
- Infection
 - Bactérienne
 - Virale
 - . Hépatite B,C
 - . VIH
- Néoplasie : Hodgkin
- Médicaments

SN primitif

- SN génétiques (âge d'apparition ,syndrome malformatifs :oculaire,SNC ,osseux,,/CORTICO-RESISTANCE,ATCD familiaux)
- SN idiopathique (SNI) d'origine immunologique

Classification des Sd N :

Selon les signes d'accompagnement :

- * Pur : Sd N seul
- * Impur : Sd N \pm HU \pm HTA \pm I Rénale

Selon le type de protéinurie :

- * sélective (>80% Albumine)
- * non sélective

Complément de bilan biologique selon contexte...
Problème de l'Indication de la PBR ?

Néphrose lipoïdique SNI de l'enfant

Néphropathie glomérulaire la plus fréquente chez l'enfant

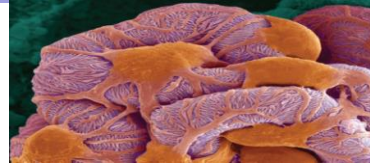
- ❑ Définition anatomo-clinique sans dépôts immunologique :LGM (90%) ,HSF ou PMD
- ❑ Evolution imprévisible (rechutes ,complications)
- ❑ Généralement cortico-sensibilité et bon pronostic à un âge adulte

Pathogénie

Maladie multifactorielle d'origine immunologique
comme maladie auto-immune rénale qui résulte de
la :

- ❑ Perte des charges négatives anioniques qui normalement repoussent les protéines chargées négativement
- ❑ Présence de facteurs circulants (lymphokines) augmentant la perméabilité de la membrane basale glomérulaire

Maladie multifactorielle

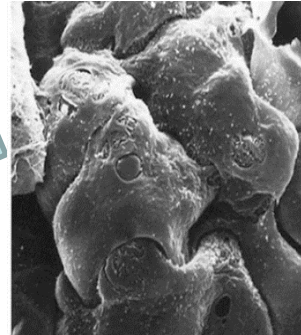


Lymphocytes B

Lymphocytes T

dés \Rightarrow Th1/ Th2

- \uparrow ratio Treg / Th17
- Rôle des cytokines
IL 13 ,IL 8,IL 18 ,TNF α



Génétique

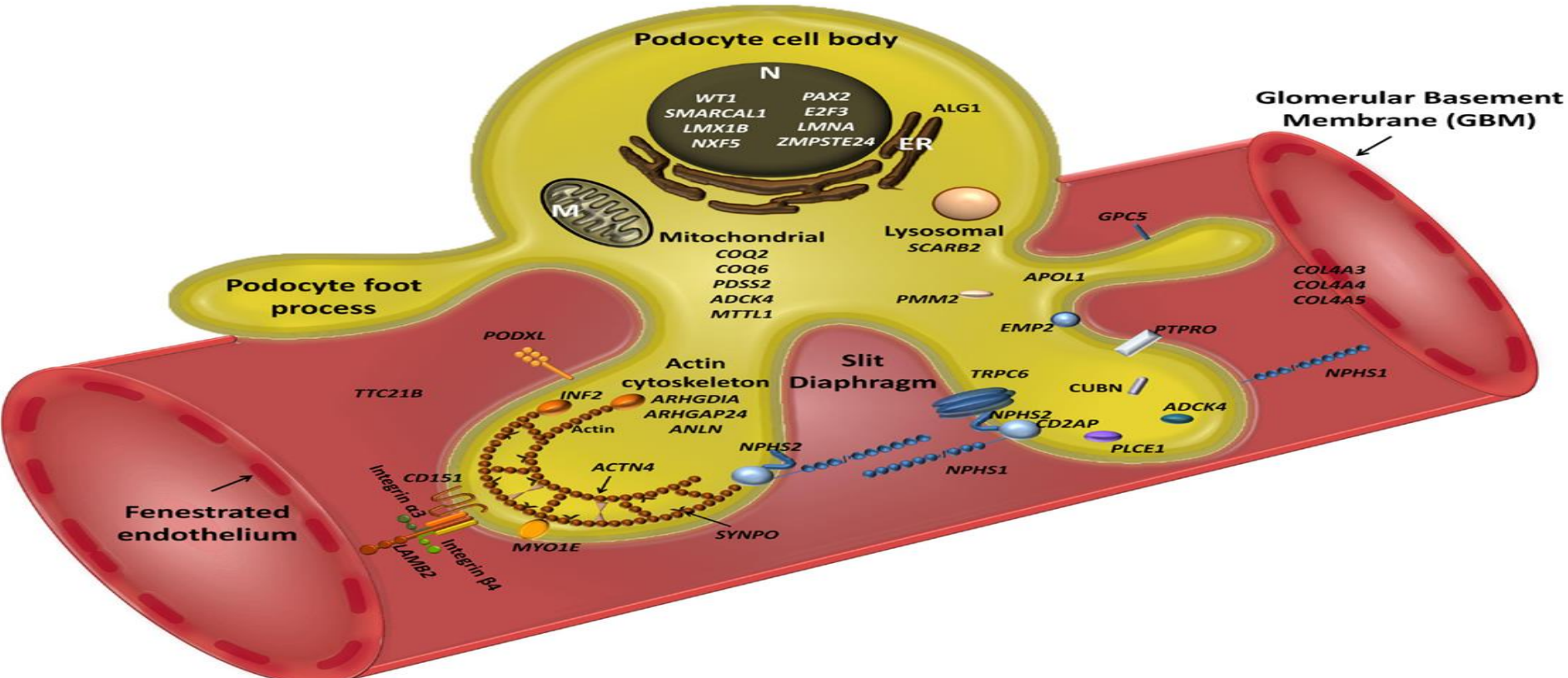
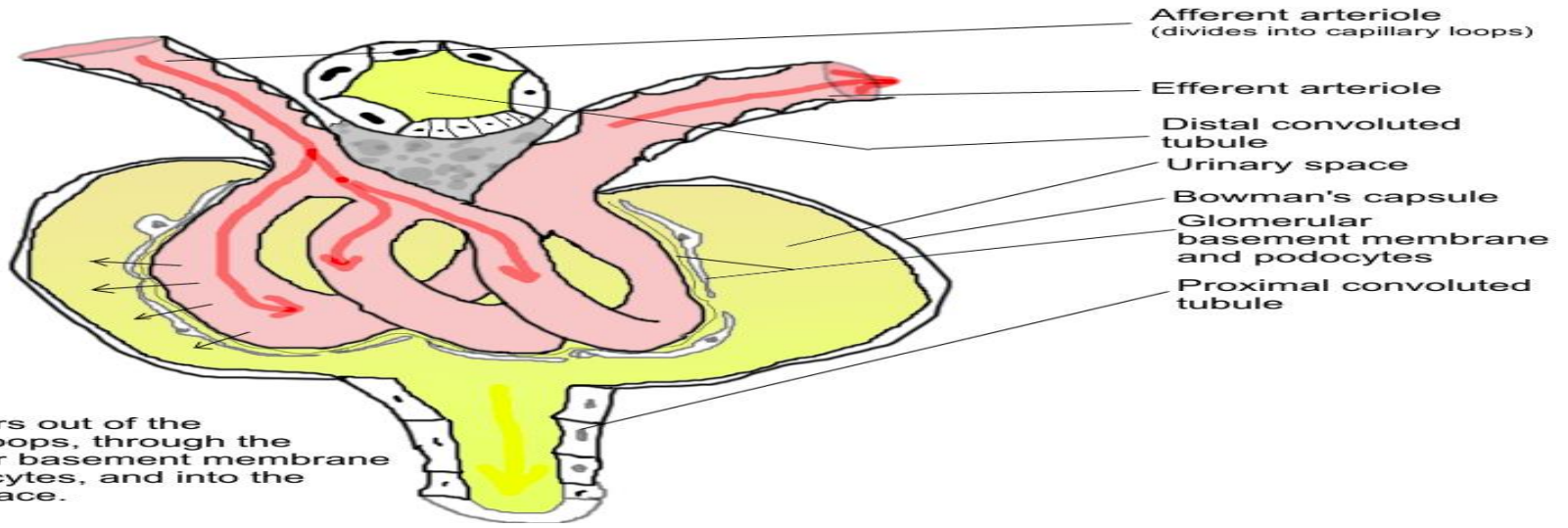
SNCS HLA-DQA1
/PLCG2/HLA DQR3
APOL1(-)

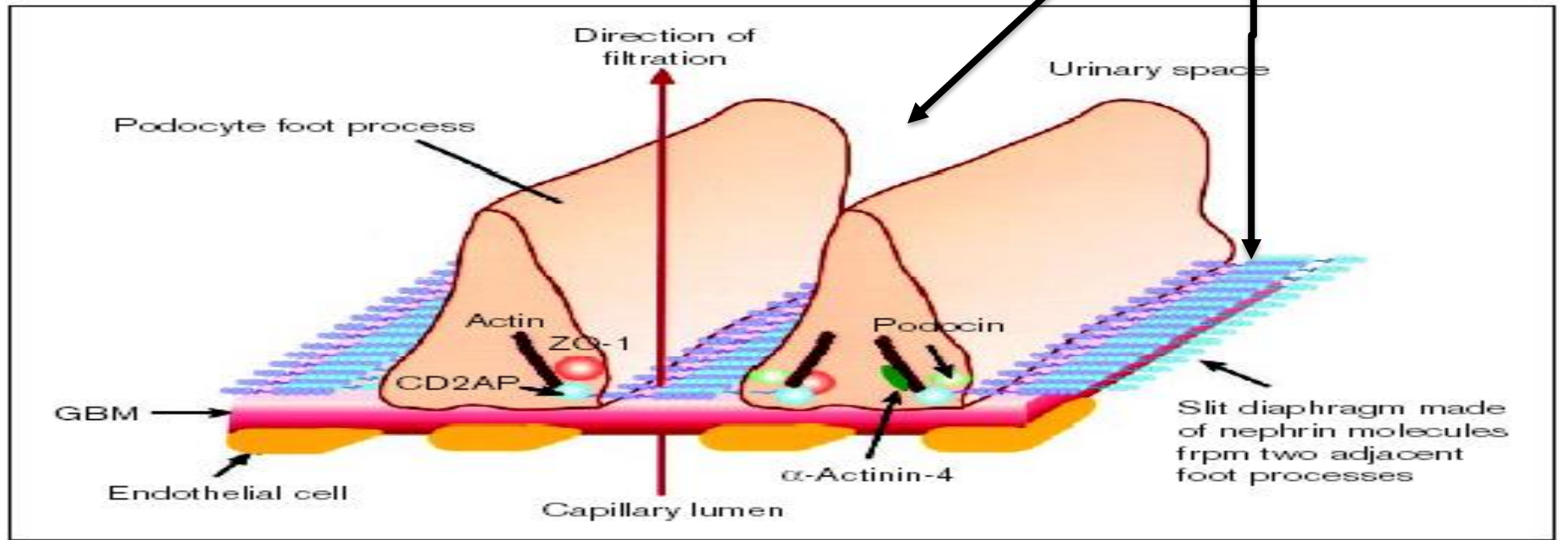
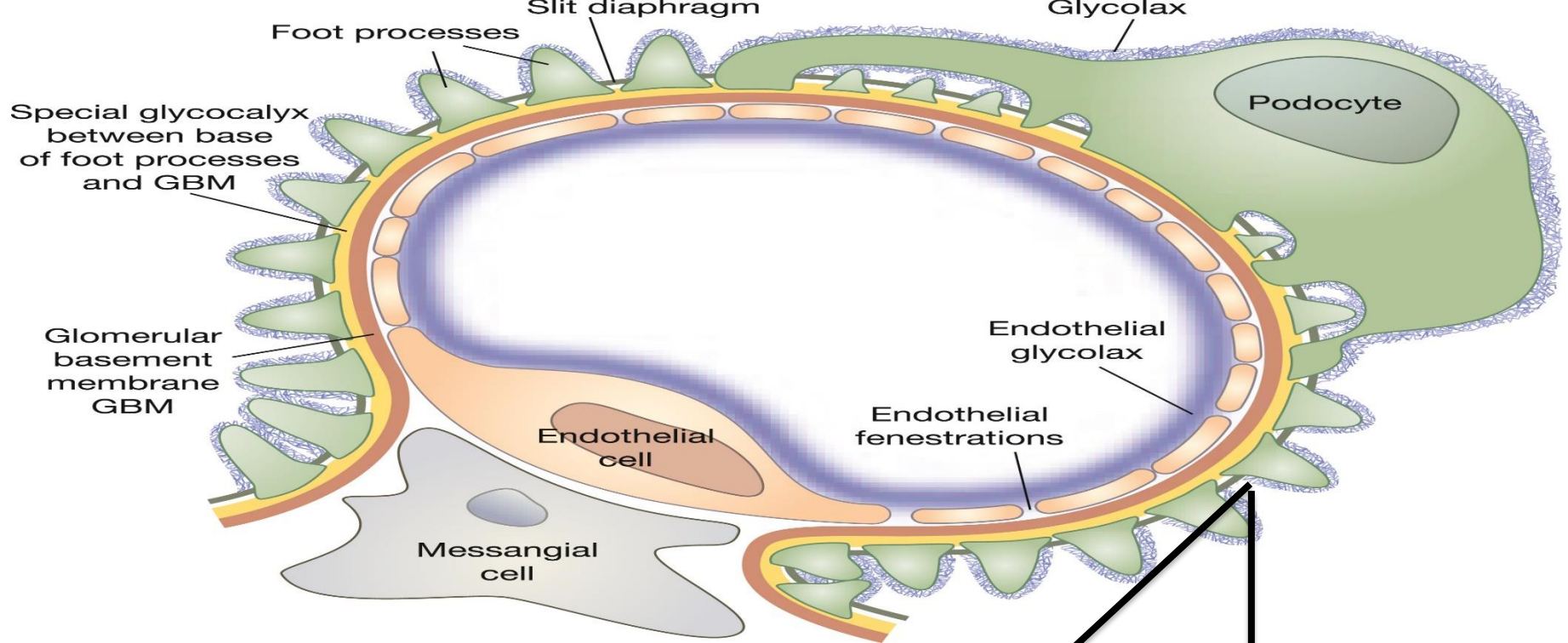
Facteurs circulants

Transcription cellulaire
NF-kB//kB α
C-maf

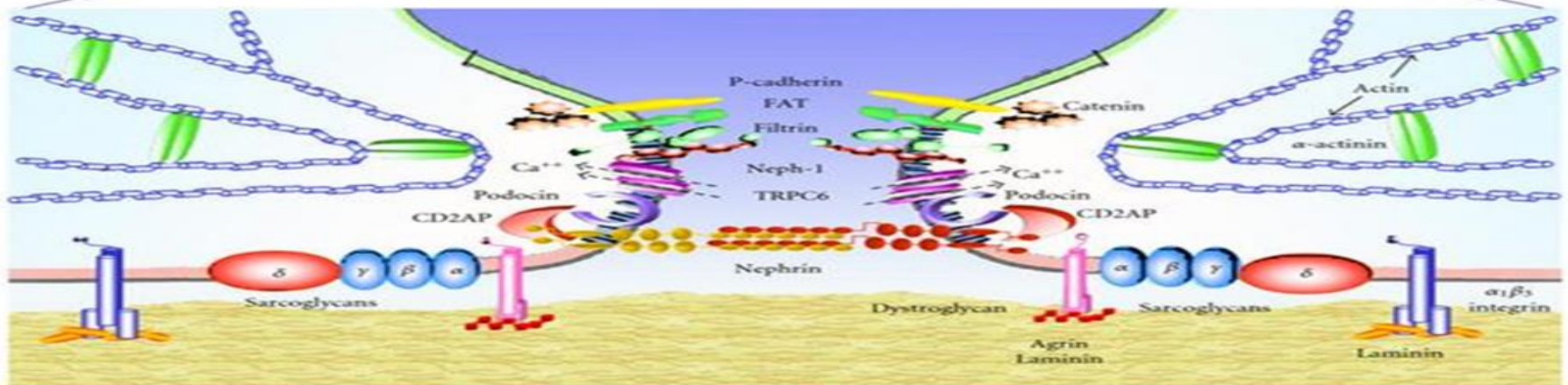
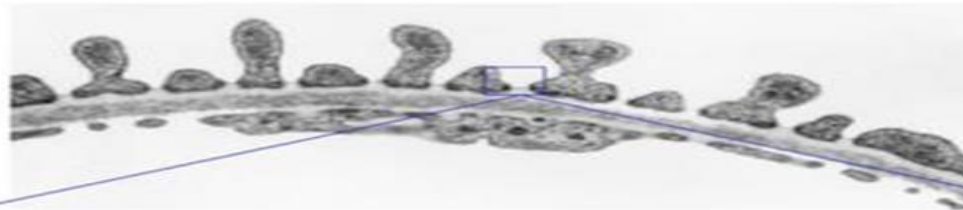
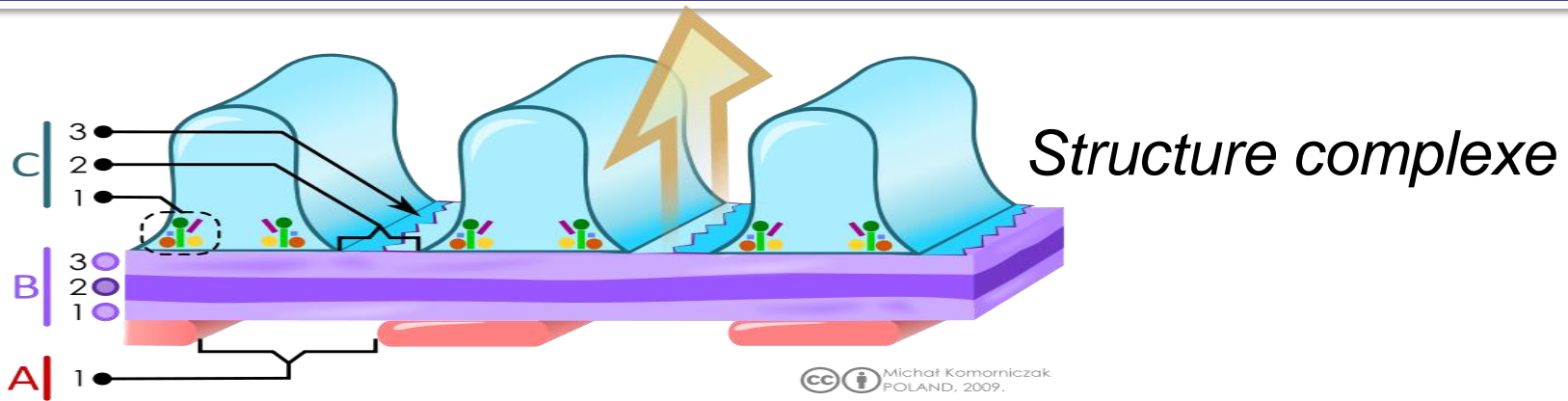
Lésions podocytaires : \Downarrow cytosquelette d'actine

- Anomalies de signalisation (Nephrine –CD2AP)
- Anomalies du métabolisme podocytaire : SMPDL3b , Angptl4 hyposialylée
- Surexpression des récepteurs CD80



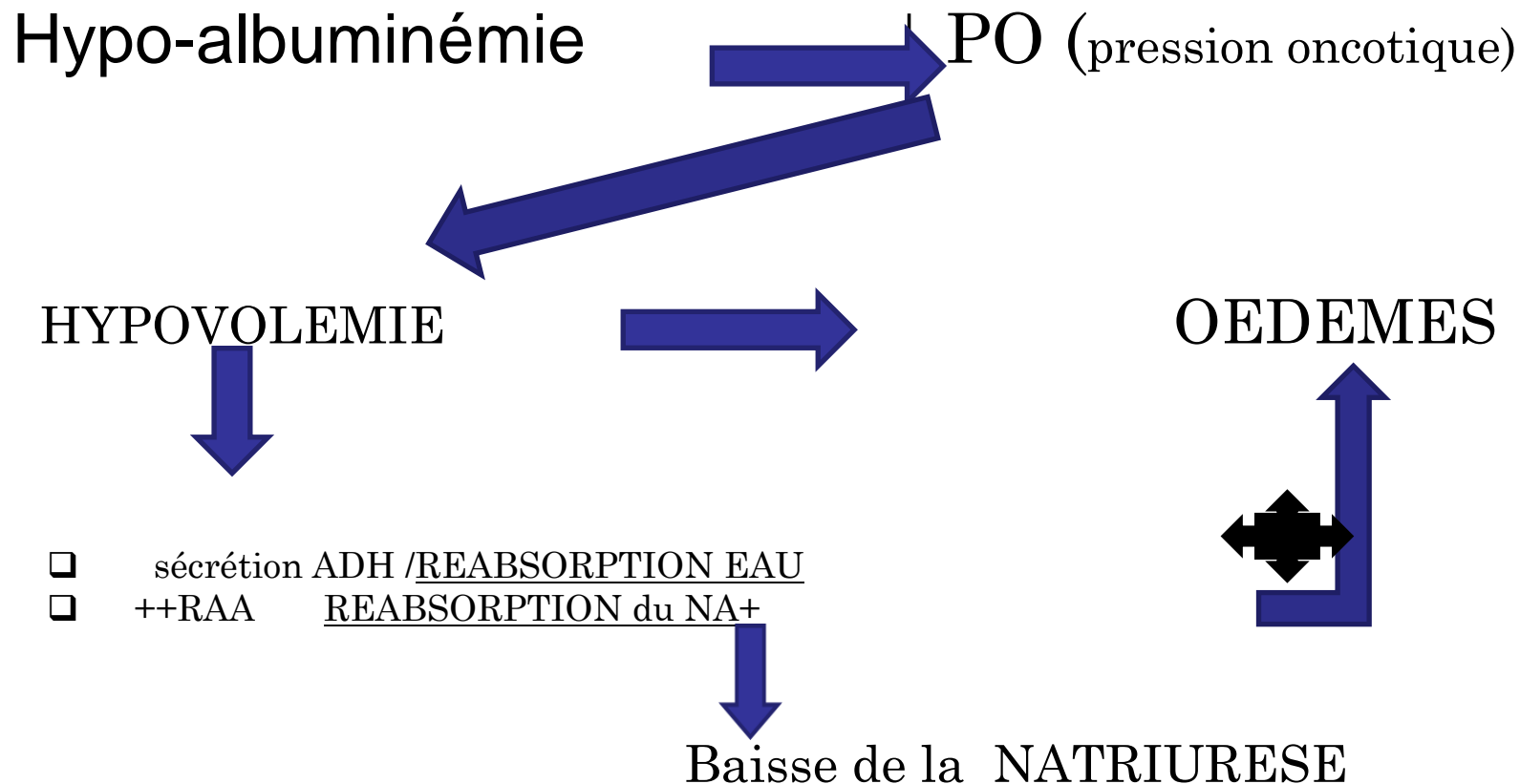


Etiopathogène (SFG)



Physiopathologie (œdèmes) underfill /overfilling

1. Mécanisme de sous -remplissage « underfill »

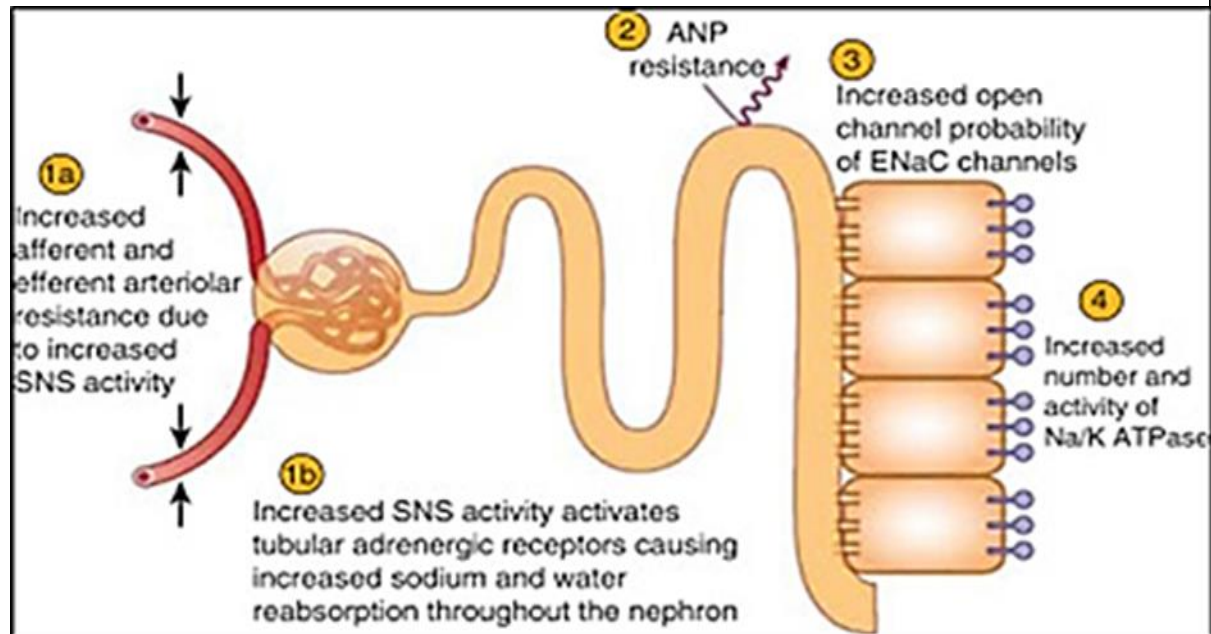
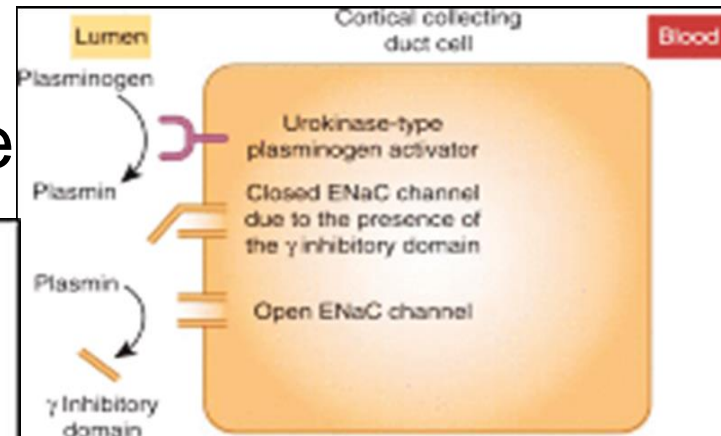


Physiopathologie (œdèmes)

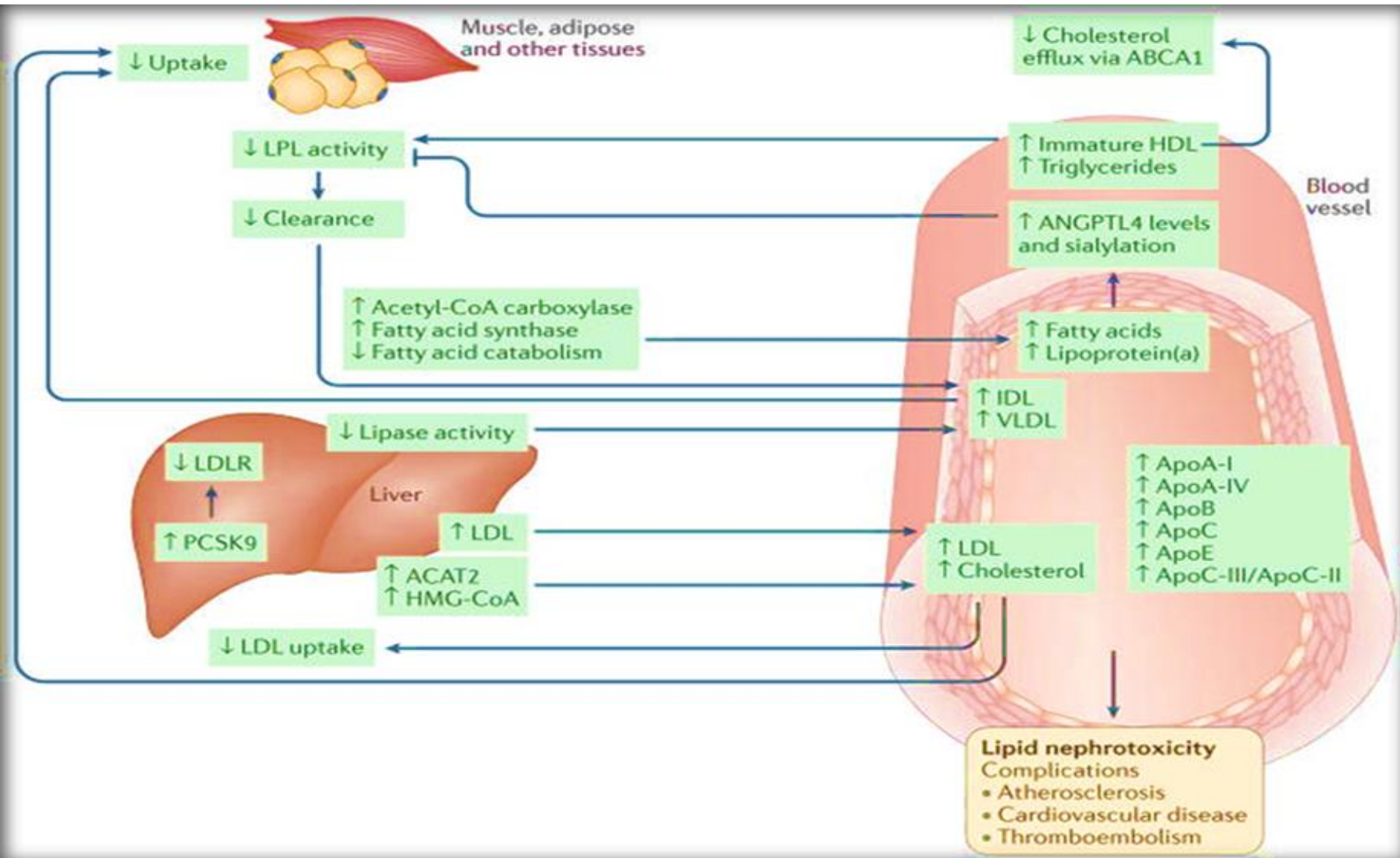
2 / Mécanisme de sur-remplissage « overfilling »

□ pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$

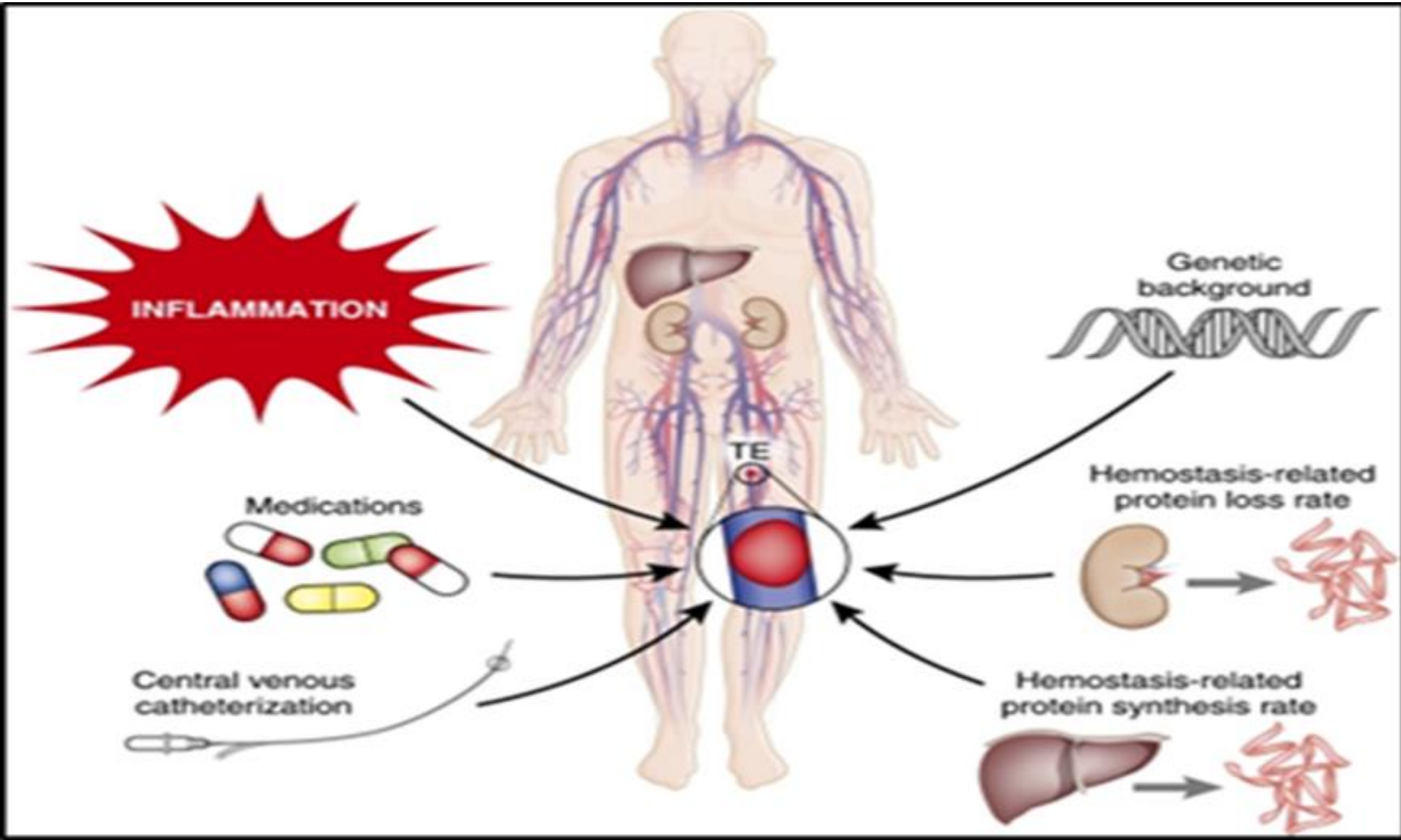
□ canal ENaC amiloride-sensible



Dyslipidemies multifactorielles



Complications thrombo-emboliques



Diagnostic positif

Circonstances de découverte

- ❑ Examen des urines (BU)
- ❑ Complications thromboemboliques
- ❑ Complications infectieuses
- ❑ Syndrome oedémateux +++ :
 - prise de poids, œdèmes d'apparition brusque, blancs mous , indolores, prenants godet(visage, MI)
 - parfois épanchement des séreuses



Diagnostic positif

Confirmation/Biologie+++++

- Protéinurie > 50mg/kg/24h
- Hypoprotidémie < 60g/l
- Hypoalbuminémie < 30g/l

Électrophorèse des protéines plasmatiques : augmentation des alpha2globulines , diminution des gammaglobulines

Diagnostic positif: Autres bilans

- VS ↑
- Triglycerides et cholesterol ↑↑
- Na⁺ U ↓ avec inversion Na/K urinaire
- Natrémie normale ou diminuée (inflation hydrique et hémodilution)
- Fonction rénale normale sauf si hypovolémie majeure (IRA fx)
- Calcium ionisé normal , mais le total diminué
- Hyperplaquetose

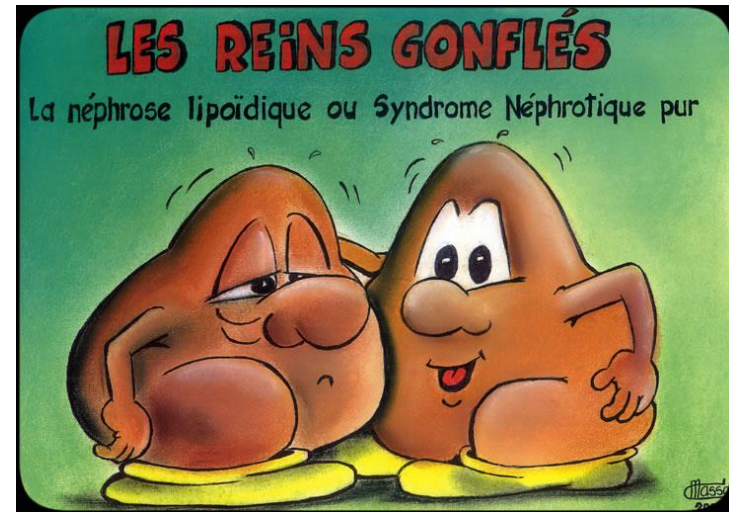
Diagnostic positif:Autres bilans

- Facteurs de coagulation:
 - diminution antithrombine III
 - augmentation fact V,VII,VIII von Willebrand ,X et
fibrinogène
 - baisse protéine C et S

Histopathologie (PBR)

- Lésions glomérulaires minimales (3/4 cas)
« Glomérules optiquement normaux, fusion pieds podocytes sans dépôts »
- HSF
- Prolifération mésangiale modérée

NEPHROSE LIPOIDIQUE



- Garçon > fille
- 3-8 ans (1- 10 ans)
- Infection précessive
- Syndrome oedémateux d'installation brutale
- Protéinurie sélective(albumine)
- Caractère pur

COMPLICATIONS

- ❑ Collapsus cardiovasculaire, hypovolémie, diurétiques!
- ❑ Infections: pneumocoque (50%), streptocoque, péritonite, pneumonie, méningite, infection urinaire...
- ❑ Thromboemboliques: favorisées immobilisation, hypocalcémie et anomalies coagulation thromboses des veines rénales, artères pulmonaires, veines périphériques
- ❑ Syndromes carenciels:
 - dénutrition
 - ostéopénie
 - anémie(transferrine)
 - hypothyroïdie(TSH élevée)
- ❑ Complications liées au traitement

Traitement

/ +++++ **TRT** symptomatique

- Pas de repos strict
- Régime: Régime sans sel (0,5 mg/kg/J) pendant poussée, modéré par suite , pauvre en sucres rapides, normoprotidique
- Diurétiques: Furosémide , spironolactone, + ALBUMINE
- Perfusion d'albumine si : hypovolémie symptomatique (TA,FC); douleurs abdominales, malaises
si syndrome oedémateux majeur (ICT)
- Anticoagulants préventive : indications si albumine < 20g/l, fibrinogène > 6g/l, ATIII<70%,(Aspégic ,HFPM (lovenox))
- L'antibiothérapie prophylactique n'est pas systématique, mais les infections bactériennes doivent être rapidement traitées
- Complément de vaccination anti pneumo dès le début de maladie

Corticothérapie (schéma SNP)

60 mg/m²/j (2mg/kg/j) pendant 4 sem en 2 prises tous les jours

puis 60mg/m²/j un jour sur 2 pendant 2mois en 1 prise le matin

puis dégression de 0,5mg/kg/j tous les 15 j

SOIT: (1,5 mg/kg) 1 jour sur 2 en 1 prise le matin x 15 j

(1 mg/kg) 1 jour sur 2 en 1 prise le matin x 15 j

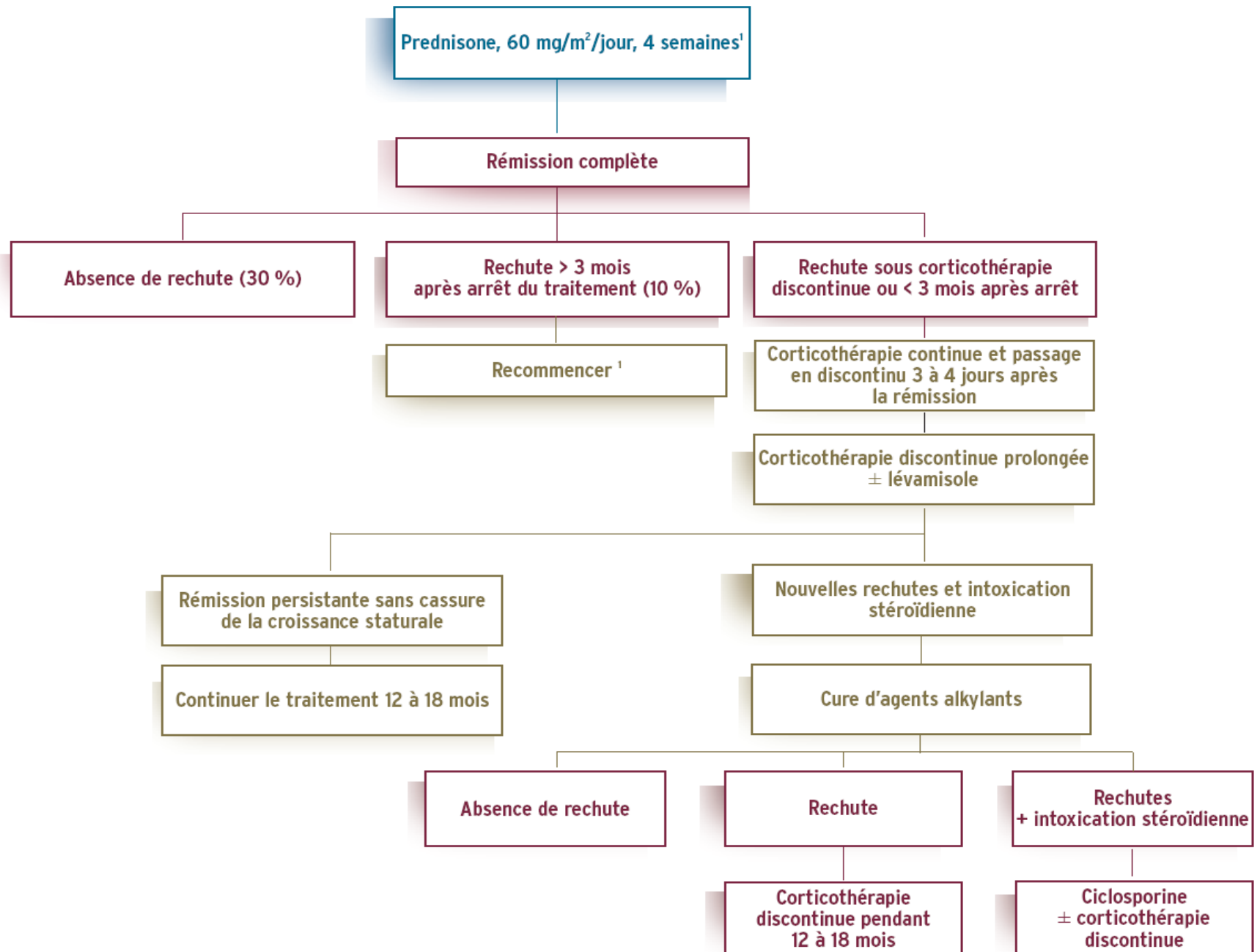
(0,5 mg/kg) 1 jour sur 2 en 1 prise le matin x 15 j

puis STOP ,

Durée totale: 4,5 mois

Autres protocoles

ISKDC	APN	KDIGO
<p>8 semaines de corticoïdes avec arrêt immédiat sans dégression à la fin de la durée prévue</p> <ul style="list-style-type: none"> •Prednisone :60mg/rn²/jour (dose maximum 80 mg/24h) en multiples prises pendant 4 semaines •suivie de 40 mg/rn² :3 jours consécutifs sur 7 pendant 4 semaines. <p>Dose cumulative :2240 mg / m²</p>	<p>Un traitement intense de 12 semaines avec 6 semaines à 60 mg/m²/jour suivie de 40mg/m²/2jour pendant 6 semaines</p> <p>-Dégression sur 12 semaines.</p> <p>Dose cumulative : 3360 mg / m²</p>	<p>- Corticothérapie d'attaque pendant 12 semaines réparties en 4- 6 semaines de dose quotidienne de 60 mg/m²/jour ou en prise unique sans dépasser 60 mg/jour.,</p> <p>Suivie de 4-6 semaines de corticothérapie alternative à La dose de 40 mg/m² en prise unique (maximum 40 mg /jour)</p> <p>dose dégressive sur 2-5 mois.</p>



Traitement adjuvant de la corticothérapie

- ❑ Pansement gastrique ou IPP seulement si intolérance
- ❑ Les autres obligatoires :
 - carbonate de calcium: 30 à 50 mg/kg/J
 - Vitamine D: 400 à 800 UI/j ou une seule dose de charge

Indications PBR

- AGE <1 an et >12 ans
- tous SN secondaires
- Tous SN impur
- SN corticoresistant
- Avant tous TRT par immunosuppresseurs et
après traitement par cyclosporine

- **Cortico-réponse** ou corticosensibilité (SNCS):réponse après 4 semaines de CRC orale et/ou 3 bolus de MPP
- **Cortico-resistance** (SNCR) :absence de réponse après 4 semaines de CRC orale + 3 bolus de MPP
- **Guérison** :rémission sans corticoïdes durant plus de 2 années
- **Rechute complète** :une protéinurie (BU) \geq 3 croix pendant 3 jours consécutifs confirmée par une protéinurie supérieure à 50 mg/kg/j + hypoalbuminémie < 25 g/l.

- **Rechute précoce** : < 3 mois =/ rechute tardive
- **Rechutes peu fréquente** : < 2 rechutes (6 1^{er} mois) ou <4 rechutes durant une année de suivi.
- **Rechutes fréquentes** : ≥ 2 rechutes pour 6 premiers mois de la poussée ou > 3 rechutes durant une année de suivi.
- **Corticodépendance** : ≥ 2 rechutes au cours de la dégression des corticoïdes ou moins de 14 jours après fin du traitement de la 1^{ère} poussée.

Prednisone, 60 mg/m²/j, 4 semaines

Rémission complète

Absence de rechute (30 %)

Rechute > 3 mois après arrêt du traitement (10 %)

Rechute sous corticothérapie discontinuée ou < 3 mois après arrêt (60 %)

Recommencer le traitement par prednisone

Corticothérapie continue et passage en discontinu 3-4 jours après la rémission

Corticothérapie discontinuée prolongée ± lévamisole

Rémission persistante sans cassure de la croissance staturale

Nouvelles rechutes et intoxication stéroïdienne

Continuer le traitement 12 à 18 mois

Cure d'agents alkylants ou MMF

Absence de rechute

Rechute

Rechutes + intoxication stéroïdienne

Corticothérapie discontinuée pendant 12 à 18 mois

Ciclosporine ± corticothérapie discontinuée