

LE SYNDROME NEPHROTIQUE DE L'ENFANT néphrotic syndrome / lipoid néphrosis

Pr Ag F Bendaoud

I. Introduction-définition

Le syndrome néphrotique est la maladie glomérulaire la plus fréquente chez l'enfant caractérisée cliniquement par des œdèmes durant la phase active (poussées), et des complications potentiellement graves.

L'anomalie primaire est une hyperperméabilité de la membrane basale glomérulaire aux protéines

Il se définit par l'association des 3 éléments biologiques suivants :

- Protéinurie massive objectivée par l'analyse semi-quantitative (soit un dépistage) 3 croix (+) à la bandelette urinaire (BU) ou bien mesurée **sur la diurèse de 24h** : ≥ 50 mg/kg/24h (≥ 40 mg/m²/heure) Ou dans **un seul échantillon urinaire** avec le rapport Protéines urinaires (u)/créatinine U qui est dit néphrotique si ≥ 2000 mg/g ou ≥ 200 mg/mmol ou ≥ 300 mg/dl : Cette technique est plus facile, plus rapide surtout chez les nourrissons. Hypoprotidémie **< 60 g/l** (parfois 55g/l pour certains auteurs)
- Hypoalbuminémie **< 30 g/l** (parfois 25 g/l) pour certains)

II. Classification :

Le SN peut être secondaire ou primitif, et son évolution pour les formes idiopathiques est variable pour cela des classifications ont été établies basées sur :

- A. **Age d'apparition** : peut orienter vers l'origine génétique si apparition précoce avant l'âge de 1 an / ou idiopathique (entre 1-12 ans) ou secondaire (après 12 ans).

SN **Congénital** présent dès la naissance ou avant l'âge de 3 mois, et SN **Infantile** avec un début entre 3 mois et 1 an.

Peuvent être primitifs comme le SN Finlandais, autres SN génétique, sclérose mésangiale ou secondaires: Embryofoetopathies (syphilis).

- B. **Critères de Pureté /impureté** (critères bien définis, en effet un SN impure est très souvent un SN secondaire nécessite la réalisation d'une PBR : ponction biopsie rénale pour recherche étiologique spécifique ou pronostic rénal). Ces critères sont : un taux normal du complément sérique C3, absence d'HTA persistante, fonction rénale normale en dehors de toute hypovolémie pouvant s'accompagner d'une IRA fonctionnelle, hématurie persistante, la protéinurie non sélective (non prédominance de l'albumine) donc un SN peut être pur si il est isolé seul, impur si associé à un des éléments suscités.

C. **Etiologique** : primitive ou secondaire

- Primitive incluant les SN génétiques et le SNI :
- Les éléments d'orientations (âge d'apparition précoce (<1 an), syndrome malformatifs associés : oculaires, SNC, osseux ; cortico-résistance, ATCD familiaux de cas similaires .) , sont en faveur de SN génétique exp : le SN Finlandais, le syndrome de GALLOWAY (anomalie du SNC, RPM)...
- SN idiopathique (SNI) d'origine immunologique 🙄 cours.
- Secondaires à des : maladies générales : diabète, lupus, amylose, vascularites primitives (PAN, Wegener, purpura rhumatoïde) ; des glomérulopathies (GNA post infectieuse, Syndrome d'ALPORT,...) ; des Infections virales (VHB, VHC, VIH), bactériennes (syphilis) ou parasitaire (leishmaniose) ; néoplasies (lymphomes, hodgkin) ; des médicaments (D-pénicillamine) ; drépanocytose, hypoplasie rénale, cardiopathies congénitales cyanogènes...

- D. **D'ordre évolutif pour la catégorie SN idiopathique** en fonction de la cortico-réponse (cortico-sensible ou cortico-résistant), le nombre de poussées : unique /Rechutes, et également le type de rechutes selon leurs fréquence, la précocité de survenue, et le développement ou non d'une cortico-dépendance.

III. Etude clinique :

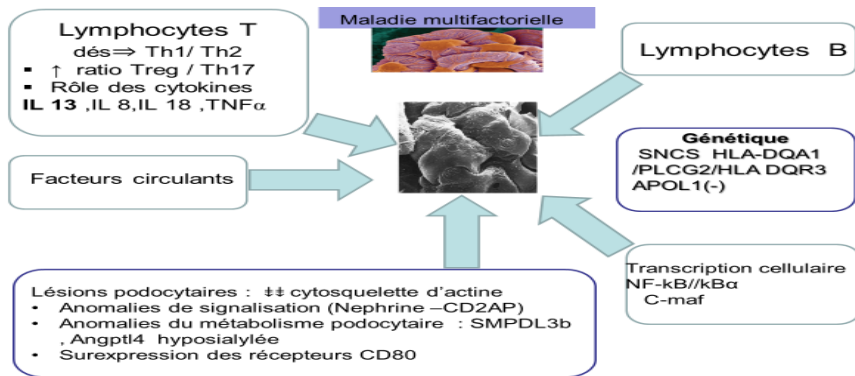
Type de description : Le SNI de l'enfant ou Néphrose lipoidique

C'est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente chez l'enfant

1. **Definition** Sa définition est anatomoclinique sans dépôts immunologiques (à la PBR) : lésions glomérulaires minimales LGM (90%) ,HSF (hyalinose segmentaire et focale ou PMD(prolifération mesangiale diffuse).
 Son évolution est imprévisible (rechutes, complications), généralement cortico-sensible et de bon pronostic à un âge adulte.
 Particularité épidémiologique : prédominance masculine (2 Garçon / 1 fille).
 Age de survenue : 3-8 ans (1- 10 ans).
 Infection précessive.
 Syndrome œdémateux d'installation brutale. Caractère pur ;90% de corticosensibilité..

2. Pathogénie :

Il s'agit d'une maladie multifactorielle : d'origine immunologique, environnementale, génétiques ...
 Le schéma suivant résume ses possibles mécanismes :

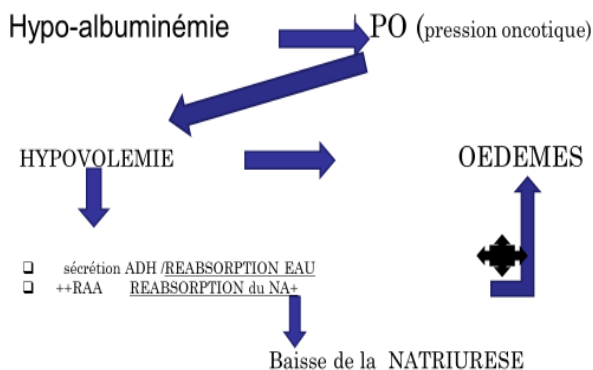


L'origine immunologique considère le SNI comme une maladie auto-immune like ciblant le rein et plus précisément la MBG (membrane basale glomérulaire) impliquant à la fois les lymphocytes T et B ,avec productions de facteurs circulants(cytokines comme les interleukines ,enzymes ,histamine ,et plusieurs autres...) modifiant la perméabilité glomérulaire et déstructurant les diaphragmes de fentes : Il en résulte une perte des charges négatives anioniques qui normalement repoussent les protéines chargées négativement.

3. Physiopathologie du SNI (Mécanismes de formations des œdèmes)

Deux hypothèses sont retenues pour expliquer la formation des œdèmes au cours du SN : Le sous -remplissage et le trop-plein.

❖ Mécanisme de sous -remplissage ou « underfill » : C'est le schéma classique connue depuis un siècle..La protéinurie massive initiale entraîne une hypoalbuminémie avec une baisse de la pression oncotique .Il en résulte un flux de liquide du milieu vasculaire vers le milieu interstitiel selon la loi de Starling d'où formation d'œdèmes. La rétention hydrosodée est le résultat d'une activation inappropriée et secondaire des mécanismes compensatoires physiologiques : comme activation du SRAA (système renine angiotensine aldosterone), (voir schéma)



❖ Mécanisme de sur-remplissage ou « overfilling » par des mécanismes intra-rénaux primitifs stimulés par la protéinurie néphrotique :deux pompes à Na(pompe Na+/ k +/ATP et du canal ENAC amiloride-sensible) activant la réabsorption sodée dans la partie corticale du tube collecteur et désactivant sa sécrétion dans la partie médullaire .

4. Diagnostic positif :

4-1 Circonstances de découverte

Examen des urines (BU)
Complications thromboemboliques
Complications infectieuses
Syndrome œdémateux +++ : prise de poids, œdèmes d'apparition brusque d'aspect rénale, blancs mous, indolores, prenants godet(visage, membres inférieurs), parfois épanchement des séreuses

4-2 Paraclinique :

• Biochimie :

La triade de confirmation : Protéinurie >50mg/kg/24h ;Hypoprotidémie<60g/l ;Hypoalbuminémie<30g/l

Electrophorèse des protéides plasmatiques : augmentation des α 2globulines, diminution des gammaglobulines favorisant ainsi les infections.

Autres bilans : Accélération de la VS en dehors de toute infections (même > 100 H1) ;Hyperplaquetose

Hyperlipidémie portant sur les triglycérides et le cholestérol

Calcium ionisé normal, mais le total diminué

Fonction rénale normale sauf si hypovolémie majeure(IRA fonctionnel), Natrémie normale ou diminuée (inflation hydrique et hémodilution)

Au niveau urinaire signe de rétention sodée avec baisse de la natriurèse (Na^+ U↓) et inversion Na/K urinaire

Facteurs de coagulation: perturbation avec tendance vers l'hypercoagulabilité favorisant les accidents thrombo-emboliques : diminution antithrombine III ;augmentation fact V,VII,VIII von Willebrand ,X et fibrinogène ; baisse protéine C et S.

• Histologie :

Lésions glomérulaires minimales **LGM** (3/4 cas)« Glomérules optiquement normaux, fusion pieds podocytes et effacement des diaphragmes de fentes sans dépôts en IFI »

2 autres aspects moins fréquents :HSF ,ou PMD

4-3 Les complications :

Collapsus cardiovasculaire, hypovolémie ,IRA fonctionnelle ;attention à l'utilisation des diurétiques dans ces cas.

Infections : à pneumocoque (50% , avec une forme particulière la péritonite médicale traitée uniquement par l'antibiothérapie à base de C3G), streptocoque, péritonite,pneumonie, méningite, infection urinaire...

Complications Thromboemboliques favorisées par l'immobilisation, hypocalcémie et surtout les anomalies de coagulation ,et l'hyperplaquetose , par l'hypovolémie :exp thromboses des veines rénales, artères pulmonaires, veines périphériques

Syndromes carenciels : dénutrition ; ostéopénie ; anémie (fuite urinaire de la transferrine) ;hypothyroïdie infraclinique(avec TSH élevée) ; Complications liées au traitement

4-4 Le traitement :

I. **Traitements symptomatiques** : très importants, il doit précéder le TRT étiopathogénique

- Pas de repos strict
- La restriction hydrosodée : Le régime désodé (sans sel) strict est obligatoire durant les poussées œdémateuses ainsi que les phases de corticothérapie à fortes doses..Pour les protéines alimentaires ,aucune restriction n'est indiquée . Les apports hydriques doivent être adaptés en fonction de l'état clinique (œdèmes, prise de poids), de la diurèse et de la natrémie.La restriction hydrique est indiquée si la natrémie est inférieure à 130 mmol/l.
- Diurétiques : seule si œdème par hypovolémie ,ou associée à l'albumine si hypovolémie symptomatique :Furosémide , spironolactone, diurétiques Thiazidique(hydrochlorothiazide), Amiloride en cas d'œdèmes réfractaires (seules ou en association).

NB :Diurétiques d'avenir : les Aquarétiques comme l'antagoniste sélectif des récepteurs V2 de la vasopressine (Tolvaptan). Ce dernier induit une aquariose efficace capable de corriger les hyponatrémies de dilution sans hypovolémie.

- Perfusion d'albumine si :hypovolémie symptomatique (TA,FC); douleurs abdominales, malaises ,si syndrome oedémateux majeur (ICT)
- Anticoagulants préventive : indications si albumine < 20 g/l, fibrinogène > 6g/l, ATIII<70%,(Aspégic ,HFPM (lovenox).
- L'antibiothérapie prophylactique n'est pas systématique, mais les infections bactériennes doivent être rapidement traitées (C3G).
- Vaccinations : attitude préventive proposée sous 2 formes
 - ❖ Intensification des vaccinations contre certains germes comme le vaccin anti pneumo dès le début de maladie et la vaccination antigrippale annuelle de l'enfant et son entourage.
 - ❖ Temporisation pour d'autres durant tous les périodes de la corticothérapie et durant les phase actives. (vaccins vivants atténués) et jusqu'à 2 ans après sa rémission.

II. Traitement etiopathogénique :

Le traitement etiopathogénique su SNI comporte à la fois le traitement de la 1^{ère} poussée et le traitement des rechutes.

4

- A. **Traitement de la 1^{ère} poussée** :la rémission spontanée (résolution de la protéinurie et normalisation de l'albuminémie) est possible chez 5% des cas ;pour cela généralement ,il faut patienter le temps de prendre en charge les complications possibles et attendre une telle évolution .

Pour la majorité des cas (95%) ,la mise en route d'une corticothérapie est l'unique possibilité thérapeutique.

La prednisone (prednisolone pour KDIGO) est le seul corticoïde utilisé par voie orale par tous les protocoles (SNP ;ISKDC ;KDIGO..).

Les bolus intraveineux de methyl prednisone (solumderol) utilisés uniquement par la société française de néphrologie pédiatrique (SNP) en cas de non réponse après le 1^{er} mois de TRT.

Le protocole de cette dernière SNP est les suivant :

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

Si cortico-sensibilité (voir définition)

Puis 60 mg/m²/j un jour sur 2 pendant 2 mois 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

Si pas de négativation de la protéinurie au bout des 4 premières semaines du TRT : trois (3) bolus IV de solumedrol sont données à raison de 1 gramme/1,73m² de surface corporelle 1 jour sur 2.

Si cortico-sensibilité (negativation de la proteinurie et normalisation de l'albuminémie) poursuivre le schéma, l'absence de réponse oriente vers une cortico-résistance (voir définition).

Les autres protocoles diffèrent en durée et dose totale cumulative de la corticothérapie.

❖ Les adjuvants de la corticothérapie :

Pansement gastrique ou IPP : non systématique, seulement si intolérance digestive

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

❖ Terminologies évolutives sous corticoïdes

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

Rechute complète : une protéinurie (BU) ≥ 3 croix pendant 3 jours consécutifs confirmée par une protéinurie supérieure à 50 mg/kg/j + hypoalbuminémie < 25 g/l.

Rechute précoce : < 3 mois \neq rechute tardive

Rechutes peu fréquente : < 2 rechutes (6 1er 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 1ère poussée.

Guérison : rémission sans corticoïdes durant plus de 2 années

A. Le traitement des rechutes :

Il diffère selon le type de rechutes (précoce ou tardive, fréquente ou peu-fréquente), et selon chaque protocole ou société (SNP ,KDIGO,ISKDC,...) .

Il peut utiliser les corticoïdes (orale) avec une dose seuil minimale qui n'interfère pas avec la croissance, et ne s'accompagne pas d'effets secondaires majeurs de la corticothérapie prolongée (retard de croissance e, cataracte, ostéoporose, hyperactivité ...) : c'est le schéma de la corticothérapie prolongée discontinuée donnée pour une durée de 12 à 18 mois.

D'autres thérapeutiques dits épargneurs stéroïdiens sont utilisées en cas d'effets secondaires majeurs des corticoïdes, ou rechutes corticodépendantes, ou rechutes fréquentes ou précoces également. comme MMF ,levamisole(antiparasitaire),ou des immunosuppresseurs (toxique) comme les inhibiteurs de la calcineurine(ciclosporine et sa forme prolongée :le tacrolimus, le cyclophosphamide .

De nouvelles thérapeutiques :AntiCD20(rituximub) réservé pour les formes sévères avec échec des thérapeutiques déjà cités

La plasmaphérèse (immunoadsorption) est également utilisée(avec perfusion d'immunoglobuline associée)

Nouveaux essais thérapeutiques pour les rechutes :régime sans gluten ,régime sans protéines de lait de vache ; zinc connu pour son effet immunomodulateur ,azithromycine ,antiallergiques (anti H2),IEC,

III. Les indications de la PBR

AGE < 1 an et > 12 ans

Tous SN secondaires

Tous SN impur

SN cortico-résistant

Avant tous TRT par immunosuppresseurs et 2ans après traitement par cyclosporine

IV. CONCLUSION /

Le SN et surtout le SNI est une maladie rare, son diagnostic est facile, ses complications peuvent être mortelles.

Sa prise en charge n'est pas facile, son évolution est marquée par le risque de rechutes pour les deux tiers des cas.

La maladie reste active durant les 5 premières années de survenue, et les rechutes finissent par être espacées pour se tarir à un âge adulte, ou persister (sous formes de protéinurie intermittente ou SN).

La forme corticorésistante pose le problème des thérapeutiques de seconde lignée (immunosuppresseurs : agents alkylants, inhibiteurs de la calcineurine, rituximab) ou immunomodulateurs (MMF,et autres)avec leurs effets secondaires et le risque de maladie rénale chronique (MRC) anciennement dite IRC et même au stade terminale MRT nécessitant de l'épuration extra-rénale voir transplantation rénale avec un risque non négligeable de rechute sur rein transplanté.

SNM