

SYNDROME NEPHROTIQUE DE L'ENFANT

Dr, M. BOUTABA

CHU - Nefissa Hamoud

INTRODUCTION

- Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est la maladie glomérulaire la plus fréquente durant l'enfance.
- La plupart des patients répondent à un traitement par corticoïdes (syndrome néphrotique cortico-sensible) mais 60 % deviennent corticodépendants, rechutant à la baisse ou dès l'arrêt de ce traitement.

INTRODUCTION

- Les malades de la tranche d'âge 1-3ans ont une maladie plus active que le groupe des 7-9 ans.
- La susceptibilité à la corticorésistance est plus importante chez les africains et les asiatiques.

DEFINITION

SYNDROME NÉPHROTIQUE DÉFINITIONS

- **UN SEUL SIGNE PRIMAIRE:
PROTÉINURIE MASSIVE**
 - Protéinurie > 50 mg/Kg/jour
 - **Ou protéinurie > 0.25 g/mmol créatinine**
 - Protidémie < 55 g/L
 - **Ou albuminémie < 30 g/L**

DEFINITION

❑ **Néphrose lipoïdique** : *SN Idiopathique (SN pur)*

- La glomérulonéphrite la plus fréquente (90%)
- entité anatomique définie (MO) :
 - lésions glomérulaire minimales
 - lésions d'hyalinose segmentaire et focale
 - ou proliférations mésangiales

❑ **SN impur** : en présence de l'un des éléments :

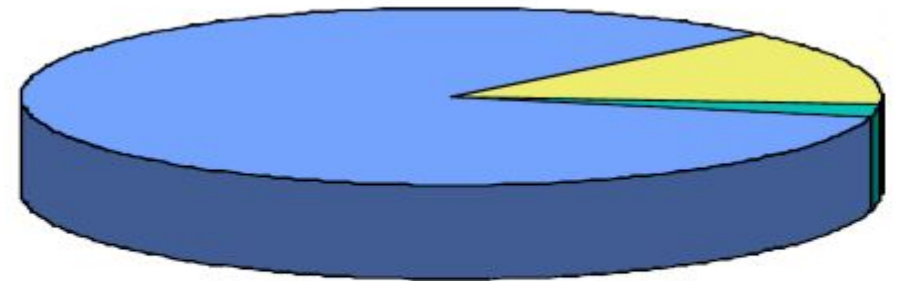
- HTA ,
- insuffisance rénale ,
- hématurie macroscopique

EPIDEMIOLOGIE

- La maladie touche toutes les ethnies sur tous les continents.
- L'incidence entre 2 et 3.7 pour 100'000 enfants/an.
- Maladie plus importante chez les asiatiques et chez les africains.
- Pic d'incidence simultané avec l'incidence des primo infections virales (EBV, CMV, adénovirus,...)
- Majorité des cas ; 1 et 10 ans, un pic à 4 ans

EPIDEMIOLOGIE

- Dans 80-90% le SNI est corticosensible. -70% des patients rechutent
Trois groupes : les SN à rechutes occasionnelles, les SN à rechutes fréquentes et les SN corticodépendants.
- 50-60% des patients deviennent corticodépendants.

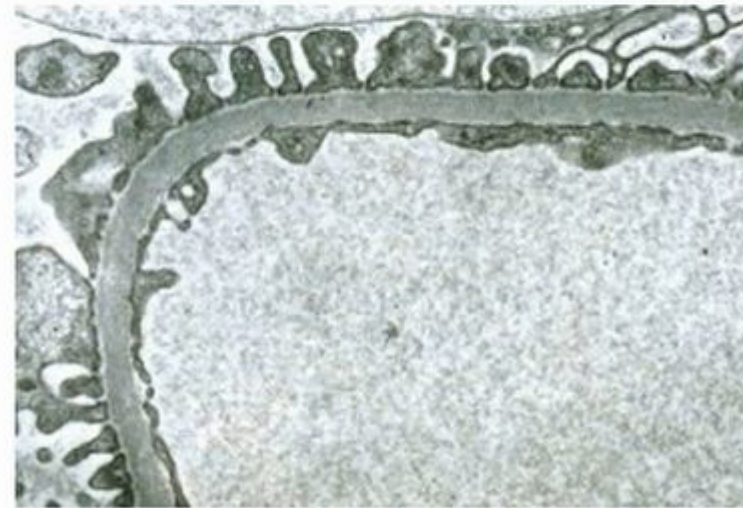
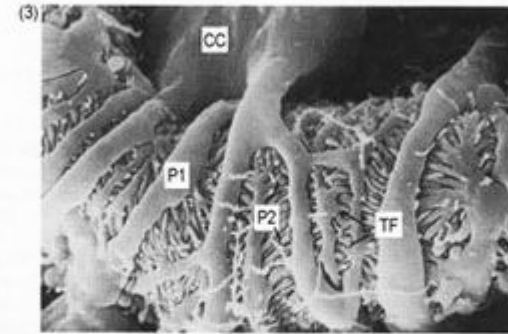
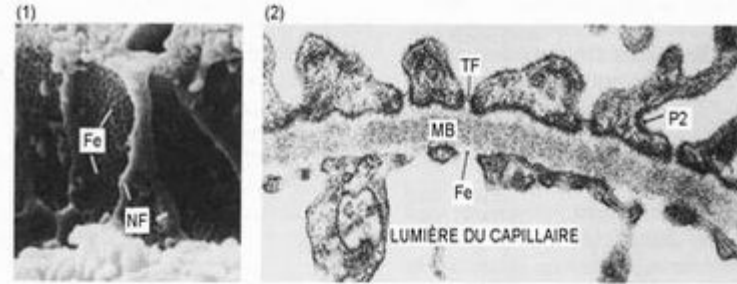


Corticosteroid Sensibility 84%, corticosteroid resistance 14%, partial response 2%

Pathogénie

Barrière de filtration glomérulaire:

- est formée de:
 - Capillaire fenêtré
 - Membrane basale glomérulaire (chargée négativement)
 - Podocytes
- La clearance des protéines dépend de leur **PM** et leur **charge anionique**.
- Les protéines de $PM \geq 69$ kd ne traversent pas la barrière de filtration.

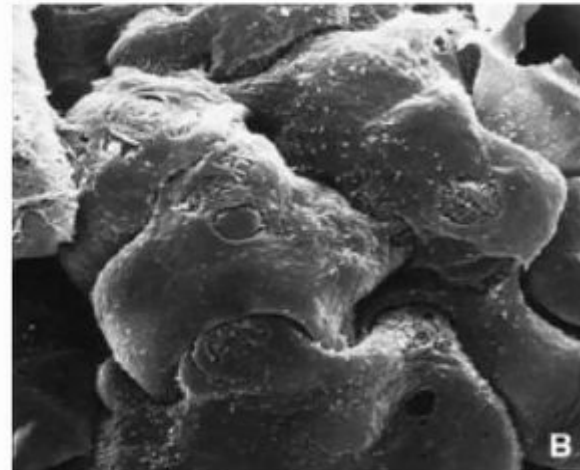
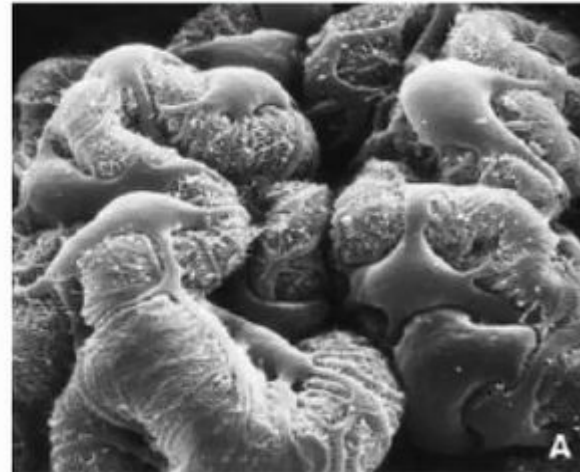


Pathogénie

• Hypothèse N° 01

Anomalies observées au cour du SN

- Perte des charges anioniques de la MBG.
- Fusion des pieds des podocytes en microscopie électronique (B).
- ↗ Perméabilité de la MBG



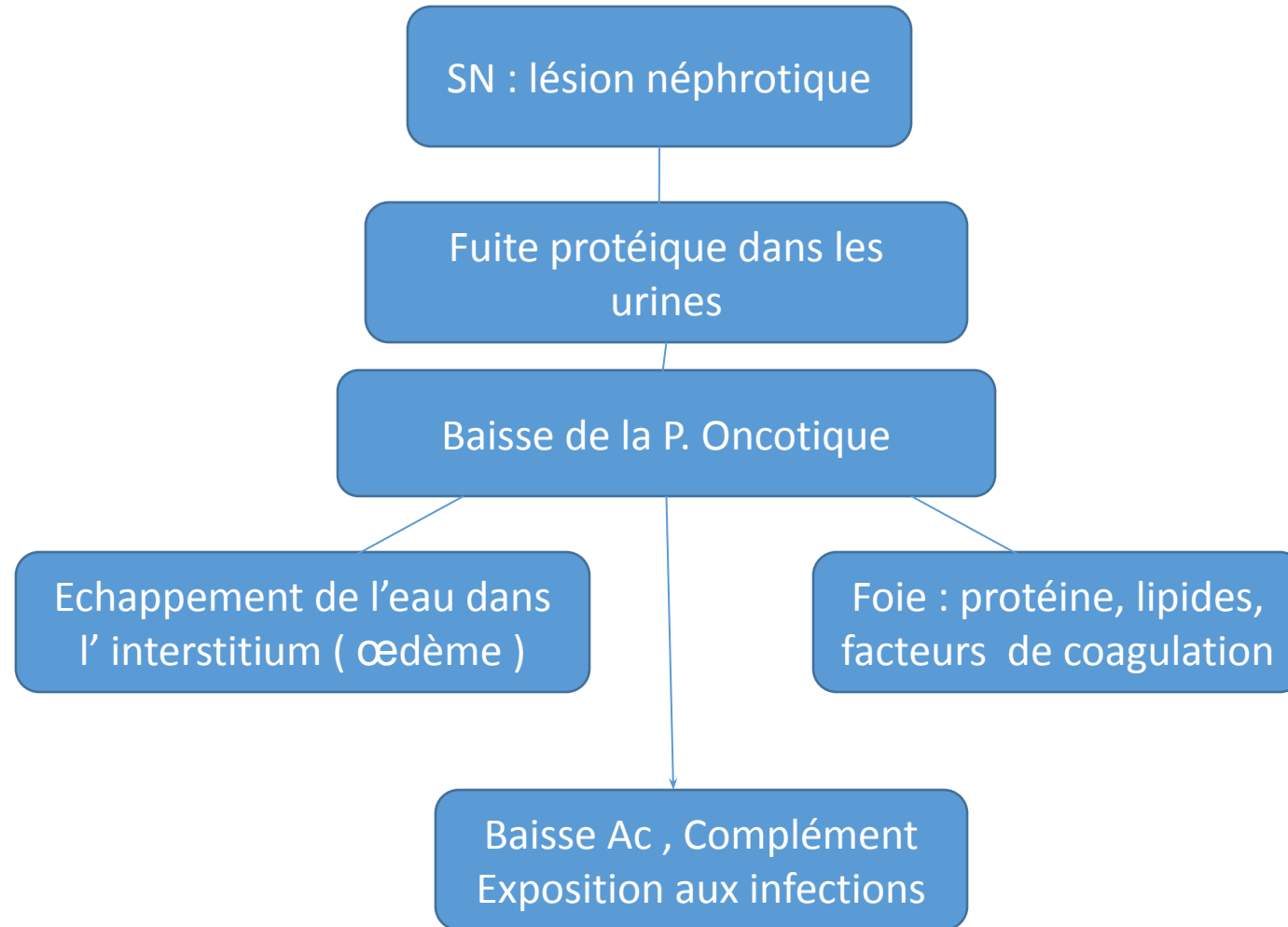
Pathogénie

Hypothèse N° 02

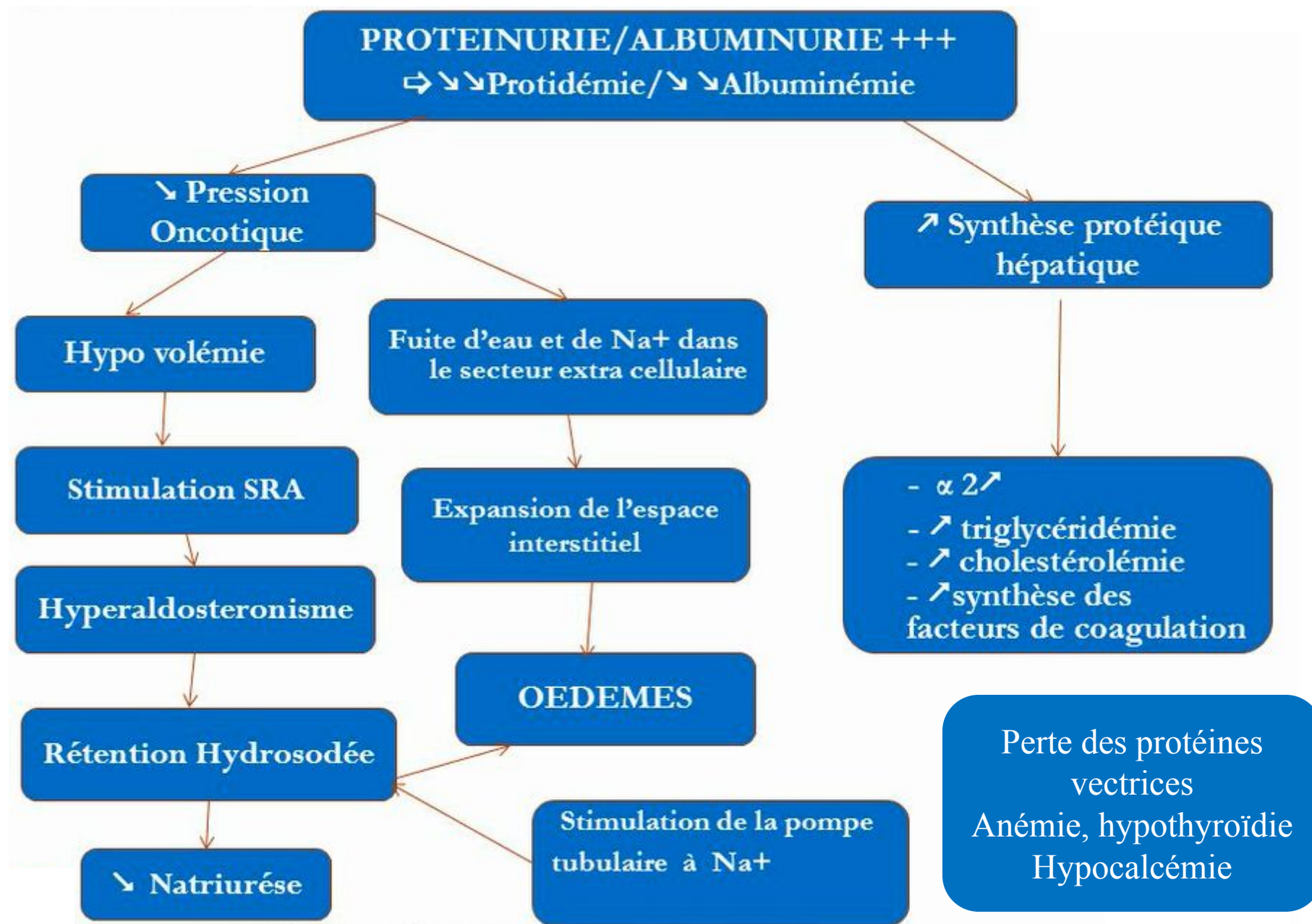
□ Anomalie de l'immunité cellulaire

- Activation du système lymphocytaire T qui altère le complexe podocyte membrane basale
- Les CTC , Immunosuppresseurs sont efficaces dans cette pathologie

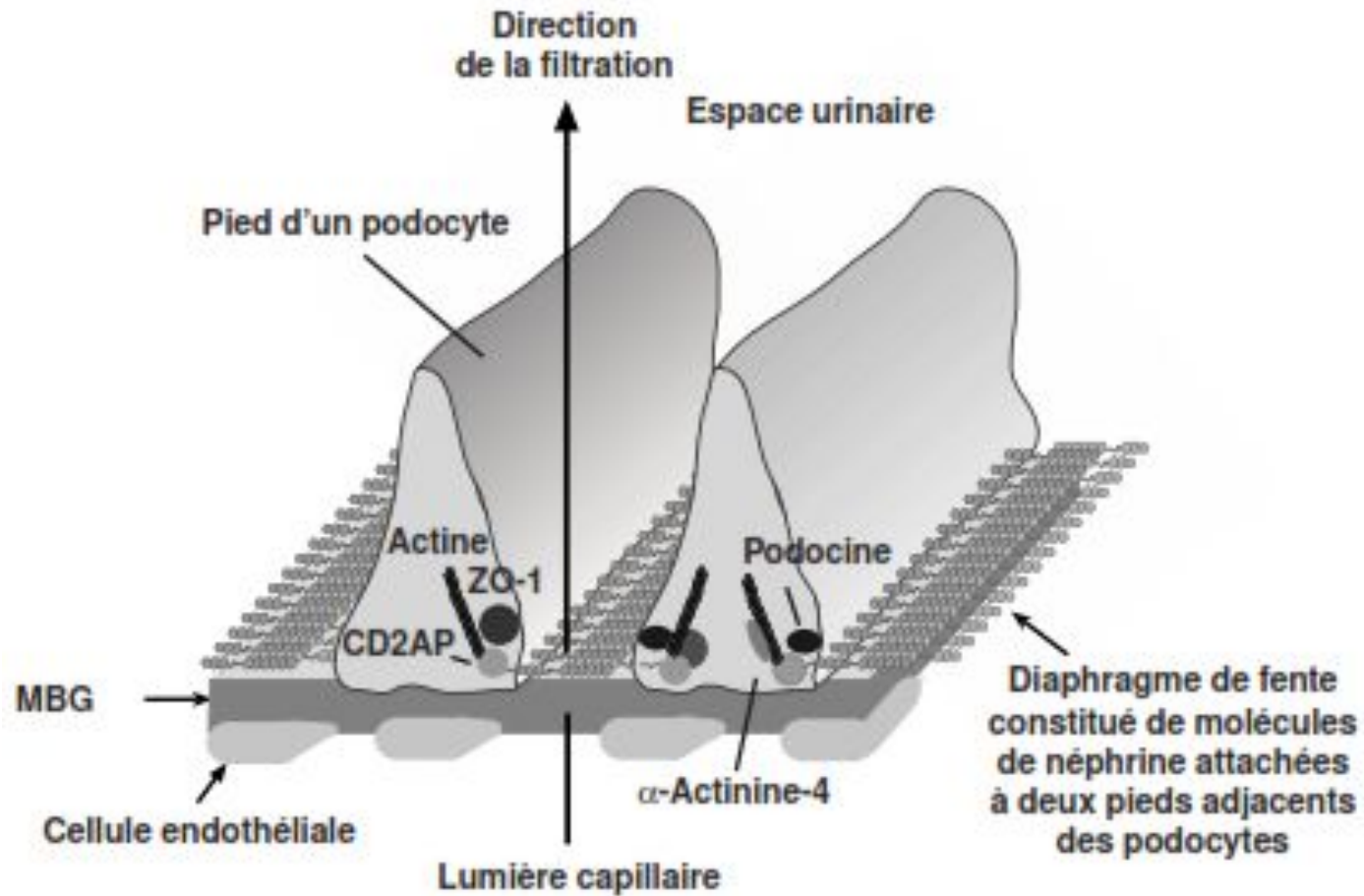
Physiopathologie

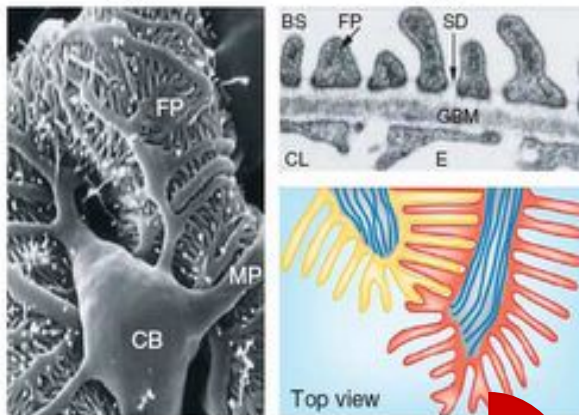


Physiopathologie

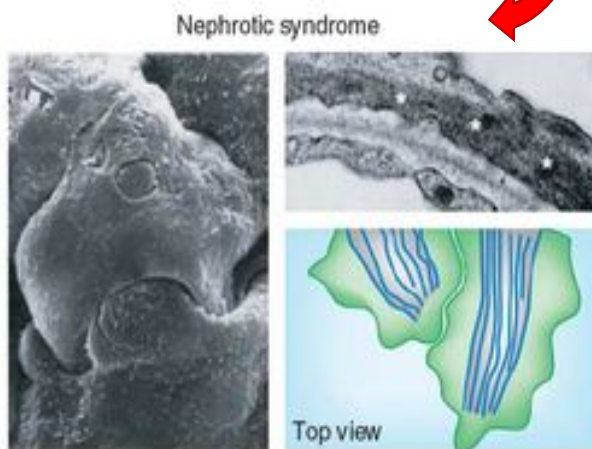


PHYSIOPATHOLOGIE

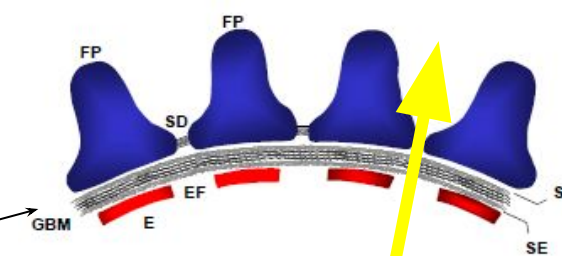
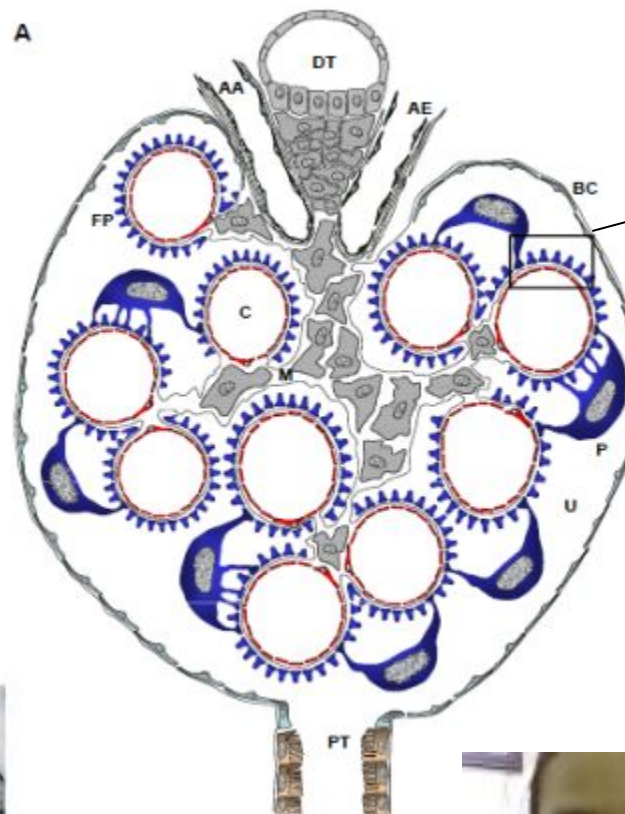




Le podocyte & son cytosquelette



Effondrement des pédicelle des podocytes



Barrière de filtration glomérulaire



SN



protéinurie

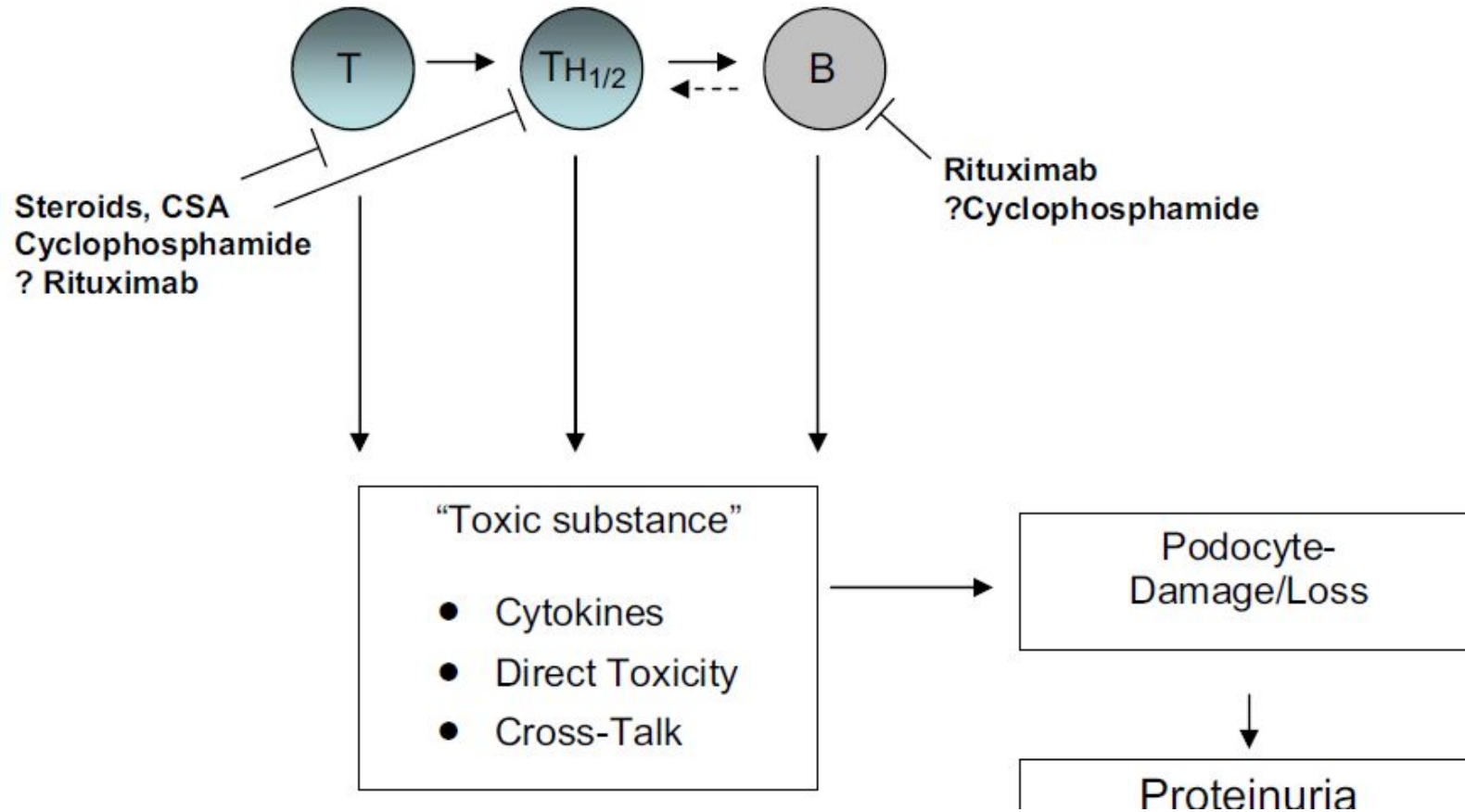
PHYSIOPATHOLOGIE

- **Maladie du système immunitaire** (facteur circulant) provoquant une altération des podocytes et une désorganisation de la barrière de filtration glomérulaire
- Rechute du SN après greffe rénale chez des patients SN
- Pendant des années on a pensé que le SNi était un désordre des cellules T.

PHYSIOPATHOLOGIE

- Un rôle majeur est également attribuée à l'immunité B dans le SNI
 - Les patients en rechute, ont une importante activation des lymphocytes B
 - Les patients corticodépendants ont les taux les plus importants de lymphocytes B activés.
 - Réponse aux Rituximab

PHYSIOPATHOLOGIE



SN CAUSES

SYNDROME NÉPHROTIQUE *causes*

1. Syndromes néphrotiques génétiques

<1%

- Précoces : Néphrine, Podocine, Laminine β_2 , PLC ϵ
- Tardifs: α -actinine4, TRPC $_6$, CD $_2$ AP, INF2

2. Syndromes néphrotiques syndromiques

<1%

- Gènes : WT1, LMX1b, LAM β 2, SMARCAL1, NEU-1, collagène de type 4 ...

3. Syndromes néphrotiques secondaires

5-10%

- Autoimmunités: LED, vascularites, Goodpasture, IgA, GEM
- Dysrégulation du complément: glomérulonéphrite membrano-prolifératives de type I et II

SN CAUSES

SYNDROME NÉPHROTIQUE *la cause*

4. Syndrome néphrotique idiopathique **90%**

- Corticosensible en moins de 4 semaines de prednisone 60 mg/m²/jour
- **OU** après 3 perfusions de solumédrol 1g/1,73m²
- **OU** Cyclo-corticosensible
- **OU** Cyclo-corticorésistant avec rechute sur greffe

Tableau clinique

TDD : Néphrose lipidique

□ Début :

- Age : tout âge , souvent 1 - 5 ans
- Facteurs favorisants : début brutal après une rhinopharyngite banale , un épisode allergique ou vaccination
- Mode de révélation :
 - syndrome œdémateux, (90 %)
 - découverte fortuite : protéinurie
 - complication : rarement (péritonite , thrombose)

Tableau clinique TDD : Néphrose lipoidique

□ Phase d' état :

- Syndrome œdémateux : signe essentiel presque tjrs complet et constant :
- Siège : au début au niveau palpébral surtout le matin au réveil puis aux membres inférieurs (parties déclives)
- Œdème de type **rénal** : (mou blanc gardant le godet , indolore)
- Au minimum : œdèmes discrets avec prise pondérale
- Au maximum : tableau d'anasarque (ascite, pleurésie , hydrocèle)
- **Oligurie** : urines rares et concentrées (foncées)
- **TA** : généralement normale , parfois HTA

Tableau clinique

❑ Autres signes :

- Hydrocèle , boursouffure du pénis
- Atteinte des séreuses : (transudat)
 - ascite , hydrothorax, hydropéricarde
- Etat général souvent conservé, asthénie, anorexie
- Diarrhée (œdème digestif)
- Douleurs abdominales



Signes biologiques

□ Au niveau des urines :

- Bandelette urinaire : protéinurie massive (+++)
- Protéinurie > 50 mg/k/24H parfois 100 mg/K/J
 - protéinurie sélective : Index de sélectivité < 0.15
(petites molécules : albumine, transférine)
- Hématurie : microscopique (parfois macroscopique)
- Oligurie : presque toujours présente
- Natriurèse : diminuée (hyperaldostéronisme)

Signes biologiques

□ Dans le sang :

- **Électrophorèse des Protides:**
 - Protidémie < 60 g/l, souvent < à 50 g/l
 - Albuminémie < 30 g/l, souvent entre 10 et 20 g/l
 - Hyper **α 2 globulines**
 - Diminution des **δ -globulines** (IgG basse)
- Hypercholestérolémie et hypertriglycémie
- La Na^+ est normale ou \searrow (hémodilution)
- La K^+ est normale ou \nearrow (en cas d'IR).
- La calcémie est toujours \searrow (hypo protidémie).
- La fonction rénale est le plus souvent normale, parfois une IRF.

Signes biologiques

□ Dans le sang :

- Hyperplaquettose, avec hémocrite ↗.
- Syndrome inflammatoire biologique: VS ↗; α_2 globulines ↗; fibrinémie ↗
- Diminution (↘) de l' Anti Thrombine III.
- Augmentation (↗) des facteurs de la coagulation (V, VII, VIII, X,).
- Diminution (↘) des Proteines C, S.

Histologie

Histologie du SN idiopathique : 3 aspects sont possibles:

Lésions glomérulaires minimales: LGM: (80 %)

- Microscopie optique: glomérules normaux
- Immunofluorescence: pas de dépôts ou petits dépôts d'IgM
- Microscopie électronique: Fusion des pieds des podocytes

Hyalinose segmentaire et focale: HSF (10%)

- M.O: dépôt d'aspect hyalin sous l'endothélium des parois capillaires
- I F: dépôt d'IgM et du complément.

Prolifération mésangiale (10%): rare, modérée.

Diagnostic différentiel

- Éliminer les protéinuries sans SN
- Éliminer les autres causes d' œdèmes :
 - rénales : GNA
 - cardiaques : insuffisance cardiaque,
 - nutritionnels : kwashiorkor
 - allergique
 - hépatique : insuffisance hépatique
- Éliminer les autres étiologies de syndrome néphrotique

La Ponction biopsie renale

□ les Indications de la PBR :

- Age < 1 an ou > 12 ans
- Une HTA
- Une IR persistante
- Une HU macroscopique persistante
- L'absence de réponse au ttt corticoïde et avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur:
corticorésistance et corticodépendance.
- Hypocomplémentémie (\searrow C 3-C4)
- L'existence de **signes extra rénaux** pouvant suggérer une maladie systémique.

COMPLICATIONS

Type de complication

```
graph TD; A[Type de complication] --> B[Par la néphrose elle-même]; A --> C[Par le TTT symptomatique]; A --> D[Par le TTT étiologique];
```

Par la néphrose
elle-même

Par le TTT
symptomatique

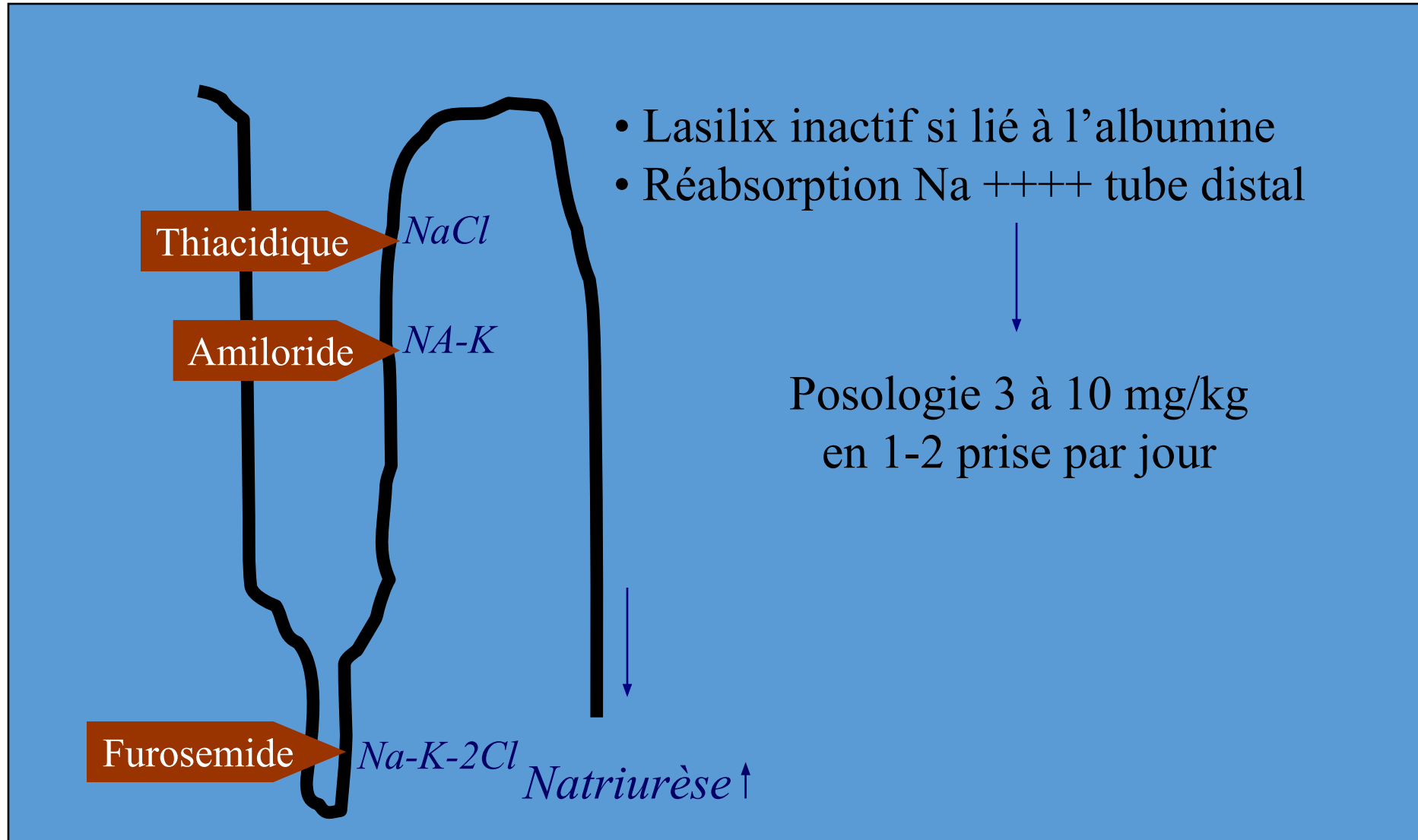
Par le TTT
étiologique

Complications liées à la néphrose ('directement')

1- Désordres hydro électrolytiques

- Œdèmes (à basse pression)
- Hypovolémie (tachycardie, TA basse, douleurs abdo par hypoperfusion mesentérique, favorise thrombose)
- Insuffisance rénale le plus souvent fonctionnelle
(IR fonctionnelle + corticothérapie = urée ↗)
- hyponatrémie (réabsorption $H_2O > Na$)

Oedèmes



Hypovolémie

Perfusion d'albumine

Seulement en cas d' hypovolémie

- Albumine 4%; 1 g/kg
- Débit continu sur 3 à 4 heures

Traitement des oedèmes

- Rarement nécessaire (!!!)
- Le plus souvent régime sans sel strict
- Traitement par diurétiques Prudence (+++)
- En milieu hospitalier
- **Lasilix** 2 mg/kg/j avec **Amiloride (Modamide®)** 0,1 à 0,5 mg/kg/j
- ou Lasilix 5 à 10 mg/kg seul en 1 prise par jour

Hyponatrémie

Si hyponatrémie sévère (< 130 mmol/L) \rightarrow restriction hydrique

Complications liées à la néphrose

1- Désordres hydroélectrolytiques

2- Risque d'accident thrombo/embolique

(fuite d'AT-3 et de facteur de fibrinolyse)

1/ Anticoagulation si albumine < 20 g/L

- HBPM (Lovenox 50 UI/kg; 1 à 2 fois /j)
- AVK (Previscan, 0,5 mg/kg; 1 fois /j; INR 2 à 3)

(Previscan = temps de $\frac{1}{2}$ vie long; liée à l'albumine = difficile à équilibrer)

- Acide salicylique (Aspirine) 25 à 100 mg/j

Complications liées à la néphrose

1- Désordres hydroélectrolytiques

2- Risque d'accident thrombo/embolique

3- Infections (fuite d'IgG, facteur de complément)

Stratégies pratiques

- vaccination
- antibioprophylaxie
- supplémentation IgIV

)

L'infection pneumococcique

Protection ?

La vaccination

Quand vacciner ?

(
-En rémission
-Sous faible corticothérapie
)

Trop tard/difficile ?

Au début de la maladie

Réponse sérologique ?

-Corticoïdes à haute dose
-Néphrotique

Hypovolémie avec
hypoperfusion mésentérique

Albumine



Douleur abdominale

Péritonite
(à pneumocoque)

Antibiotiques



Thrombose/Embole
mésentérique

Chirurgie



Complications liées à la néphrose

1- Désordres hydroélectrolytiques

2- Risque d'accident thrombo/embolique

3- Infections (fuite d'IgG, facteur de complément)

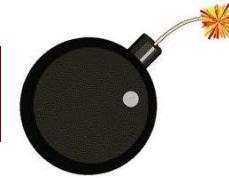
4- Complications d'une protéinurie massive et prolongée

- Fuite de protéines porteuses
 - Transferrine (Fer non présenté aux cellules cibles)
 - Transcobalamine (fuite de vitamine B12)
 - Coeruloplasmine (déplétion en cuivre)
 - 25-OH-D3, T3/T4
 - IGF binding proteins (IGFBPs)
- L'hyperlipémie

Complications liées au TTT symptomatique / préventive

1/ Anticoagulation →

Hémorragie



2/ Hypovolémie

- Albumine 4%

Surcharge, HTA, défaillance



TRAITEMENT DU SN

- CORTICOIDES

GOLD STANDARD

LEVAMISOLE

- Un bon épargneur de corticoïdes
- Vermifuge, immunomodulateur potentialise la réponse immune de Th2 à Th1
- 2.5mg/kg un jour/2 ...ou 3mg/Kg 3 fois par semaine
- Surveillance NFS (neutropénie 4%)
- Rares manifestations allergiques(2%)
- durée maximum de traitement:1à 7 ans....
- Aucune indication dans les néphroses corticorésistantes
- La plupart des patients rechute à l'arrêt du traitement

CYCLOPHOSPHAMIDE

- 3 mg/Kg/J pendant 8 semaines
- Surveillance : NFS
- Rémission: 53% à 1 an, 44% à 2 ans et 32% à 5 ans
- Risque de stérilité (dose cumulée supérieure à 170mg/kg/j).

CHLORAMBUCIL

- 0.2mg/Kg/J pendant 8 à 12 semaines
- Surveillance NFS
- Rémission : 50% de rémission à 1 an
- Risque de stérilité

Mycophénolate Mofétil MMF

- 600mg/m² 2x/j.
- Classiquement donné après l'échec du cyclophosphamide mais aussi en 1^{ère} intention.
- Excellente tolérance clinique.
- L'inconvénient majeur est que le MMF agit seulement pendant le temps où il est donné.
- SN corticorésistant : Pas ou trop peu efficace

CICLOSPORINE

- 3-8 mg/Kg/J voire plus....
- To: 50 à 200 μ g/l, T2..pas de données..
- Surveillance créatininémie et Fg, ionogramme
- Biopsie rénale si :
 - traitement > 2 ans
 - Sus décalage de créatininémie
- Efficacité: 70% en 1ère ou 2ème intention

CICLOSPORINE

Mais l' utilisation prolongée de la cyclosporine expose au
risque de néphrotoxicité chronique

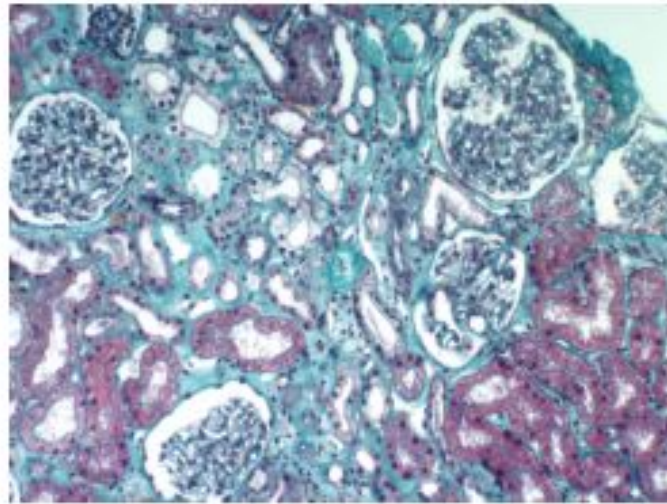


Photo Marie Claire Gubler



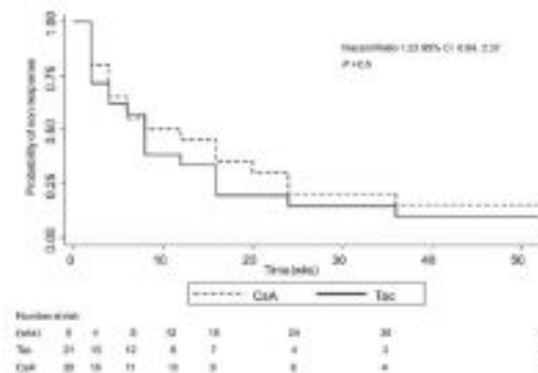
TACROLIMUS

- Le Tacrolimus est un antibiotique macrolide.
- 0,5 à 1,5 mg/kg par jour administrées en 2 prises
- Les effets secondaires ; comparables à ceux de la CsA. mais avec une incidence plus faible d'HTA, d'hirsutisme et d'hyperplasie gingivale.
- Le risque de néphrotoxicité est probablement identique à celui de la CsA

TACROLIMUS

Le tacrolimus (FK506) induit autant de rémission du SNCR chez l'enfant que la CsA, avec moins de rechutes

- Etude randomisée, contrôlée.
- 41 enfants traités par tacrolimus (0.1 to 0.2 mg/kg/j) ou CsA (5 to 6 mg/kg/j) 1 an + prednisolone 1j/2 et enalapril.
- A 6 mois : Tacrolimus: 85.7% de rémission et CsA 80%.
- Risque relatif de rechutes: 4.5 avec la CsA.
- Diminution de la cholestérolémie plus importante avec le tacrolimus.



STRATEGIE THERAPEUTIQUE

RITUXIMAB

- Découverte fortuite de son efficacité.
- Un anti B qui fonctionne dans une maladie supposée T..
- Dose 375 à 1500mg/m² en cumulatif
- Risque de leuco-encéphalite multifocale progressive(LEMP) due au virus JC

ISKDC-APN protocole

ISKDC

PREDNISON

8 weeks

& 2200 mg/m²

- 60 mg/m²/day x 4 weeks
- 40 mg/m² eod x 4 weeks

APN

PREDNISON

12 weeks

& 3400 mg/m²

- 60 mg/m²/day x 6 weeks
- 40 mg/m² eod x 6 weeks

THE FRENCH PROTOCOLE

PREDNISONE: 4,5 months 3990 mg/m²

- 60 mg/m²/day x 4 weeks
- 28th day: proteinuria, serum albumin
- 3 x 1 g/1.73m² IV methylprednisolone if steroid resistance
- 60 mg/m² eod 2 x 8 weeks
- 45 mg/m² eod x 2 weeks
- 30 mg/m² eod x 2 weeks
- 15 mg/m² eod x 2 weeks

Max dose 60 mg/day

1/ Surveillance:

1-1/Clinique:

- TA/4h
- Œdèmes et poids 1 fois/j jusqu'à la rémission puis 1 fois /mois
- Diurèse et PU à la bandelette 1 fois/j.
- Taille : tous les 2 mois en cas de corticothérapie.

1-2/Biologique:

- PU de 24 H x1 /sem jusqu'à sa négativation puis à chaque consultation;
- EPP et VS /15 js jusqu'à la rémission du SN.
- Surveillance de la toxicité des corticoïdes et des immunosuppresseurs s'ils sont prescrits .

Evolution

- A la fin du traitement continu, on classera le SN en :
 - **SN corticosensible** ou répondeur : en cas de réponse
 - **SN corticoresistant** ou non répondeur : en cas de persistance du tableau clinique
 - **SN avec résistance ou sensibilité partielle**: en cas de disparition des œdèmes avec persistance de la protéinurie

SN CORTICO-RESISTANT

DEFINITION #2

- **Persistence**
 - Proteinuria > 0.25 g/mmol
 - hypoalbuminemia <30 g/L
- **following**
 - 4 to 8 weeks of oral prednisone or prednisolone at 60 mg/m²/d
- **AND**
 - IV methyl prednisolone
 - 3 x 1 g/1,73m²
- France & 17/24 isolated centers in europe
(NSWG query 2013)

SN CORTICO-RESISTANT

DEFINITION #1

- **Persistence**
 - Proteinuria > 0.25 g/mmol
 - hypoalbuminemia <30 g/L
- **following**
 - 4 to 8 weeks of oral prednisone or prednisolone at 60 mg/m²/d
- **WITHOUT IVMP test**
- UK, GERMANY and 4/14 isolated centers in europe
(NSWG query 2014)

Evolution

- **Les rechutes** : la réapparition d'une protéinurie massive avec ou sans signes cliniques . Il y'a 2 types
 - Le rechuteur peu fréquent: < 2 rechutes dans les 6 mois qui suivent la première poussée
 - Le rechuteur fréquent : ≥ 2 rechutes dans les 6 mois qui suivent la première poussée
- **Les corticodependants** : moins de 14 j après arrêt. 2 rechutes sous traitement
- **La guérison** : ???

Prise en charge des rechutes

- ❑ **Rechuteur peu fréquent** : même schéma de la première poussée
- ❑ **Rechuteur fréquent et les corticodependants** :

La **corticothérapie discontinue prolongée** CDP : Le malade est mis d'abord en rémission par une corticothérapie continue ,il se maintient jusqu'à 2 jours après la négativation de la protéinurie , puis 40 mg/ m² / j en discontinu pendant 1 mois puis une diminution très progressive de 5-10 mg / mois jusqu'à obtenir la dose minimale efficace (traitement pendant 18-24 mois).

COMMENT PROCEDER ?

