

SYNDROMES NEPHROTIQUES CHEZ L'ENFANT

Objectifs :

- ❖ Savoir Définir un syndrome néphrotique
- ❖ Classifications des syndromes néphrotiques
- ❖ Notions récentes sur la pathogénie des syndromes néphrotiques
- ❖ Physiopathologie du syndrome néphrotique
- ❖ Type de description : la néphrose de l'enfant
- ❖ Prise en charge d'un syndrome néphrotique corticosensible

Intérêts :

- ❖ Première cause de néphropathies glomérulaires (NG) dans les pays développés. 2^{ème} cause de NG en Algérie
- ❖ La cause la plus fréquente chez l'enfant est le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) ou néphrose qui représente 90% des SN de l'enfance.
- ❖ Complications fréquentes : en rapport avec la maladie et iatrogènes
- ❖ Risque essentiel : la rechute (60 à 70% des malades). Dans ce cas, la prise en charge devient difficile pour tous les intervenants : patients , parents et corps médical car risque de découragement.
- ❖ En dehors du traitement spécifique, le traitement symptomatique est très important et doit être bien conduit, en fonction de la présentation clinique et biologique du SN.

I – Définition

Le syndrome néphrotique (SN) est un groupement de symptômes cliniques et biologiques ayant à la base une importante fuite protéique urinaire Il associe une

protéinurie classiquement supérieure à 50mg/kg/24h et une hypoalbuminémie inférieure à 30g / L

II - Classifications

On en distingue deux principalement :

A/ Classification étiologique :

Le syndrome néphrotique peut être primitif ou secondaire

1. Syndrome néphrotique primitif ou idiopathique : il peut être congénital ou acquis.

- Congénital ou syndrome néphrotique infantile touchant l'enfant de moins de un an, surtout de type finlandais.
- Acquis : de loin le plus fréquent ; touche l'enfant entre 1 et 10 ans ; c'est la classique « néphrose lipoïdique » ou syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.

2. Syndrome néphrotique secondaire . Selon l'âge on distingue :

- Chez le nourrisson de moins de un an, il peut être secondaire à :
 - Une infection : syphilis, toxoplasmose, CMV
 - Une intoxication aux métaux lourds
 - Une thrombose des veines rénales
 - Chez le nourrisson de plus de un an, il peut être secondaire à :
 - Des maladies infectieuses :
 - bactériennes : GN aiguë post-infectieuse , endocardite infectieuse, néphrite de Shunt, syphilis
 - virales : hépatites B, CMV, MNI, varicelle
 - parasitaires : paludisme
 - Des néoplasies : Hodgkin, LAL, carcinomes
 - Maladies de système : LES, purpura rhumatoïde, Amylose primaire et secondaire, érythème polymorphe
 - Maladies métaboliques et endocriniennes : diabète sucré, hypoparathyroïdie, phéochromocytome.
 - Maladies allergiques : piqûres d'abeille, allergie au pollen, maladie sérique.
 - Maladies héréditaires : syndrome d'Alport, drépanocytose, sphérocytose
-
- Maladies diverses : sténose de l'artère rénale, thrombose de l'artère pulmonaire, péricardite constructive.

B/ Classification histologique

Chaque syndrome néphrotique possède son individualité propre. Cependant classiquement on oppose :

1. Le syndrome néphrotique pur et primitif (SNI) :

Il correspond à la classique néphrose. Il s'accompagne de lésions glomérulaires minimes avec fusion des pédicelles des podocytes et absence de dépôts d'IgM en IF. On peut rencontrer rarement des lésions de hyalinose segmentaire et focale (HSF) et de prolifération mésangiale diffuse (PMD)

2. Syndrome néphrotique impur

Les lésions glomérulaires sont très variées. Il peut être primitif ou secondaire. Les critères d'impureté d'un syndrome néphrotique sont les suivants (un seul suffit)

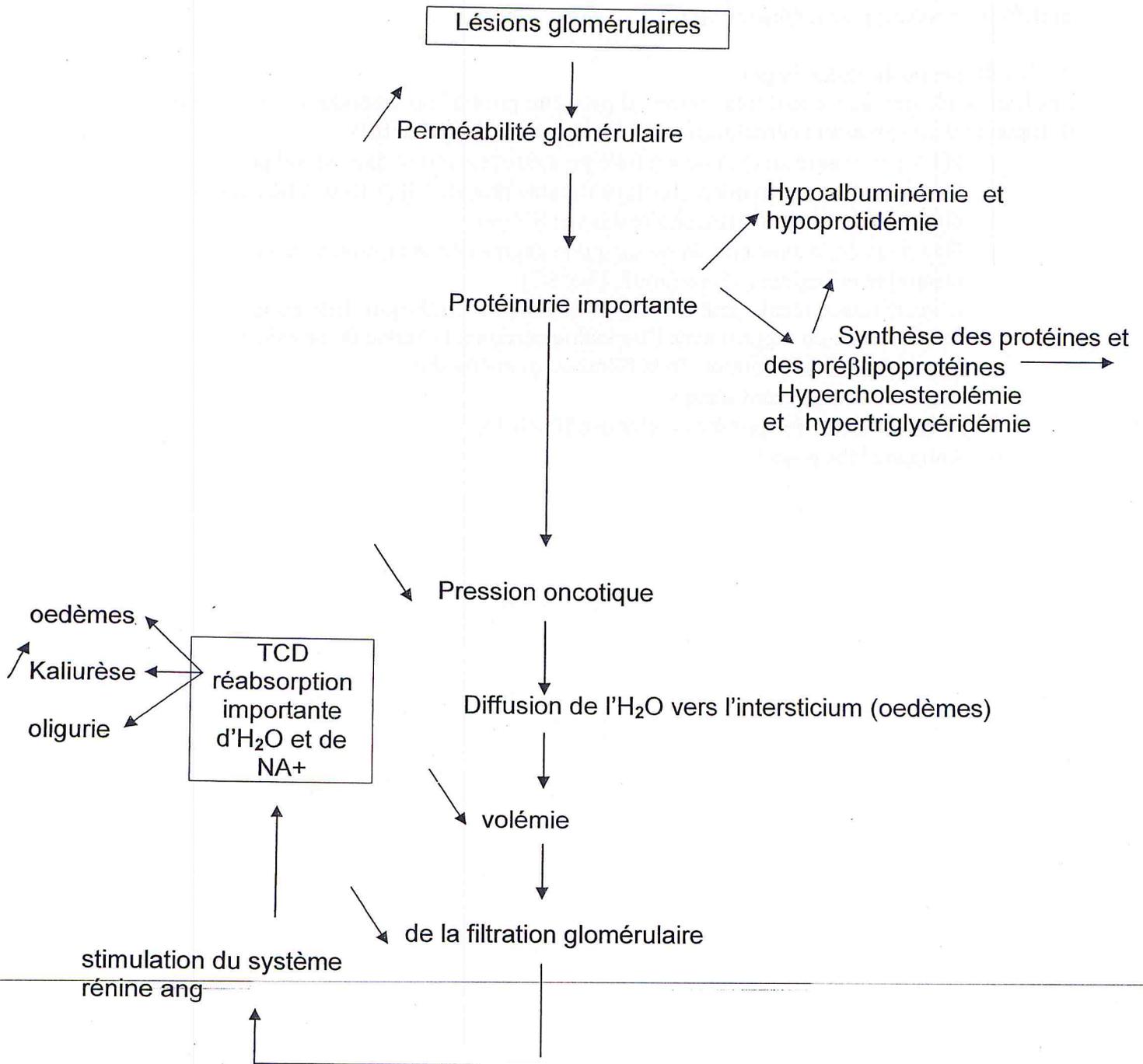
- HTA persistante au delà de 15j (elle peut être transitoire dans le SN pur).
- Hématurie macro ou microscopique durable plus de 15j (>10.000 hématies par champ). Elle peut être transitoire dans le SN pur.
- Hyperazotémie avec créatinine sanguine augmentée et clearance de la créatinine effondrée ($<50\text{ml}/\text{mn}/1,73\text{m}^2\text{SC}$)
L'insuffisance rénale peut s'observer au début d'un SN pur. Elle est alors fonctionnelle en rapport avec l'hypoalbuminémie, la baisse de pression oncotique et la diminution de la filtration glomérulaire.
- Chute du complément sérique
- Non sélectivité des protéines urinaires ($\text{IS}>0,15$)
- Antigène Hbs positif.

IV – Physiopathologie du SN

La physiopathologie des SN peut être sommairement reproduite sur le tableau suivant.

Le mécanisme de constitution des œdèmes semble être plus complexe. Une modification intrinsèque de la perméabilité endothéliale n'est pas exclue dans le SN de l'enfant. Par ailleurs, la localisation tubulaire de la rétention rénale de NA^+ dans le tube collecteur et plus précisément dans sa partie corticale ; a été mise en évidence dans les modèles animaux de SN .

De ce fait l'hypovolémie n'est plus considérée comme déterminante.



V – Type de description : la néphrose de l'enfant

A/ Tableau clinique :

Le SN se traduit classiquement par des oedèmes qui deviennent décelables lorsque la rétention hydrosodée dépasse 3 à 5 % du poids du corps. Ils sont blancs, mous, indolores et gardent le godet. A un degré de plus, peut se développer un tableau d'**anasarque** avec ascite, épanchement pleural et épanchement péricardique.

Des douleurs abdominales peuvent survenir lors de la constitution rapide d'une ascite . Ces dernières doivent aussi évoquer une complication inaugurale telle une péritonite, un accident de thrombose ou une pancréatite.

Il arrive que le SN soit découvert lors d'un examen d'urines systématique mettant en évidence une protéinurie.

B/ Tableau biologique

- La protéinurie est souvent détectée à l'aide de bandelettes urinaires
- Le dosage quantitatif montre des débits de protéinurie supérieurs à 50mg/kg /j ou 40mg/h/m₂ .Chez le petit enfant, il est souvent difficile d'obtenir un recueil des urines des 24h et le rapport protéine / créatinine urinaire sur un échantillon d'urines est alors utile. Le niveau de ce rapport dans le SN se situe entre 200 et 400 mg/ml.
- L'index de sélectivité des protéines urinaires est le rapport des clearances de l'IgG (PM : 150.000 DA) et de l'albumine(PM=70.000 DA) ou de la transferrine (PM=80.000).Un index de sélectivité faible est habituel en cas de SN à lésions minimales alors que des valeurs supérieures à 0,15 traduisent souvent des lésions glomérulaires plus importantes.
- Le SN s'accompagne d'une rétention sodée une natriurèse très basse inférieure à 5mol/j
- Les perturbations plasmatiques sont secondaires à la fuite urinaire d'albumine. La protidémie est nettement diminuée et les lipides sanguins habituellement augmentés. La protidémie est souvent inférieure à 50g/l et l'albuminémie à moins de 30g/l.
- L'électrophorèse des protéines sanguines montre, en plus de l'hypo albuminémie une augmentation des α_2 globulines et à un moindre degré des β globulines.
En ce qui concerne les autres protéines, les taux de fibrinogène et de belalipoprotéines sont augmentés alors que celui de l'antithrombine est diminué.
- 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 à la sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.
- La Kaliémie peut être augmentée en cas d'insuffisance rénale avec oligurie.
- La calcémie est toujours basse en relation avec l'hypoprotidémie.
- Le taux de créatinine plasmatique est habituellement normal.
- Les taux d'hémoglobine et d'hématocrite sont augmentés en cas d'hypovolémie. Le taux de plaquettes est souvent augmenté et peut atteindre 500.000/mm³ voire plus

C/ Tableau anatomo - pathologique

Le SNI est défini par l'association d'un SN et de lésions glomérulaires minimales ou de lésions glomérulaires non spécifiques, telles une hyalinose segmentaire et focale (HSF) ou une prolifération mésangiale diffuse (PMD)

Il n'existe le plus souvent aucun dépôt d'immunoglobulines (Ig) ou de complément en immunofluorescence (IF)

L'étude au microscope électronique permet de retrouver un effacement des pédicelles des podocytes qui ne s'attachent pas sur la MBG.

Si les différents aspects histologiques ont une valeur pronostique en terme de réponse à la corticothérapie et d'évolution à long terme, ils ne permettent pas de distinguer plusieurs entités. Il est préférable de distinguer les patients corticosensibles et corticorésistants

D/ Complications

- Une insuffisance rénale aiguë peut être due à l'hypovolémie, à une réduction de la filtration glomérulaire secondaire à la fusion des pédicelles. Elle est dans ce cas transitoire. Elle peut être également secondaire à une thrombose des veines rénales ou à une néphrite interstitielle en particulier après l'administration de Furosémide.
- Des complications infectieuses sont également fréquentes. Elles surviennent généralement au début de la maladie et peuvent entraîner une rechute d'un SNI connu. La plus fréquente est la péritonite, le plus souvent à pneumocoque. D'autres micro organismes peuvent être en cause : E. coli, strepto β , Hémophilus influenzae ou d'autres gram négatifs. Ces patients peuvent développer une méningite, une pneumonie ou une cellulite. Plusieurs facteurs expliquent la susceptibilité aux infections bactériennes : diminution du taux des IgG, altération de la fonction des lymphocytes T et la fuite urinaire du facteur B. 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.

❖ Des complications thrombo- emboliques : plusieurs facteurs expliquent ce type de complications chez les enfants atteints de SNI : hypercoagulabilité, hypovolémie (aggravée par la prescription de diurétiques), l'immobilisation et l'infection. Par ailleurs, de nombreuses perturbations de l'hématose ont été décrites :

- Augmentation du nombre de 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.
- Une augmentation du système fibrinolytique.

Les plus fréquemment citées sont la thrombose des veines rénales, suspectée devant une hématurie macroscopique brusque, l'embolie pulmonaire devant des signes respiratoires et une thrombose des veines rénales devant des troubles neurologiques.

❖ Des troubles de la croissance : un retard de croissance est souvent observé chez les enfants présentant un SN prolongé. Il est en partie secondaire à la fuite urinaire de certaines hormones. La fuite urinaire des protéines iodées est responsable d'une hypothyroïdie que l'on peut corriger par un traitement substitutif. Les taux de somatomédine B (Ig FI) et de somatomédine B (IG FII) sont également effondrés..

VI – Prise en charge du syndrome néphrotique corticosensible

A/ Traitement symptomatique

- Le repos au lit est inutile voire dangereux car il augmente le risque de thrombose.
- La restriction hydrosodée est conseillée si le syndrome œdémateux est important.
- L'usage des diurétiques doit être prudent : s'il existe des arguments pour une hypovolémie significative (pression artérielle basse ou pincée, douleurs

abdominales, hémococoncentration, tachycardie, microcardie) un remplissage préalable est nécessaire (par exemple albumine humaine à 20%, 1g/kg à perfuser en 6 heures) ; on peut alors administrer un diurétique à interrompre dès que la protéinurie diminue pour éviter une déshydratation .

Le choix du produit est néanmoins controversé : l'utilisation d'un produit natriurique, le furosémide (Lasilix 1 à 2mg/kg/24h) est la plus classique ; son association à un antagoniste du canal sodium épithélial, l'amiloride (Modamide 0,4mg/kg/j) potentialise la résorption du syndrome œdémateux des patients néphrotiques.

- La prévention des thromboses est fondamentale, en évitant tout ce qui favorise ou aggrave l'hypovolémie. Si le risque est patent (SN cliniquement sévère, albuminémie < 20g/l, D.Dimères élevés >1mg/l) un traitement anticoagulant doit être entrepris. Les héparines de bas poids moléculaire doivent être privilégiées par rapport aux antivitamines K dans les indications curatives et préventives en raison d'un risque hémorragique moins élevé et d'une durée de vie plus faible .Une dose quotidienne de 0,5mg/kg/j d'énoxaparine est considérée comme préventive et a un risque d'accident hémorragique 5 fois plus faible que les antivitamines K
En cas de thrombose avérée, le traitement repose sur l'héparinothérapie et parfois l'antithrombine III.
- En présence d'une infection présumée bactérienne une antibiothérapie probabilité par Amoxicilline et aminoside, voire céphalosporine et amioside doit être entreprise après avoir réalisé les prélèvements adéquats .
- Les vaccinations doivent être évitées en poussées ou si l'immunosuppression est importante ; en revanche il convient de les envisager en phase de rémission.

B/ Traitement de fond

Des rémissions spontanées peuvent survenir dans 5% des cas.

La corticothérapie est le traitement majeur de la néphrose .

Selon le club français de néphrologie pédiatrique, le schéma actuellement utilisé est le suivant :

1^{ère} phase du traitement :Prednisone (cortancyl) 60mg/m²/j (sans dépasser 60mg /j) pendant 4 semaines en 2 prises (8h et 14h)

Evaluation après 4 semaines

- Corticorésistance probable : 3 emboles de Solu Médrol 1g/1,73m²de SC en IV pendant 6h ; à 48h d'intervalle. Si le SN reste inchangé 10j après les perfusions de méthyl prédnisolone il s'agit d'une corticorésistance réelle. L'enfant va bénéficier d'une biopsie rénale et aura des modifications thérapeutiques adaptées à l'atteinte histologique.
- Corticosensibilité : passage à une corticothérapie alternée
 - 60mg/m² 1 jour sur 2 en 1 prise unique matinale pendant 2 mois
 - puis 40mg/m² 1 jour sur 2 en 1 prise unique le matin pendant 15 j
 - puis 20mg/ m² 1 jour sur 2 pendant 15 jours
 - puis 10mg/m²/j 1jour sur 2 pendant 15j et arrêt progressif sur 15j
- Mais d'autres modalités de prescription de la corticothérapie peuvent être proposées (telles celle de l'ISKDC)

Le bien fondé d'un traitement adjuvant est controversé et peut compromettre l'observance en compliquant le traitement .

On peut légitimement recommander une supplémentation en calcium à la dose de 500mg de calcium élément par jour et en vitamine D native (0,03mg – 0,05mg/j) . Un pansement gastrique est donné lors de l'administration de fortes doses de corticoïdes.

La supplémentation en potassium et la prescription systématique de Pénicilline orale n'ont jamais fait la preuve consistante de leur intérêt et sont passées de mode.

A l'issue de cette corticothérapie on peut distinguer plusieurs modes évolutifs différents : la guérison, les rechutes espacées, les rechutes fréquentes avec corticodépendance.

La néphrose idiopathique est corticosensible dans 85% des cas

- 30% des enfants présentant uniquement une poussée et sont définitivement guéris si aucune rechute ne survient après 2 ans d'arrêt total de la corticothérapie.
- 10 à 20% des enfants rechutent plusieurs mois après l'arrêt du traitement et la guérison survient en général après 2 ou 3 épisodes, mais à chaque fois sous corticothérapie selon le schéma défini.
- Dans 40 à 50% des cas , les enfants présentent des rechutes fréquentes soit dès que la corticothérapie est arrêtée, soit lorsque la dose est diminuée.

Les enfants corticodépendants posent souvent des problèmes thérapeutiques délicats. La survenue d'une 1^{ère} rechute précoce laisse prévoir plusieurs années pendant lesquelles la succession de rechutes se traitera par une corticothérapie discontinuée prolongée (CDP) , si possible à faible niveau , avec un retour à un traitement quotidien plus important à chaque rechute. En cas de développement de symptômes d'intolérance corticoïde on a recours aux agents alkylants et dans un second temps à la ciclosporine . Parfois la maladie se poursuit à l'âge adulte.

En pratique , l'existence d'une corticosensibilité initiale même si elle n'exclut pas une évolution de plusieurs années permet d'affirmer en principe un pronostic favorable.

L'évolution à long terme se fait généralement vers la guérison.

Dans ces formes, il convient de reconnaître précisément une intoxication stéroïdienne (ralentissement significatif de la vitesse de croissance, obésité avec vergetures, cataracte à rechercher tous les ans) et de proposer une alternative visant à diminuer le besoin en prednisone, à espacer les rechutes et parfois à restaurer un certain degré de corticosensibilité.

- Dans une 1^{ère} étape le Léвамисole utilisé à la dose de 2,5mg/kg 1j sur 2 pendant 6 mois peut faire baisser le seuil de corticodépendance . L'effet secondaire le plus important est la neutropénie réversible après l'arrêt du traitement.
- Dans une 2^{ème} étape, un immunosuppresseur permet dans plus de la moitié des cas d'interrompre la corticothérapie.

Le plus utilisé actuellement est le MMF(mycophenolate mofetil) donné à raison de 1200mg/kg en 2 prises

Dès le début de la maladie, il est important d'expliquer à l'enfant et à sa famille qu'il s'agit d'une maladie chronique dont la 1^{ère} étape est de tester la corticosensibilité.

Lorsque la corticosensibilité est acquise et même en cas de rechutes nombreuses, il convient de préciser que le pronostic rénal sera préservé mais qu'il s'agira surtout de gérer au mieux les effets secondaires de la corticothérapie ou d'autres immunosuppresseurs. En effet, le découragement vient souvent assombrir la prise en charge des néphroses corticosensibles lorsque les rechutes sont fréquentes, il faut alors insister sur l'importance de l'observance afin d'économiser la dose cumulée de corticoïdes

VIII Conclusion

Le syndrome néphrotique est une pathologie fréquente en pratique pédiatrique courante . Il touche surtout l'enfant entre 1 et 8 ans et est défini par une protéinurie massive supérieure à 50mg/kg/24h.C'est la présentation la plus familière des glomérulopathies chroniques de l'enfance .

Si son diagnostic est le plus souvent facile, sa prise en charge reste très lourde et parfois difficile à entreprendre.

Le traitement de choix reste la corticothérapie avec actuellement d'autres molécules telles la ciclosporine qui ont cependant des indications précises et limitées.

REFERENCES

1. Bensman.A, Lang.P, Gueallien.G et Sahali.P
Données récentes sur la pathologie des néphroses. Journées parisiennes de pédiatrie ,Flammarion, médecine science, 2002 ;105 –112
2. Niaudet.P
Syndrome néphrotique chez l'enfant .
Encyl.Med.Chir,18-039-D-10,Pédiatrie,4-084C-25,2000
3. Bensman.A, Antignac.C, Cochat.P,Niaudet. P, Deschênes.G
Table ronde sur les syndromes néphrotiques. Journées parisiennes de pédiatrie , Flammarion, médecine science 2005 ;67 à 91
4. Broyer.M
Néphrose idiopathique de l'enfant, Encycl Med chir, Pédiatrie, 4-084-c-25,1995
5. Broyer.M
Quoi de neuf en néphrologie pédiatrique. Arch Pediatr, 1998 ;5 :1132-6
6. Antignac.C
Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des néphropathies héréditaires monofériques . Arch padiatr 2001,8/supp : 319-21

7. Loirat.C
Evolution et traitement des néphroses corticosensibles. Jounées de néphrologie pédiatriques.Hopital Robert Debré 1994 ;p6-22