

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2011

Thèse N° 108/11

LES SYNDROMES NÉPHROTIQUES CONGÉNITAUX ET INFANTILES (A propos de 07 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/06/2011

PAR

Mme. KENDOUSSE ASMAE

Née le 01 Août 1985 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Syndrome néphrotique congénital - Finlandais - Sclérose mésangiale diffuse
Diagnostic anténatal - Transplantation rénale - Nourrisson

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	} JUGES
Professeur de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
M. SQALLI HOUSSAINI TARIO.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Néphrologie	
Mme. SOUILMI FATIMAZOHRA.....	
Professeur assistant de Pédiatrie	

PLAN

ABREVIATIONS	4
INTRODUCTION	7
PHYSIOPATHOGENIE.....	8
I. Les syndromes néphrotiques d'origine génétique	8
II. Altération de la signalisation podocytaire au cours du SN	12
III. Les conséquences de la protéinurie	14
MATERIEL ET METHODES.....	15
1-Objectifs de l'étude	15
2- Sujets de l'échantillon	15
3. Données recueillies et mode de recueil	15
4. Observation type	16
RESULTATS	25
I. Données sociodémographiques	25
I.1. La fréquence	25
I.2. La répartition selon l'âge	26
I.3. La répartition selon le sexe	27
II. Données cliniques	27
II.1. Motif d'hospitalisation	27
II.2. Antécédents	28
II.3. Signes cliniques	30
III. Données biologiques	32
IV. Données histologiques	34
V. Données radiologiques.....	37
VI. le type du syndrome néphrotique	39
VII. La prise en charge thérapeutique :	40

VII.1_Traitement Symptomatique	40
VII.2_Traitement préventif	40
VII.3 Traitements des complications	41
VII.4 La Corticothérapie	43
VII.5 Les immunosuppresseurs	43
VII.6_ l'épuration extra rénale	43
VIII. Evolution à court terme et complications	44
IX. Evolution à long terme et situation actuelle.....	47
X. Synthèse	48
DISCUSSION	61
I. Epidémiologie	61
1. Fréquence	61
2. Age	63
3. Sexe	64
II. Données cliniques	65
1. Antécédents.....	65
2. Signes anténals.....	66
3. Signes postnataux.....	68
4. La détresse respiratoire	72
5. Anomalies associés	72
III. Données biologiques	75
IV. signes échographiques	84
V. Données histologiques	85
A. Biopsies rénales	85
A.1. Technique de la ponction biopsie rénale	85
A.2 Résultats.....	86
B. Biopsie placentaire	97

VI. Génétique :	98
VI.1. la génétique du syndrome néphrotique congénital type finlandais	98
VI.2. la génétique de la sclérose mésangiale diffuse	103
IV.3. La Néphrose idiopathique précoce	107
VI.4. L'ostéoonychodysplasie ou nail-patella syndrome et LMX1B	107
VI.5. Le syndrome de Pierson et LAMB2	108
VII. Diagnostic anténatal	108
VIII. LES FORMES CLINIQUES	113
VIII.1 Le syndrome néphrotique de type finlandais	115
VIII.2 La sclérose mésangiale diffuse	115
VIII.3 La néphrose idiopathique congénitale et infantile	116
VIII.4 Les SNC et SNI dans le cadre de syndrome	119
VIII.5 Les SNC secondaires	126
IX. les Complications	131
X. La prise en charge thérapeutique	142
X.1 le traitement symptomatique du syndrome néphrotique	144
X.2. la néphrectomie	161
1. la néphrectomie unilatérale	161
2. La néphrectomie bilatérale	162
X.3. la dialyse péritonéale	164
X.5. la transplantation rénale	169
XI. Evolution et pronostic	176
CONCLUSION	179
RESUME	181
BIBLIOGRAPHIE	186
ANNEXE	220

ABREVIATIONS

BFG	: La barrière de filtration glomérulaire
MBG	: La membrane basale glomérulaire
SN	: syndrome néphrotique
SNCR	: syndrome néphrotique corticorésistant
SNC	: syndrome néphrotique congénital
SNCF	: syndrome néphrotique congénital type finlandais
SMD	: sclérose mésangiale diffuse
M	: masculin
F	: féminin
FCS	: fausse couche spontanée
SNN	: souffrance néonatale
MFIU	: mort fœtale in utérine
ATCD	: antécédents
IRC	: insuffisance rénale chronique
IRT	: insuffisance rénale terminale
ALG	: altération de l'état général
Sd	: syndrome
ECBU	: examen cyto bactériologique des urines
HTA	: hypertension artérielle
TA	: tension artérielle
PCM	: pâleur cutanéomuqueuse
IRF	: insuffisance rénale fonctionnelle
EEP	: électrophorèse des protides
Na	: sodium

K : potassium
Ph : phosphore
Ca : calcium
Hb : hémoglobine
GB : globule blanc
PLQ : plaquette
TP : temps de prothrombine
TCA : temps de céphaline activé
VS : vitesse de sédimentation
CRP : protéine C réactif
PL : ponction lombaire
CH : cholestérol total
TG : triglycéride
PTH : parathormone
EEG : électroencéphalogramme
ETF : échographie trans fontanelle
HVG : hypertrophie ventriculaire gauche
HSD : hématome sous dural
DPM : développement psychomoteur
KT : cathéter
DP : dialyse péritonéale
DS : déviation standard
RSP : retard staturopondéral
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IC : inhibiteur calcique
PFC : plasma frais congelé
CG : culots globulaire

RSS : régime sans sel

β B : β Bloquant

C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération

ASP : abdomen sans préparation

NFS : numération formule sanguine

MO : microscopie optique

ME : microscopie électronique

IRM : imagerie par résonance magnétique

TBG : la thyroxine-binding globulin

LGM : lésions glomérulaires minimales

PMD : prolifération mésangiale diffuse

HSF : hyalinose segmentaire et focale

TW : tumeur de Wilms

SDD : syndrome de Denys Drash

SMDI : sclérose mésangiale diffuse isolée

OOD : ostéo-onychodysplasie

AFP : alpha-foetoprotéine

SA : semaines d'aménorrhées

DPN : diagnostic prénatal

hCG : gonadotrophine chorionique humaine

ue : estriol non conjugué

hPL : l'hormone lactogène placentaire humaine

pp14 : la protéine placentaire 14

SNI : syndrome néphrotique infantile

INTRODUCTION

Le terme de syndrome néphrotique congénital s'applique aux patients dont la maladie est présente à la naissance ou apparaît au cours des trois premiers mois de vie. Lorsque le syndrome néphrotique débute entre le troisième et le douzième mois, il s'agit d'un syndrome néphrotique infantile. Quel que soit l'âge de révélation du syndrome néphrotique, il est défini par une protéinurie supérieure à 50mg/kg/j, une protéinémie inférieure à 55g/l avec une albuminémie inférieure à 25g/l.

Son incidence est plus élevée en Finlande. Celle-ci est de 1.2 pour 10000 naissances [1]

Le syndrome néphrotique congénital de type finlandais et la sclérose mésangiale diffuse représentent les deux principales étiologies. Cependant, il existe des causes plus rares et éventuellement curables, comme le syndrome Néphrotique congénital secondaire à la syphilis ou la toxoplasmose. Le diagnostic précis repose sur des critères cliniques, histologiques et de biologie moléculaire [1]. C'est une maladie cliniquement et génétiquement hétérogène due à une mutation dans les gènes NPHS1, NPHS2 et WT1 [2] Le syndrome néphrotique congénital est résistant au traitement, La prise en charge est donc symptomatique ayant comme but de prévenir Les complications infectieuses, nutritionnelles et vasculaires qui sont fréquentes rendant le pronostic sévère. L'évolution se faisant vers l'insuffisance rénale terminale inéluctable nécessitant un programme de dialyse transplantation.

PHYSIOPATHOLOGIE

I. Les syndromes néphrotiques d'origine génétique :

Des études récentes ont montré que les syndromes néphrotiques génétiques étaient liés à des anomalies de structures de podocytes alors que les syndromes néphrotiques idiopathiques, eux étaient liés à des facteurs circulant dans le sang [3].

Dans les formes héréditaires, la recherche a beaucoup progressé ces dernières années et a permis d'identifier des gènes qui en sont à l'origine et de mieux comprendre le fonctionnement du podocyte. En fait, c'est l'étude des formes héréditaires du SN qui a permis de déterminer le rôle crucial des protéines du diaphragme de fente et des pieds des podocytes dans la formation de l'urine [4,5].

Les travaux initiés par la découverte du SN de type finlandais (1998) ont permis de définir les différents modes de transmission des formes héréditaires et de mieux connaître les protéines touchées [5].

Le diaphragme de fente est fait d'un ensemble de molécules dont le principal est la néphrine. D'autres molécules sont également présentes comme les cadhérines, néphrines 1, néphrines 2, filtrine, C2AP. La podocine siège sur les pieds de podocytes.

Ces molécules sont responsables de la fonction de filtration et ont un rôle important dans l'assemblage des pieds de podocytes. En pathologie humaine, des mutations du gène NPHS1, codant pour la néphrine, sont responsables de la survenue de syndrome néphrotique finlandais, et celles du gène NPHS2, codant pour la podocine, entraînent des syndromes néphrotiques corticorésistants isolés. Enfin, les modèles animaux ont permis de mieux relier les mutations aux anomalies de structure.

Il y a beaucoup d'autres molécules qui semblent avoir des rôles secondaires.

Le podocyte peut aussi être atteint de manière indirecte dans sa maturation par des processus de différenciation. Un facteur suppresseur de tumeur, WT1, joue un rôle dans la différenciation du podocyte, c'est un facteur de croissance du podocyte et des capillaires glomérulaires. En pathologie, on connaît des modifications de ce gène qui entraînent des syndromes néphrotiques souvent associées à d'autres pathologies, en particulier les tumeurs rénales, les tumeurs de Wilms, citons aussi le syndrome de Denys-Drash qui entraîne un syndrome néphrotique particulier, précoce ainsi que le syndrome de Frasier.[3]

Pour que le podocyte adhère à la membrane, il a besoin de molécules d'adhésions, des anomalies de ces molécules peuvent jouer un rôle dans la survenue de certains syndromes néphrotiques ou de leur aggravation par des lésions de hyalinose segmentaire et focale.

Des mutations des gènes codant pour des molécules présentes comme l'alpha actinine dans le cytosquelette de la cellule peuvent aussi être responsables de syndromes néphrotiques.

1. Les mutations du gène NPHS2 codant pour la podocine.

Elles ont été mises en évidence par l'équipe de Corinne Antignac à l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris. Un tiers des cas de syndromes néphrotiques familiaux sont liés à ces anomalies. C'est donc la plus fréquente cause de syndromes néphrotiques familiaux. Mais il existe aussi des cas sporadiques (un seul cas dans une famille) qui représentent 8 à 10 % des syndromes néphrotiques corticorésistants.[3]

Les mutations du gène NPHS2 sont les causes les plus fréquentes de SNCR autosomique récessif [4], ce gène identifié dans le laboratoire par clonage positionnel code la podocine, protéine qui interagit entre autres avec la néphrine sur la face cytoplasmique du diaphragme de fente [4].

La podocine est une protéine de la famille des stomatines, protéines de structure originale, en épingle à cheveux, ayant un domaine central ancré dans la membrane plasmique et des extrémités amino et carboxyterminales situées dans le cytoplasme, structure que nous avons pu confirmer en partie par des études en microscopie électronique après marquage des deux extrémités de la podocine avec des anticorps spécifiques.[6]Elles sont responsables de syndromes néphrotiques dont la transmission dans les familles est autosomique récessive. Leur début est précoce. La protéinurie apparaît dans les premières années de vie, mais souvent le syndrome néphrotique est progressif. Il résiste à la cortisone.

2. Les mutations du gène NPHS1 codant pour la néphrine.

La découverte des mutations du gène NPHS1 codant la néphrine, responsable de la majorité des cas de syndrome néphrotique congénital a permis de préciser la structure du diaphragme de fente situé entre les pédicelles des podocytes, dont elle constitue l'élément principal [4]. La néphrine est une protéine de 1241 acides aminés à long adhérence cellulaire transmembranaire de la famille des immunoglobulines avec une taille moléculaire d'environ 185 kDa. elle se compose d'une partie extracellulaire avec huit domaine de type immunoglobuline et d'un fibronectine III-like, ainsi que d'un transmembranaire et une région cytosolique . La partie cytosolique n'a aucune homologie significative avec d'autres protéines connues, mais il a neuf résidus tyrosine, dont certaines deviennent phosphorylée pendant la liaison du ligand (Benzing 2004). Dans le rein, la néphrine est synthétisé par les cellules épithéliales glomérulaires (podocytes) (al Kestilä et al. 1998), et localisée au diaphragme à fente (SD) zone située entre les pieds des podocytes (Ruotsalainen et al. 1999).[6]

On connaît une trentaine de mutations du gène NPHS1 responsables de l'apparition de syndrome néphrotique. Il s'agit le plus souvent de la même mutation (la même délétion touchant la même région du gène, l'exon 2).

Le plus souvent, il s'agit d'un syndrome néphrotique congénital.

3. D'autres syndromes néphrotiques génétiques.

- Les formes dominantes de SNCR sont peu fréquentes, généralement observées chez l'adulte et liées à des mutations de *ACTN4* et *TRPC6*, qui codent la protéine α -actinine-4 interagissant avec l'actine et impliquée dans le maintien de l'architecture du podocyte et le canal cationique *TRPC6*, impliqué notamment dans la mécanosensation et la croissance cellulaire qui interagit avec la podocine et la néphrine dans le diaphragme de fente (figure1)[4]
- Une forme familiale d'aspect histologique semblable est liée au chromosome 11. On ne connaît pas encore la cible. [3]
- Les mutations du gène *WT1* sont autosomiques dominantes.
- Des anomalies des mitochondries peuvent être responsables d'affections appelées cytopathies mitochondriales. Les mitochondries sont considérées comme les "piles" des cellules ; elles ont un génome particulier. Ces cytopathies mitochondriales peuvent être caractérisées par un syndrome néphrotique, mais sont en général marquées par l'association de plusieurs anomalies telles que surdité, atteinte hépatique, diabète.
- Il y a des néphroses familiales (5 % des cas). L'identification des gènes dont les mutations sont responsables permettra d'avancer dans leur connaissance. [3]

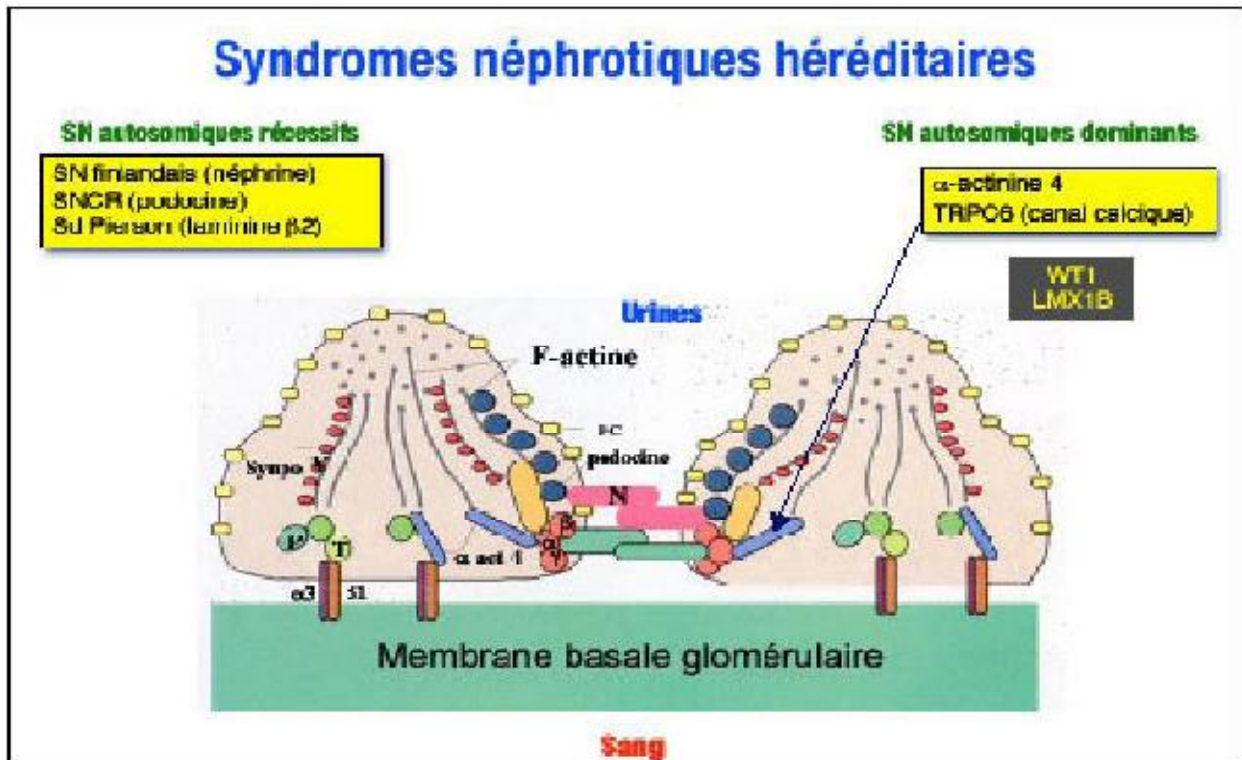


Fig3 : les mutations des gènes responsables du syndrome néphrotique héréditaire
néphrose familiale

II. Altération de la signalisation podocytaire au cours du SN :

Les pédicelles adjacents sont connectés via un complexe fonctionnel appelé diaphragme de fente qui est considéré comme une plateforme de signalisation qui communique en permanence avec le cytosquelette podocytaire et la membrane basale glomérulaire (MBG). Cette signalisation est cruciale pour le maintien de l'intégrité fonctionnelle et la survie du podocyte. Dans les formes génétiques, l'absence d'une protéine constitutive de cette plateforme interrompt la transduction des signaux et peut induire une désorganisation du cytosquelette entraînant une rétraction des pédicelles, un affaissement des podocytes et une disparition des diaphragmes de fentes.

Les pédicelles forment un appareil contractile composé d'actine, de myosine II, de α -actinine-4, d'utrophine, de taline, de vinculine, de paxilline et de synaptopodine. La synaptopodine est une protéine d'échafaudage liant les complexes de signalisation

du diaphragme de fente à la MBG, et ce par l'intermédiaire de l' α -actinine-4 et du cytosquelette d'actine. Elle empêche la dégradation de la Rho GTPase, médiée par Smurf-1 et favorise ainsi la formation des fibres de stress. L'ensemble de ce système contractile permet au podocyte d'assurer un certain nombre de fonctions hautement spécialisées, comme :

- i) limiter le passage des macromolécules chargées négativement
- ii) maintenir la structure des anses capillaires
- iii) réguler la pression intraglomérulaire
- iv) synthétiser et maintenir les éléments de la MBG
- v) produire et sécréter le facteur de croissance endothélial vasculaire

(VEGF, *vascular endothelial growth factor*) nécessaire à l'intégrité des cellules endothéliales glomérulaires.[7]

Les principales protéines constitutives du diaphragme de fente actuellement identifiées sont la néphrine, NEPH-1 et 2, la zonula occludens-1 (ZO-1) la P cadherine et FAT-1 et 2 [8]. Parmi ces protéines, la néphrine est une protéine transmembranaire majeure de la signalisation podocytaire, puisqu'elle joue le rôle de récepteur de surface, transmettant les signaux extracellulaires du diaphragme de fente au cytosquelette d'actine [9].

L'homodimérisation de la néphrine induit sa liaison avec Fyn, une tyrosine kinase appartenant à la famille des Src.

Cette kinase est alors activée et va phosphoryler plusieurs résidus tyrosines présents au niveau de l'extrémité C-terminale de la néphrine [10]. La phosphorylation de la néphrine est à l'origine de plusieurs cascades de signalisation aboutissant à la survie, l'organisation du cytosquelette et la réparation des podocytes. L'activation de la néphrine provoque notamment le recrutement de plusieurs kinases et protéines adaptatrices qui se lient à la néphrine via leurs domaines SH2 (Src homology domain 2), en particulier la PI3K (phosphatidyl-inositol-3 phosphate kinase) et Nck [10]. Une

fois phosphorylée, la néphrine recrute la sous-unité régulatrice p85 de la PI3K qui se fixe au niveau du domaine cytoplasmique de la néphrine via son domaine SH2. Cette fixation active la sous-unité catalytique p110 qui recrute alors les protéines à domaine Pleckstrine (PH), telles que la serine-thréonine kinase AKT, ce qui favorise la survie du podocyte [9]. L'étude du SN chez l'homme et de certains modèles animaux de syndrome néphrotique montre que la phosphorylation de la néphrine est fortement diminuée en situation pathologique [11]. Dans l'état actuel des connaissances, la régulation de la phosphorylation de la néphrine en situations physiologique ou pathologique d'une part, et son rôle dans la maturation du diaphragme de fente et dans le maintien de son intégrité d'autre part, restent largement méconnues.[7]

III. Les conséquences de la protéinurie :

La fuite massive de protéines dans les urines entraîne une baisse de l'albumine dans le sang et c'est cette hypoalbuminémie qui est responsable de la survenue d'un ensemble de réactions dont la plus classique cliniquement est l'apparition d'œdèmes.

Cette fuite a de plus des conséquences désastreuses, en entraînant:

- Une réactivité du foie qui va essayer de pallier la perte d'albumine par une augmentation de l'ensemble des synthèses hépatiques.
- Des modifications considérables dans le sang : augmentation des lipides (des graisses), baisse des facteurs de la coagulation ayant pour conséquence un risque d'hypercoagulabilité, c'est-à-dire un risque de thrombose.
- Des modifications de la réponse immunitaire au moment des poussées d'où un risque d'infection.
- La destruction progressive du rein par une fibrose de l'interstitium (le tissu de soutien qui entoure les glomérules et les tubes) dû au passage permanent de l'albumine à travers le filtre vers les tubules et à sa réabsorption permanente par le tubule. [3]

MATERIEL ET METODE

Il s'agit d'une étude rétrospective comportant l'analyse de 7 dossiers de syndrome néphrotique congénital et infantile colligés dans le service de pédiatrie Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II de Fès sur une période de 02ans de janvier 2009 à décembre 2010.

1-Objectifs de l'étude :

- Décrire les différentes observations cliniques présentant un syndrome néphrotique congénital et infantiles
- Reconnaître les critères de diagnostic : cliniques, biologiques et de biologie moléculaire
- Soulever les difficultés rencontrées dans la prise en charge thérapeutique.
- Comparer nos résultats avec les données de la littérature.

2- Sujets de l'échantillon :

7 observations des enfants des 2 sexes ayant comme diagnostic un syndrome néphrotique congénital ou un syndrome néphrotique infantile ont été inclus dans cette étude

3. Données recueillies et mode de recueil :

Ces observations ont servi de base pour l'exploitation de leurs données dans une fiche préétablie qui a permis de rassembler les principaux caractères cliniques de chaque enfant porteur d'un syndrome néphrotique congénital ou infantile, ainsi que les différents examens paracliniques dont il a bénéficié, et en fin le traitement et l'évolution.

4. OBSERVATION TYPE (cas n°7):

Ø L'identité :

Il s'agit de K.G enfant de sexe féminin âgée de 2 ans et 9 mois, unique de sa famille, vaccination en cours selon le PNI, née de parents non consanguins, de père âgé de 34 ans militaire et d'une mère de 26 ans femme au foyer, originaire et habitante Fès mutualiste de moyen niveau socioéconomique.

Ø Le motif d'hospitalisation :

Admise au service pour trouble de conscience dans le cadre d'insuffisance rénale aigue.

Ø Les antécédents :

§ Personnels :

- 6 épisodes de fausses couches à répétition non expliquées chez la mère.
- Grossesse bien suivie de déroulement apparemment normale menée à terme avec accouchement médicalisé par voie basse et une bonne adaptation à la vie extra utérine
- le poids de naissance est non précisé et le placenta n'a pas été pesé.
- Notion de prise médicamenteuse chez la mère pendant la grossesse, médicament non précisé.
- Bon développement psychomoteur : tenue de la tête à 4 mois, marche à 14 mois
- Pas de notion de souffrance néonatale
- Pas de notion de MFIU ni de mort néonatale

§ Familials :

- Pas de notion de consanguinité.
- Pas de cas similaire dans la famille

Ø L'histoire de la maladie :

L'histoire de sa maladie remonte à environ l'âge de 5 mois où l'enfant a présenté un syndrome œdémateux fait d'œdèmes des membres inférieures, distension abdominale avec bouffissure de visage à plusieurs épisodes méconnues par la famille qui n'a pas consulté à temps jusqu'à 5 jr avant son admission aux urgences où elle a présenté 2 épisodes de crises convulsives tonico-cloniques généralisées avec réversion des yeux et mousse aux lèvres associés à des vomissements et des diarrhées évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée et de conservation de l'état général, ce qui a motivé la famille à consulter 2 jr après aux urgences pédiatrique de CHU HASSAN II où elle a été admise dans un tableau de trouble de conscience fébrile puis hospitalisée en réanimation pendant 5 jr avant d'être transférée au service.

Ø L'examen clinique :

- L'examen général :

Après la mise en condition l'examen à l'admission au service de pédiatrie a trouvé :

- un enfant obnubilé GCS à 13, pâle, conjonctives décolorées, fébrile à 39°C, hypertendue à 15/06 cm hg, FR = 30 c/min, FC = 100 bat/min.
 - poids = 13kg (+1 DS), taille = 90 cm (à la moyenne), PC = 45cm (moyen)
 - œdèmes blancs mous prenant le godet diffus siège au niveau des membres inférieurs et surtout des paupières
 - oligurie
 - pas de pli de dénutrition
 - pas d'anomalies associées
- L'examen abdominal :
 - Abdomen distendu respire normalement, pas de voussure abdominale
 - pas de masse palpable ni sensibilité abdominale
 - pas d'HSMG

- pas de matité déclive à la percussion
- pas de contact lombaire
- L'examen pleuropulmonaire :
 - Thorax de taille normale
 - Murmure vésiculaire bien perçu
 - Vibration vocale bien transmise
 - Auscultation pulmonaire normale
 - Pas de signes cliniques d'épanchement pleural
- L'examen cardiovasculaire :
 - B1, B2 bien perçu
 - Systole et diastole libre
 - Pas de souffle ni de bruit surajouté
 - Pas de frottement péricardique ni de signes d'épanchement péricardique
- L'examen locomoteur :
 - Articulation libre
 - Pas de déformation articulaire
- L'examen neurologique : normal
 - Pas d'anomalies neurologiques associées en dehors des crises convulsives.
- L'examen ophtalmologique : normale
 - Pas de signes de vascularite ni d'hémorragie rétinienne

Le reste de l'examen somatique et sans particularité.

Ø Le bilan paraclinique :

Le bilan biologique initial a objectivé :

§ Sur le plan biochimique :

- Une insuffisance rénale avec urée= 3,38 g/l, créatinine =81 mg/l

- Une hypoprotidémie avec protéine totale = 54g/l, une hypoalbuminémie=26,8 g/l, une protéinurie de 24h=280mg/kg/jr
- CRP à 39mg/l
- L'ionogramme :
 - hypocalcémie à 25 mg/l
 - hyperphosphorémie à 48mg/l
 - Hyponatrémie à 126 g/l
 - Kaliémie normale à 4,3 g/l
 - RA : 20mmol/l
- § Sur le plan hématologique :
- l' NFS :
 - Une anémie avec Hb =6,6g/dl, VGM: 82, CCMH:34
 - GB= 18000/mm³
 - PLQ=385000/mm³
- TP: 100%,TCK:35/35
- Fer diminué à 0,28 mg/l
- Ferritine normale à 176 µg/l
- § Sur le plan infectieux:
- Un ECBU=
 - leucocytose 330000/mm³
 - culture négative
- Une PL négative
- § Sur le plan endocrinien :
- Une hyperlipémie avec :_ Ch totale : 2,5g/l
 - _ TG : 5,37g/l
 - _ LDLch : 1,14 g/l
- LDH : 0,29 g/l

- PAL : 237 UI/l
- TSH : 10µUI/ml
 - § Sérologies : HVC, HIV, AgHBS, syphilis, toxoplasmose, cytomegalovirus négatifs
 - § Complément sérique C3bas à 0,73 g/l, C4 normal à 0,2g/l
 - § ASLO : 852 UI /l

Le bilan radiologique :

- Une Radiographie de thorax montre un cœur globuleux sans signes de surcharges
- Une Echographie rénale montre 2 reins mesurant 6,5 cm à gauche et 6.5cm à droite hyperéchogène différenciés sans dilatation des cavités excrétrices avec un épanchement intra péritonéal de faible abondance.
- Une TDM cérébrale normale
- Sur le plan osseux :
Les radiographies objectivent une déminéralisation diffuse avec un âge osseux correspondant à 18 mois

Ø Le diagnostic évoqué :

Initialement : une insuffisance rénale chronique (HTA oligurie et syndrome néphrotique) sur GNA sévère probable a été évoquée, puis le malade a bénéficié de la PBR le 13/05/10 objectivant un aspect d'hyalinose segmentaire et focale pouvant correspondre aux séquelles du syndrome néphrotique congénital

Ø La prise en charge thérapeutique :

Elle a été mise sous :

- Ration de base
- RSS
- Sérum bicarbonaté +bolus de calcium
- Inhibiteur calcique : Loxen* 20mg

- IEC : renitec* 5 mg
- Furosemide: Lasilix* 20mg
- Anti H2: Antagon
- Antibiothérapie : Triaxon*
- Supplémentation calcique
- Gardenal 50mg
- Corticothérapie +immunosuppresseur transitoire avec arrêt dès les résultats de la PBR
- Traitement martial maltofer*
- Erythropoïétine recormon*
- Hémodialyse (2 séances), puis dialyse péritonéale.

Ø L'évolution durant l'hospitalisation :

- Sur le plan clinique :
 - Régression du syndrome œdémateux
 - Stabilisation de la TA
 - Reprise de la diurèse
 - par ailleurs elle a présenté une hématurie après la PBR
- Sur le plan biologique :
 - Amélioration de la fonction rénale qui a passé de : urée= 3,38 g/l, créatinine =81 mg/l à urée =1,51g/l, créatinine= 27 mg/l
 - Amélioration de l'hypocalcémie qui a passé de 25 mg/l à 81mg/l
 - Diminution de la phosphorémie de 48 mg/l à 20 mg/l
 - Hyperparathyroïdie à 8 fois la normale, PTH=744 pg/l qui a passé à 40.8pg/l
 - Amélioration de l'hypothyroïdie, TSH à 0,59µUI/ml
 - Amélioration de l'anémie avec Hb à 11.5 (transfusion en per dialyse)
 - PAL à 297 UI/l

- régression de la CRP à 32mg/l
- Apparition d'une leucopénie secondaire à l'immunosuppresseur (l'endoxan).
- Sur le plan radiologique :
 - L'échocoeur a objectivé une HVG avec PP VG à 9mm
 - Les radiographies de la main objectivent une déminéralisation diffusée avec un âge osseux correspondant à 18 mois

Ø L'évolution secondaire après la sortie :

L'évolution a été marquée cliniquement par :

La survenue après la sortie de 2 épisodes de fièvre avec douleurs abdominales diffuses, diarrhée liquidienne à raison de 4 selles /jr avec des vomissements et échange difficile lors de la DP.

L'examen trouve un enfant fébrile à 38°C, un abdomen légèrement distendu sensible avec matité déclive des flancs et un liquide de dialyse clair avec une bouffissure de visage au cour du 2ème épisode évoquant une infection de liquide péritonéale ou d'autres localisations nécessitant la réhospitalisation

▼ la 2^{ème} hospitalisation :

Un bilan paraclinique a été réalisé montre :

- CRP augmenté à 471 mg/l
- Urée : 1,52g/l, créatinine : 43mg/l
- ECBU : négatif
- Etude cyto bactériologique du liquide péritonéal : non faite (problème d'acheminement)
- ASP : KT en place
- Radio thorax : cardiomégalie ICT = 0,65 et foyer paracardiaque gauche

Sur le plan thérapeutique

- La malade a été mise sous cephtriaxone pendant 15jr et gentamycine pendant 3 jr.
- Elle a bénéficié d'un débouchement chirurgical du KT de DP, duquel on a retiré un bouchon de fibrine, avec bonne évolution clinique et biologique.

Le bilan de contrôle montre : Hb : 9,4 g/dl, GB : 6880/mm³, PNN: 339000/mm³ et CRP: 2mg/l.

L'écho abdominal a objectivé un épanchement intra péritonéale avec infiltration de la graisse mésentérique.

La malade a été déclarée sortante sous :

- le même traitement et antibiothérapie à base de coltrim pendant 10jr

✓ La troisième hospitalisation :

Le bilan infectieux a objectivé :

- une hyperleucocytose à 12690/mm³, Hb à 9,1g/dl ,PLQ à 479000/mm³ et une CRP élevée à 301mg/l.
- l'étude du liquide péritonéale montre un aspect trouble GB à 27000 95% de PNN protéine à 20 (nle 0_27) culture négative.
- Hémoculture négative
- L'ionogramme k+=5,2 mg/l , Na=142mg/l ,Ca=85 mg/l

Le KT était en place, la malade a été mise sous bi antibiothérapie avec amélioration clinique et biologique (CRP à 8mg/l).

La malade est déclarée sortante sous le même traitement de l'HTA, érythropoïétine, traitement martial, supplémentation calcique et biantibiothérapie.

Conclusion :

Il s'agit d'un enfant de sexe féminin âgée de 2 ans et 9 mois, admise pour trouble de conscience dans le cadre d'insuffisance rénale aigue ayant comme antécédents fausses couches à répétition (6 fois) non expliqué chez la mère. Qui a présenté à l'âge de 5 mois un syndrome œdémateux à plusieurs épisodes méconnues

par la famille qui n'a pas consulté à temps jusqu'à 5 jr avant son admission au urgence où elle a présenté 2 épisodes de crises convulsives tonico-cloniques généralisés associés à des vomissements et des diarrhées évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée chez qui l'examen clinique trouve un enfant obnubilé GCS à 13, pale, fébrile à 39°C hypertendue à 15/06 cm hg, FC =100 b/min FR= 30 c/min, poids =13kg (+1 DS), taille =90 cm (à la moyenne), PC =45cm (moyen) oligurique, Le reste de l'examen somatique et sans particularité.

Le bilan paraclinique a objectivé un syndrome néphrotique, une protéinurie de 24 h à 40 mg/kg/jr, une anémie, une hypocalcémie, une hyperparathyroïdie, une insuffisance rénale chronique, les sérologies : HVC, HIV, AgHBS, syphilis, toxoplasmose sont négatifs et le complément sérique C3bas, C4 normal.

L'échographie rénale normale mise à part d'un épanchement intra péritonéale de faible abondance, la TDM cérébrale est normale et à la radio de la main l'âge osseux 18mois, l'écho cœur montre une HVG avec PPVG à 9mm.

Le diagnostic de syndrome néphrotique infantile a été posé sur les caractéristiques, l'évolution clinique et le résultat de la PBR qui a montré un aspect d'hyalinose segmentaire et focale pouvant correspondre aux séquelles de syndrome néphrotique congénitale.

Patiente mise sous traitement symptomatique

L'évolution a été marquée par une insuffisance rénale terminale avec le recours à la dialyse péritonéale et l'hémodialyse et la survenue de péritonite à répétition sur cathéter de dialyse péritonéale.

RESULTATS

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES:

I.1 Fréquence:

Durant la période allant du janvier 2009 à décembre 2010, 7 cas de syndrome néphrotique congénital et infantile ont été diagnostiqués au service de pédiatrie, CHU HASSAN II de Fès, parmi les 1970 cas de l'ensemble des hospitalisations durant la même période, soit une incidence hospitalière de 0.35%, et parmi les 52 cas de syndrome néphrotique diagnostiqué chez l'enfant ce qui représente 13.5 %.

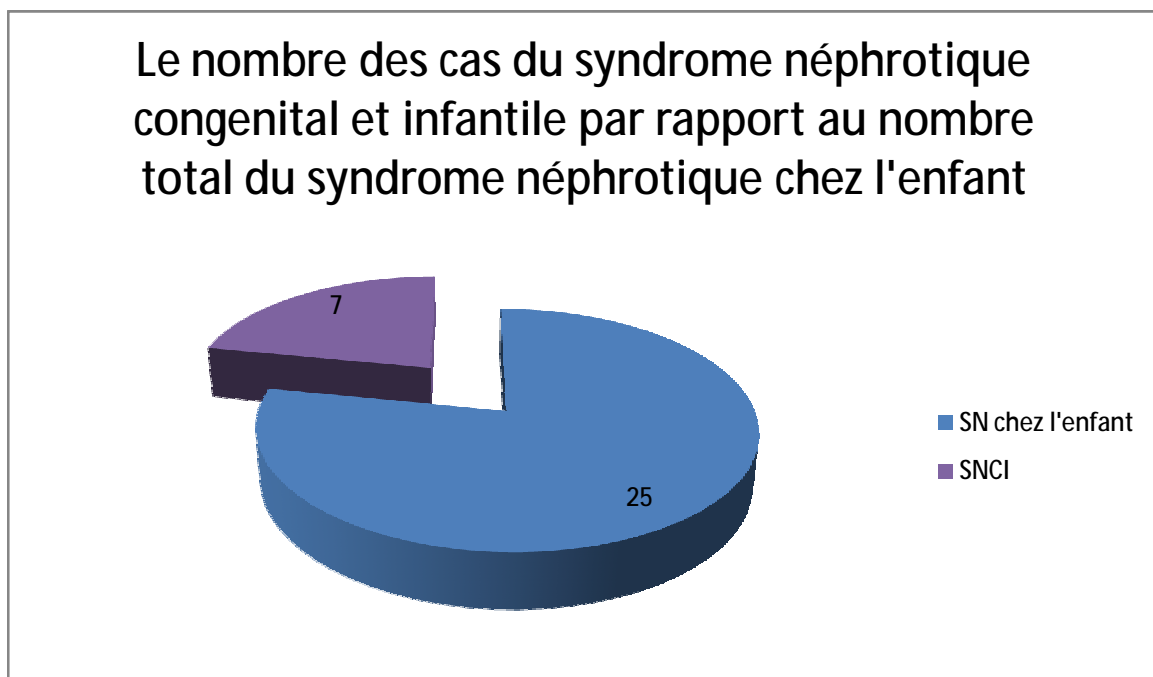


Figure 1 : Le nombre des cas du syndrome néphrotique congénital et infantile par rapport au nombre total du syndrome néphrotique chez l'enfant

La répartition des cas selon l'année d'hospitalisation est schématisée dans le tableau suivant :

Tableau 1: incidence hospitalière de SNCI

Années	Nombre total d'hospitalisation	Nombre de SNC et SNI	Incidence hospitalière
2009	993	4	0.40%
2010	977	3	0.31%
2009+2010	1970	7	0.35%

I.2 AGE:

Dans notre série, l'âge de nos patients varie entre 1mois et 10 mois, avec une Moyenne de 5.5 mois.

§ 5 patients avaient un âge \leq 3 mois 71,5 %

§ 2 patients avaient un âge $>$ 3 mois soit 28,5 %

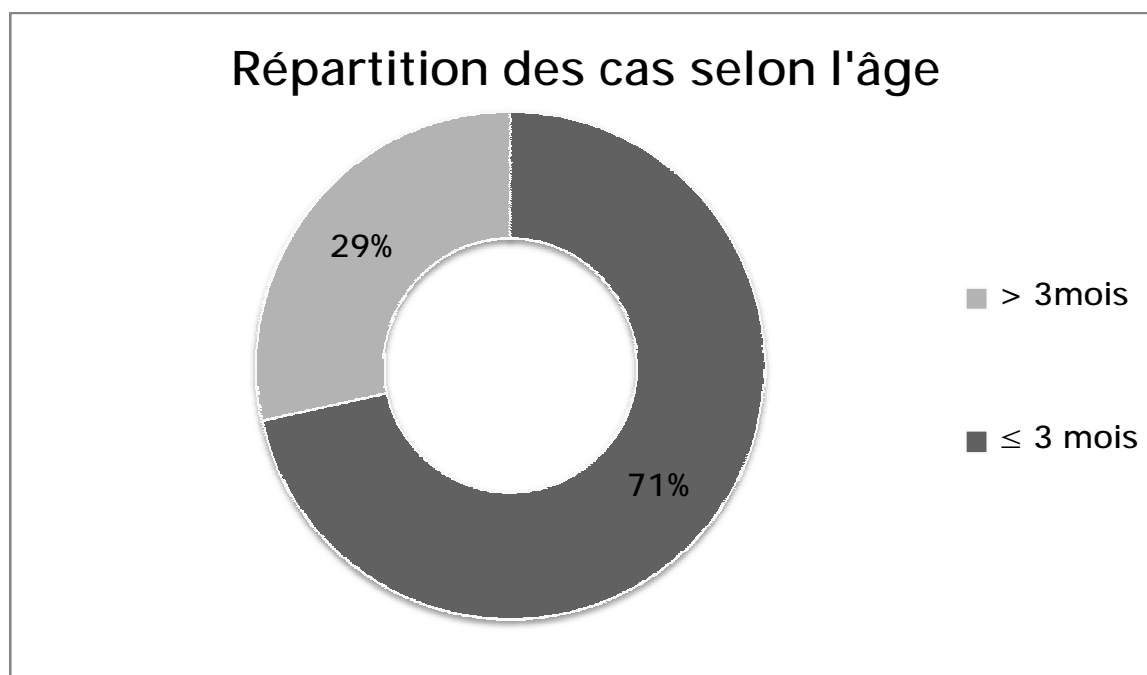


Figure 2: répartition des cas selon l'âge du début

I.3 SEXE:

Le sexe des patients était réparti comme suit :

§ 3 filles sur 7 soit 43 %.

§ 4 garçons sur 7 soit 57 %.

Donc une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1.33

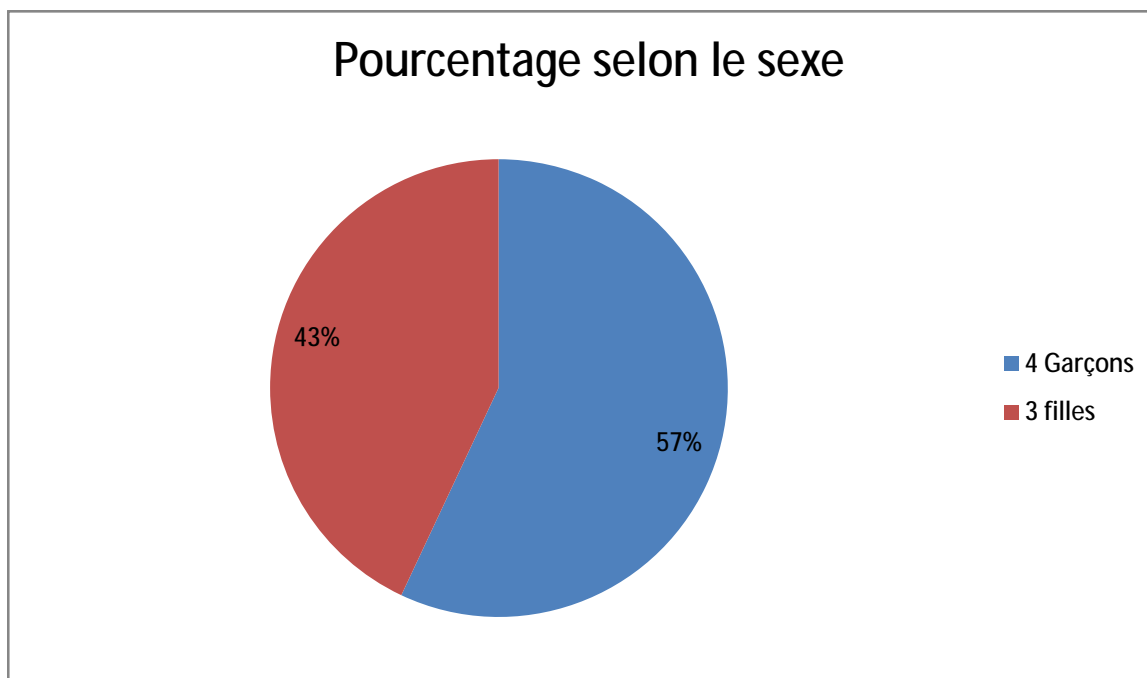


Figure 3:répartition selon le sexe

II. DONNEES CLINIQUES :

II.1 MOTIF D'HOSPITALISATION :

Le syndrome œdémateux été le motif de consultation le plus fréquent.

- 6 patients ont consulté pour un syndrome œdémateux soit % des 85,71% cas.
- 1 patient pour un syndrome œdémateux + des crises convulsives soit 14.28% des cas.

II.2 LES ANTECEDENTS :

1. Consanguinité :

Une consanguinité de 1^{er} degré a été retrouvé chez 3 cas soit 43%.

2. Grossesse :

Toutes les grossesses ont été bien suivies, leurs déroulement été normale sauf 1 cas l'observation N2 qui a présenté un hydramnios avec infiltration de placenta soit 14,28% des cas.

3. Terme :

Toutes les grossesses ont été estimées à terme sauf un cas (observation N°2) ou on a enregistré une prématurité d'âge non précise soit 14.28% des cas

4. voie d'accouchement :

L'accouchement a été réalisé par voie basse dans les 7 cas soit 100% des cas.

5. Poids de naissance :

- 5 cas ont un poids de naissance normale soit 71,42%
- 2 cas ont présenté une hypotrophie à 1 kg400 (-2,5 DS) et 1kg200 (-2,75 DS) respectivement pour l'observation N°2 et N°4, soit 28.5%

6. Souffrance néonatale :

Tous les patients ont présenté une bonne adaptation à la vie extra utérine et aucun malade n'a présenté une souffrance néonatale

7. Poids de placenta :

Le poids du placenta n'a pas été déterminé.

8. MFIU :

La notion de MFIU n'a pas été détectée dans les antécédents

9. Mort néonatale :

La notion de mort néonatale a été présente chez un cas soit 14.3%

L'observation N°3 où on a découvert 2 décès néonataux (G1 : Accouchement prématuré 6 mois de jumeaux (g+f) décédé à j1 et G2 : accouchement prématuré décédé à l'âge de 3mois dans le même tableau)

a. Fausse couche spontanée :

L'antécédent de fausse couche spontanée a été retrouvé dans un cas soit 14.3%, 6 épisodes de FCS à répétition (observation N°7)

10. Notion de cas similaires dans la famille :

Présente dans un cas observation N°3 frère décédé à l'âge de 3 mois dans le même tableau clinique

11. Pas d'antécédents particuliers personnels ou familiaux :

3 patient n'ont pas présenté d'antécédents personnels ni familiaux soit 43%

Tableau 2:répartition des cas selon les antécédents personnels et familiaux

Les antécédents	Nombre des cas	pourcentage
Consanguinité	3	43%
Dérèglement anormal de la grossesse	2	28.5%
Prématurité	1	14.28%
voie haute de l'accouchement	0	0%
Petit Poids à la naissance	2	28.5%
Souffrance néonatale	0	0%
Volume augmenté de placenta	indéterminé	
MFIU	0	0%
Mort néonatale	1	14.28%
Fausse couche spontanée	1	14.28%
Notion de cas similaire dans la famille	1	14.28%
Pas d'antécédents particuliers personnels ou familiaux	3	43%

II.3 signes cliniques :

1. Œdèmes :

Les œdèmes étaient présents chez tous les patients soit 100 % des cas au moment du diagnostic.

2. Ascite :

A été noté dans tout les cas, soit 100 % des cas.

3. hydrocèle :

A été noté chez un 1 cas soit ¼ ou 25% des cas et c'était un hydrocèle bilatéral

4. Etat d'anasarque :

L'état d'anasarque a été retrouvé dans 2 cas soit 28.5%

5. Diurèse :

02 patients ont présentés une oligurie (observation n° 6 et n°7) soit 28.5%

6. Hématurie :

L'hématurie macroscopique est relevé chez un patient soit 14.28% des cas.

7. Hypertension artérielle :

L'HTA était présente chez 3 patients soit 42,85 %.

8. Signes de dénutrition :

Des signes de dénutrition type de diminution de panicule adipeux fessier et présence de plis de dénutrition ont été observé chez un patient soit 14.28% des cas.

9. Les signes cliniques associés :

5 cas ont présenté d'autres signes cliniques associés soit 71% des cas

- 3 malades ont présenté des crises convulsives soit 42,85% dans le cadre d'une hypocalcémie sévère dans 2 cas et secondaire à un hématome sous durale chez le 3^{ème} cas
- 3 malades un tableau de gastroentérite soit 43 %

10. les anomalies associées :

Une dysmorphie faciale a été retrouvée chez 2 d'entre nos 7 patients soit 28.5% des cas sous forme de:

- Fontanelle antérieure très large avec des oreilles bas implantés dans l'observation N°2
- Palais ogivale et frein de la langue dans l'observation N°4

Tableau 3:répartition des cas selon leur signes cliniques

Les signes cliniques	Nombre des cas	pourcentage
Œdèmes	7	100%
Ascite	7	100%
hydrocèle	1	25%
oligurie	2	28.5%
Hypertension artérielle	3	42,85%
Etat d'anasarque	2	28,5%
Signes de dénutrition	1	14.28%
Hématurie	1	14,28%
D'autres signes cliniques associés	5	71%
Des anomalies associées	2	28.5%

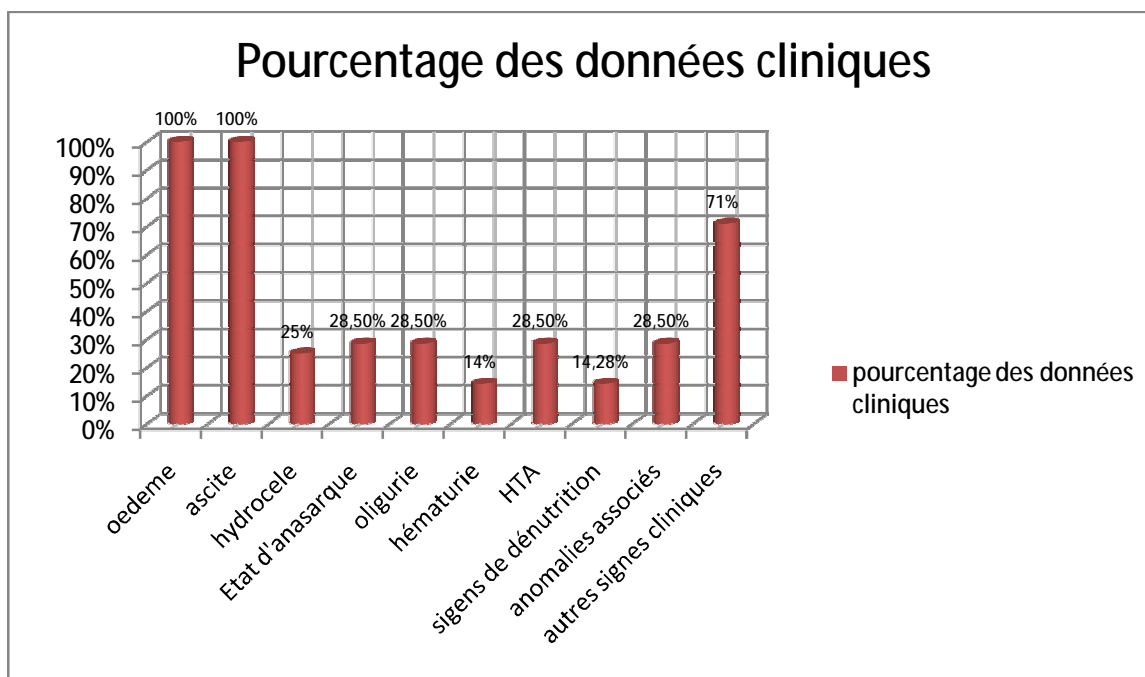


Figure 4: Pourcentage des donnés cliniques

III. DONNEES BIOLOGIQUES :

1) La protéinurie de 24h:

La protéinurie a été réalisée chez nos 7 patients et une protéinurie néphrotique massive a été retrouvée dans tous les cas soit 100% des cas

2) La protidémie :

La protidémie a été réalisée chez tous nos malades, et une hypoprotidémie <55mg/l a été retrouvée chez les 7 patients soit 100% des cas.

3) L'albuminémie :

Le dosage de l'albuminémie a été réalisé dans les 7 cas et une hypoalbuminémie <25mg/l a été observée chez tous nos patients soit 100% des cas.

4) Electrophorèse des protéines :

EEP a été réalisé chez 1 patient, qui a montré une hypoalbuminémie sévère associée à une augmentation en alpha1, alpha2 et beta1 globulines.

5) La fonction rénale :

La fonction rénale initiale été :

- normale chez 6 patients soit 85,72 % des cas
- insuffisance rénale chez 1 patient soit 14,28% des cas.

Puis évolution vers l'insuffisance rénale chez 4 patients soit 57.14% des cas

6) Troubles hydro-électrolytiques :

§ la calcémie a été réalisée chez tous nos patients et a objectivé une hypocalcémie dans les 7 cas soit 100%.

§ la natrémie a été réalisé chez tous les patients et l'hyponatrémie a été trouvée dans 3 cas soit 42,85 % des cas.

§ la kaliémie a été réalisé chez nos 7 malades et a objectivé une kaliémie normale chez 5 patients soit 71,42%, et une hyperkaliémie dans 2 cas soit 28,57% des cas

§ Tableau 4:les troubles hydroélectrolytiques

Troubles hydro électrolytique	Nombre des cas	pourcentage
L'hypocalcémie	7	100%
L'hyponatrémie	3	42,85%
L'hyperkaliémie	2	28,75%

7) Troubles lipidiques :

Le dosage lipidique a été réalisé chez tous les malades, et a montré une hypercholestérolémie associée à une hypertriglycémie dans tous les cas soit 100% des cas.

8) Dosage des hormones thyroïdiennes :

Le dosage de TSH a été réalisé chez 5 malades, et une hypothyroïdie a été notée dans ces 5 cas soit 100% des cas.

9) Le dosage de parathormone :

Le dosage de PTH a été réalisé chez 2 patients qui ont présenté une insuffisance rénale chronique et a objectivé une hyperparathyroïdie.

10) Troubles hématologiques et de l'hémostase :

Ø L' NFS :

§ le taux de plaquettes a été dosé dans 6 cas et une hyperplaquettose a été notée dans 4 cas soit 66.67 %

§ L'anémie hypochrome microcytaire a été notée dans les 7 cas soit 100% des cas.

§ Le taux de GB a été dosé chez 6 patients et une hyperleucocytose a été présentée dans 3 cas soit 50% des cas

Ø TP _TCK :

§ Le dosage du taux de prothrombine et le temps de céphaline activé été normale chez tous ces malades

Tableau 5:les perturbations de NFS

Les perturbations de NFS	Nombre des cas	pourcentage
Hyperleucocytose	3	50%
Thrombocytose	4	66.67%
Anémie hypochrome microcytaire	7	100%

11) La vitesse de sédimentation :

La vitesse de sédimentation a été réalisée chez 1 malade, et a été élevée.

12) Bilan infectieux :

§ Examen cyto bactériologique des urines ECBU a été réalisé dans 4 cas L'infection urinaire a été présente chez 1 patients soit 25 %.

§ la CRP a été réalisé dans 6 cas et a été élevé chez 4 patients soit 66.67 %.

13) Dosage du complément sérique :

Le dosage du complément sérique (CH50, C3, C4) réalisé dans un cas, a révélé un abaissement du taux de C3 avec C4 normal.

14) Le dosage des ASLO :

A été réalisé dans un cas où il a été augmenté.

15) les sérologies :

Les sérologies toxoplasmose, rubéole, syphilis, HIV, cytomégalo virus (CMV), hépatite B et C ont été réalisés dans 6 cas et ont revenue tous négative, soit 100% des cas sont négative, le 7^{ème} cas a décédé avant de les réalisé.

IV. L'étude anatomopathologique (ponction biopsique rénale) :

4 patients ont bénéficiés d'une ponction biopsique rénale, les 3 autres ont été déséquilibrés et décédés avant qu'ils réalisaient leur PBR, les résultats sont comme suit :

✓ L'observation N°1 :

§ biopsie rénales multifragmentée comportant 26 glomérules, et montre :

§ Rein : les glomérules accusent une prolifération endocapillaire modérée avec des lésions de hyalinose observés sur 4 glomérules, les tiges mésangiales sont épaissies sans dépôt.

Une dizaine de glomérules ont encore un aspect fœtal.

§ Les tubes : quelques rares tubules proximaux accusent un début de dilatation avec cylindre hyalin 5%

§ Les vaisseaux ne présentent pas de lésions.

§ Le tissu interstitiel : scléroedème et inflammation modérée sans caractère spécifique.

§ En conclusion aspect de hyalinose segmentaire et focale entrant dans le cadre d'un syndrome néphrotique congénital de type finlandais.

✓ L'observation N°5 :

• Prélèvement corticomédulaire de 05 mm de long et un fragment comportant 21 glomérules

• En MO :

§ Rein : l'axe de glomérule épaissis large avec hypercellularité mésangiale irrégulière, quelques signes de podocytose discrètes.

§ le tissu interstitiel est peu modifié

§ les vaisseaux sont peu modifiés

§ conclusion : un aspect de glomérulonéphrite mésangio proliférative diagnostic évoqué est l'HSF de type cellulaire.

• En IF :

§ des dépôts avec l'anti IgG

§ d'importants dépôts avec l'anti fibrinogène

§ quelques dépôts avec l'anti IgM

§ pas de dépôt avec le C1q, ni le C3

§ conclusion : l'aspect est en faveur d'une HSF de type cellulaire.

▼ L'observation N°6 :

- Le prélèvement renferme 47 glomérules et montre :
- Le rein :
 - 13 glomérules été le siège de lésion de hyalinose segmentaire avec signes de podocytose marquée.
 - les anses capillaires sont congestives
 - les chambres urinaires sont libres
 - A l'imprégnation argentique : les membranes basales sont fines, on observe des lésions de collapsing sur 3 glomérules
- Les tubes : 40% des tubes sont en nécrose ischémique, absence d'atrophie tubulaire
- Le tissu interstitiel est le siège d'un scléroœdème focale sans note inflammatoire significative
- Les vaisseaux ne sont pas modifiés
- Le rouge Congo est négatif
- En conclusion c'est un syndrome néphrotique congénitale avec lésion de hyalinose segmentaire et focale devant faire rechercher une mutation podocytaire ou une autre maladie génétique sous-jacente.

▼ L'observation N°7 :

Un aspect d'hyalinose segmentaire et focale pouvant correspondre aux séquelles de syndrome néphrotique congénital.

Chez les 3 autres cas la PBR n'a pas été réalisé vue l'état instable des malades qui ont décédé avant leur stabilisation.

Tableau 6 :les resultats de la PBR

Les cas qui ont bénéficié d'une PBR	Le résultat de la PBR
Observation N°1	Un aspect de hyalinose segmentaire et focale entrant dans le cadre d'un syndrome néphrotique congénital de type finlandais
Observation N5	Un aspect en faveur d'une hyalinose segmentaire et focale de type cellulaire.
Observation N°6	lésion de hyalinose segmentaire et focale devant faire rechercher une mutation podocytaire ou une autre maladie génétique sous-jacente
Observation N°7	Un aspect de hyalinose segmentaire et focale pouvant correspondre aux séquelles de syndrome néphrotique congénital

▼ Étude génétique et caryotype :

L'étude génétique n'a pas été réalisée par défaut de moyen.

V. LES DONNEES RADIOLOGIQUES :

1. Echographie abdominale et rénale :

L'échographie a été réalisée chez tous les patients et a objectivé :

- Un épanchement intra péritonéal a été présenté dans 5 cas soit 71,43 % des cas, de faible abondance dans 3 cas et de grande abondance dans un cas.
- Dans 2 cas on a noté une augmentation modérée de la taille des reins soit 28,57% des cas.
- Une dédifférenciation corticomédulaire dans 2 cas soit 28.57% et une discrète dilatation pyelocalicielle dans 1 cas soit 14,28%.

Tableau 7:Résultat de l'échographie abdominale

Résultat de l'échographie abdominale	Nombre des cas	pourcentage
normale	0	0%
Epanchement intra péritonéal	5	71,43%
Augmentation de la taille des reins	2	28,57%
Dédifférenciation corticomédulaire	2	28,57%
Dilatation pyelocalicielle	1	14,28%

2. Radiographie du thorax :

La radiographie thoracique a été normale chez tous les patients n'objective pas d'épanchement pleurale ni foyer pulmonaire et dans un cas il a montré un cœur globuleux.

3. La TDM cérébrale :

La TDM cérébrale a été réalisé chez 3 enfants qui ont présenté des crises convulsives et associé dans 1cas à un rejet de la tête en arrière :

- été normale dans un cas soit 33.33% des cas.
- anormale dans 2 cas soit 66.66% ou elle a objectivé chez un patient (observation N°2) une leuco encéphalopathie avec lissencéphalie probable et chez l'autre (observation N°3): présence d'une collection hypodense frontotemporale gauche.

4. Echographie transfantellaire :

A été réalisé dans 2 cas

- Avec des résultats normaux dans un cas

- Dans l'autre cas a noté 2 collections sous durale droite et gauche sans effet de masse en rapport avec des hématomes sous duraux chroniques ou gros hygromes.

VI. le type du syndrome néphrotique :

Dans notre étude on a trouvé :

- 5 cas de syndrome néphrotique congénital soit 71.43 %
- 2 cas de syndrome néphrotique infantile soit 28.5%.

Les 5 cas de syndrome néphrotique congénital sont probablement un syndrome néphrotique congénital de type finlandais vu leurs tableaux cliniques, leurs évolutions et les résultats de la PBR.

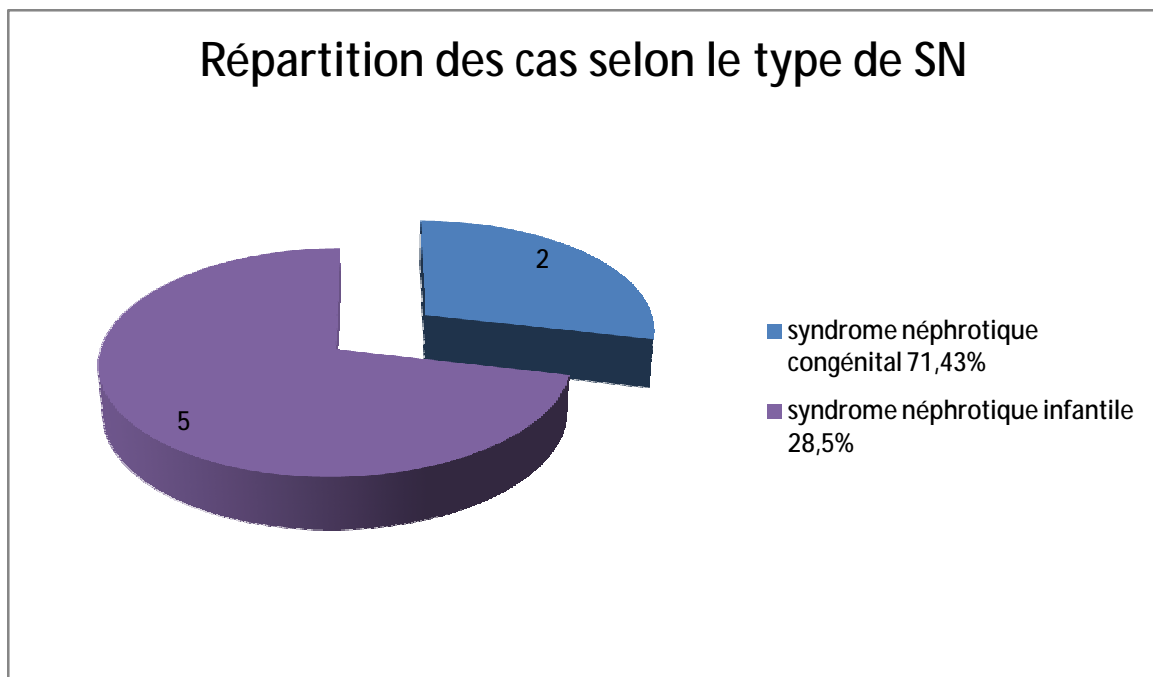


Figure5:répartition des cas selon le type du syndrome néphrotique

VII. La prise en charge thérapeutique :

VII.1 Traitement Symptomatique :

1. les mesures hygiéno-diététiques :

Une restriction hydrique avec un régime hyposodé sont nécessaire pour diminuer le syndrome œdémateux ce qui a été appliqué dans tous nos cas soit 100%

2. Traitement de surcharge hydro sodée (oligurie, œdèmes) : les diurétiques :

Ont été prescrits chez 7 malades soit dans 100% des cas

- le plus utilisé c'est le Furosémide (Lasilix®) qui est le Diurétique de choix, la dose variait entre 2 à 4 mg/kg/j en fonction de la diurèse et de l'importance des œdèmes, la durée est variable selon l'évolution clinique, il a été utilisé dans 6 cas soit 85,71 % des cas.
- Le 2^{ème} c'est La spironolactone (Aldactone®) a été utilisée chez 3 patients en association avec le Furosémide soit dans 42,85% des cas

3. La perfusion d'albumine et de PFC :

- 3 patients (43 %) ont bénéficiés d'une perfusion d'albumine.
- 4 patients (57 %) ont reçus du PFC.

4. les inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

Les IEC ont été utilisés à visée néphroprotectrice, dans 04 cas (57%).

5. L'indométacine :

L'indométacine a été utilisé dans un cas soit 14.28% des cas

VII.2 Traitement préventif :

1. Prévention des troubles de coagulation :

- Les antiagrégants plaquettaires :

Ont été prescrits dans 2 cas (28.5 %), chez qui le taux d'albuminémie était inférieur à 20g/l.

- Les anticoagulants à base d'héparine de bas poids moléculaire ont été utilisés dans 2 cas soit 28.5%

2. prévention anti infectieuse :

§ L'antibiothérapie et les antiparasitaires :

N'ont pas été systématiquement utilisés, leur indication n'était justifiée qu'en cas d'infection révélée.

Dans notre étude personne n'a reçu une antibiothérapie à visé préventive.

§ vaccination :

Tous nos malades ont reçu une vaccination selon le PNI mais pas d'autres vaccinations supplémentaires.

VII.3 Traitements des complications :

1. Traitement anti hypertenseur :

03 malades soit (42,85%) ont reçu un traitement antihypertenseur :

- L'inhibiteur calcique (Loxen*) est utilisé dans les 3 cas
- β bloquant (Normatens*) admis en association au inhibiteur calcique dans un cas.

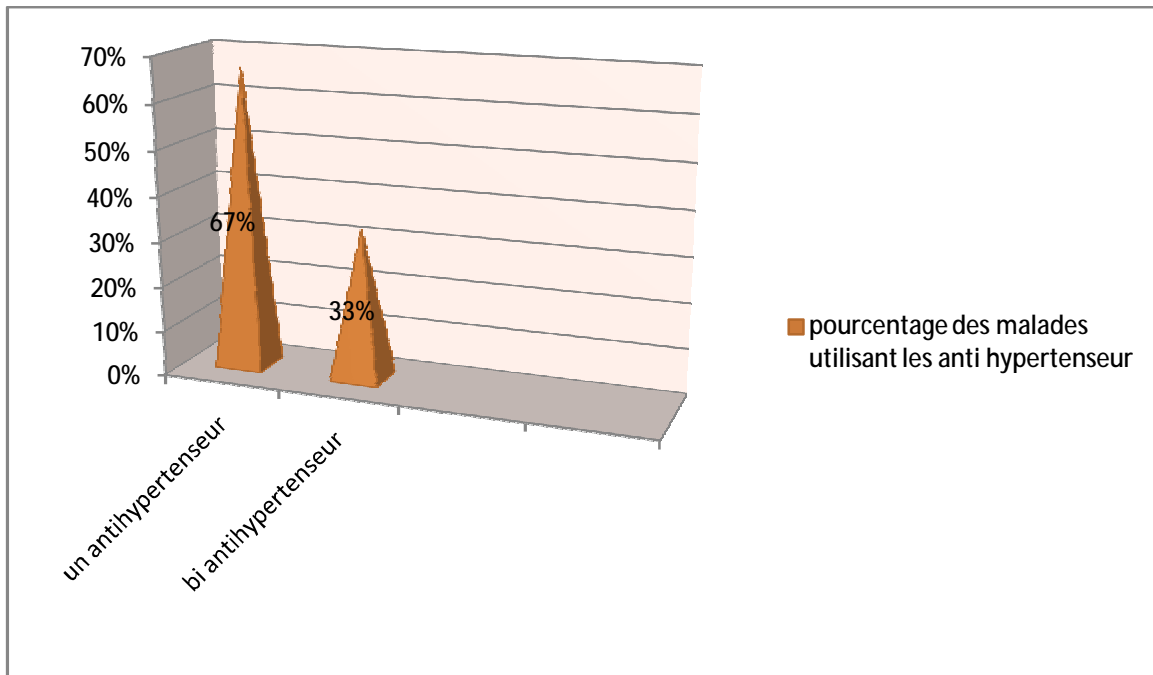


Figure 6: le pourcentage des malades utilisant uni ou bi antihypertenseurs

2. Traitement des infections :

L'antibiothérapie été admise dans 5 cas soit 71,42 % des cas.

3. Traitement de l'hypothyroïdie :

4 de nos malade ont reçus la L_thyroxine soit 57.14 % des cas.

4. Traitement de l'hypocalcémie :

Dans les 7 cas on note l'utilisation d'une supplémentation calcique par voie intraveineuse ou la voie orale selon la sévérité de l'hypocalcémie chez tous les malades soit dans 100% des cas

3. Traitement de l'anémie :

- L'érythropoïétine a été utilisée dans 2 cas (cas n°1 et n°7) soit 28,57 % des cas
- Traitement martiale : Le fer a été administré dans 3 cas soit 43% des cas

4. Traitement de la dyslipidémie :

Aucun de nos malades n'a reçus les statines

VII.4 La Corticothérapie :

Une corticothérapie à base de prédnisone cortancyl* 20mg 2mg/kg/jr a été administré dans 4 cas soit 57.14 % des cas, de façon transitoire pendant les environs d'un mois (le temps d'avoir les résultats des bilans) puis ils ont été arrêté.

VII.5 Les immunosuppresseurs :

L'endoxan a été utilisé dans un cas observation N°7.

VII.6_ L'épuration extra rénale :

1. L'hémodialyse :

L'hémodialyse a été réalisée dans un cas (n°7) soit 14.28% des cas d'une façon transitoire puis passage au dialyse péritonéale et elle a été prévue dans un cas (n°1)

2. La dialyse péritonéale :

La dialyse péritonéale a été réalisée chez un patient observation N°7 soit 14.28% des cas

VII.7 La néphrectomie :

Aucun de nos malades n'a bénéficié d'une néphrectomie

VII.8 La transplantation rénale :

Aucun de nos malades n'a eu une transplantation rénale

VIII. Evolution à court terme et complications :

1. Les infections :

Dans notre série, les infections survenues chez nos patients ont été observées chez 2 malades, soit 28,57% des cas.

Nous avons noté :

- Une infection urinaire dans 01 cas, soit 14.28%
- Une infection avec foyer indéterminé dans 01 cas, soit 14.28%

2. Le retard staturo-pondéral :

A été observé chez 4 malades (57,14%) :

- 2 patients sont encore suivis en consultation et présentent l'un (cas n°1) un retard statural de -4 DS à l'âge de 3 ans et l'autre (cas n°7) un retard staturo-pondéral de -1DS à l'âge de 2 ans et 10 mois associé dans les 2 cas à une insuffisance rénale.
- Les 2 autres patients (cas n°2 et n°4) sont décédés et ont présenté un retard staturo-pondérale de -3DS à l'âge de 3 mois dans les 2 cas.

3. Le développement psychomoteur :

On note un retard des acquisitions psychomotrices dans un cas (n°1) soit 14.28% des cas

4. L'insuffisance rénale chronique et terminale :

L'insuffisance rénale chronique a été observée chez 2 malades soit 28.5% des cas, dont un cas a évolué vers l'insuffisance rénale chronique sévère terminale soit 14.28% des cas

5. Les troubles hydro-électrolytiques :

- L'hyponatrémie a été trouvée dans 3 cas soit 42,85 % des cas.
- L'hyperkaliémie a été découvert dans 2 cas soit 28,57 % des cas

6. Les complications thromboemboliques :

Nous n'avons noté aucun cas de complications thromboemboliques dans notre étude.

7. Les complications nutritionnelles :

Un état de dénutrition a été noté dans un cas avec à l'examen de l'observation N° 4 une diminution de panicule adipeux et plis de dénutrition soit 14.28% des cas.

8. Les complications métaboliques :

- Une hypercholestérolémie associée à une hypertriglycéridémie est retrouvé dans tous les cas soit 100% des cas
- Tous nos malades ont présenté une hypocalcémie soit 100% des cas.
- Une hypothyroïdie a été objectivée chez 5 de nos cas qui ont réalisé le bilan soit 100% des cas

9. Les complications hématologiques :

- L'anémie hypochrome microcytaire a été notée dans les 7 cas soit 100% des cas avec taux d'HB (6,6g/l_ 10g/l).
- Une hyperplaquettose a été notée dans 4 cas soit 66.67 % des cas.

10. Les complications iatrogènes :

Comme complications iatrogènes on a objectivé une leucopénie secondaire à l'endoxan et infection sur cathéter de dialyse péritonéale (cas n°7).

Tableau 8:répartition des complications

Les complications	Nombre des cas	pourcentage
Les infections	2	28.57%
Le retard staturo-pondéral	4	57,14%
Le développement psychomoteur	1	14.28%
L'insuffisance rénale chronique	2	28,57%
L'insuffisance rénale terminale	1	14.28%
Les complications hydroélectrolytiques :		
Hyponatrémie	3	42,58%
hyperkaliémie	2	28,57%
Dénutrition	1	14.28%
Hyperlipémie	7	100%
hypocalcémie	7	100%
hypothyroïdie	5	100%
Hématologique :		
Anémie	7	100%
Thrombocytose	4	66.67%
Complications thromboemboliques	0	0%
iatrogènes	1	14.28%

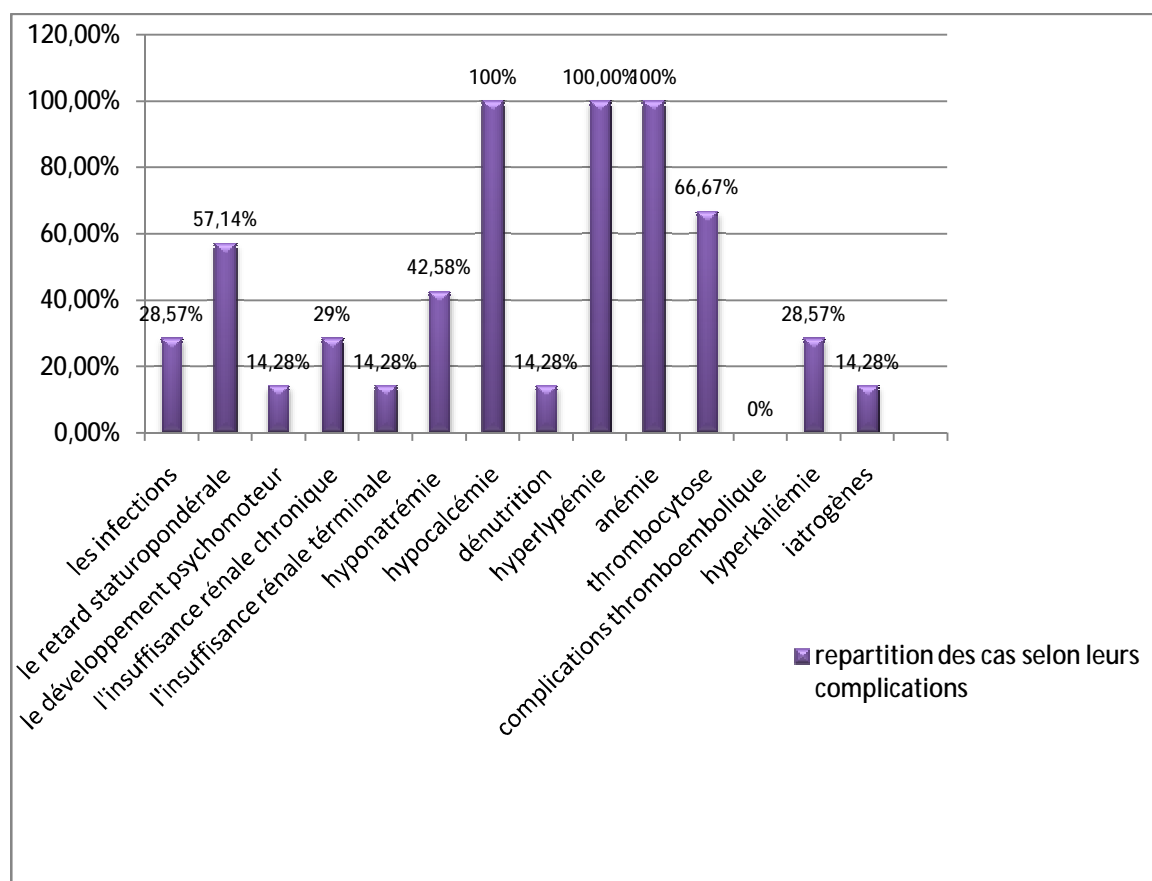


Figure 7:Répartition des cas selon les complications

IX. Evolution à long terme et situation actuelle :

Dans notre série l'évolution a été marqué par :

IX.1 le décès :

3 malades sont décédés soit 43% des cas

§ cas N°2 et cas N°3 sont décédés respectivement à l'âge de 3 mois et 2 mois 10jr dans le cadre d'un syndrome œdémateux ascitique sévère réfractaire

§ le cas N°4 est décédé à l'âge de 3mois et 22jr dans le cadre d'un choc septique sévère

IX.2 Perdu de vue :

2 de nos malade ont été perdu de vue soit 28.5% des cas (observation n°5 et n°6)

IX.3 En cours de suivi :

2 cas sont en cours de suivi soit 28.5% des cas

- l'un est en insuffisance rénale chronique sévère
 - l'autre au stade d'insuffisance rénale terminale en dialyse péritoneale.

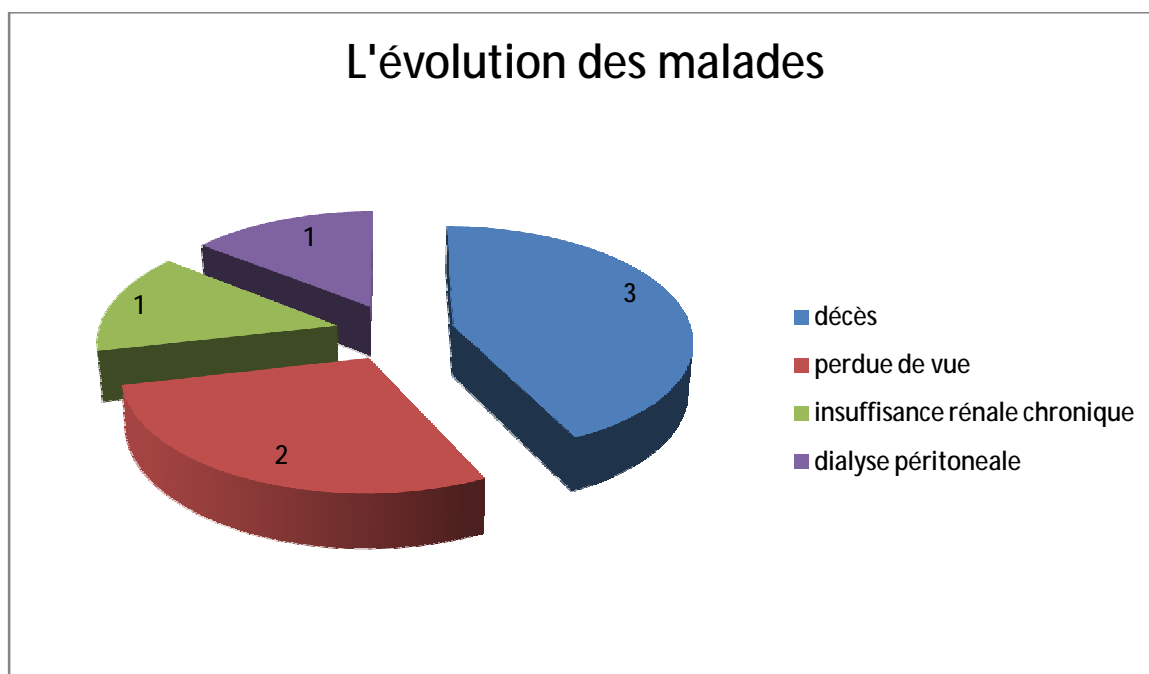


Figure 8: Evolution des malades

X. Synthèse :

Sept observations de SN congénital et infantile ont été colligées durant les 2 ans d'étude entre janvier 2009 et décembre 2010. Il s'agit de 4 garçons et 3 filles (sex-ratio à 1,33) âgés de 1 mois à 10 mois (âge moyen de 5,5 mois). Cinq enfants sont porteurs d'un SN congénital et deux d'un SN infantile. Tous les patients ont reçu uniquement un traitement symptomatique.

Trois enfants sont décédés dont 2 dans le cadre d'un syndrome œdémateux ascitique sévère réfractaire et le 3ème dans un tableau de choc septique. Deux sont perdu de vue et deux autres sont en cours de suivi l'un au stade d'insuffisance rénale chronique et l'autre en insuffisance rénale terminale en dialyse péritonéale.

Les caractéristiques cliniques, les résultats des examens paracliniques au moment du diagnostic, les traitements, et les résultats de tous les patients sont résumées dans le tableau suivant

Tableaux comparatifs de toutes les observations

l'identité et les antécédents des cas :

	L'identité et les antécédents :	Cas1 M.S	Cas 2 ME	Cas3 HA.Y	Cas4 MO	Cas 5 B.D	Cas6 Y.HO	Cas 7 G.K
L'identité	Age	2 ans et 10mois	2 mois et 20jr	50jr	3mois	3mois et 15jr	11mois	2 ans et 9 mois
	Date de naissance	18/04 /07			09/09/09	12/09/09	27/09/08	
	Sexe	M	M	M	M	F	F	F
	Origine	Fès	Les régions de Fès	Fès	Tissa	Fès	Taounate	Fès
	Consanguinité des parents de 1 ^{er} degré	-	+	+	+	-	-	-
	Fratrie	2 ^{ème} d'une fratrie de 2	3 ^{ème} d'une fratrie de 3	unique	Unique	3 ^{ème} d'une fratrie de 3	unique	Unique
Motif d'hospitalisation		Syndrome œdémateux	Syndrome œdémateux	Syndrome œdémateux	Syndrome œdémateux	Syndrome œdémateux	Syndrome œdémateux	Trouble de conscience dans le cadre d'insuffisance rénale aiguë
Les antécédents	MFIU	-	-	-	-	-	-	-
	mort néonatale	-	-	G1 : Accouchement prématuré 6 mois de jumeaux (g+f) décédé à j1 G2 : accouchement prématuré décédé à l'âge de 3mois dans le même tableau	-	-	-	-
	FCS	-	-	-	-	-	-	FC à répétition (6 fois)
	la grossesse : *suivi médicale *Déroulement	+ Normale	+ Hémorragie de 3 ^{ème} trimestre	+ La notion d'hydramnios et d'infiltration du placenta	+ Normale	+ Normale	+ normale	+ normale
	terme	A terme	Prématurité de non précisée	A terme	A terme	A terme	A terme	A terme
	Voie d'accouchement	Voie basse	Voie basse	Voie basse	Voie basse A domicile	Voie basse médicalisé	Voie basse médicalisé	Voie basse médicalisé
	SNN	-	-	-	-	-	-	-

Poids de naissance	Non précisé	1kg 400	Non précisé	1kg200	Normale	Normale	Normale
Poids de placenta	imprécis	imprécis	imprécis	imprécis	imprécis	imprécis	imprécis
Autres antécédents personnelles	-	-	-	Hospitalisation à J2 de vie pendant 4 jours pour prise en charge d'une infection néonatale (infection urinaire)	-	Des épisodes diarrhéiques	Prise médicamenteuse pendant la grossesse actuelle
cas similaire dans la famille	-	-	Frère décédé à l'âge de 3 mois dans le même tableau	-	-	-	-

M : masculin

F : féminin

FCS : fausse couche spontanée

SNN : souffrance néonatale

MFIU : mort fœtale in utérine

ATCD : antécédent

Les caractéristiques cliniques du SN :

	Caractéristiques clinique	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7	
	Age du 1 ^{er} symptôme	1mois	40 jr	40jr	3mois	3mois	10mois	5 mois	
	Age de diagnostic	2mois	2 mois	40jr	3mois	3mois	11mois	2ans et 10mois	
Signes cliniques	Signes généraux	TA =11/08	TA =10/08	TA=14/07 Polypnée à 40c/min	TA=09/05 Fièvre refus de tété diminution de panicule adipeux fessier et présence de plis de dénutrition	TA=14/08	TA=12/07	15/09 fièvre à39° ALG PCM oligurie	
	Signes fonctionnels	Sd œdémateux	+	+	+	+	+	+	+
		Hydrocèle	-	-	+	-			
		Ascite	+	+	+	+	+	+	+
		autres		Crises convulsives tonicocloniques généralisées	Crises convulsives Dyspnée secondaire à l'ascite	Vomissement muguet buccale	Gastroentérite érythème fessier	Oligurie hématurie macroscopique	Crises convulsives tonicocloniques généralisé Vomissement diarrhée
Signes physiques	L'ex abdominale	Abdomen distendu avec matité déclive	Abdomen très distendu avec matité déclive (gd abondance)	Distension abdominale matité diffus Circulation veineuse collatérale	normale	Distension abdominale Contact lombaire bilatérale	Distension abdominale Matité déclive à concavité supérieure	Distension abdominale Matité déclive	
	L'ex pleuropulmonaire	Râles d'encombrements	normale	normale	normale	normale	normale	normale	

			diffus						
	L'ex neurologique	normale	Crises convulsives	Rejet de la tête en arrière Crises convulsives	normale	normale	normale	normale	Crises convulsives
	Sd dysmorphique	-	Fontanelle antérieure très large Des oreilles basses implantées	-	Palais ogivale et frein de la langue	-	-	-	-
	Autres	-	-	-	-	-	-	-	-
	HTA	-	-	+	-	+	-	-	+
	IRT	-	-	-	-	-	-	-	+
	IRC	+	-	-	-	-	-	-	+

IRC : insuffisance rénale chronique

IRT : insuffisance rénale terminale

ALG : altération de l'état générale

Sd : syndrome

ECBU : examen cyto bactériologique des urines

HTA : hypertension artériel

TA : tension artériel

PCM : pâleur cutaneomuqueuse

Caractéristique paraclinique de SN :

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7	
Protéinurie initiale	3g/l	1g/kg/jr	822mg/kg/jr	19mg/kg/l	2g/l	400mg/kg/j	280 mg/kg/jr	
hypoalbuminémie	+	+	+	+	+	+	+	
hypoprotidémie	+	+	+	+	+	+	+	
EEP				augmentation en alpha1, alpha2 et beta1 globulines en rapport avec un syndrome néphrotique.				
Fonction rénale initiale :	IRF	Normale	Normale	Normale	Normale	IRF	IR	
Urée	0,76g/l	0,10g/l	0,20g/l	0,16g/l	0,16g/l	0,63g/l	3,38g/l	
créatinémie	8mg/l	13g/l	5mg/l	4mg/l	3mg/l	6mg/l	81mg/L	
Bilan hydro électrolytique	Ca++	73mg/l	63mg/l	78mg/l	80mg/l	65mg/l	25mg/l	
	Ph	73mg/l			43mg/l		48mg/l	
	Na2+	138.7mmol/l	138mmol/l	130mmol/l	133 mmol/L	125mmol/	141mmol/l	135mmol/l
	K+	5.62mmol/l	4 mmol/ l	5,7 mmol/l	5,4 mmol/l	3.2mmol/l	4.3mmol/l	4,3 mmol/l
Bilan hématologique	Hb	8,1g/dl	9g/dl	11,8 g/dl	7,3g/dl	8,5g/dl	10g/dl	6,6g/dl
	GB	26000/mm3	14000/mm3	15000/mm3	9470/mm3	8160/mm3	11940/mm3	18000/mm3
	PLQ	490000/mm3	561000/mm3	400000/m3	281000/mm3	557000/mm3	778000/mm3	385000/mm3
	TP	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale	Normale
	TCK							
Bilan endocrinien :	TSH	4,97µUI/ml	38 µUI/L	7µUI/ml		100µUI/ml		10µUI/ml
	PTH	1038pg/ml						774pg/ml
	CH	4,2g/l	3,5g/l	4g/l	3,26g/l	3,35g/l	5,6g/l	2,50g/l
	TG	3,5g/l	2g/l	3,2g/l	4,3g/l	2,27g/l	6,76g/l	5,37g/l
VS accélérée						+ Vs:131 h1 147 h2		

Bilan infectieux	ECBU: Leucocyturie Hématurie culture Germe			leucocyturie à 3.10*4 - -	aspect trouble des urines BG à 17600/ ml GR à 23400/ ml hématurie microscopique + klebsiella germe résistant au triaxon et sensible à la colimycine.		- - - -	Leucocyturie à 330000/ml -
	CRP		CRP=4mg/l	CRP à286mg/l	CRP=14mg/l	CRP=12mg/l	CRP=4mg/l	CRP=39mg/l
	PL			négative				négative
Bilan radiologique	Radio de thorax : Normale Anormale	+	+	+	+	+	+	- un cœur globuleux sans signes de surcharges
	Echo abdominale	Les 2 reins légèrement augmentés de taille hyperéchogène avec la présence d'un épanchement intra péritonéale de faible abondance	Reins de taille normale contours réguliers hyperéchogènes sans dilatation des voies excrétrices avec un épanchement de grande abondance	reins augmentés de taille hyperéchogènes. Avec présence d'un épanchement intra péritonéale	une discrète dilatation pyelocalicielle.	des reins globuleux à contours réguliers modérément dédifférenciés	les 2 reins mesurent 7,56cm de grand axe et 7,31 à gauche, de contours réguliers, hyperéchogènes, sans dilatation de leurs cavités excrétrices et une lame d'épanchement péritonéale	2 reins mesurant 6,5 cm à gauche et 7 cm à droit hyperéchogènes dédifférenciés sans dilatation des cavités excrétrices avec un épanchement intra péritonéale de faible abondance.
	TDM cérébrale		une leucoencéphalopathie avec lissencéphalie probable	présence d'une collection hypodense frontotemporale gauche				normale
	ETF			2 collections sous duraux dte et gche sans effet de masse en	normale			

				rapport avec des HSD chronique ou gros hygroma.				
	autres		EEG : des crises épileptiques paroxystiques générales					Radio de la main : âge osseux 18mois Echo cœur : HVG avec PPVG à 9mm

IRF: insuffisance rénale fonctionnelle

K: potassium

Hb: hémoglobine

TP : temps de prothrombine

CRP : protéine c réactif

TG: triglycéride

ETF: échographie trans fontanelle

EEP: électrophorèse des protides

Ph: phosphore

GB: globule blanc

TCA : temps de céphaline activé

PL : ponction lombaire

PTH: parathormone

HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

Na: sodium

ca: calcium

PLQ : plaquette

VS : vitesse de sédimentation

CH : cholestérol total

EEG: électroencéphalogramme

HSD : hématome sous dural

Bilans étiologiques:

		Cas1	Cas2	cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7
sérologies	VIH	négative	négative	négative	N'a pas été réalisée	négative	négative	Négative
	Hépatite B, C	négative	négative	négative		négative	négative	négative
	Syphilis	négative	négative	négative		négative	négative	négative
	Toxoplasmose	négative	négative	négative		négative	négative	négative
	CMV	négative	négative	négative		négative	négative	négative
	Rubéole	négative	négative	négative		négative	négative	négative
com	C3							Bas 0.73
	C4							Normale 0.2
Aslo								852UI/l
Résultat de la PBR		<p>>biopsie rénale multifragmentée comportant 26 glomérules, et montre :</p> <p>>Rein : les glomérules accusent une prolifération endocapillaire modérée avec des lésions de hyalinose observés sur 4 glomérules, les tiges mésangiale sont épaissies sans dépôt.</p> <p>Une dizaine de glomérules ont encore un aspect foetal.</p> <p>>Les tubes : quelques rares tubules proximaux accusent un début de dilatation avec cylindre hyalin 5%</p> <p>>Les vaisseaux ne présentent pas de lésions.</p> <p>>Le tissu interstitiel : scléroedème et inflammation modérée sans caractère spécifique.</p> <p>En conclusion aspect de hyalinose segmentaire et focale entrant dans le cadre d'un syndrome néphrotique congénital de type finlandais.</p>	N'a pas été fait il était en état d'anasarque et décédé avant sa stabilisation	N'a pas été fait il était en état d'anasarque et décédé avant sa stabilisation	Décédé avant la PBR par choc septique	<p>>Prélèvement corticomédulaire de 05 mm de long et un fragment comportant 21 glomérules</p> <p>*En MO :</p> <p>>Rein : l'axe de glomérule épaissis large avec hypercellularité mésangiale irrégulière, quelque signe de podocytose discrètes.</p> <p>> le tissu interstitiel est peu modifié</p> <p>>les vaisseaux sont peu modifiés</p> <p>>conclusion : un aspect de glomérulonéphrite mésangio proliférative diagnostic évoqué est l'HSF de type cellulaire.</p> <p>*En IF :</p> <p>> des dépôts avec l'anti IgG</p> <p>>d'importants dépôts avec l'anti fibrinogène</p> <p>>quelque dépôt avec l'anti IgM</p> <p>>pas de dépôt avec le C1q, ni le C3.</p> <p>>conclusion : l'aspect est en faveur d'une GEM de type cellulaire.</p> <p>>Sur l'opaque l'aspect et en</p>	<p>>Le prélèvement renferme 47 glomérules et montre :</p> <p>*Le rein :</p> <p>>13 glomérules été le siège de lésion de hyalinose segmentaire avec signes de podocytose marquée.</p> <p>>les anses capillaires sont congestives</p> <p>> les chambres urinaires sont libres</p> <p>>A l'imprégnation argentique : les membranes basales sont fines, on observe des lésions de collapsing sur 3 glomérules</p> <p>*Les tubes : 40% des tubes sont en nécrose ischémique, absence d'atrophie tubulaire</p> <p>*Le tissu interstitiel est le siège d'un scléroedème focale sans note inflammatoire significative</p> <p>*Les vaisseaux ne sont pas modifiés</p> <p>*Le rouge Congo est négatif</p> <p>*En conclusion c'est un syndrome néphrotique congénitale avec lésion de</p>	un aspect d'hyalinose segmentaire et focale pouvant correspondre aux séquelles du syndrome néphrotique congénital

					faveur d'une HSF de type cellulaire.	hyalinose segmentaire et focale devant faire rechercher une mutation podocytaire ou une autre maladie génétique sous-jacente.	
Etude génétique	-	-	-	-	-	-	-

HSF : hyalinose segmentaire et focale

MO : microscope optique

TI : tube interstitiel

GEM : glomérulonéphrite extra membranaire

ASLO : antistreptolysine O

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

IF : immunofluorescence

PBR : ponction biopsique rénale

CMV : cytomégalovirus

Les conséquences de l'état néphrotique :

Les complications	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7
Croissance							
Poids	14 kg (normal)	3kg (-3DS)	4kg360(+1DS)	3kg (-3DS)	5kg800(normal)	9kg400(Normal)	13kg (-1DS)
Taille	78cm (-4DS)	51cm (-4DS)		56cm (-2DS)	56cm (normale)	72cm (Normale)	90cm (-1DS)
RSP	+	+	-	+	-	-	+
DPM	Retard des acquisitions psychomotrices				Normale	normale	normale
Infectieuse	-	Fièvre à 40°C+CRP à 115mg/l	-	-		Infection urinaire	
Thrombotique	-	-	-	-	-	-	-
iatrogène	-	-	-	-	-	-	Leucopénie secondaire à l'endoxan Infection sur KT de DP
hypocalcémie	+	+	+	+	+	+	+
hyponatrémie	-	-	+	+	+	-	-
hyperkaliémie	+	-	+	-	-	-	-
hypothyroïdie	+	+	+		+		+
hyperlipémie	+	+	+	+	+	+	+
hyperparathyroïdie	+						+
anémie	+	+	+	+	+	+	+
autre	-	-	-	-	-	-	Déminéralisation osseuse

DPM : développement psychomoteur

KT : cathéter

DP : dialyse péritonéale

DS : déviation standard

RSP : retard staturopondérale

+ : présente

- : absente

: n'a pas été réalisé

La prise en charge :

		Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7	
Traitement symptomatique	IEC	+	+	-	-	+	-	+	
	Diurétiques	Aldactone	+	-	-	-	+	+	-
		Furosémide	+	+	+	+	+	+	+
	Albumine	-	+	+	-	+	-	-	
	PFC	-	-	+	+	+	+	-	
	autres	-	Gardéna1	Gardéna1	-	-	-	RSS Antalgique Antiacide Gardéna1 Transfusion des CG	
L'indométacine		+	-	-	-	-	-	-	
Traitement des complications	Supplémentation calcique		+	+	+	+	+	+	
	Fer		+	-	-	-	-	+	+
	érythropoïétine		+	-	-	-	-	-	+
	L thyroxine Levothyrox*		+	+	+	-	+	-	-
	antibiothérapie	C3G	-	+	+	+	-	+	+
		Aminoside	-	+	+	+	-	+	+
	Antiagrégant plaquettaire (Aspégic*)		+	-	-	-	-	+	-
	Anti HTA	βB	-	-	-	-	-	-	+
		IC (loxen*)	-	-	+	-	+	-	+
Anticoagulant (Lovenox*)		+	-	-	-	-	+	-	
Corticothérapie durée		-	-	+	-	+	+	+	
				7jr		20jr	6jr	1 mois 15jr	
Immunosuppresseur		-	-	-	-	-	-	+ 1 mois	
Dialyse péritonéale		-	-	-	-	-	-	+	
Hémodialyse		prévue	-	-	-	-	-	+	

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IC : inhibiteur calcique

PFC : plasma frais congelés

CG : culots globulaire

RSS : régime sans sels

βB : β Bloquant

C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération

Situation actuelle :

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7
En cours de suivie	+	-	-	-	?	?	+
Décès Age cause	-	+ 3 mois Syndrome oedématoascitique sévère réfractaire (Choc hypovolémique)	+ 2 mois et 10jr Syndrome oedématoascitique sévère réfractaire	+ 3mois et 22jr Choc septique	?	?	-
PDV					+	+	

+ :oui

- : non

Trois enfants sont décédés dont 2 dans le cadre d'un syndrome œdémateux ascitique sévère réfractaire et le 3ème dans un tableau de choc septique. Deux sont perdu de vue et deux autres sont en cours de suivi l'un au stade d'insuffisance rénale chronique et l'autre en insuffisance rénale terminale en dialyse péritonéale.

Discussion

I. Épidémiologie :

1) Fréquence :

Le SNF est la forme la plus fréquente des SNC, décrit initialement par Hallman et al en 1959[12] où Une grande série de cas a été recueilli en Finlande et par Vernier et al. (1957) et Worthen et al. (1959) dans le Minnesota, où de nombreuses personnes vivent de l'extraction de la Finlande.

Comme son nom le laisse entendre, c'est en Finlande que l'incidence est la plus élevée car il y a en Finlande un foyer de mutations. Celle-ci est 1.2 pour 10000 naissances [1,3] atteignant 1 pour 2600 naissances dans certaines régions [13]. Il existe en Pennsylvanie (Etats-Unis) une communauté dans la quelle la fréquence plus élevée atteint 1 cas sur 500.[3] Cependant, il s'agit d'une affection ubiquitaire également décrite dans différents groupe ethniques à travers le monde [14,15].

Ainsi, en 1982, 2 cas avaient déjà été décrits en Italie, dont le dernier était celui d'un garçon dont les parents étaient italiens de souche et non consanguins [16].

Neuf cas parmi 41 patients (22%) avec un syndrome néphrotique congénital étudiés par Mahan et al. A Minneapolis, Minnesota, ont démontré qu'ils ont une ascendance finlandaise. [17]

De même des cas ont été décrits en Roumanie, au Japon, à Taiwan, en Inde [18.19.20], en Irlande, 20 cas ont été décrits entre 1980 et 1995, cas issus de 15 familles différentes [21].il est à noter qu'aucun des parents n'avait d'ancêtre d'origine finnoise.

Bolk et al. (1999) a observé une incidence élevée de NPHS1 dans l'Ordre Mennonites Vieille comté de Lancaster, en Pennsylvanie. Ils ont identifié 26 cas, datant des années 1950. Tous sauf 1 des cas sont survenus dans un sous-groupe connu sous le nom de la Conférence des Mennonites Groffdale, formée à la suite d'un

schisme au sein de la Conférence des Mennonites Weaverland en 1927. [22] Bolk et al. (1999) estime que la fréquence est environ 1 pour 500 naissances vivantes, soit une incidence 20 fois supérieure à celle observée en Finlande et en prédisant que d'environ 8% des Mennonites Groffdale sont porteurs de l'allèle causant NPHS1. Il n'y avait pas d'ascendance connue finlandais. [22]

En Corée, seuls quelques cas de constatations anatomocliniques assez typique du CNF ont été rapportés [23]. Cependant, beom et al a effectué une étude génétique dans deux cas présentant CNF qui a été confirmé par une étude de génétique moléculaire pour la première fois dans ce pays [23]

En Tunisie, le syndrome néphrotique congénital de type finlandais est rare et sporadique, sept observations ont jusqu'à présent été publiées. [1].

Les autres syndromes sont très rares, cependant :

- La Sclérose mésangiale diffuse (DMS) est une maladie rénale rare et la seconde cause de syndrome néphrotique congénital. Il a été décrit initialement en 1973 par Habib et Bois [24], sa prévalence dans la population générale est inconnue [25], Nso Roka et al en 2008 ont estimé une fréquence de 2,5% de tous les cas de syndrome néphrotique chez l'enfant traités à son hôpital sur une période de 35 ans [24].

- le syndrome de denys-drash : 150 cas ont été décrite mais sa prévalence est inconnue [26]

- L'ostéoonychodysplasie : son incidence à la naissance est estimée à 1 pour 45000 [27]

- le syndrome de frasier : la prévalence de cette affection rare reste inconnue[28]

- le syndrome d'alport : son incidence est de 1/5000 [29]

- Le syndrome de pierson moins de 30 cas ont été décrits, sa prévalence:< 1/1000000 [30]

Il n'existe pas au Maroc de données sur l'incidence et la prévalence de la maladie.

Des cas familiaux ont été fréquemment décrits, en outre des cas sporadiques, survenant dans des familles sans antécédents notables et sans notion de consanguinité ne sont pas exceptionnels.

L'incidence élevée en Finlande est expliquée par la structure particulière en isolat de cette population, structure propice au développement des maladies autosomiques et récessives [31].

A. Rivera et al. En 2003 a décrit une série de 50 cas de syndrome néphrotique pédiatriques, dont seuls 3 patients avaient un syndrome néphrotique congénital (SNC) (6%). [32] Le SNC présente 3 à 13 % des syndromes néphrotiques de l'enfant [33, 34, 35]

Dans notre étude, Durant la période allant du janvier 2009 à décembre 2010, 7 cas de syndrome néphrotique congénital et infantile ont été diagnostiqués au service de pédiatrie, CHU HASSAN II de Fès, parmi les 1970 cas de l'ensemble des hospitalisations durant la même période, soit une incidence hospitalière de 0.35% des cas et parmi les 52 cas de syndrome néphrotique diagnostiqué chez l'enfant ce qui représente 13.5 % des cas. Un peu élevé par rapport à la littérature.

2) l'âge :

L'âge est le critère qui définit le syndrome néphrotique congénital (développé dans les 3 premiers mois) et infantiles (entre 3 mois et un an) Ces définitions ont été utilisés pendant des décennies afin d'aider le diagnostic clinique, bien que des études récentes indiquent que le syndrome néphrotique (SN) causé par un défaut du gène particulier peut se manifester à différents âges [36].

Dans une revue de néphrose congénitale finlandaise, Tryggvason et al. (2006) a noté que les personnes touchées ont une protéinurie massive in utero et le syndrome

néphrotique se développe à la naissance ou rapidement après la naissance [18, 31, 23, 37, 38,39].

L'âge d'apparition des 1^{ers} symptômes est différent selon le type de syndrome néphrotique, environ la moitié des nourrissons atteints de syndrome néphrotique congénital type finlandais (SNCF) développe un œdème et une ascite dans les 2 premières semaines de vie. [37].

Alors que contrairement aux enfants atteints de syndrome néphrotique de type finlandais, ceux qui sont atteints de sclérose mésangiale diffuse n'ont en règle aucun symptôme à la naissance[40,15], ainsi la SMD est responsable d'un SN apparaissant dans la majorité des cas avant l'âge d'1 an et en règle générale entre 3 et 6 mois [35, 15, 41, 42], certains cas se sont manifestés plus tardivement dans l'enfance après l'âge de 2 ans [35, 41], il a également été décrit des cas de révélation très précoce dans les premiers jours de vie[35, 41,24].Écouter

Lire phonétiquement.Ben abdallah R et al a décrit en Tunisie six cas de syndrome néphrotique congénital et infantile âgés de 8 jours à un an avec un âge moyen de 5 mois. [43]

Dans notre série, l'âge de nos patients varie entre 1mois et 10 mois, avec une Moyenne de 5.5 mois.

§ 5 patients avaient un âge \leq 3 mois soit 71,5 % des cas

§ 2 patients avaient un âge $>$ 3 mois soit 28,5 % des cas

3) le sexe :

La maladie est transmise selon le mode autosomique et récessif, les deux sexes sont donc également touchés [44, 1,31,45] et le sex-ratio est proche de 1 [13], ce qui est confirmé par différentes études, Abdallah R et al a décrit dans son étude de six cas 3 garçons et 3 filles (sex-ratio à 1) [43]. Ainsi que Prayong Vachvanichsanong et al a

décrit Dans une étude rétrospective durant 19 ans 10 nourrissons thaïlandais atteints de syndrome néphrotique congénital et infantile (SNCI) 5 filles et 5 garçons [46]

Dans notre étude Le sexe des patients était réparti comme suit :

§3 filles sur 7 soit 43 %.

§4 garçons sur 7 soit 57 %.

Donc une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1.33 proche des résultats de la littérature

II. Données cliniques:

1) Les antécédents :

Ø La consanguinité et le mode héréditaire :

La consanguinité et le mode héréditaire familial ont été rapportés dans la littérature [47,45]. La proportion d'enfants touchés dans une fratrie est de 25% [31], ainsi que l'atteinte dans les familles est proche de 25 % [13].Hamed et al a rapporté que 80% de ses 30 cas de SNC avaient des parents consanguins [48], cependant, dans les séries de Finlande, plus de la moitié des parents sont consanguins [13], P Niaudet a étudié sept familles originaires d'Europe ou d'Afrique du Nord, dans quatre d'entre elles, les parents étaient consanguins.

Habib et al a décrit 8 cas familiaux dans 5 familles sur 26 cas de sclérose mésangiale diffuse isolé (SMDI) [41], ainsi Yoshikatsu et al on décrit 2 jumeaux homozygotes atteints de SMDI [49].

Ce qui rejoint nos résultats ou la notion de consanguinité été présente dans 3 cas parmi nos 7 patients soit 43%, ils sont tous de 1er degré, par contre aucun de nos patient n'a présenté des cas similaire dans la famille.

Ø la notion de toxémie gravidique :

Certaines études ont noté la fréquence association de la toxémie gravidique maternelle et le SNC [50], A F. Adekanmbi a noté cette association dans son étude. Mais, le lien entre les deux n'est pas encore clair dans des collectivités où le SNC est relativement rare [45].

Dans notre étude la notion de toxémie gravidique maternelle n'a été retrouvée dans aucun de nos cas.

2) Les signes anténatals :

L'une des particularités cliniques du SNCF est qu'il est symptomatique dès la vie fœtale à 15 ou 16 SA, le premier symptôme c'est la protéinurie fœtale qui conduit à une augmentation plus de 10 fois de la concentration d'AFP amniotique [39].

En effet, les enfants atteints naissent prématurément avec un petit poids de naissance. Et Le placenta est généralement hypertrophique. [16,51] Le retard de croissance intra-utérin est fréquemment retrouvé. [1,51]

Alors que les sujets atteints de sclérose mésangiale diffuse présentent un poids de naissance normal et sans anomalies du placenta. Néanmoins, la protéinurie peut être présente très tôt ou même apparaître in utéro avec une élévation du taux d'alphafoetoprotéine dans le liquide amniotique. [15,40]

Ø La prématurité :

Le SN débute en période anténatale et entraîne la naissance souvent prématurée entre 35 et 38 SA [17, 44, 52, 45, 23,53] avec une moyenne d'âge de 36,5 semaines [54,55].

Le pourcentage est variable selon les séries allant de 20% à 80% des cas, presque tous les enfants sont nés prématurés selon RADI MA Hamed [37], dans plus de 80 % des cas selon NIAUDET [15,48], dans 24% selon MAHAN et al [17], et dans 20 % des cas selon BEN AMARA et al [56].

Dans notre étude toutes les grossesses ont été estimées à terme sauf un cas (observation N°2) où on a enregistré une prématurité d'âge imprécis soit 14.28% ce qui est inférieur aux résultats de la littérature

Ø Le poids de naissance :

Les nourrissons ont généralement un petit poids de naissance [44, 37, 23, 53], en moyenne de 2600 g [15,45] .

Dans notre série 5 cas ont un poids à la naissance normale soit 71,42% des cas, 2 cas sont hypotrophes 1 kg400 (-2,5 DS) et 1kg200 (-2,75) soit 28.5%

Ø Le poids du placenta :

De façon caractéristique dans le SNCF le placenta est anormalement volumineux et peut peser plus du quart du poids de naissance de l'enfant [15, 44, 52, 45, 37, 23, 53,13]. En1976, sur une série de 75 patients, Huttunen a mis en évidence une différence significative entre le rapport moyen placenta/ poids de naissance chez les enfants atteints (rapport moyen égale à 0.43) par rapport à une population de nouveau-nés témoins (rapport moyen égale à 0.18) [16].

Le gros placenta, bien que très caractéristique, n'est pas pathognomonique du SNF, cependant chez les enfants atteints de SMDI le placenta est volumineux pesant plus du quart du poids de l'enfant, ce qui est en rapport avec la protéinurie qui peut débuter en période anténatale [57]

Dans notre étude le poids de placenta n'a jamais été déterminé

Ø L'anasarque foetoplacentaire :

Le début anténatal de la protéinurie et de la rétention sodée à l'origine d'une anasarque foetoplacentaire.[58]

Dans notre série une infiltration de placenta a été noté dans un cas soit 14.28% des cas.

Ø La notion de souffrance fœtale aigue :

La naissance est compliquée souvent d'une souffrance fœtale aiguë [54,55]

Dans notre étude aucun malade n'a présenté une souffrance fœtale aigue soit 0%

Le liquide amniotique :

Parmi les caractéristiques prénatales on trouve La notion d'hydramnios [59] et Le liquide amniotique est souvent teinté de méconium [15]

Dans notre série l'hydramnios a été noté dans un cas.

3) Les signes postnataux :

Les signes qui font évoquer le diagnostique sont ceux du syndrome néphrotique avec la particularité qu'ils apparaissent dès la première semaine de vie dans la moitié des cas [39], et dans 77% des cas dans les 3 premiers mois [48] La découverte du syndrome néphrotique s'effectue dans la majorité des cas par l'apparition d'un syndrome œdémateux

3)1.les œdèmes :

Le syndrome œdémateux est le motif de consultation le plus fréquent, découvert souvent à l'occasion d'un épisode infectieux [34]

Il s'agit classiquement d'œdème généralisé qui se présente dans le SNCF dès la naissance ou apparaît au cours des premiers jours de vie. Le syndrome néphrotique est massif avec une ascite importante, déformant l'abdomen [15] qui se développe dans les deux premières semaines de vie [37], et selon niaudet souvent dans 3 mois. [39,58] Alors que dans la SMD le syndrome oedémateux est toujours présent, en règle moins sévère que celui observé au cours du SNF et apparaissant dans la majorité des cas avant l'âge d'1 an et en règle générale entre 3 et 6 mois [35.60.41.42.]

Ces symptômes surviennent à la suite de fuites rénales protéiques massives, permanentes et prolongées [34,15].

Les œdèmes deviennent cliniquement détectables lorsque la rétention hydro

Sodée dépasse 3 à 5% du poids du corps [61].

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, prenant le godet, [61] responsables d'une distension abdominale avec une ascite et hernie ombilicale [31,58].



Figure 1: oedeme bilateral des membres inférieurs[45]



Figure 2 : distention abdominale avec ascite et hernie ombilicale[45]

L'œdème périorbitaire peut limiter l'ouverture des yeux lorsqu'il est important.

L'œdème du scrotum chez le garçon et des grandes lèvres chez la fille est parfois important.

Dans le cas extrême, le nouveau-né peut avoir une attitude en opisthotonos du fait d'une distension abdominale majeure, mais elle s'accompagne rarement de dyspnée [31].

L'anasarque reste l'évolution ultime si aucun traitement n'est entrepris, elle peut se développer avec une ascite, un épanchement pleural, ou un épanchement péricardique.



Figure 3:hydrocele [31]

Dans une étude réalisée à propos de 36 cas de syndrome néphrotique le syndrome œdémateux était le signe le plus fréquent avec présence d'œdèmes des membres inférieurs dans 36 cas, bouffissure du visage dans 30 cas et ascite dans 20 cas.[55]

Dans une autre étude à propos de 10 cas, tous les patients ont présenté l'œdème et l'ascite, l'œdème scrotal a été trouvé dans 3 des 5 garçons, et 4 patients ont présenté une position opisthotonos due à la distension abdominale induite par l'ascite. [46]

Dans notre séries Les œdèmes étaient présents chez tous les patients au moment du diagnostic, et représente le motif de consultation le plus fréquent, l'ascite a été noté également chez tous les patients, et un 1 cas soit $\frac{1}{4}$ ou 25% a présenté un hydrocèle bilatéral. L'état d'anasarque a été retrouvé dans 2 cas soit 28.5%

3)2. Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle peut révéler le SN, son mécanisme est multiple :

- . Une hypersécrétion de rénine-angiotensine.
- . Une rétention excessive d'eau et de sodium.
- . Une insuffisance rénale.

Elle est exceptionnelle pendant la première année, devient plus fréquente avec le déclin de la fonction rénale. Chez 30 enfants ayant atteint l'âge de 28 mois, 20 cas soit 66% des cas avaient une hypertension artérielle associée à une altération de la fonction rénale selon Mahan et al [17]

L'hypertension artérielle peut être menaçante d'où l'indication d'un traitement urgent.

La valeur de la pression artérielle peut être faible en raison d'hypoprotéinémie ou élevée lorsque l'insuffisance rénale est déjà présente [62]. Dans la SMD l'HTA est un symptôme précoce et fréquent [15]

Dans notre étude L'HTA était présente chez 3 patients soit 42,85 % des cas.

3)3. DIURESE :

Au cours des poussées de néphrose, la diurèse est constamment basse pouvant atteindre 250 à 300cc/24 heures. Les urines sont concentrées riches en cylindres hyalins et granuleux avec gouttelettes biréfringentes d'Ester et de cholestérol, ceci s'explique par la mise en activité du système rénine angiotensinealdostérone [63].

Parmi nos patients 02 ont présentés une oligurie soit 28.5% des cas.

3)4. Les douleurs abdominales :

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 [62]

Dans notre étude aucun patient n'a présenté de douleurs abdominales

4) La détresse respiratoire :

La détresse respiratoire néonatale est souvent fréquente, elle peut faire méconnaître le SN en l'absence d'attention portée au poids du placenta ou de recherche d'une protéinurie. [58]

5) Les anomalies associées :

La recherche d'éventuelles malformations est importante, d'autant plus qu'ils peuvent donner des indices sur le diagnostic étiologique. Il s'agit notamment des anomalies génitales (WT1), malformations oculaires (LAMB2), et des troubles neurologiques (Mowat-Galloway).[62]

Ø Les anomalies osseuses :

Dans le SNCF Les sutures crâniennes ainsi que les deux fontanelles sont larges à la naissance [1, 45 , 44, 39], reflet probable d'un retard d'ossification in utéro[39] Cet aspect dysmorphique est similaire à celui rencontré dans les hypothyroïdies congénitales et suppose donc une fuite urinaire de thyroglobuline chez le fœtus [18], les cartilages de la face sont mous et pliables ainsi que les cartilages auriculaires [58,19,37, 64].

Un syndrome polymalformatif non spécifique est souvent présent à la naissance, à type de déformation en flexion des hanches, des genoux et des coudes,[1, 15, 44], un pieds talus et pieds bots valgus, ces déformations posturales peuvent être expliquées probablement par l'hypertrophie placentaire[39, 17], on peut trouver aussi une arachnodactylie et une hexadactylie.[41.57.65]

Ø Dysmorphie faciale :

Les enfants atteints ont souvent Un phénotype caractéristique avec un nez de petite taille dont son racine est aplatis [58], des oreilles bas implantées [1, 15, 64], une petite bouche, avec une fente de la lèvre supérieure [64], une dysplasie auriculaire et une fente palatine [57].

Cependant dans notre étude on à découvert chez 2 d'entre nos 7 cas des anomalies associées type Fontanelle antérieure très large avec des oreilles bas implantées dans l'observation N°2, palais ogivale et frein de la langue dans l'observation N°4 soit 28.5% des cas.

Ø Les anomalies cardiaques :

L'évaluation cardiaque est nécessaire révèle souvent une hypertrophie ventriculaire [36].

Des anomalies cardiaques peuvent apparaître au cours de l'évolution [15] à type de myocardiopathie hypertrophique [41,57,64,], sténose Pulmonaire ,insuffisance septale ventriculaire, insuffisance septale auriculaire, en plus d'une hernie hiatale.

Ø La sténose de pylore:

La sténose du pylore est une association connue au SNC [39, 45]. Douze pour cent des 41 enfants atteints du syndrome néphrotique congénital décrit par Mahan et al. (1984) présenté avec une sténose du pylore [17]. Ainsi, Grahame-Smith et al. (1988) a décrit des jumeaux avec néphrose congénitale finlandaise. Un jumeau est mort-né, le second a présenté un diagnostic de sténose du pylore. [66]

Contrairement dans notre étude aucun de nos patients n'a présenté une sténose de pylore.

Ø Le reflux œsophagien :

Le reflux œsophagien a été associé au SNC [45,66], cette association n'a pas apparue dans notre étude.

Ø Les anomalies neurologiques :

L'insuffisance rénale chronique est connue pour avoir des effets néfastes sur le développement neurologique des enfants, la cause et la nature des lésions cérébrales responsables ne sont pas connues.

Des anomalies du système nerveux central peuvent apparaître au cours de l'évolution [15], ce qui est confirmé par différente étude :

Les patients ayant une SMD peuvent présenter une microcéphalie, dystrophie musculaire de type Duchenne de Boulogne [40,15], un retard psychomoteur, malformation de Dandy-Walker qui est une malformation du système nerveux central regroupant un kyste de la fosse cérébrale postérieure en communication avec le IVème ventricule associé à une absence ou développement insuffisant du vermis cérébelleux [57] .

Une étude concernant 29 patients porteurs d'un SNCF montre sur l'IRM cérébrale des zones vascularisées avec des lésions sévères chez 2 patients, modérées chez 6 patients et minimales chez 10 patients. Il a également été retrouvé des infarctus dans les principaux territoires vasculaires, les ganglions basaux, ainsi qu'une atrophie centrale et corticale [67].

Claudia Roll et al ont rapporté une encéphalomalacie multikystique bilatérale démontrée par l'échographie doppler cérébrale et l'imagerie par résonance magnétique sur un garçon né prématuré avec SNC du type finlandais. [59]

Mild Nishikawa et al ont décrit un nourrisson de sexe masculin présentant une encéphalopathie myoclonique précoce (EME) associée au syndrome néphrotique congénital, une microcéphalie, multiples anomalies mineures, une hypoplasie cérébelleuse, et des malformations sévères de système nerveux centrale [68], ainsi d'autres études confirment cette association [69] parfois il s'agit des signes mineurs qui comprennent les variétés dysmorphiques, l'hypertonie et les convulsions [69,68]

Dans notre étude, 3 malades ont présenté des crises convulsives soit 42,85% des cas.

Ø Les anomalies oculaires :

D'autres anomalies peuvent être associées au patient atteint de SMD, les anomalies oculaires sont les plus fréquentes, ainsi il a été rapporté des cas de nystagmus, cataracte, myopie sévère, Megalocorné [40,15]



Figure 4: hexadactylie postaxiale et hypoplasie des angles [57]

III. Données biologiques :

A. Troubles protéiques :

1. protéinurie :

La protéinurie dans le SNCF est d'emblée massive, très sélective et responsable d'une hypoalbuminémie et d'une hypogammaglobulinémie profonde, mais son niveau dépend du taux d'albumine plasmatique et elle est rarement associée à une hématurie [58]. Alors que dans la SMD le plus souvent la protéinurie apparaît au bout de plusieurs mois, isolée, sans hématurie et son débit augmente progressivement pendant la première ou la seconde année.[15]

La concentration de la protéinurie dépasse 20 g/l lorsque le niveau de l'albuminémie dépasse 15 g/l[15].

Dans notre étude La protéinurie de 24h a été réalisée chez tous nos patients et une protéinurie néphrotique massive a été retrouvée dans tous les cas, associés à une hématurie dans un cas. Ce qui rejoint les données de la littérature.

La protéinurie est souvent détectée à l'aide de bandelettes urinaires.

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 réabsorption partielle de ces molécules dans le tube contourné proximal.

2. La protidémie :

La protidémie est souvent inférieure à 50 g/l, parfois très basse, pouvant atteindre des valeurs nettement inférieure à 40 g/l, et l'albuminémie chute en dessous de 30 g/l [63]. Au cours des syndromes néphrotiques sévères, l'albuminémie peut chuter au dessous de 10g/l [61].

Dans notre série une hypoprotidémie <55mg/l a été retrouvée chez tous nos patients.

3. L'albuminémie et l'électrophorèse des protides :

L'électrophorèse des protides a montré non seulement une hypoalbuminémie mais également une augmentation des alphas 2-globulines et à un moindre degré, des bêtaglobulines, tandis que le taux des gamma-globulines est variable en fonction de la cause du syndrome néphrotique [70]. Par exemple, au cours du syndrome néphrotique congénital on trouve une hypogammaglobulinémie profonde [1] alors que dans le

syndrome néphrotique idiopathique, le taux des IgG est très diminué, celui des IgA discrètement diminué et celui des IgM augmenté [70].

Dans note série l'électrophorèse des protéines a été réalisé chez 1 patient, et elle a mis en évidence une hypoalbuminémie sévère associée à une augmentation en alpha1, alpha2 et beta1 globulines.

Le dosage de l'albuminémie a été réalisé chez tous nos patients et a mis en évidence une hypoalbuminémie < 25mg/l.

4. D'autres protéines :

En plus de l'albumine, d'autres protéines sont présentes dans les urines, en particulier les IgG, la transferrine, les apoprotéines, l'antithrombine III, la céruloplasmine, les protéines porteuses de vitamine D ou de thyroxine. De ce fait, la concentration plasmatique de ces protéines et de leurs ligands, telle la thyroxine est diminuée [15]. La fuite urinaire des immunoglobulines G entraîne un déficit de la réponse humorale, augmentant le risque de survenue d'infections.[34]

Sachant que la filtration glomérulaire des protéines est limitée par la barrière pour les protéines dont le poids moléculaire est supérieur à 150KDa [71].

La nature des protéines urinaires peut être appréciée par une électrophorèse sur gel de polyacrylamide ou par détermination de l'index de sélectivité. L'index de sélectivité est le rapport des clairances des immunoglobulines 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 a un intérêt pratique limité [72].

B. Troubles lipidiques :

La fuite protéique entraîne une augmentation de la synthèse hépatique des protéines et des lipoprotéines, se traduisant par une hyper-lipémie [63] qui peut atteindre 15g ou plus, avec augmentation du cholestérol et des triglycérides [63].

Le cholestérol total et le LDL cholestérol sont augmentés [61,73], tandis que le HDL cholestérol est normal ou diminué, ce qui entraîne une augmentation du rapport LDL cholestérol/HDL cholestérol [61,74].

Dans notre série, Le dosage lipidique a été réalisé chez tous les malades, et a montré une hypercholestérolémie associée à une hypertriglycéridémie dans tous les cas, ce qui est en accord avec les données de la littérature.

L'hyperlipémie est la conséquence d'une :

- Ø Augmentation de la synthèse du cholestérol, des triglycérides et de lipoprotéines [61, 75].
- Ø Diminution du catabolisme des lipoprotéines secondaires à une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase qui, normalement transforme les very low density protein (VLDL) en low density lipoprotein (LDL) [74].
- Ø Diminution des récepteurs des LDL [61].
- Ø Augmentation de la fuite urinaire des high density lipoprotein (HDL) [61].

Enfin, l'hyperlipémie observée par l'augmentation Les taux de cholestérol et de triglycérides expose aux conséquences graves [15] :

- Augmente le risque de maladies cardiovasculaires [61,73] et d'athérosclérose précoce [15]
- Favorise le passage à l'insuffisance rénale [74].

C. Troubles hydroélectrolytiques :

1) La natrémie :

Elle 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 [61].

Dans notre étude la natrémie a été réalisée chez tous les patients et l'hyponatrémie a été trouvée chez 3 cas soit 42,85 % des cas.

2) La kaliémie :

Elle peut être augmentée en cas d'insuffisance rénale avec oligurie [61].

Son dosage a été réalisé chez nos 7 malades et a objectivé une kaliémie normale chez 5 patients soit 71,42%, et une hyperkaliémie dans 2 cas soit 28,57%.

3)La calcémie :

Elle est toujours basse en raison de l'hypoalbuminémie. La calcémie ionisée peut être également basse en cas de syndrome néphrotique prolongé en raison d'une fuite urinaire de 25 hydroxyvitamine D [63, 61]. Dans le plasma le Calcium est soit libre dit ionisé pour sa partie active, soit lié aux protéines et plus particulièrement à l'albumine. Ainsi le calcium mesuré reflète imparfaitement la fraction libre active car dès lors qu'il existe une baisse de l'albuminémie on pourra noter une fausse hypocalcémie alors que le calcium libre est en réalité à un taux physiologique.

La formule de la calcémie corrigée est simple :

$$Cac = Ca \text{ mesurée} - 0,025 (A - 40)$$

Avec Ca mesurée en mmol/L et A (albumine) en g/L.

Il existe une formule qui utilise seulement la protidémie pour corriger la calcémie,

La formule est :

$$Cac = Ca \text{ mesurée} / (0,55 + P / 160)$$

Avec Ca mesurée en mmol/L et P (protidémie) en g/L.

L'hypocalcémie porte essentiellement sur la fraction du calcium liée à l'albumine[34].

Dans notre série, Le dosage de la calcémie a été réalisé chez tous nos patients et a objectivé une hypocalcémie entre 25g/L et 73 g/l dans les 7 cas soit 100%.

3) La fonction rénale :

La fonction rénale est habituellement normale pendant la première année de vie et commence à s'altérer au cours de la deuxième année. L'âge moyen, auquel la clairance de la créatinémie est à 50% de la normale, est de 23 mois (écart de 6 à 52 mois) [17]. En cas de survie, l'insuffisance rénale terminale apparaît dans la troisième année de vie avec un âge moyen de 33 mois (écart de 8 à 90 mois)[17] ou entre les âges de 3 et 5 ans.

Dans notre série la fonction rénale initiale été :

- normale chez 6 patients soit 85,72 % des cas
- insuffisance rénale chez 1 patient soit 14,28% des cas

puis évolution vers l'insuffisance rénale chez 4 patients à un âge de 3 , 12, 33 et 34 mois soit 57.14% des cas

D. Troubles hématologiques et de l'hémostase :

1. Troubles hématologiques : sur L' NFS

- Les globules rouges : les taux d'hémoglobine et d'hématocrite sont augmentés, cette polyglobulie traduit l'état d'hypovolémie et d'hémoconcentration des malades.
- L'hémoglobine : A long terme, une anémie microcytaire, liée à la perte urinaire de sidérophiline est possible [63, 61]. L'érythropoïétine, dont le poids moléculaire est de 33 000 Da, est perdue dans les urines et l'anémie peut répondre à l'administration d'érythropoïétine recombinante même chez les patients dont la fonction rénale n'est pas altérée [72].

Dans notre étude L'anémie hypochrome microcytaire a été notée dans tous nos cas

- Les plaquettes : Il existe fréquemment une hyperplaquettose et une hyperagrégabilité plaquettaire à l'ADP et au collagène.

Dans notre série, le taux de plaquettes a été dosé dans 6 cas et une hyperplaquettose a été notée dans 4 cas soit 66.67 %

2. Troubles de l'hémostase :

De nombreuses anomalies des tests explorant, l'hémostase et la fibrinolyse ont été rapportés. On constate essentiellement une augmentation du taux de certains facteurs de la coagulation contrastant avec une diminution du taux du principal inhibiteur de la coagulation, l'antithrombine III (ATIII) [76,61].

Dans notre étude Le dosage du taux de prothrombine et le temps de céphaline activé étaient normale chez tous les malades.

- Les modifications plaquettares :

Il existe fréquemment une hyperagrégabilité plaquettaire à l'ADP et au collagène, cette hyperagrégabilité serait liée à l'hypoalbuminémie car elle est corrigée par l'adjonction d'albumine in vitro, l'albumine sert en effet de transporteur à l'acide arachidonique, lorsqu'il existe une hypoalbuminémie, une quantité plus importante d'acide arachidonique est disponible et peut être métabolisée en prostaglandine agrégante pour les plaquettes [76]. Dans notre série, l'hyperplaquettose a été notée dans 4 cas soit 66.67 % ayant une hypoalbuminémie

- Le fibrinogène :

La concentration du fibrinogène plasmatique est élevée chez les patients néphrotiques.

CITAK [75] a précisé une valeur moyenne de 741,5 mg/dl d'après une étude sur 49 patients.

En ce qui concerne la fibrinolyse, le taux du plasminogène est diminué alors que celui des inhibiteurs de la plasmine, (l'alpha 2 macroglobuline et alpha 2 antiplasmine rapide) est augmenté [76].

- L'Antithrombine III :

Le déficit en antithrombine III circulante, glycoprotéine majeure inhibant l'activation de la prothrombine par le facteur X activé, augmente le risque de thromboses artérielles et veineuses. Ce phénomène est majoré par une thrombocytose fréquente et par un ensemble d'anomalies plaquettaires : hyperagrégabilité significative à l'acide arachidonique et au collagène et hyperproduction de thromboxane A2. On constate par ailleurs une augmentation de l'activité du tPA (activateur tissulaire du plasminogène) [34].

L'Antithrombine III plasmatique est en bonne corrélation avec l'albuminémie et le degré de la protéinurie [77].

Cependant, CITAK [75] a rapporté une corrélation significative entre l'antithrombine III et l'albuminémie, mais pas de corrélation avec la protéinurie. Il a expliqué la relation entre ces deux molécules par le fait qu'elles avaient un poids moléculaire bas, et une charge électrique négative similaire.

CITAK [75] a montré aussi, d'après une étude que le taux d'antithrombine III est significativement bas chez les patients néphrotiques par rapport au groupe contrôle, cependant, une augmentation du taux d'antithrombine III est observée après traitement corticoïde. Chez les patients corticosensibles en rémission, on ne note pas une différence significative du taux d'antithrombine III du groupe étudié et le groupe contrôle, par contre, chez les patients cortico-résistants malgré l'augmentation du taux d'antithrombine III, ce dernier reste toujours inférieur au groupe contrôle.

EL IDRISY et coll [78] ont rapporté que le taux d'antithrombine III urinaire est similaire au taux plasmatique.

En conclusion, les pertes urinaires d'antithrombine III sont la cause essentielle de sa diminution au cours du syndrome néphrotique.

Peu d'études ont porté sur le taux des autres inhibiteurs de la coagulation [79].

- La protéine C et son cofacteur, protéine S :

Sont des éléments décisifs pour la maintenance de l'hémostase [80]. Leur taux est élevé au cours du syndrome néphrotique suite à l'augmentation de sa synthèse au niveau hépatique [75].

- Synthèse :

Les principales anomalies constatées sont [61] :

- . Une augmentation du nombre des plaquettes et de leur agréabilité.
- . Une augmentation du taux de fibrinogène et des facteurs V, VII, VIII, X et XIII.
- . Une diminution du taux d'antithrombine III et des facteurs XI et XII.
- . Une augmentation du système fibrinolytique et en particulier de l'activateur tissulaire du plasminogène (EPA) et du plasminogène activator inhibitor 1 (PAI-1).

E. Le dosage du complément hémolytique :

Le dosage du complément hémolytique total et des différentes fractions du complément sont normaux, à l'exception du facteur B et du facteur D qui peuvent être diminués en raison de leur fuite urinaire [63]. Dans notre série, Le dosage du complément sérique (C3, C4) réalisé dans un cas, a révélé un abaissement du taux de C3 avec C4 normale

F. la vitesse de sédimentation:

Sur le plan inflammatoire, la vitesse de sédimentation est constamment élevée au cours du syndrome néphrotique. Elle traduit la modification du taux d'albumine et constitue donc un bon stigmate de l'évolution du syndrome néphrotique.

Dans notre série, La vitesse de sédimentation a été réalisée chez 1 malade, et a été élevée

G. L'hypothyroïdie :

La fuite urinaire des hormones thyroïdiennes et de leurs protéines porteuses (essentiellement la thyroxine-binding globulin (TBG) et l'albumine) au cours du syndrome néphrotique engendre si elle est abondante, une diminution de la T4 libre et une augmentation de la TSH [81] et donc provoque une hypothyroïdie symptomatique ou seulement biologique [34]. La recherche systématique d'une hypothyroïdie associée est nécessaire, surtout si la protéinurie est massive et prolongée [81].

Dans notre série, Le dosage des hormones thyroïdiennes a été réalisé chez 4 malades, et une hypothyroïdie a été notée dans ces 4 cas.

H. Hypovitaminose :

On note par ailleurs, chez ces enfants, une hypovitaminose D associée à un déficit en zinc circulant par fuite urinaire. Cette carence en zinc pourrait expliquer certaines manifestations cliniques mises souvent sur le compte de la dénutrition protidique : lésions des téguments et des phanères, troubles digestifs, infections à répétition, retard statural et pubertaire [82,34]

Bien que cet ensemble des signes cliniques et biologiques constituent un faisceau d'arguments pouvant orienter le diagnostic, ils ne peuvent en aucune façon être considérés comme spécifiques d'un type histologique

IV. Signes échographiques :

Dans deux études l'échographie a été utilisée pour établir les critères diagnostiques, chez un enfant de 10 semaines [83,84].

On peut ainsi observer chez un enfant porteur de SNCF :

_ Une hypertrophie rénale associée à une hyperéchogénicité diffuse à l'ensemble des parties du rein lié à une dilatation importante des tubules proximaux.

_ Des pyramides rénales généralement reconnaissables et une différenciation corticomédulaire difficilement visualisée en raison de l'hyperéchogénicité.

-une fine couche sous-capsulaire hypoéchogène au niveau du cortex [85].

- le foie et la rate sont généralement normaux et de l'ascite peut être retrouvée en quantité variable.

L'échographie peut donc s'avérer un examen utile pour renfoncer le faisceau d'arguments dans la démarche diagnostique du SNC, surtout si la biopsie rénale n'est pas techniquement réalisable ou non contributive.

Toutefois, son caractère opérateur dépendant peut diminuer de manière significative la sensibilité de cet examen non invasif. Ainsi, la faible fréquence de SNC fait que cet examen est peu utilisé pour son diagnostic.

Dans notre étude l'échographie a été réalisée chez 5 patients et a mis en évidence les anomalies suivantes :

- Un épanchement intra péritonéal a été présenté dans 5 cas soit 71,43 % des cas, de faible abondance dans 3 cas et de grande abondance dans un cas.
- Dans 2 cas on a noté une augmentation modérée de la taille des reins soit 28,57% des cas.
- Une dédifférenciation corticomédulaire chez 2 cas soit 28.57% et une discrète dilatation pyelocalicelle chez 1 cas soit 14,28%.

V. Données histologiques :

A. Biopsie rénale :

A.1. Technique de la ponction biopsie rénale :

La biopsie rénale chez l'enfant est considérée habituellement plus difficile que chez l'adulte du fait de la petite taille des reins et de la non coopération des enfants

[86]. Elle est effectuée le plus souvent par voie percutanée, la voie chirurgicale est réservée aux contre indications de l'abord transcutané [87].

A.2. Résultats :

Les données anatomopathologiques permettent de différencier les principales étiologies des syndromes néphrotiques congénitaux : le syndrome néphrotique finlandais, la sclérose mésangiale diffuse, la glomérulonéphrite extramembraneuse et la néphrose idiopathique.[34] La variété des formes histologiques rencontrées à cet âge impose la réalisation d'une biopsie rénale, qui permet de préciser le type de lésion : lésion glomérulaire minime, prolifération mésangiale diffuse et hyalinose segmentaire et focale. Il est parfois difficile de distinguer la prolifération mésangiale diffuse et un aspect précoce de sclérose mésangiale diffuse ou de syndrome néphrotique finlandais [89, 34].

Si celle-ci révèle un syndrome néphrotique microkystique de type finlandais ou une sclérose mésangiale diffuse, il est inutile de mettre en route une corticothérapie toujours inefficace et qui risque d'aggraver les complications [89, 34]

1) Le syndrome néphrotique congénital type finlandais :

Ø Microscopie optique :

La microscopie optique participe généralement au diagnostic de SNCF, et ce, bien que les lésions retrouvées dans cette pathologie soient peu spécifiques.

§ En anténatal :

Le SNCF étant décrit comme une pathologie débutante en anténatal, les études histologiques réalisées pour évaluer l'organogénèse et la néphrogénèse chez les sujets atteints ont permis de mettre à jour quelques éléments notables entre 16 et 24 semaines d'aménorrhées [90].

L'organogénèse et la néphrogénèse sont normales chez les porteurs de SNCF, de même que la taille et le nombre de glomérules. Cependant, une maturation glomérulaire accélérée chez ces sujets a été décrite en raison d'une augmentation de

la proportion des glomérules matures et d'une diminution de pourcentage de cellule épithéliales viscérales en leur sein. De surcroit, on retrouve également dans ce groupe une hyperplasie des cellules mésangiale et une dilatation des capillaires glomérulaires associée à une congestion sanguine. Enfin, il est considéré comme typique une dilatation marquée de la lumière des tubules proximaux et des espaces de Bowman.

§ En post natal à l'autopsie :

Le poids des reins rapporté au poids du corps de l'enfant est d'environ deux fois plus élevé chez les sujets atteints que chez les sujets indemnes [91, 15]. ces gros reins sont dus à l'œdème et aux dilatations tubulaires [60] avec généralement des glomérules présentant une hypercellularité mésangiale plus ou moins importante, souvent associée à des lésions fibreuses. Plus tardivement, leur taille apparaît « normale », probablement en raison de l'atrophie et de la sclérose du parenchyme rénal. [15].

§ Biopsie rénale :

Les lésions histologiques intéressent le cortex et progressent avec l'âge, de simples dilatations tubulaires pendant la vie fœtale à des lésions glomérulaires et tubulo-interstitielles sévères après l'âge de deux ans [92, 15]

L'examen en microscopie optique montre des lésions touchant le cortex s'étendant jusqu'à la jonction corticomédullaire [31]

- Les lésions glomérulaires sont initialement discrètes et non spécifiques : simple hypercellularité mésangiale accompagnée d'une augmentation de la matrice mésangiale [15]. La présence de glomérules immatures ou fœtaux [44] avec de larges espaces urinaires est possible. Dans la deuxième moitié de la première année de vie, une fibrose concentrique périglomérulaire aboutissant à une rétraction du glomérule apparaît. Chez les enfants plus âgés, l'évolution se fait vers la sclérose glomérulaire [35, 60].

- Lésions tubulaires : dans un premier temps les dilatations tubulaires sont très rares et limitées au cortex profond. Elles concernent initialement les tubes contournés proximaux et s'étendent de façon radiaire du cortex profond à la partie externe de cortex, par la suite tout le cortex est atteint y compris les tubules distaux qui prennent un aspect kystique. [35, 31, 60].

Les lésions les plus caractéristiques sont les dilatations irrégulières des tubes contournés proximaux qui apparaît à l'âge de 5 mois [35,60] prédominant dans la branche descendante large de l'anse de henlé [91] bordés d'un épithélium de hauteur variable, parfois aplati.[35, 60] .

Dans les cas extrêmes on peut retrouver un aspect microkystique du parenchyme rénal, [14] ce qui explique l'ancienne appellation de cette maladie : « maladie microkystique » ou « rein microkystique »[35,31,60]. Ces dilatations tubulaires sont caractéristiques, ils sont considérés comme des marqueurs du SNCF [14] mais non spécifiques. Elles peuvent se voir dans autres SN avec une protéinurie massive [35, 31, 60], et également retrouvé dans les glomérulonéphrites chroniques et les néphropathies par reflux. Pourtant, ils sont présents uniquement chez 67% des patients porteurs d'un SNCF, d'après une étude portant sur 48 enfants [14].

De plus, chez les patients très jeunes les dilatations tubulaires peuvent ne pas être présentes. il arrive donc qu'elles fassent défaut sur une biopsie pratiquée très précocement [35, 31, 60]. La dilatation des tubules est retrouvée au cours de l'évolution [14, 93]. Ainsi entre le milieu de l'évolution de la maladie et le stade avancé, la proportion de glomérules possédants des tubules normaux passait de 75 à 67 %. L'hypothèse qui en découle serait le rôle majeur que pourraient jouer les néphrons atubulaires dans l'évolution de la maladie.[91]

Ongre (1961) a décrit une néphrose à partir de la période néonatale associée à une dilatation kystique des tubules rénaux [94]

Une étude portant sur 68 reins de sujets atteints de SNCF met en évidence ces aspects, mais note une diminution de la proportion de glomérules immatures, selon les auteurs, ces éléments confirment la notion d'accélération de la maturation glomérulaire observée durant la vie fœtale [91].

- Les parois capillaires sont normales [91, 44]
- L'interstitium est initialement peu altéré. Puis, parallèlement à la progression des lésions glomérulaires et tubulaires, une fibrose interstitielle, souvent associée à quelques infiltrats inflammatoires se développe [31, 15].

Les éléments évolutifs décrits par Hutunen sont les suivants [91] :

- + Une progression significative de la fibrose glomérulaire et des modifications tubulo-interstitielles.
- +une stagnation de la prolifération des cellules mésangiale avec l'âge.
- +une compensation de la diminution quantitative des cellules tubulaires par la présence de tissu interstitiel.
- +une augmentation de la quantité absolue de glomérules, non pas par accroissement du volume glomérulaire mais par celui de la taille des reins.

Ces signes histologiques, retrouvés en microscopie optique peuvent être absents ou peu spécifiques lorsque la biopsie est réalisé trop précocement.

C'est ainsi que Rivera a pu montrer une évolutivité significative entre les lésions observées à 9 et 29 mois après la naissance [32].

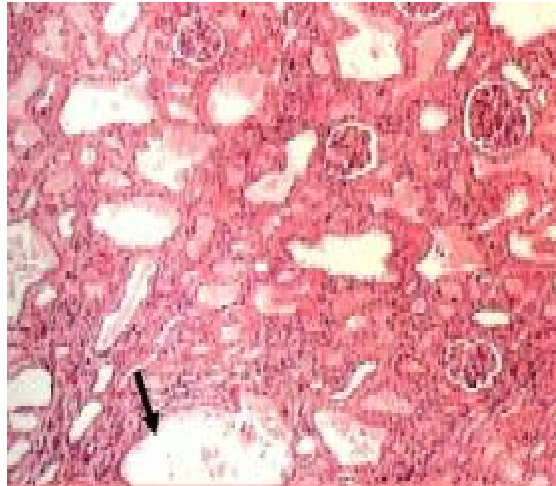


Figure 5 Dilatation kystique de quelques tubes (trichome de Masson _ 100).[1]

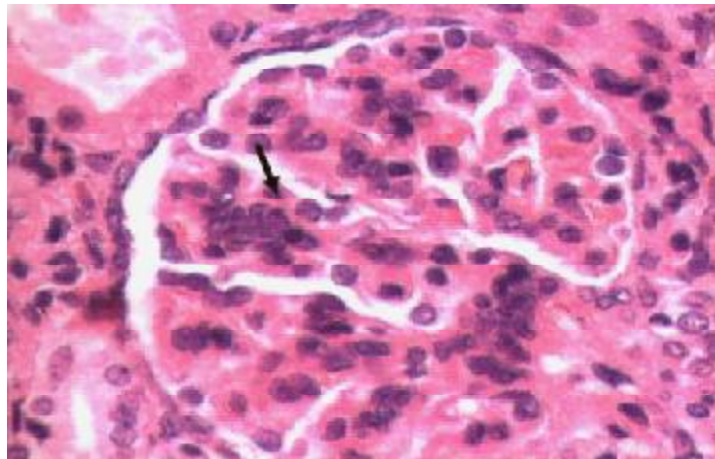


Figure 6 : Prolifération mésangiale segmentaire au niveau de ce glomérule (trichome de Masson _ 400).[1]

Ø Microscopie électronique :

Les lésions mise en évidence en ME ne sont pas spécifiques.

§ Au cours du développement fœtal on observe une dilatation des tubules d'origine proximale et distale associée à une accumulation excessive de large grains d'AFP et de large gouttelettes d'absorption avec des structures paracrystalines et membraneuses [92]. La présence de ces larges grains d'AFP dans l'épithélium et la lumière tubulaire proximale est en faveur d'une protéinurie fœtale importante et pourrait servir de marquer le diagnostic

supplémentaire pour le SNCF. De plus il existe une modification de la différenciation épithéliale chez le fœtus[95]

§ Les cellules épithéliales : comportent une altération majeure, elles sont oedématisées avec fusion des pieds des podocytes [96]. Tryggvason et al. (2006) a montré dans son étude des reins en microscopie électronique l'effacement des podocytes, une fente étroite, et l'absence de diaphragme à fente[52].

§ La membrane basale glomérulaire dans sa totalité a une épaisseur à la limite basse de la normale pour l'âge. Cependant, la lamina densa a été décrite comme amincie [97] et la lamina rara interna comme pouvant présenter une lamellation irrégulière avec épaissement [97].

Plus tardivement, apparaissent une hyalinose segmentaire, une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle [15]. Chez les enfants âgés de plus de 8 mois, il a été décrit apparaissant comme un phénomène secondaire, une accumulation mésangiale de collagène de type IV sans que la cause de cette accumulation ne soit clairement expliquée [98].

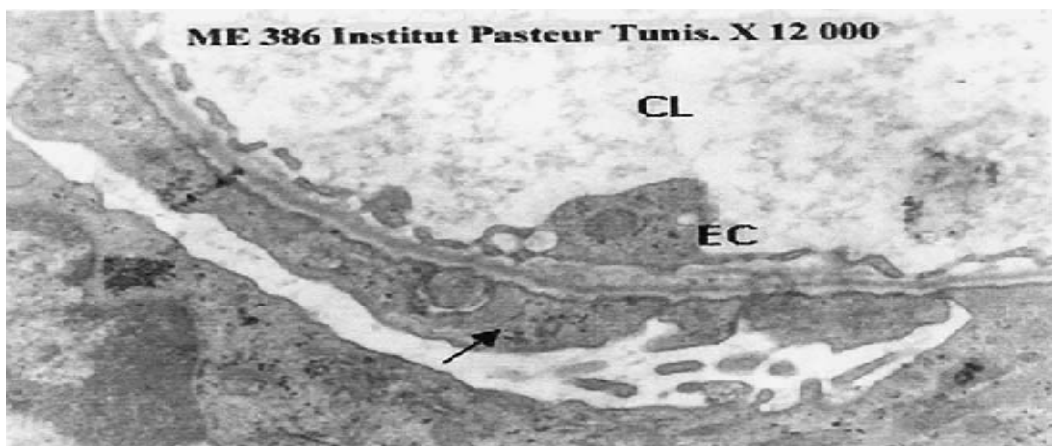


Figure 7 : Fusion des pédicelles (CL : lumière capillaire — EC : endothélium).[1]

2 La sclérose mésangiale diffuse :

Les lésions histologiques observées au cours de la SMD sont spécifique. Elles ont été décrites initialement par Habib et al. À partir de l'étude de 40 observations [15].

- En Microscopie optique :

La SMD est caractérisé par une atteinte diffuse des glomérules avec sclérose fibrillaire de la matrice mésangiale donnant un aspect réticulé [15] et aboutissant à une réaction des flocculus associée à des lésions tubulaires.

a. Au stade initial de la maladie : les lésions glomérulaires consistent en une augmentation fibrillaire PAS-positif de la matrice mésangiale sans prolifération des cellules mésangiales avec une hypertrophie marquée des podocytes dans le cytoplasme.

b. A un stade ultérieur : le flocculus apparait solidifié au sein d'un espace de Bowman élargi. On note alors un envahissement fibrillaire PAS-positif du flocculus dessinant un réseau emprisonnant les cellules mésangiales et endothéliales ainsi qu'une disparition complète des lumières des capillaires glomérulaires. Les lésions des podocytes sont constantes avec des podocytes volumineux formant une couronne autour du flocculus.[99, 100]

Habib et al ont bien montré que différents stades lésionnels peuvent coexister sur une même biopsie et les glomérules les moins touchés étant situés dans le cortex profond.

L'atteinte glomérulaire n'est pas homogène et les aspects de sclérose mésangiale sont les plus évocateurs dans le cortex moyen. Le cortex superficiel en zone sous-capsulaire est marqué par un aspect de sclérose rétractile. On y retrouve une mince bande atrophique contenant des tubes collabés et des microglomérules plus ou moins scléreux dont le flocculus est réduit à 2 ou 3 capillaires. Ceci explique que l'interprétation de biopsies trop superficielles peut être difficile. En effet, ces glomérules peuvent évoquer des glomérules fœtaux ou des glomérules en voie de sclérose physiologiques et d'importantes lésions tubulaires peuvent orienter vers un SNF .l'interprétation d'une biopsie trop précoce peut également s'avérer délicate car les lésions de SMD débutantes peuvent être similaires aux lésions observées dans les

néphroses à lésions glomérulaires minimales avec hyperplasie mésangiale [99, 100,35, 60, 41, 42, 14]

- En microscopie optique :

On retrouve, un épaissement des travées membranoides du mésangium contenant parfois des fibrilles de collagène, des cellules mésangiales soit volumineuse soit atrophique, des cellules endothéliales souvent hypertrophiées, des podocytes volumineux vacuolisés avec des pédicelles irrégulièrement étalés et fusionnés et des membranes basales inhomogènes prenant un aspect irrégulièrement épais.

En immunofluorescence des dépôts mésangiaux non spécifiques d'IgM, d'IgG, de C3 et de C1q peuvent être observés [35, 60, 41, 42, 14]

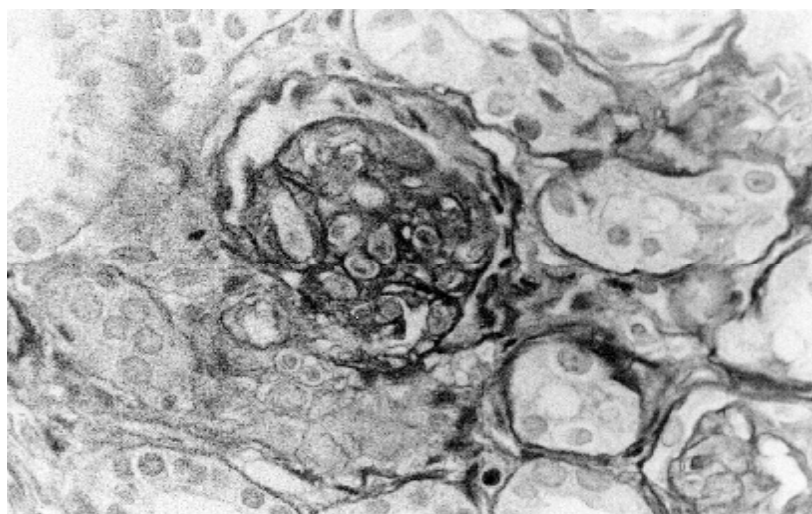


Figure 8 :Sclérose mésangiale diffus : le glomérule est solide en raison d'une expansion sévère de la zone hypercellulaire mésangiales, avec la compression des boucles capillaires, PAS 40X

[32]

3- Le syndrome néphrotique idiopathique à début précoce :

Les lésions histologiques sont identiques aux lésions rencontrées dans les néphroses du grand enfant [101]. Ainsi, on retrouve les lésions typiques de néphrose idiopathique : LGM, PMD, HSF [15]

- lésions glomérulaires minimales (LGM) : D'après RUSSEL [102], la néphrose à LGM est plus fréquente chez les petits enfants que les adolescents de 12 à 18 ans. L'aspect en microscopie optique révèle le caractère très minime des lésions avec le plus souvent

des glomérules optiquement normaux, sans prolifération cellulaires, ni modification des membranes basales ni dépôts [102]. La microscopie électronique confirme l'absence de dépôt et met en évidence la seule lésion décelée, qui porte la cellule épithéliale du flocculus (podocyte) avec une disparition de ces pieds (pédicelles) qui sont étalés, et la formation d'une lamelle cytoplasmique continue, qui recouvre la face externe de la membrane basale avec disparition de la membrane interpédicellaire (slit membrane).

Ces anomalies ultrastructurales sont la conséquence de la protéinurie massive et ne sont pas spécifiques de la néphrose [63]. Le fait marquant réside dans l'absence de dépôts d'immunoglobulines, de fraction de complément, de produits apparentés au fibrinogène en immunofluorescence [63].

- prolifération mésangiale diffuse (PMD) :

La PMD est retrouvée chez environ 5% des enfants atteints de néphrose [63].

Il existe une prolifération mésangiale diffuse, une hypertrophie de la matricemésangiale, associées à une fusion des pédicelles des podocytes [63]

§ hyalinose segmentaire et focale(HSF) :

Les lésions glomérulaires focales, ne touchant qu'un certain pourcentage de glomérules et segmentaire ne touchant qu'une partie du glomérule, sont présentes chez 5 à 10% des enfants [63].

Dans le cadre d'HSF, la microscopie optique, révèle une obstruction d'une ou plusieurs anses capillaires par des dépôts amorphes dits hyalins. La lésion segmentaire est entourée par un matériel lâche qui donne un aspect de halo clair et fait adhérer les anses entre elles et éventuellement à la capsule de Bowman. Au niveau des glomérules touchés, la lésion atteint une ou plusieurs anses capillaires.

Au maximum, l'atteinte s'étend à tout le glomérule [63] Le pourcentage des glomérules touchés est variable. Des lésions tubulo-interstitielles sont souvent

associées. En immunofluorescence, aucun dépôt n'est visible au niveau des zones non hyalines, si ce n'est, parfois, des filaments mésangiaux d'IgM[63].

Toutes ces anomalies glomérulaires sont très souvent associées à des lésions tubulaires que ce soit des dilatations ou des lésions d'atrophie. En pratique, l'interprétation des résultats histologiques peut s'avérer délicate car l'hypercellularité et l'hyperplasie mésangiale fréquente dans la néphrose, se voient également dans le SNF et la SMD au stade précoce [41,60].

De même les dilatations tubulaires caractéristiques des SNF, se rencontrent dans les néphroses, principalement en cas de HSF [35.18.14]. Ainsi, l'indication de la corticothérapie dans un SNC dit « inclassé » peut être problématique. Il semble judicieux de tenter une corticothérapie lorsque le diagnostic de néphrose paraît le plus probable ou lorsqu'il ne peut être éliminé. L'indication se posera principalement en absence d'histoire familiale, de protéinurie pendant les premiers jours et les premières semaines de vie et d'arguments histologiques orientant vers un SNF ou une SMD [42]

Dans notre étude 4 patients ont bénéficiés d'une ponction biopsique rénale, dont les résultats sont :

- le cas N°1 :

§ biopsie rénales multifragmentée comportant 26 glomérules, et montre :

§ Rein : les glomérules accusent une prolifération endocapillaire modérée avec des lésions de hyalinose observés sur 4 glomérules, les tiges mésangiales sont épaissies sans dépôt.

Une dizaine de glomérules ont encore un aspect foetal.

§ Les tubes : quelques rares tubules proximaux accusent un début de dilatation avec cylindre hyalin 5%

§ Les vaisseaux ne présentent pas de lésions.

§ Le tissu interstitiel : scléroedème et inflammation modérée sans caractère spécifique.

§ En conclusion, aspect de hyalinose segmentaire et focale entrant dans le cadre d'un syndrome néphrotique congénital de type finlandais.

- Le cas N°5 :

- Prélèvement corticomédulaire de 05 mm de long et un fragment comportant 21 glomérules

- En MO :

- § Rein : l'axe de glomérule épaissis large avec hypercellularité mésangiale irrégulière, quelques signes de podocytose discrètes.

- § le tissu interstitiel est peu modifié

- § les vaisseaux sont peu modifiés

- § conclusion : un aspect de glomérulonéphrite mésangio proliférative diagnostic évoqué est l'HSF de type cellulaire.

- En IF :

- § des dépôts avec l'anti IgG

- § d'importants dépôts avec l'anti fibrinogène

- § quelques dépôts avec l'anti IgM

- § pas de dépôt avec le C1q, ni le C3

- § conclusion : l'aspect est en faveur d'une HSF de type cellulaire.

- Le cas N°6 :

- Le prélèvement renferme 47 glomérules et montre :

- Le rein :

- 13 glomérules étaient le siège de lésions de hyalinose segmentaire avec signes de podocytose marquée.

- les anses capillaires sont congestives

- les chambres urinaires sont libres

- A l'imprégnation argentique : les membranes basales sont fines, on observe des lésions de collapsing sur 3 glomérules

- Les tubes : 40% des tubes sont en nécrose ischémique, absence d'atrophie tubulaire
- Le tissu interstitiel est le siège d'un sclérocœdème focale sans note inflammatoire significative
- Les vaisseaux ne sont pas modifiés
- Le rouge Congo est négatif
- En conclusion : aspect en faveur d'un syndrome néphrotique congénitale avec lésion de hyalinose segmentaire et focale devant faire rechercher une mutation podocytaire ou une autre maladie génétique sous-jacente.

§ Le cas N°7 :

Un aspect de hyalinose segmentaire et focale pouvant correspondre aux séquelles de syndrome néphrotique congénital.

Chez les 3 autres cas la PBR n'a pas été réalisé vue l'état instable des malades qui sont décédés avant leur stabilisation.

A.3. Les contre-indications de la biopsie rénale sont :

- . L'hypertension artérielle non équilibrée
- . Le rein unique
- . Présence de trouble de l'hémostase
- . Présence d'une tumeur rénale
- . Le rein poly kystique
- . L'infection urinaire haute [103]

B. Biopsie du placenta :

Plusieurs lésions placentaires sont susceptibles d'être retrouvées chez les enfants porteurs de SNCF [104].Ainsi à 36 semaines d'âge gestationnel, les lésions pouvant être mises en évidence sont les suivantes :

-une persistance des villosités embryonnaires avec interruption des ramifications et une chorioangiomatose (le développement des villosités étant plus tôt compatible avec les 1ers et 2nd trimestres de grossesse).

-une augmentation quantitative des membranes vasculo-syncitiales avec des éléments en faveur d'une immaturité placentaire, comme une réaction de Perls positive pour la membrane trophoblastique classiquement observé avant le 2nd trimestre de la grossesse , une réaction au bleu Alcian à PH1, observé au cours du premier trimestre chez les sujets sains .

-un épaissement de la membrane basale trophoblastique, confirmé par la microscopie électronique, avec une distribution diffuse des corps osmophiles.il a également été noté la présence d'abondantes microfibrilles dans le stroma villositaire, ainsi qu'une stratification de la membrane basale en position subendothéliale.

Ces données ne sont pas utilisables en pratique dans le diagnostic prénatal, mais plutôt dans le diagnostic néonatal précoce.

VI. Génétique :

VI.1. la génétique du syndrome néphrotique congénital type finlandais :

L'incidence élevée de la maladie en Finlande est due au mode de vie en isolat de ce peuple qui a été effectivement propice au développement d'une population homogène sans mélange ethniques où, de plus, les mariages consanguins sont nombreux.

A. NPHS1 : le gène de la néphrine

1. le gène NPHS1

En mars 1998, l'équipe de Karl Tryggvason a identifié le gène impliqué NPHS1 par la méthode de clonage positionnel [230]. Le gène a été très précisément localisé dans une région de 150 Kb, région dans laquelle 5 gènes ont été caractérisés. L'un de ces 5 gènes, NPHS1 composé de 29 exons répartis sur 26 KB la région codante étant

de 4,3 Kb et localisé en 19q13.1, a été fortement suspecté car il n'est exprimé que dans le rein et particulièrement dans le podocyte. La découverte de 4 mutations différentes de ce gène chez des enfants atteints a confirmé que NPHS1 est bien le gène responsable du SNCF, il code pour une protéine de 1241 acides aminés appelée néphrine [230].

Néphrine est un membre présumé de la famille des immunoglobulines des molécules d'adhésion cellulaire et il contient huit domaines Ig-like, un type fibronectine III comme module, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire court (Figure 1)[231]

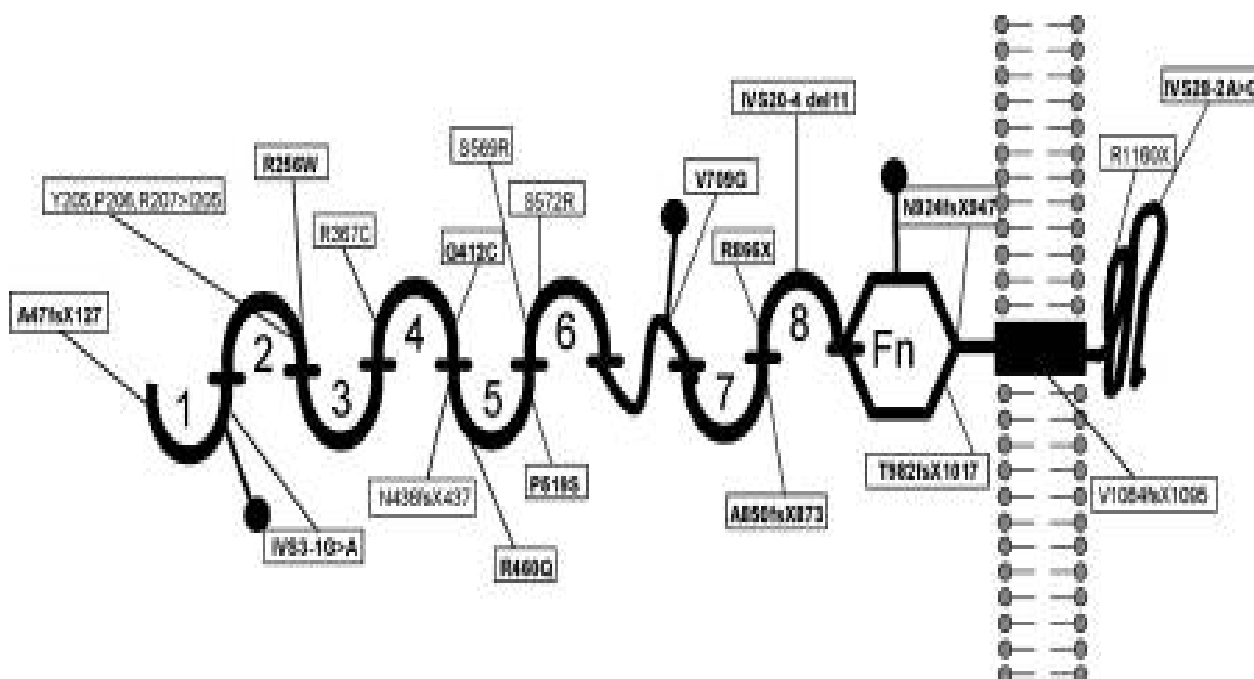


Fig. 9 : Les domaines de la protéine de néphrine, la Structure par rapport aux mutations de NPHS1. (Kestilä, 1998)[231].

2. les mutations de gène NPHS1 :

Les mutations de gènes NPHS1 à l'origine de SNCF ont été progressivement identifiées. Les deux principales mutations regroupent 88% des sujets finnois. Elles ont été appelées Fin-major et Fin-minor, en raison de leur fréquence (respectivement 72% et 16%)[105,106].

§ La mutation [Fin-major] : correspond à une délétion de deux paires de bases au niveau de l'exon en position 121, en rapport avec un décalage de cadre de lecture et une translation stop dans cet exon, aboutissant potentiellement à une protéine tronquée [107]

§ La mutation [Fin-major] : correspond à une mutation non sens dans l'exon 26, [108] responsable de l'apparition d'un codon stop en position 1109 [107].

Ces mutations peuvent être retrouvées à l'état homozygote ou hétérozygote.[108].

Le rapport entre le type de mutation et les signes clinico-histologiques retrouvés a été étudié [108] pour 46 patients (porteur d'un ou des 2 types de mutation), les différences cliniques, les données histologiques, ainsi que la présence de la néphrine au niveau du diaphragme de fente en immunofluorescence ont été étudié. Dans tout les cas ces paramètres étaient similaires [108].

Cependant, d'autres mutations ont été progressivement identifiées au niveau du gène *NPHS1*. En 2001, 50 mutations de ce gène à l'origine d'un SNCF, ont été répertoriées [109].

En 2007 Frishberg et al. ont décrit 3 nouvelles mutations dans le gène *NPHS1* à l'état homozygote ou hétérozygote composite chez 12 enfants présentant un syndrome néphrotique congénital. Tous avaient des descendants d'une famille musulmane à consanguinité élevée. [110]

En 2010, plus de 80 mutations différentes dans *NPHS1* ont été décrites, y compris des délétions tronquant et mutations faux-sens. Les mutations *NPHS1* sont distribuées à travers le gène affectant à la fois les domaines extracellulaires et intracellulaires.[106]

En 2008 Saskia F et al ont effectué l'analyse de mutation de *NPHS1* par séquençage direct de l'ADN chez 32 patients non-finlandais de 29 familles présentant un syndrome néphrotique congénital de différentes origines ethniques. Seize des 29

familles (55%) ont été trouvés d'avoir deux allèles responsables de maladies dans NPHS1. Deux autres patients avaient une seule mutation hétérozygote NPHS1. Treize sur un total de 20 mutations différentes ont été détectées roman (65%). cinq mutations faux-sens, une mutation non-sens, trois suppressions, une insertion et trois mutations de site d'épissage. Ils ont identifié 13 nouvelles mutations.[231].

La possibilité d'un rôle de facteurs environnementaux dans l'évolution de la maladie , ou bien de gènes codant pour des éléments permettant l'acheminement de la néphrine au sein de diaphragme de fente, est à envisager. C'est ainsi que Liu et al ,en étudiant 21 mutations identiques du gène NPHS1, ont pu prouver que la néphrine dite « mutante »(issue de la mutation) est retrouvée en abondance au niveau du réticulum endoplasmique, mais pas au niveau de la membrane plasmique, et donc que sa mobilité cellulaire est altérée [111].pour sa part la néphrine dite « sauvage » a un transport intracellulaire normale. Cette étude est primordiale car elle ouvre la voie à la possibilité d'envisagé un SNCF avec présence de néphrine et non par absence de synthèse.

De surcroît, il a été mis en évidence, dans une étude portant sur des sujets non finnois, que 30 % des sujets atteints de SNCF n'étaient porteurs d'aucune mutation détectable au niveau du gène NPHS1 [112]. C'est ainsi que la recherche s'est progressivement orientée vers d'autres gènes candidats, puisque la néphrine interagit avec diverses protéines au niveau de diaphragme de fente.[107].

3. répartition des mutations selon les populations :

Nous pouvons nous demander s'il existe une différence de mutations entre les sujets SNCF finnois et non finnois.

Une étude porte sur une famille japonaise [113], elle a retrouvé 3 types de mutations non sens du gène NPHS1, dont 2 également décrites chez les sujets finnois .Enfin, sept patients ne présentaient pas de mutations du gène NPHS1 confortant ainsi l'hypothèse de l'existence d'autres gènes candidats ou de facteurs environnementaux.

B. Le SNCF et le gène NPHS2 :

La néphrine protéine clef du diaphragme de fente, interagit avec un certain nombre d'autres protéines. Parmi celles-ci figure la podocine, codée par le gène NPHS2. La podocine est une protéine de 383 acides aminés composée d'une partie N-terminale de 102 acides aminés, d'un domaine trans-membranaire de 16-18 acides aminés et d'une longue partie cytoplasmique carboxy-terminale de 263 acides aminés.

[114]

Une étude a établi les liens entre les génotypes/phénotypes NPHS1/NPHS2 [115]. Il en ressort, après prise en compte 41 patients non finnois porteurs du SNCF, qu'il n'existe pas de variabilité de la sévérité clinique du SNCF, selon qu'il est engendré par NPHS1 seul ou part une mutation portant sur NPHS1 et NPHS2. En outre, elle a montré des cas de syndrome néphrotique congénital sans mutation du gène NPHS1, mais avec une mutation de gène NPHS2.

Cela a permis d'évoquer l'hypothèse d'un héritage digénique unique des mutations NPHS1 et NPHS2, résultant d'une atteinte tri-allélique.

Cette hypothèse est confirmée par une étude publiée en 2004 et portant sur 62 patients chez les quels on avait préalablement trouvé une mutation du gène NPHS2 [116].

Au total l'étude génétique est l'examen clef du diagnostic de SNCF. Elle supplante toutes les autres techniques et présente l'avantage de ne pas être invasive (contrairement à la biopsie rénale). Cependant, il est recommandé d'associer l'étude du gène NPHS2 à celle du gène NPHS1 pour essayer de préciser le profil évolutif de la maladie.

VI.2.la génétique de la sclérose mésangiale diffuse :

§ Description du gène WT1 :

Le gène WT1 est un gène suppresseur de tumeur situé sur le bras court du chromosome 11 en 11q13. Il est constitué de 10 exons. Les exons 1 et 6 codent pour une région riche en proline et glutamine impliquée dans la régulation de la transcription de certains gènes et les exons 7 à 10 codent pour des protéines en doigt de zinc (de I à IV) se liant à l'ADN pour réguler certains gènes. WT1 génère 4 ARNm différents par épissage alternatif. Un site d'épissage se situe au niveau de l'exon 5 et l'autre à l'extrémité de l'exon 9 avec insertion de 3 acides aminés entre les doigts de zinc III et IV. Ces 3 acides aminés sont : lysine-thréonine-sérine appelés encore complexe KTS. Le pourcentage de forme KTS est connue représente 80 % des transcrits [117]. Les mutations des gènes WT1 sont sporadiques et s'expriment à l'état hétérozygote.

§ les mutations du gène WT1:

Ce gène joue un rôle crucial dans le développement rénal, gonadique et dans la prédisposition au développement d'un néphroblastome (ou tumeur de Wilms).[6]. Il est exprimé lors de la période fœtale au niveau de bourgeon urétéral, du mésenchyme rénale puis des podocytes ainsi qu'au niveau des gonades. Il a été montré que les souris invalidées pour ce gène présentent une agénésie rénale et gonadique. Les caractéristiques de ce gène en ont donc fait un gène candidat pour le syndrome de Denys Drash (SDD). C'est en 1991 que Pelletier et al. ont mis en évidence des mutations ponctuelles du gène WT1 chez des patients atteints de SDD [118].

§ Mutations de WT1 et syndrome de Denys-Drash (SDD) :

Des mutations germinales de WT1 tout à fait particulières localisées dans les exons 8 et 9 du gène sont responsables du syndrome de Denys-Drash qui associe une sclérose mésangiale diffuse, survenant dans les deux premières années de la vie et évoluant rapidement vers l'insuffisance rénale terminale, une prédisposition au

néphroblastome et, chez les patients de caryotype XY, un pseudohermaphrodisme masculin .[6] cette mutation est retrouvée dans plus de 90% des cas de SDD [117].

Chez 10 patients atteints de SDD, Pelletier et al. ont mis en évidence [118] la mutation d'un allèle WT1 (pour 9 patients au niveau de l'exon 9, et pour un patient au niveau de l'exon 8). dans 7 cas sur 10 cette mutation consistait en la substitution de l'arginine en position 394 par le tryptophane (mutation R394W). ce point chaud (« hot-spot ») de mutation de l'exon 9 dans le codant pour l'arginine 394 a été par la suite confirmé par Little et al en 1997 après une étude de 48 enfants atteints de SDD complet ou incomplet. Sur 48 patients, 19 soient 39.6 % avaient la mutation R394W. [117].

Les 48 mutations retrouvées étaient réparties comme suit :

- _29 mutations (60.4%) dans l'exon 9
- _ 11 mutations (22.9 %) dans l'exon 8
- _1 mutation (2.1%) dans l'exon 7
- _3 mutations (6.25%) dans l'exon et l'intron 6
- _1 mutation (2.1%) dans l'exon 3
- _3 mutations (6.25%) dans l'intron 9

Cette étude montre que la région des protéines en doigt de zinc contient 92% des mutations de WT1 observés dans le SDD.

En conclusion, les mutations les plus fréquentes dans le SDD concernent l'exon 9 qui code pour le 3^{ème} doigt de zinc avec un hot-spot des mutations dans le codant de l'arginine 394 et en 2^{ème} position l'exon 8 altérant le 2^{ème} doigt de zinc.

§ Mutations de WT1 et sclérose mésangiale diffuse isolée(SMDI) :

en 1998, une mutation d'un allèle de WT1 a été détectée chez 4 sur 10 enfants atteints de SMDI par Jean-Pierre et al [119] :

- 2 de ces mutations sont différentes des mutations observées dans le SDD. La première a été chez un garçon, il s'agit d'une mutation non sens F383L, la

deuxième mutation a été observée chez une fille dans l'intron 9 et correspond à la mutation observées dans le syndrome de frasier [117]

- Les deux autres mutations, une dans l'exon 8 et l'autre dans l'exon 9, on déjà été décrites dans le SDD.

3 de ces 4 enfants (1 garçon, 2 filles) ont atteint la puberté et ont eu un développement pubertaire normal. Dans les 6 autres cas aucune mutation n'a été retrouvée ce qui suggère une hétérogénéité génétique de la maladie. Au vu de ces données, il est indispensable de rechercher des mutations de WT1 chez tout nourrisson atteint de SMDI [119.120]

§ Mutation de WT1, syndrome de frasier et le syndrome de Nail-patella :

Des mutations introniques modifiant le site d'épissage alternatif de l'intron 9 ont été constamment décrites dans le syndrome de Frasier (syndrome touchant des filles plus âgées associant hyalinose segmentaire et focale, pseudo-hermaphrodisme masculin et prédisposition au gonadoblastome) . De ce fait, des mutations de type Frasier peuvent être retrouvées chez des femmes (avec caryotype XX) présentant une hyalinose segmentaire et focale, ce qui justifie la recherche de mutations dans les exons 8 et 9 du gène WT1 chez tous les enfants de sexe féminin présentant un SNCR avec hyalinose segmentaire et focale chez lesquels aucune mutation de la podocine n'a été détectée (en plus, bien sûr, de la recherche de ces mutations chez les patients présentant une sclérose mésangiale diffuse)[6]. Ainsi, dans une étude récente, il a été montré que des mutations de WT1 pouvaient être retrouvées dans 5 % des cas (6/115)[6] .

La découverte récente de la régulation de l'expression de la néphrine par WT1 permet d'expliquer le lien entre ces différentes pathologies. De la même façon, certaines anomalies glomérulaires observées dans le syndrome Nail-Patella, lié à des mutations du gène codant le facteur de transcription Lmx1b, pourraient être en

relation avec la régulation de l'expression de la podocine par ce facteur de transcription [6]

En conclusion :

- § WT1 a un rôle majeur dans la différenciation des reins et des organes génitaux
- § Chez les patients ayant une néphropathie, les mutations de WT1 intéressent préférentiellement les exons 8 et 9 et sont responsables du SDD
- § Les mutations de l'exon 8 semblent avoir un effet plus délétère que les mutations de l'exon 9 sur le développement gonadique.
- § Des mutations de WT1, identiques ou non aux mutations observées dans le SDD, ont été retrouvées dans des cas de SMDI posant le problème de frontières du concept de SDD et soulevant la possibilité d'hétérogénéité génétique de la SMDI.

IV.3. La Néphrose idiopathique précoce :

La pathogénie reste aujourd'hui inconnue, un gène (SRN1) a été localisé en 1995 sur le chromosome 1 en région 1q25-q31 dans des familles de néphroses corticorésistantes de transmission autosomique récessive [121].

Les mutations NPHS2 ont été détectées dans certains cas, Koziell et al. a trouvé dans 2 de ces 5 patients des mutations homozygotes NPHS2. Schultheiss et al. a confirmé ces résultats, en décrivant 11 patients avec deux mutations récessives NPHS2 qui ont présenté un syndrome néphrotique congénital. [38] Il a par ailleurs été montré que deux patients présentant une hyalinose segmentaire et focale idiopathique avaient une mutation dans un site consensus d'épissage du gène CD2AP à l'état hétérozygote.

VI.4. Ostéonochodysplasie ou nail-patella syndrome et LMX1B :

Ce syndrome, transmis sur le mode autosomique dominant, est lié à des mutations du gène LMX1B, qui est un facteur de transcription à homéodomaine LIM impliqué dans le développement des membres, des reins et des yeux. Il a été suggéré la possibilité de deux mutations alléliques dont l'une serait responsable de la forme avec néphropathie et l'autre de la forme sans néphropathie [27]. Ces mutations du gène LMX1B situé sur le chromosome 9 en 9q34 ont été très récemment mises en cause dans l'OOD [122]. Dreyer et al ; en 1998 ont identifié chez des patients atteints d'OOD 3 mutations dans le gène LMX1B [123]. Par la suite, des mutations différentes ont été identifiées par d'autres équipes, confirmant le rôle de LMX1B dans cette maladie [124]. Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre l'aspect phénotypique de l'OOD et des mutations spécifiques [125].

VI.5. Le syndrome de pierson et LAMB2 :

La maladie est transmise selon le mode autosomique récessif. Des mutations du gène LAMB2 (3p21) qui code pour la laminine bêta 2 ont récemment été identifiées. La laminine bêta 2 est exprimée dans la membrane basale glomérulaire au niveau des jonctions neuromusculaires, ainsi que dans les muscles intraoculaires, le cristallin et la rétine [126].

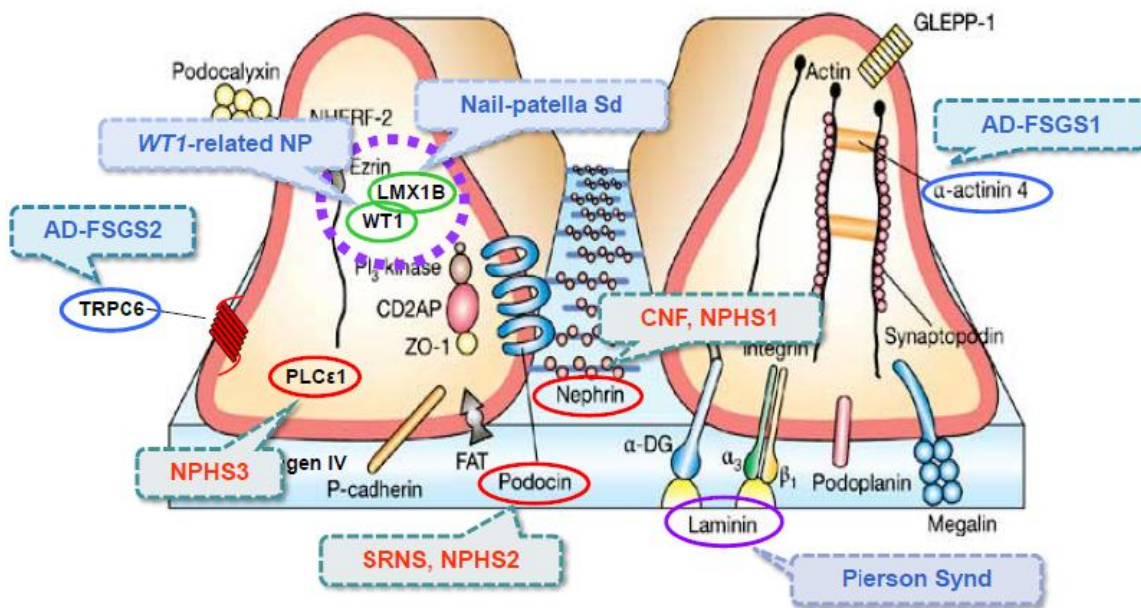


Figure10:schéma de la membrane basale avec les différentes protéines et les gènes correspondants [232]

VII. Diagnostique anténatal :

1. Le dosage de l'alpha-foetoprotéine :

Lorsqu'un cas de SNC est suspecté en prénatal, le dosage de l'alpha-foetoprotéine est généralement utilisé.

Cette méthode de diagnostic prénatal est issue des travaux de Seppala et al, qui ont observé une élévation du niveau d'alpha-foetoprotéine chez une mère en fin de grossesse dont l'enfant était porteur d'une néphropathie congénitale [127].

3 études ont suggéré que l'alpha-foetoprotéine du liquide amniotique est élevée au cours du second trimestre de la grossesse lorsque le fœtus est atteint du SNC [128, 129]. En Suède, le diagnostic de SNC a été constaté chez un fœtus après une interruption de grossesse dans lequel la concentration AFP amniotique a été élevée [129]

La protéinurie fœtale apparaît précocement vers la 15^{ème} _16^{ème} semaine de gestation et entraîne une augmentation du taux d'alpha-foetoprotéine, protéine similaire à l'albumine dans le liquide amniotique [130] et de la dans le compartiment maternel [131].

Une augmentation parallèle de l'alpha-foetoprotéine sanguine maternelle est retrouvée également, mais de façon beaucoup moins importante. Dans les cas atteints, l'augmentation du taux d'alpha-foetoprotéine dans le sang maternel et dans le liquide amniotique est franche (en moyenne 5 fois la valeur normale dans le sang maternel et 11 fois la valeur normale dans le liquide amniotique)[130]

Cependant, deux questions clefs sont rapidement apparues en ce qui concerne ce test biologique. Le dosage de l'alpha-foetoprotéine est-il fiable pour le diagnostic du SNC, et surtout, à quel moment de la grossesse doit-il être réalisé pour avoir une sensibilité acceptable ?

La majorité des études sont plus nuancées. Elles considèrent le dosage de l'alpha-foetoprotéine amniotique, certes comme étant non spécifique, mais comme une aide diagnostique à interpréter selon le contexte clinique et /ou devant être complétée par une étude génétique. Le dosage de l'alpha-foetoprotéine doit être réalisé à partir du second trimestre de la grossesse [132].

En premier lieu, l'augmentation du taux d'alpha-foetoprotéine maternel n'est pas spécifique du SNC et peut être liée à une anomalie de fermeture du tube neural ou à une anomalie malformative [130], ou autres conditions, telles que l'hémangiome placentaire, peuvent influencer sur les niveaux de l'AFP et dans de rares cas à la fois la

concentrations d'AFP dans le sérum maternel et le liquide amniotique peut donner des résultats faussement positifs [131]. Ainsi de rares cas de faux positif et de faux négatif ont été rapportés [130]. En 1996, Heinonen et al ont estimé la sensibilité de l'élévation du taux d'alpha-foetoprotéine dans le sang maternel à 98% et la spécificité à 99% [130].

En ce qui concerne le dosage d'alpha-foetoprotéine dans le liquide amniotique, un inconvénient est la pratique tardive de l'examen qui ne s'effectue qu'au deuxième trimestre de grossesse. Des cas exceptionnels de faux négatif ont été rapportés [130]. Quelques cas de faux positif ont été rapportés avec normalisation du taux d'alpha-foetoprotéine du liquide amniotique en fin de grossesse et naissance de nouveau-nés sains [130]. Ces cas particuliers correspondent en fait à des fœtus hétérozygotes [133].

2. L'étude des gènes :

Le dosage d'AFP est désormais supplanté par l'étude des haplotypes familiaux en se basant sur les 4 haplotypes principaux connus [133].

L'étude des haplotypes est réalisable au premier trimestre de grossesse et permet la prédiction des sujets atteints ainsi que la détection des hétérozygotes. Cette méthode a diminué le risque de faux positif et ainsi d'interruption de grossesse de fœtus sains dans les familles à risque, d'après Mannikko et al [133], le diagnostic anténatal avec étude des haplotypes peut être porté avec une fiabilité allant jusqu'à 95% .

Patrakka et al ont étudié 21 fœtus, issus de grossesses ayant été interrompues pour cause d'alpha-foetoprotéine amniotique élevée [134], une recherche des mutations du gène NPHS1 a été effectuée chez chacun de ces fœtus. 57% d'entre eux étaient homozygote pour des mutations du gène NPHS1, mais 43% n'étaient qu'hétérozygotes, donc non atteints de SNCF. Leur recommandation est donc de réaliser

une étude génétique lorsque le taux de l'alpha-foetoprotéine est significativement élevé.[134]

De plus les porteurs sains de mutation du gène NPHS1 peuvent présenter des taux élevé d'alpha foetoprotéine amniotique avant la vingtième semaine de gestation, avec des valeurs proches dans le liquide amniotique et le sang maternel [135].

L'interprétation du taux élevé d'alpha-foetoprotéine peut être aidée par la génétique d'une part, mais aussi par les données échographiques d'autre part. Mais dans tout les cas, il diminuera au cours de la grossesse s'il s'agit de porteurs sains, d'où la nécessité de dosages itératifs.

En général Le DPN du SNCF est réalisé par étude mutationnelle du gène NPHS1 [129] sur prélèvement de villosités choriales [1] après étude de l'ADN du cas index et des parents [129].

En Finlande où la maladie est fréquente et où 2 mutations représentent plus de 95 % des cas, il n'est pas nécessaire d'avoir un cas index et un dépistage génétique est même proposé systématiquement en prénatal [136].

3. le dosage de β HCG et d'autres marqueurs :

SEPPOH EINONEMN et al ont étudié dans une étude prospective cas-témoins les concentrations d'autres marqueurs liés à la grossesse offre toute procédure connexe pour le dépistage : la concentration sérique maternelle de gonadotrophine chorionique humaine [hCG], estriol non conjugué [ue], l'hormone lactogène placentaire humaine [hPL] et la protéine placentaire 14 [pp14] ont été mesurées dans les échantillons de six grossesses uniques associés à SNCF fœtale et de 18 témoins appariés à 15 semaines de gestation [131], dans le groupe SNCF, les concentrations d' hCG et de p. 14 ont été légèrement plus élevée, alors que les concentrations d'UE, et hPL ont été inférieur à la fourchette normale, mais aucune de ces différences étaient statistiquement significatifs et la distribution de ces valeurs a été trop large pour les utiliser pour le

dépistage.[131] en conclusions. La faible concentration de E non conjuguée, et l'élévation des concentrations hCG étaient attendues, puisque les nouveau-nés avec SNCF ont un retard de croissance et une hypertrophie placentaire. L'ampleur de ces modifications n'a pas été suffisante pour identifier les grossesses à haut risque. Des différences importantes dans les concentrations sériques maternelles de hPL et p. 14 n'ont pas été observées. Par conséquent, le dépistage d'alpha-foetoprotéine est la stratégie de choix pour la détection prénatale du SNC [131]

L'échographie à la recherche d'une hypertrophie placentaire importante, ainsi que d'une hypertrophie rénale, associée à une hyperéchogénicité et à une dilatation modérée du bassin, peut aider à l'interprétation d'un taux élevé d'alpha-foetoprotéine [132].

La découverte à la naissance chez certains enfants atteints de SMDI d'un placenta volumineux pesant plus du quart du poids de l'enfant, a permis de montrer que dans certains cas la protéinurie pouvait débuter en période anténatale et que le gros placenta, bien que très caractéristique, n'est pas pathognomonique du SNF [57]

Au totale: le dosage de l'alpha-foetoprotéine amniotique est donc un bon moyen de diagnostic prénatal du SNC lorsqu'il est réalisé à partir du second trimestre de la grossesse. Son interprétation peut être facilitée dans les familles avec des antécédents de SNC. Dans les autres cas, le renouvellement du dosage au cours de la grossesse, sa comparaison avec le taux sanguin maternel et les données échographiques permettront de décider ou non de l'indication d'une interruption de la grossesse.

A l'heure actuelle, le dépistage anténatal peut se faire de façon très précise en recherchant directement les mutations incriminées chez le fœtus au cours du premier trimestre de grossesse, si un premier enfant atteint a été étudié avec une mutation identique, mais son utilisation est limitée par son coût et par le fait que les mutations à l'origine du SNC ne sont probablement pas toutes connues à ce jour.

Dans notre étude le diagnostic prénatale n'a été réalisé chez aucun de nos patients.

VIII. LES FORMES CLINIQUES :

Le syndrome néphrotique congénital :

Le terme syndrome néphrotique congénital s'applique aux patients qui présentent à la naissance ou au cours des trois premiers mois de vie un syndrome œdémateux avec une hypoalbuminémie et une albuminurie massive [1]. C'est une maladie cliniquement et génétiquement hétérogène due à une mutation dans les gènes NPHS1, NPHS2 et WT1 [2] Dans la majorité des cas, le pronostic est sévère, l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale terminale. Le diagnostic repose sur des critères cliniques et histologiques [1]

Le syndrome néphrotique infantile : est un syndrome néphrotique qui débute entre le troisième et le douzième mois. [1]

Les SNC et SNI correspondent à plusieurs variétés anatomocliniques dont la présentation, le mode de transmission, l'évolution et le pronostic sont tout à fait différents.[35] Il peut être héréditaire, sporadique, acquis ou produit dans le cadre d'un syndrome malformatif général [2]. Il est usuel de les classer en trois groupes : les SN primitifs et isolés, les SN s'intégrant dans le cadre de syndromes connus et les exceptionnels SN secondaires à une cause infectieuse ou toxique.

CLASSIFICATION DES SNC(3 MOIS) ET DES SNI(3_12 MOIS) :

ü SN primitifs :

○ SN isolés :

§ SN de type finlandais

§ Sclerose mesangiale diffuse isolée

§ SN idiopathique

○ SN dans le cadre de syndrome :

§ Syndrome de denys drash

§ Syndrome de frasier

§ Syndrome de galway

§ Onycho-osteo-dysplasie

§ Syndrome d'alport

§ Syndrome de pierson

§ CDG syndrome type I

§ Syndrome de lowe

ü Secondaires :

○ Syphilis congénitale

○ Toxoplasmose congénitale

○ Rubéole congénitale

○ CMV, VIH

○ Intoxication mercurielle

○ Lupus érythémateux disséminé

✓ Les syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles primitifs et isolés :

Dans la grande majorité des cas, les SNC ou SNI sont primitifs et isolés.

Ils correspondent alors à un groupe hétérogène de maladies. En effet, il s'agit d'un SN de type finlandais(SNF), soit d'une sclérose mésangiale diffuse isolée (SMDI), soit d'une néphrose de début précoce :

VIII.1 Le syndrome néphrotique de type finlandais :

Le SNF est le prototype du SNC ce qui explique la confusion fréquente de ces deux termes ce SN débute en période anténatale et se révèle dès la naissance ou dans les premiers jours de vie [60], est caractérisé par une protéinurie fœtale qui entraîne une élévation de plus de 10 fois de la concentration d'alpha-foetoprotéine dans le liquide amniotique, [1]. A la naissance, on note un gros placenta dont le poids dépasse 25% du poids de naissance chez un enfant souvent prématuré. Le syndrome néphrotique est très précoce et sévère. Histologiquement, on note des dilatations microkystiques. Le syndrome néphrotique congénital est transmis selon le mode autosomique récessif. Le gène du syndrome a été localisé sur le bras long du chromosome 19. Le syndrome néphrotique est résistant à la corticothérapie et aux traitements immunosuppresseurs. Les complications infectieuses et nutritionnelles sont fréquentes en raison de l'importance de la fuite protidique. Si l'enfant survit, la fonction rénale se détériore justifiant un programme de dialyse-transplantation entre les âges de 5 et 8 ans. La maladie ne récidive pas après transplantation rénale.[39]

VIII.2 La sclérose mésangiale diffuse :

La sclérose mésangiale diffuse est la seconde cause de syndrome néphrotique congénital et infantile. Elle peut être isolée ou faire partie du syndrome de Denys-Drash (que nous décrirons ultérieurement). Sa prévalence dans la population générale est inconnue [25]. Le syndrome néphrotique est moins sévère qu'au cours du SNF et se révèle un peu plus tard, dans la première année. Cependant il existe des formes de révélation néonatale [60,41]. L'insuffisance rénale qui peut être présente d'emblée apparaît en règle générale dans la petite enfance. Les lésions histologiques de la sclérose mésangiale diffuse sont spécifiques : augmentation fibrillaire de la matrice mésangiale sans prolifération des cellules mésangiales, podocytes hypertrophiques puis envahissement fibrillaire du flocculus. Le syndrome néphrotique ne répond pas à

la corticothérapie ou aux traitements immunosuppresseurs et le traitement est purement symptomatique. La prise en charge vise à prévenir la survenue des complications : œdèmes, dénutrition, infection et thrombose. Au stade de l'insuffisance rénale terminale, un traitement par dialyse est effectué puis une transplantation rénale. Le syndrome néphrotique ne récidive pas après transplantation rénale [25]

VIII.3. La néphrose idiopathique congénitale et infantile :

Les néphroses idiopathiques de l'enfant de début précoce se révélant avant l'âge de un an correspondent à un groupe hétérogène de maladies [35]

§ Présentation clinique :

De nombreux cas de néphroses idiopathiques se révélant dans la première année de vie ont été décrits dans la littérature [101,35,18,14]. Habituellement la maladie débute après l'âge de quatre mois. Ainsi, 12 néphroses précoces sur 17 avaient débutés après 4 mois dans la série d'Habib et al [35,137].néanmoins, un début dans les premiers jours de vie, voir anténatal, est possible [101,35,138,18]. Dans la série citée précédemment, 3 enfants sur 17 avaient été symptomatiques dès le premier mois de vie [35]. Caractéristique du SN :

Le syndrome néphrotique est défini par une protéinurie importante avec une baisse du taux d'albumine plasmatique et éventuellement des œdèmes [100]. Ces cas peuvent être alors familiaux et entrer dans le cadre des formes à transmission autosomique récessive [137]. Certaines néphroses évoluent comme les néphroses corticosensibles de l'enfant plus grand c'est-à-dire avec rémission sous corticothérapie [25] ou rémission spontanée [139].

Néanmoins, la caractéristique principale des néphroses apparaissant dans l'âge de 1 an est la grande fréquence des formes corticorésistantes, et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale [140].

Cette fréquence est plus élevée que celle rencontrée dans la néphrose de l'enfant plus âgé. Dans la série publiée par Habib et al, elle s'élève à 60% [35].

En cas de néphrose corticorésistante le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale est lui aussi plus important que dans les néphroses du grand enfant. Le délai d'apparition de l'insuffisance rénale est variable, de quelques mois à quelques années [35,18]. Ces cas de néphroses congénitales corticorésistantes évoluant vers l'IRT peuvent être familiaux, avec une transmission autosomique et récessive. Le pronostic de ses formes familiales est particulièrement sévère avec évolution inexorable vers l'insuffisance rénale. La fréquence des formes familiales dans les néphroses corticorésistantes est plus importante lorsque la néphrose est de révélation précoce. Au sein d'une même famille, les âges de révélation de la néphropathie peuvent être différents. Les lésions histologiques initiales sont les mêmes chez les patients atteints de néphrose congénitale corticosensible ou corticorésistante, si bien que les résultats de la biopsie rénale précoce ne permettent pas de prévoir la réponse à la corticothérapie [101,35,138,18]

§ Les lésions anatomopathologiques :

Ont été déjà décrites dans le chapitre donné histologique.

§ La Pathogénie :

1. Les néphroses corticosensibles ou évoluant vers la rémission spontanée :

N'ont pas de caractère familial [35,18]. Leur similitude avec la néphrose de l'enfant plus âgé laisse penser que le même mécanisme physiopathologique est en cause dans ces 2 tranches d'âge [42]. De nombreux arguments indiquent que la maladie est associée à une anomalie des fonctions lymphocytaires avec production par les lymphocytes T d'un facteur protéinurique (lymphokine) augmentant la perméabilité vasculaire [141]. Deux arguments sont en faveur de l'existence d'un facteur circulant pathogène due à un dysfonctionnement lymphocytaire : l'action des corticoïdes et surtout de la ciclosporine dont on sait qu'elle inhibe la production des lymphokines ,

et l'existence de récurrence immédiate de protéinurie massive au décours d'une transplantation rénale dans le cadre de néphrose grave ayant évoluées défavorablement [141]. L'observation d'un SN néonatal transitoire chez 2 nouveaux nés, dont la mère était atteinte d'un SN idiopathique s'inscrit également en faveur de l'existence d'un facteur circulant responsable de la protéinurie .ces 2 nouveaux nés sont nés hypotrophes avec un SN se révélant des les premiers jours de vie et évoluant de façon spontanée vers la guérison en 2 à 4 semaines, sans récurrences ultérieures [141].

2. La glomérulonéphrite avec prolifération mésangiale pure :

Une glomérulonéphrite extramembraneuse à début anténatal doit faire évoquer la possibilité d'une allo-immunisation maternelle vis-à-vis de l'endopeptidase neutre (NEP) chez des femmes n'exprimant pas cette protéine. Des mutations du gène codant pour cette protéine ont été identifiées chez ces femmes. Les anticorps maternels entraînent des lésions des podocytes qui peuvent être responsables d'une insuffisance rénale chronique.[15]

Il est intéressant de noter que dans la littérature des cas exceptionnels de glomérulonéphrite avec prolifération mésangiale diagnostiqués avant l'âge de 3 mois et de résolution spontanée [142].

Le SN était corticorésistant et persistait avec toutefois des périodes de rémission complète ou incomplète [35].

Haws et al. Ont rapportés 3 cas de glomérulonéphrites avec prolifération mésangiale diagnostiquée à 4 semaines, 5 semaines et 3 mois.deux de ces 3 cas ont eu une rémission complète sans traitement avec un recul de 18 mois et 9 ans. Le dernier à 32 mois, avait une protéinurie persistante malgré un traitement par corticoïdes et cyclophosphamide.[142].

VIII.4 Les SNC et SNI dans le cadre de syndromes :

Les SNC et SNI peuvent également se rencontrer dans le cadre de syndromes connus ce qui implique la nécessité de rechercher des éléments malformatifs chez ces enfants.

1. Le syndrome de denys drash :

Le syndrome de Denys-Drash est caractérisé par l'association d'une sclérose mésangiale diffuse, d'un pseudo-hermaphrodisme masculin avec un caryotype 46,XY et d'un néphroblastome. Environ 150 cas ont été décrits ; la prévalence est inconnue. Une tumeur de Wilms peut être la première manifestation de la maladie. La sclérose mésangiale diffuse (SMD) se manifeste chez le nourrisson par une protéinurie massive avec syndrome néphrotique et évolue toujours vers l'insuffisance rénale dans un délai de 1 à 4 ans. Dans les formes incomplètes du syndrome de Denys-Drash, la SMD peut s'observer en association à un pseudo-hermaphrodisme masculin ou à un néphroblastome. Le syndrome de Denys-Drash est habituellement sporadique. Le risque d'avoir un autre enfant atteint est extrêmement faible.

Un examen échographique soigneux devrait être fait chez tous les patients tous les 4-6 mois [24] à la recherche de néphroblastome qui apparaît précocement dans les environs de 20 mois[143] et généralement avant l'âge de 2 ans[24] avec un risque de survenue de 55% [143]. Le traitement est symptomatique et consiste à maintenir une nutrition adéquate, à prévenir et traiter les complications infectieuses et à prendre en charge l'insuffisance rénale. Le syndrome néphrotique est résistant aux corticostéroïdes et aux immunosuppresseurs, et il ne récidive pas après transplantation rénale. [26]



Figure 11 : des organes génitaux ambigus chez un patient avec pseudo-hermaphrodisme masculin [24]

En dehors du SDD, les SNC et SNI s'intègrent dans des syndromes particuliers sont exceptionnels.

2. Lostéoonychodysplasie ou nail-patella syndrome (OOD):

§ Description de l'atteinte rénale de l'OOD:

L'OOD ou nail-patella syndrome est une maladie héréditaire rare, transmise sur le mode autosomique et dominant, L'incidence à la naissance est estimée à 1 pour 45 000 Les signes incluent une dysplasie des ongles avec lunule triangulaire, des rotules hypoplasiques ou absentes, des exostoses des ailes iliaques (« cornes iliaques »), une dysplasie des coudes. Une atteinte oculaire (glaucome, hypertension oculaire...) est observée chez environ un tiers des patients et une surdité neurosensorielle peut être présente. Une néphropathie est observée dans 1/3 à la moitié des cas [27]. La pénétrance du gène est constante mais la sévérité de l'expression clinique est variables [122]. La dysplasie unguéale et l'absence ou l'hypoplasie de la rotule sont des éléments essentielles pour le diagnostique. Les « cornes iliaques » sont pathognomoniques mais présentes uniquement dans 70% des cas. D'autres atteintes osseuses sont évocatrices comme les pieds bots varus équins ou une luxation de

hanche. 50 % des patients sont atteints également d'hétérochromie de l'iris [144]. L'atteinte rénale fait la gravité de cette maladie et conditionne le pronostic, elle est présente dans 60% des cas. Elle se traduit, dans la majeure partie des cas par une protéinurie modérée apparaissant à l'âge adulte, plus ou moins associé à une hématurie microscopique et plus rarement, par un SN et une HTA. Dans 15 % des cas la maladie évolue lentement vers l'IRT. Les âges de survenue de l'IRT rapporté dans la littérature varient entre 9 et 30 ans [122]. Aucun facteur de prédiction de la dégradation de la fonction rénale n'est connu à l'heure actuelle [144,145]. Dans des cas exceptionnels, l'atteinte rénale se manifeste par un SNC ou SNI [122]. Les lésions décrites en microscopie optique ne sont pas spécifiques : histologie normale, HSF, glomérulonéphrite à croissants épithéliaux [144]. En revanche, les lésions ultrastructurales sont caractéristiques. On retrouve des faisceaux de fibrilles de collagène de type interstitiel irrégulièrement répartis dans la membrane basale glomérulaire épaissie et dans la matrice mésangiale. Ces anomalies ultrastructurales ont été retrouvées chez des patients atteints d'OOD sans signes cliniques ou biologiques d'atteinte rénale, elles ne sont pas corrélées à la gravité de la néphropathie [146,144,147].



Figure 12. Présentation typique des ongles du pouce (a) et des ongles (b) de NPS. La flèche pointe l'index. Note diminution de sévérité de l'atteinte des ongles de la 2e à 5e doigt et le manque de plis sur les articulations interphalangiennes distales.[122]



Figure 13 : cornes iliaques (flèches) chez un individu avec syndrome Nail-Patella (NPS) [122]

Ce syndrome, transmis sur le mode autosomique dominant, est lié à des mutations du gène LMX1B, qui est un facteur de transcription à homéodomaine LIM impliqué dans le développement des membres, des reins et des yeux. Il a été suggéré la possibilité de deux mutations alléliques dont l'une serait responsable de la forme avec néphropathie et l'autre de la forme sans néphropathie [27]. Le traitement est symptomatique ; en cas de néphropathie, il vise notamment la réduction de la protéinurie afin de ralentir l'évolution vers une insuffisance rénale terminale, qui survient dans un tiers des cas aux alentours de l'âge de 30 ans.[27]

3. Le syndrome de frasier :

Le syndrome de Frasier est une affection définie par l'association d'un pseudohermaphrodisme masculin et d'une néphropathie glomérulaire. Ce syndrome est associé à un risque important de gonadoblastome. La prévalence de cette affection rare, est inconnue. Les sujets atteints ont des organes génitaux externes de type féminin, des stries gonadiques, un caryotype 46, XY. La néphropathie se traduit par une protéinurie avec syndrome néphrotique apparaissant dans l'enfance et évoluant vers l'insuffisance rénale terminale à l'adolescence ou à l'âge adulte. Sur le plan histologique, les lésions glomérulaires ne sont pas spécifiques. Il s'agit de lésions glomérulaires minimales associées à des lésions de hyalinose segmentaire et focale. Chez les patientes, le diagnostic peut être porté lors du bilan d'une aménorrhée primaire, dans certains cas après transplantation rénale lorsque la néphropathie a évolué vers l'insuffisance rénale. [28]

4. Le syndrome de galloway :

Le syndrome de Galloway est caractérisé par l'association d'un syndrome néphrotique et d'anomalies du système nerveux central. Une quarantaine d'observations ont été rapportées depuis sa description en 1968 chez deux enfants d'une même fratrie présentant un syndrome néphrotique à début précoce, une microcéphalie et une hernie hiatale. Le syndrome néphrotique est découvert en

moyenne à l'âge de trois mois avec des extrêmes de 0 à 34 mois. La biopsie rénale peut montrer des lésions glomérulaires minimales, une prolifération mésangiale, une hyalinose segmentaire et focale ou une sclérose mésangiale diffuse. Les manifestations neurologiques incluent une microcéphalie, un retard psychomoteur, des convulsions, une hypotonie, des anomalies des circonvolutions et des sillons cérébraux, une atrophie corticale, une hydrocéphalie par sténose de l'aqueduc, une porencephalie ou une encéphalomalacie et, sur le plan histologique des anomalies de migration neuronale. Une dysmorphie faciale et des oreilles larges ont été décrites, ainsi qu'une hernie hiatale à l'origine de vomissements dès la première tétée. D'autres signes ont été décrits, tels qu'une arachnodactylie avec contractures, et un défaut de clivage de la chambre antérieure de l'œil. Le syndrome de Galloway est transmis selon le mode autosomique récessif. L'anomalie génétique en cause n'est pas connue. L'évolution se fait vers l'insuffisance rénale terminale. Le syndrome néphrotique ne répond à aucun traitement (corticothérapie ou immunosuppresseurs)[148].

5. Le syndrome d'Alport :

Le syndrome d'Alport est une affection héréditaire caractérisée par l'association d'une néphropathie hématurique progressive avec anomalies ultrastructurales et immunohistochimiques des membranes basales glomérulaires, d'une surdité de perception d'évolution également progressive et parfois d'anomalies oculaires. Son incidence est de 1/5000 individus. L'atteinte rénale est sévère chez les sujets de sexe masculin et serait à l'origine d'environ 2 % des insuffisances rénales terminales. Le syndrome d'Alport est cliniquement et génétiquement hétérogène, le mode de transmission le plus fréquent étant le mode dominant lié à l'X. Il est secondaire à une anomalie de structure du collagène IV, principal constituant des lames basales. Les gènes codant pour les différentes chaînes de collagène IV ont été identifiés. Des mutations du gène *COL4A5* ont été caractérisées chez plus de 300 patients atteints de syndrome d'Alport lié à l'X. Les mutations des gènes *COL4A3* et *COL4A4* sont

impliquées dans les formes autosomiques de la maladie. Il est donc nécessaire de savoir reconnaître ce syndrome étant donné son caractère familial, sa sévérité et en conséquence l'importance du conseil génétique [29]

6. Le syndrome de Pierson :

Le syndrome de Pierson est caractérisé par l'association d'un syndrome néphrotique congénital et d'anomalies oculaires avec une microcorie

Sa prévalence < 1 / 1 000 000

Moins de 30 cas ont été décrits, Le syndrome de Pierson est responsable d'une protéinurie avec un syndrome néphrotique et des lésions histologiques de sclérose mésangiale diffuse. Les anomalies oculaires sont présentes dès la naissance et incluent une microcorie (pupilles étroites et non réactives à la lumière) due à l'absence de muscles dilatateurs de la pupille dans l'iris, une atrophie du muscle ciliaire, un développement anormal de l'oeil avec une forme anormale du cristallin et des anomalies de la rétine et de la cornée. Il existe également une hypotonie musculaire marquée, des mouvements anormaux et un retard psychomoteur. La maladie est transmise selon le mode autosomique récessif. Des mutations du gène LAMB2 (3p21) qui code pour la laminine bêta 2 ont récemment été identifiées. La laminine bêta 2 est exprimée dans la membrane basale glomérulaire au niveau des jonctions neuromusculaires, ainsi que dans les muscles intraoculaires, le cristallin et la rétine. Le diagnostic est évoqué devant la présence d'un syndrome néphrotique précoce et d'une microcorie. Le diagnostic prénatal peut être suspecté devant la détection à l'échographie de reins hyperéchogènes, et d'un oligohydramnios. Pour les familles dans lesquelles la mutation est caractérisée, un diagnostic anténatal peut être proposé. Le pronostic est sévère, la plupart des patients évoluant vers l'insuffisance rénale terminale au cours des premiers jours ou mois de vie.[30].

7. syndrome de Lowe :

Deux cas de SNC ont été rapportés comme étant associés à l'exceptionnel syndrome de Lowe (syndrome oculocérébro-rénal liés à l'X)[151].

8. CDG syndrome de type I :

Un cas de SNC de type SMD associé au CDG syndrome de type I (type I carbohydate déficient glycoprotéine), affection génétique multi systémique généralement dépourvue d'atteinte rénale [152].

Pour finir de très rares cas ont été décrits en association avec des malformations cérébrales diverses [153]

VIII.5 Les SNC secondaires :

Les causes secondaires sont très rares mais doivent être systématiquement recherchées du fait de leurs implications thérapeutiques.

Les infections peuvent être l'agent causal dans le syndrome néphrotique secondaire et les critères de diagnostic comprend des données cliniques, biologique et la biologie moléculaire des tissus [154]

Dans notre série, Les sérologies toxoplasmose, rubéole, syphilis, HIV, cytomégalovirus (CMV), hépatite B et C ont été réalisés chez 6 cas et ont revenue tous négative, soit 100% des cas sont négative, le 7^{ème} cas a décédé avant de les réalisé.

1. La syphilis congénitale :

La syphilis congénitale est une cause classique de SNC. D'après l'étude menée par Niemsiri et al sur 455 nourrissons et nouveaux nés thaïlandais atteints de syphilis congénitale. L'incidence de la néphropathie dans cette maladie est de 2,4% (11cas / 455) [155]. En présence d'un SNC, la syphilis doit toujours être recherchée, surtout s'il existe des éléments d'orientations tels qu'une hépatosplénomégalie et une hypergammaglobulinémie. A l'inverse, une protéinurie doit être recherchée chez tout enfant atteint de syphilis congénitale.

Le SN est en règle générale présent à la naissance ou se révèle dans les 3 premiers mois de vie. L'âge moyen de révélation de la néphropathie dans l'étude citée précédemment était de 24 jours [155]. L'aspect histologique habituel est une glomérulonéphrite extramembraneuse avec un certain degré de prolifération mésangiale et des dépôts en immunofluorescence d'IgG, IgM C3, C1q et C4. Dans un bon nombre de cas, l'antigène tréponémique a été mis en évidence dans la zone sous-épithéliale de la membrane basale glomérulaire [156,157].

Des cryoglobulines à activité anti-tréponème ont été isolés dans le sérum des patients et l'élution des immunoglobulines provenant du tissu rénale a montré que les dépôts glomérulaires contiennent des anticorps anti-tréponèmes [157].cette glomérulonéphrite est donc médiée par des complexes immuns [157], le pronostic est excellent et la guérison sous pénicilline est la règle [256,255] si le traitement n'est pas débuté tardivement, avant que des lésions irréversibles ne se soient développées.[15]

2. La rubéole congénitale :

La rubéole congénitale peut également être responsable d'une glomérulonéphrite extra membraneuse [36,15,1]

3. La toxoplasmose congénitale :

§ Description de l'atteinte rénale de la toxoplasmose congénitale :

La toxoplasmose congénitale est également décrite comme pouvant être responsable de SNC. Cette cause de SNC est exceptionnelle mais l'existence de possibilités thérapeutiques doit la faire rechercher systématiquement. Le début de la néphropathie survient soit dès la naissance, soit après un intervalle libre qui peut être de 1 à 12 mois mais qui en règle générale est inférieur à 3 mois [158]. Le SN est constant au cours de l'atteinte rénale est peut être associé à une hypertension artérielle et ou à une insuffisance rénale. La néphropathie survient dans les formes graves avec atteinte oculaire et neurologique comme dans les formes peu sévères. Le pronostic rénal est bon dans les observations qui ont reçus un traitement de la

toxoplasmose ou des corticoïdes selon les schémas thérapeutiques des néphroses à LGM [60,18].

Les lésions histologiques décrites dans la littérature sont, dans les cas sévères autopsiés n'ayant pas reçus le traitement, des kystes de toxoplasmoses dans les espaces glomérulaires et dans la lumière des tubes. Dans les cas vus précocement, l'examen histologique montre des lésions de prolifération mésangiale avec ou sans HSF, souvent associées à des lésions tubulointerstitielles et des lésions de glomérulosclérose [158,60,18].

Au total, les lésions retrouvées dans la néphropathie de la toxoplasmose congénitale, semblent correspondre à un tableau de néphrose. Une hypothèse pathogénique soulevée est le déclenchement par le toxoplasme d'une production de lymphokine responsable du SN [158]. Ceci est en accord avec la guérison du SN sous traitement de la toxoplasmose ou sous corticothérapie [60]

4. Infection au cytomégalovirus (CMV):

L'association entre le syndrome néphrotique et l'infection à CMV est bien démontré [50], cependant une étude décrite d'une fillette de 2 mois atteinte de syndrome néphrotique congénital, associé à l'infection à cytomégalovirus. L'examen histologique sur biopsie rénale a montré une sclérose mésangiale diffuse et les organismes des inclusions cytomégaliqes dans les cellules tubulaires et, dans certains glomérules. Le titre de cytomégalovirus (CMV) par PCR (réaction en chaîne par polymérase) dans le sérum était élevé. La rémission des symptômes pulmonaires et rénaux a été réalisée sous le ganciclovir en 3 semaines, aucune récurrence de la protéinurie n'a été observée au cours de la période de suivi de 14 mois. Ces conclusions suggèrent une relation causale entre le syndrome néphrotique congénital et l'infection à cytomégalovirus [152]

5. Autres infections :

Un syndrome néphrotique peut également survenir dans un contexte d'infection par le virus VIH ou le virus de l'hépatite B.

§ L'hépatite B (VHB) est une cause bien connue de glomérulonéphrite membraneuse et la glomérulonéphrite membranoproliférative.[154]

§ L'hépatite C (VHC), en plus de glomérulonéphrite cryoglobulinémie-médiation, elle est signalée à cause d'autres formes de glomérulonéphrite. [154]

§ virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : Comme l'infection à VIH devient plus répandu, en pédiatrie le sida est diagnostiqué plus fréquemment et L'atteinte rénale dans le sida est également bien établi [36,50], il est étroitement lié à une glomérulonéphrite segmentaire et focale [154].

6. Lupus érythémateux disséminé :

Quelques rares cas de syndrome néphrotique ont été rapportés en association à une forme infantile de lupus érythémateux disséminé, avec des lésions de glomérulonéphrite proliférative diffuse [126].Ainsi que l'association avec la présence de mère lupique et plus récemment avec l'allo-immunisation néonatale [36]

7. L'intoxication mercurielle :

L'intoxication mercurielle est classiquement décrite comme étant responsable de SNC et SNI. Deux cas ont été rapportés en 1952. L'intoxication faisait suite à l'utilisation d'une poudre riche en mercure appliquée sur les gencives des nourrissons pour favoriser l'éruption dentaire. Le SN était régressif sous dimercaprol [149].

Tableau 1 : Étiologies des syndromes néphrotiques (SN) congénitaux.

SN secondaires	SN génétiques
Infectieux : syphilis, toxoplasmose, VIH Intoxication au mercure Maladie de système : lupus néonatal Divers : néphrose transmise par la mère ; GEM par AC anti-endopeptidase neutre	SNCF Mutations de NPHS2 Sclérose mésangiale diffuse (isolée ou dans le cadre d'un Denys Drash ou d'un Frasier) SN syndromiques : nail patella, Galloway Mowat, CDG, Pierson SN des cytopathies mitochondriales

Tableau 2 Caractéristiques du syndrome néphrotique congénital finlandais et de la sclérose mésangiale diffuse

	Syndrome néphrotique de type finlandais	Sclérose mésangiale diffuse
Début de la protéinurie	Anténatal	Parfois à la naissance, plus souvent au cours des premières années de vie
Alphafœtoprotéine dans le liquide amniotique	Toujours augmenté	Habituellement normal
Placenta	> 25 % du poids de naissance	Habituellement normal
Protéinurie	massive (> 20 g/l avec une albuminémie < 15 g/l)	Habituellement moins sévère
Fonction rénale	Normale pendant la première année	Insuffisance rénale dans les mois suivant le début
Histologie	Dilatation des tubes proximaux	Sclérose mésangiale
Génétique	Mutations du gène NPHS1	Mutations du gène <i>WT1</i> gène dans le syndrome de Denys-Drash et certains cas de sclérose mésangiale diffuse isolée

IX. les Complications :

Les complications de cet état néphrotique sévère font toute la gravité de cette affection, elles sont généralement dues aux profondes modifications subies par les protéines. On trouve essentiellement les infections et les accidents thromboemboliques [61, 150,46]. Il peut aussi être compliqué par un déséquilibre électrolytique, une insuffisance rénale, la dénutrition et un retard de croissance [45]

1. complications infectieuses et immunitaires :

Les complications infectieuses sont un problème majeur chez ces enfants et représentent un facteur important de mortalité [63], L'ISKD a proposé une incidence de 1,5% de mortalité par infection [160], et Un tiers des enfants atteints de SNF nés en Finlande de 1965 à 1973 étaient décédés de complications infectieuses [16].

Ces infections restent fréquentes apparaissent dans 5 à 10 % des syndromes néphrotiques [20], leur incidence annuelle est de l'ordre de 1-2%. Ils s'agissent généralement d'infection à germes encapsulés principalement le streptococcus pneumonie dans 50 à 60%, et les bacilles gram négatifs, spécialement Escherichia coli [61,161].

Plusieurs facteurs expliquent la susceptibilité aux infections bactériennes :

- § Les modifications de l'état cutané sous l'influence de l'œdème, facilitent la pénétration des germes.
- § La présence d'épanchements (ascite, pleurésie) suite au syndrome néphrotique favorise la croissance bactérienne [46].
- § La fuite urinaire du facteur B et D (cofacteurs de C3b de la voie alterne du complément, qui joue un rôle important dans l'opsonisation des bactéries comme le pneumocoque [61,161, 16]
- § La diminution du taux d'IgG
- § Les traitements corticoïdes et immunosuppresseurs [161,46].

Chez 21 enfants atteints de SNF, Ljunberg et al (Helsinki) avaient relevé 64 septicémies prouvées (2.5/patient/an) et 62 septicémies suspectées (2.5/patient/an). Les germes à l'origine des 64 septicémies prouvées étaient dans 73 % des cas des bactéries à gram positif (staphylocoque épidermidis 40%, staphylocoque aureus 16 %, streptococcus pneumoniae 9%), dans 24 % des cas des bactéries à gram négatif (escherichia choli ou autres coliformes 19.5%, pseudomonas 3%, acinetobacetr 1.5%) et dans 3 % des cas une levure (candida albicans).ces enfants avaient également eu 53 infections bactériennes localisées (2.2/patient/an) avec une large prédominance d'otite moyennes aiguës, 57 infections virales (2.3/patient/an) et 16 infections cutanéomuqueuses à candida (0.7/patient/an) [162].

Une autre étude portant sur 21 enfants atteints de SNCF sur une période moyenne de 1.1 an a permis d'observer les résultats suivants : sur les 63 épisodes infectieuses vérifiés, dont 62 suspects de sepsis, 40% des bactériémies ont été causées par des staphylocoques coagulase négative 16 % par des staphylococcus aureus, 24 % par des bactéries gram négatif et 17 % par des streptocoques. De plus, un enfant est mort d'empyème pleurale [20].

Même si l'utilisation des voies veineuses centrales a tendance à augmenter la proportion de bactériémies staphylococciques, dans les cas étudiés, elles n'ont pas eu d'effet significatif sur l'incidence globale des infections. De plus, l'utilisation prophylactique des antibiotiques n'a pas réduit l'incidence globale des sepsis et des autres infections.

Au vu de ces résultats, les infections sévères de l'enfant néphrotique doivent être traitées par vancomycine associées à une céphalosporine de troisième génération.

Au totale, les enfants porteurs d'un syndrome néphrotique peuvent être sujet à des infections sévère à germes parfois atypiques et virulents. Cela nécessite la documentation et l'exploitation de tout épisode fébrile afin d'envisager un traitement d'emblée spécifique.

Les données de la littérature montrent que les infections, en général, touchent 83.8% des SN chez l'enfant.

Les infections respiratoires hautes sont les plus fréquentes (28%) suivies par les infections urinaires (22.8%), les péritonites (15.8%) et les cellulites 2% [163].

Dans notre série, les infections survenues chez nos patients ont été observées Chez 2 malades, soit 28,57% des cas.

Nous avons noté :

- Une infection urinaire dans 01 cas, soit 14.28%
- Une infection avec foyer indéterminé dans 01 cas, soit 14.28%

1.1. Péritonites primitives : dont leur fréquence varie selon les auteurs

Tableau 3 : Fréquence des taux des péritonites primitives dans une population d'enfants ayant une néphrose

Séries Année Taux de péritonite primitive (%)	année	Taux de péritonite primitive %
KRENSKY [165]	1982	5,41
GORENSEK [164]	1988	17.3
ADHIKARI [166]	1993	10
TEKOU [167]	1999	10
LASRY.F[168]	2005	10
Notre série	2010	0

Le tableau clinique ainsi décrit par GORENSEK [164] comporte des douleurs abdominales, des troubles du transit type diarrhée, vomissement, fièvre avec souvent une défense généralisée de l'abdomen et parfois une simple sensibilité diffuse.

Le diagnostic le plus difficile à éliminer étant celui de la péritonite appendiculaire [169,170].

Dans 50% des cas, le streptococcus pneumonie est le germe responsable de ces péritonites primitives, d'autres germes tels les bacilles gram négatives peuvent être aussi incriminés [170].

Dans notre étude la péritonite primitive n'est survenue chez aucun de nos malades mais Une péritonite secondaire à une infection sur KT de dialyse péritonéale dans 01 cas

1.2. Infections urinaires :

Leur fréquence est plus remarquée dans une série indienne composée de 280 malades, 74 parmi eux, ont fait environ 115 épisodes infectieux, dont 49 épisodes étaient des infections urinaires [171].

§ Dans notre série, seulement 1 malade a fait une infection urinaire, soit 14.28% des cas

1.3. La tuberculose :

Dans une étude faite en Inde [172], 28 patients parmi 300 enfants, se sont compliqués par une tuberculose et dans une autre étude 1 cas parmi 36 enfants a présenté une tuberculose[55].

A l'inverse on n'a signalé aucun cas de tuberculose dans notre série.

D'autres localisations sont retrouvées, il s'agit surtout d'atteinte cutanée :

Favorisée par l'importance du syndrome œdémateux, et le maintien de perfusions veineuses [61], d'atteintes pulmonaires, méningées et ORL [161].

1.4. Infections virales

Elles représentent surtout un danger pour l'enfant sous traitement par corticoïdes ou autres immunosuppresseurs [173].

Des décès ont été rapportés à la suite de rougeole, de varicelle et d'hépatite chez des enfants néphrotiques en cours de traitement [174].

Dans notre série, aucun cas n'a été noté.

2. Complications thromboemboliques

Elliott et al .ont rapporté le cas d'un enfant atteint de néphrose idiopathique congénitale qui a développé une thrombose d'une veine rénale avec syndrome de Chiari et est décédé d'embolie pulmonaire massive [175]

Les sujets atteints de syndrome néphrotique ont un risque élevé de présenter des accidents de thrombose [75,61].

De nombreux facteurs sont impliqués dans l'état de dysrégulation de la coagulation observé dans le SN.

Non seulement des facteurs plasmatiques prothrombotiques (fibrinogène, antithrombine, taux de plaquettes) mais aussi d'autres facteurs biologiques

Mesurables ou non :

- Ø L'hypoalbuminémie,
- Ø l'état d'activation de la cellule endothéliale.
- Ø L'hypovolémie et La viscosité sanguine liée à l'augmentation du fibrinogène et des macroglobulines
- Ø Des perturbations des facteurs de la coagulation
- Ø L'augmentation de la synthèse hépatique des protéines procoagulantes (fibrinogène, facteur II, V, VII, et X)
- Ø Les paramètres du système fibrinolytique : Fuite urinaire du plasminogène à activité fibrinolytique, de l'antithrombine III, protéine inhibitrice de la coagulation, de la protéine C et de la fraction libre active de la protéine S, le déficit en antithrombine III et en plasminogène n'est qu'insuffisamment compensé par l'augmentation de l'alpha 2 macroglobulines à action antithrombine et antiplasmine.
- Ø Une thrombocytose est fréquente, non corrélée à l'hypoalbuminémie et de mécanisme inconnu, de plus il existe une hyperadhésivité et hyperagrégabilité plaquettaire par augmentation de l'acide arachidonique

responsable d'une augmentation de la synthèse plaquettaire de thromboxane A II proagrégante, cette augmentation de synthèse de l'acide arachidonique est secondaire à l'hypoalbuminémie [17,176]

Ø l'hyperlipidémie cependant Les troubles de la coagulation s'accompagnent de perturbations lipidiques athérogènes responsables de remaniement vasculaire dès l'âge de 1 an [177]

Des facteurs de risque non biologiques surajoutés peuvent être aussi en cause: Cathéters, diurétiques, corticoïdes, immobilisation. Cependant, aucun test de laboratoire ne peut prédire ce risque thromboembolique [70].

Mahan et al. Ont rapporté 4 cas d'accident thrombotique artériels et veineux grave chez 41 patients atteints de SNF. Il s'agissait d'une thrombose de l'artère radiale, de l'artère fémorale, de l'artère brachiale et du sinus sagittal supérieur [17].

Holmberg et al ont rapporté 5 cas d'accidents thrombotiques sévères chez 17 enfants atteints de SNCF, 4 de ces enfants ont gardé des séquelles neurologiques importantes. [178]

2.1 - Thromboses veineuses :

Les thromboses veineuses représentent 75 à 80% des événements thromboemboliques.

Les trois principales localisations sont les thromboses de la veine rénale, évoquées devant une hématurie macroscopique survenant brusquement, accompagnée de douleurs lombaires [61], Les thromboses des veines profondes des membres et les thromboembolies pulmonaires [70], sont suspectées devant certains signes respiratoires ou cardiaques.

Les autres localisations sont la veine cave supérieure, les sinus veineux cérébraux, les veines hépatiques et la veine sous-clavière.

Les complications thrombotiques peuvent survenir dans les premiers jours de vie. En 1997, Kandler et al ont décrit le cas d'un nouveau-né chez qui, à 10 jours de

vie, a été découvert par échographie un thrombus asymptomatique de la veine cave inférieure situé à hauteur des veines rénales [179].

Onajovwe et al ont rapporté le cas d'un nouveau né âgé de 5 jours chez qui le diagnostic de SNC a été porté après un épisode convulsif causé par une thrombose veineuse profonde cérébrale[180].

2.2- Thromboses artérielles :

Les thromboses artérielles ne représentent que 20 à 25 % des complications thromboemboliques au cours du SN.

Dans la littérature, les localisations artérielles les plus fréquentes sont les artères iliaques et fémoro-poplitées, les thromboembolies pulmonaires et les artères rénales.

Les autres localisations sont les thromboses intracardiaques, celles touchant les artères coronaires, l'artère mésentérique supérieure, les artères cérébrales, les artères des membres supérieurs et l'aorte.

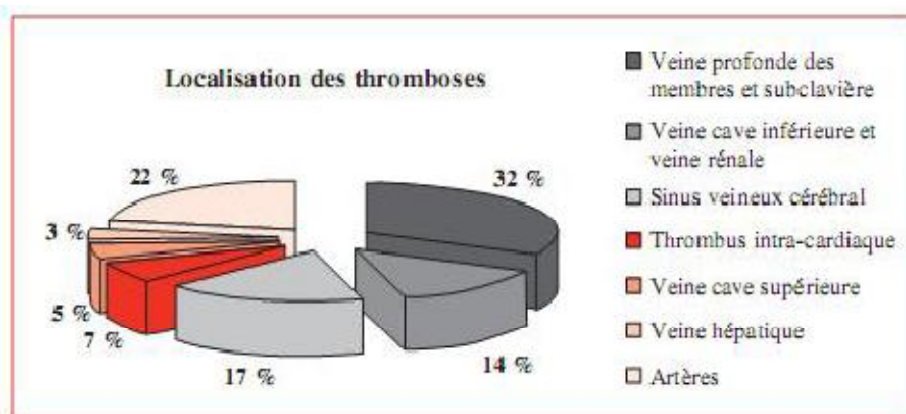


Figure 14 : Revue de la littérature 1994-2004. Localisation des thromboses.

3. collapsus :

Elle est liée à l'hypovolémie brutale au cours d'une poussée sévère, mais aussi à la déplétion hydro sodée entraînée par les diurétiques.

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 [181].

4. les douleurs abdominales :

Doivent faire discuter: péritonite, ulcère dû à la corticothérapie, pancréatite, thrombose veineuse rénale; mais la plupart du temps, c'est le début douloureux d'une ascite [181].

5. les complications endocriniennes et métaboliques :

- ✓ L'hypothyroïdie : par fuite urinaire de thyroid binding globulin, de thyroxine et d'iode lié aux protéines avec une compensation insuffisante de la glande thyroïde [111].

Dans une étude à propos de 10 cas ,3 ont présenté une hypothyroïdie clinique et biologique avec un retentissement sur la croissance malgré le traitement par la l-thyroxine [50], ainsi dans une autre étude l'hypothyroïdie a été présente dans 1 cas parmi les 2 cas étudiés

Dans notre série hypothyroïdie a été notée dans 4 cas.

- ✓ L'anémie : par fuite urinaire massive d'érythropoïétine et de la transferrine [182].L'anémie hypochrome microcytaire a été notée dans les 7 cas étudié dans notre série soit 100% avec taux d'HB (6,6g/l _ 10g/l)

- ✓ La natrémie peut être normale ou basse avec une natriurèse effondrée.

Dans notre étude l'hyponatrémie a été trouvée dans 3 cas soit 42,85 % des cas avec des valeurs (125 _133 mmol/l) normes (135_145 mmol/l).

- ✓ La kaliémie peut être augmentée s'il existe une insuffisance rénale fonctionnelle.

Dans notre série l'hyperkaliémie a été découverte dans 2 cas qui ont présenté une insuffisance rénale soit 28,57 % des cas avec des valeurs de 5,62 mmol/l et 5,7 mmol/l, normes (3,5 et 5,5 mmol/l)

- ✓ L'hypocalcémie par diminution de la calcémie totale en rapport avec l'hypoalbuminémie mais aussi par diminution de la calcémie ionisée en rapport avec la perte urinaire de vitamine D Binding protein et de 25OHD3 [178].

Elle est aggravée par l'insuffisance rénale, et à l'origine d'un hyperparathyroïdisme secondaire. On retrouve ainsi fréquemment une hyperphosphorémie associée, cette diminution de la calcémie portant sur le calcium lié est d'autant plus importante que la protidémie est faible, le calcium libre étant généralement normale.

La formule de la calcémie corrigée est :

$$\text{Cac} = \text{Ca mesurée} - 0,025 (\text{A} - 40)$$

Avec Ca mesurée en mmol/L et A (albumine) en g/L.

La principale complication de ce trouble du métabolisme phosphocalcique est l'ostéodystrophie rénale, rendue grave du fait de la maturation squelettique et de la croissance. Elle se caractérise par des lésions histologiques de plusieurs types :

- *des lésions d'hyperparathyroïdisme (ostéite fibreuse avec résorption ostéoclasique).

- *des lésions de rachitisme (défaut de minéralisation du tissu ostéoïde lamellaire).

- *une ostéopathie adynamique.

Dans notre série Le dosage de la calcémie a été réalisé chez tous nos patients et a objectivé une hypocalcémie dans 7 cas soit 100% des cas, allant de 25mg/l à 78mg/l normale (90-110 mg/l), et l'hyperparathyroïdie a été objectivé chez 2 cas.

▼ La dyslipidémie est secondaire à une activation des synthèses hépatiques en réponse à l'hypoalbuminémie, elle porte à la fois sur le cholestérol et les triglycérides. Associés aux anomalies des facteurs de la coagulation, ces troubles du métabolisme lipidique augmentent nettement le risque thromboembolique et l'accident cardio-vasculaire comme le montrent plusieurs études.

Ainsi, une étude comparant 49 enfants atteints d'un syndrome néphrotique et 17 enfants sains montre que les complications thromboemboliques concernent 4 % des patients du premier groupe. Ces complications sont en rapport avec des taux bas

d'antithrombines III plasmatique et d'albumine, ainsi qu'une élévation plasmatique du fibrinogène et du cholestérol [75].

Contrairement à notre série une hypercholestérolémie associée à une hypertriglycéridémie dans tous les cas soit 100% des cas mais personne n'a présenté des complications cardiovasculaires associées.

6. croissance staturo-pondérale et développement psychomoteur :

Un retard de croissance staturale est souvent observé. 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 [50]. La fuite de protéines porteuses explique également les taux bas de somatomédine B (IGF I) et de somatomédine A (IGF II).[183] ainsi La carence protidique, l'anorexie, le reflux gastrooesophagien très fréquent et la distension abdominale contribuent à un état nutritionnel très précaire. Dans la série de 41 enfants rapportée en 1984 par Mahan et al, 17 enfants avaient été transplantés à un âge moyen de 33 mois. Au moment de la transplantation, tous avaient un retard staturo-pondéral et 16 sur 17 enfants avaient un retard important des acquisitions motrices. Ce retard moteur était attribué à l'état nutritionnel désastreux associé aux hospitalisations prolongées. [17].

Dans notre étude le retard staturo-pondérale a été observé chez 4 malades (57,14%) :

- 2 patients sont encore suivis en consultation et présentent l'un (cas n°1) un retard statural de -4 DS à l'âge de 3 ans et l'autre (cas n°7) un retard staturo-pondéral de -1DS à l'âge de 2 ans et 10 mois associé dans les 2 cas à une insuffisance rénale.
- Les 2 autres patients (cas n°2 et n°4) sont décédés et ont présenté un retard staturo-pondérale de -3DS à l'âge de 3 mois dans les 2 cas.

7. Insuffisance rénale chronique :

L'évolution du SNC se fait généralement vers l'insuffisance rénale chronique et terminale dans le SNCF La fonction rénale est initialement normale, mais elle s'altère progressivement et l'insuffisance rénale terminale survient entre les âges de trois et cinq ans [15]. Alors que dans La SMD la progression au stade terminal de l'insuffisance rénale survient en quelques mois, souvent avant l'âge de quatre ans [15], dans une moyenne de 3 ans [24] et parfois après. Des formes très sévères de la maladie ont été rapportées avec une évolution en quelques semaines après la naissance vers l'insuffisance rénale terminale [15]

Dans notre série l'insuffisance rénale chronique a été observée chez 2 malades soit 28.5% des cas, dont un cas a évolué vers l'insuffisance rénale terminale soit 14.28% des cas à l'âge de 2 ans et 10 mois ce qui rejoint les données de la littérature.

8. Dénutrition :

§ Dénutrition protidique :

La dénutrition est favorisée par les fuites protidiques et les difficultés d'alimentation chez ces nourrissons anorexiques[15]. Une fuite protidique massive et prolongée peut conduire à une dénutrition protidique menaçant le pronostic vital, cependant l'albuminémie n'est que peu influencée par le contenu en protides des apports caloriques et les apports intraveineux d'albumine n'ont aucune efficacité sur l'état nutritionnel.[71]

Dans notre étude un état de dénutrition a été marqué dans un cas soit 14.28% des cas avec à l'examen clinique une diminution de panicule adipeux et plus de dénutrition

§ Dénutrition vitaminique :

En raison de la fuite urinaire de protéines porteuses, on a décrit des déficits en: Transferrine, ceruleoplasmine, zinc, vitamine D, calcium, thyroxines binding protéine avec fuite urinaire de T 3 et de T4.

X. LA PRISE EN CHARGE :

Hormis les SN secondaires répondant à une thérapeutique spécifique curative, le traitement des SNC et SNI est purement symptomatique. La prise en charge est conditionnée par la sévérité de la protéinurie et vise, d'une part à réduire la fuite protéique massive et à pallier la carence protéique, et d'autre part à prévenir la survenue de complications. La prise en charge symptomatique des différents SN est identique, tout en étant adaptée à la sévérité de la protéinurie, et les recommandations thérapeutiques proposées pour le SNF sont valables pour les autres types de SNC sévères. Au cours de dernières années, des progrès notables ont été réalisés dans la prise en charge des SNF.

Il ya plusieurs dizaines d'années, le SNCF était considéré comme une maladie systématiquement mortelle, avec une survie ne dépassant guère quelques années et ce, au prix d'une qualité de vie médiocre, car grevée de complications multiples. Actuellement, le SNCF n'est plus incompatible avec l'atteinte d'un âge avancé et une qualité de vie acceptable. Cependant, ce résultat est obtenu au prix d'une prise en charge thérapeutique agressive, comprenant un traitement symptomatique, suivi d'une néphrectomie associée à une dialyse péritonéale, pour aboutir à la greffe rénale.

✓ Le principe de la prise en charge des SNC [178,184,17] :

Le but principal de la prise en charge est d'amener ces enfants dans les meilleures conditions possibles à la transplantation rénale qui est, à l'heure actuelle, la seule thérapeutique curative. Plus la transplantation rénale sera assurée dans de bonnes conditions, plus les chances de succès seront importantes. Ainsi, le traitement médical doit tendre à tout mettre en œuvre pour :

_ assurer un bon état nutritionnel et une croissance staturo-pondérale satisfaisante

_ diminuer au maximum les œdèmes et l'hypovolémie résultante en maintenant un taux d'albuminémie correct

- _ prévenir et traiter efficacement les infections
- _ Prévenir les accidents thrombotiques
- _ compenser les pertes urinaires d'hormones thyroïdiennes et de vitamine D
- _ assurer un développement psychomoteur satisfaisant grâce à un bon état nutritionnel et à une réduction des hospitalisations
- _ assurer un soutien psychologique auprès de la famille.

Un des véritables progrès consiste à réduire au minimum la durée pendant laquelle l'enfant est en état néphrotique. On comprend aisément que plus cette période est courte, moins l'évolution sera émaillée de complications, et plus il sera facile d'amener l'enfant à la transplantation avec un poids et une taille satisfaisantes. De plus, c'est en réduisant la période néphrotique et en réalisant précocement une greffe rénale que l'on diminue le risque des lésions vasculaires inhérentes aux perturbations lipidiques athérogènes

✓ La prise en charge des SNC recommandée à partir du début des années 1990 selon le protocole finlandais :

Depuis le début des années 1990, Holmberg et al proposent une prise en charge médicale qui vise à obtenir un état nutritionnel et une croissance meilleurs ainsi qu'une plus grande maîtrise des œdèmes en maintenant en permanence un taux d'albumine $\geq 15\text{g/l}$. leurs objectif sont d'amener l'enfant, dans le meilleur état nutritionnel possible, à un poids de 7 kg et de réaliser alors une binéphrectomie. La transplantation rénale, par la suite, est programmée lorsque l'enfant pèse 9 kg après quelques mois passés en dialyse péritonéale ou en hémodialyse. [178,184]

X.1 le traitement symptomatique du syndrome néphrotique :

1. le régime alimentaire et Les apports nutritionnels :

La restriction sodée (0,3 -0,5 meq/kg/J de sodium) est recommandée en cas de syndrome œdémateux [185].

La restriction hydrique est nécessaire dans les situations suivantes

- Hyponatrémie importante inférieure à 130mmol/l ;
- Oligurie franche ;
- Syndrome œdémateux important [181].

Les enfants reçoivent une alimentation hypercalorique hyperprotidique associée à une supplémentation calcique et vitaminique, étant donné l'état fréquent d'anorexie et la quantité d'apport énergétique nécessaire à un bon état nutritionnel [186].

Il semblerait préférable d'utiliser une nutrition entérale à faible débit constant, afin de supprimer les phases de jeun, dans le but de diminuer les phases de catabolisme et de contribuer à améliorer la balance azotée [187,188]. Les apports alimentaires recommandés sont de 130 kilocalories par Kg de poids et par jour (kcal/kg/j) et de 4g/kg/j de protéines. En cas de dénutrition avancée, des apports de l'ordre de 170 kcal/kg/j peuvent être nécessaires pour obtenir l'anabolisme.

Ces apports doivent comprendre 10 à 14 % de protéines, 40 à 50 % de lipides et 40 à 50 % de glucides. Une supplémentation journalière par 15ml d'huile de soja et 2 ml d'huile de poisson est réalisée dans le but d'augmenter le pourcentage d'acides gras mono et polyinsaturés.

Les apports liquidiens conseillés sont de 100 à 130 ml/kg/j évitant ainsi l'induction d'une diarrhée osmotique.[186]

En ce qui concerne les minéraux et le métabolisme phosphocalcique, une supplémentation sous forme d'hydrosol polyvitaminé et de vitamine D2 (de 400 à 2000 unités internationales par jour) qui est changé à l'alpha-calcidiol quand une augmentation du niveau de l'hormone parathyroïdienne est remarqué, de calcium (500

mg/j jusqu'à 6 mois ; 750 mg/j de 6 à 12 mois, 1000 mg/j au delà de 1 an) et de magnésium (40 à 60 mg/j) sont nécessaires. ces jeunes nourissants ont très fréquemment un reflux gastro-œsophagien massif associé [186,17] compliquant la prise en charge nutritionnelle .

Dans notre étude une restriction hydrique avec un régime hyposodé ont été appliqué dans tous nos cas soit 100%

2. les perfusions d'albumine:

L'ampleur de la fuite urinaire massive en albumine est cruciale pour la prise de décision thérapeutique. Une protéinurie massive constante conduit inévitablement à l'œdème, la malnutrition protéique, la réduction de la croissance, et les complications secondaires.

Pour compenser, il est préconisé d'administrer dès la naissance, de l'albumine à raison de 3 à 4g/kg/jr [189]. Cela permet généralement d'obtenir une albuminémie proche de 15g/l, limitant ainsi l'apparition d'œdème et le retard de croissance majeur.[186] La solution utilisée est une solution à 20%, la dose journalière est répartie en 3 ou 4 perfusions de 2 heurs le premier mois et en 1 perfusion de 6 à 8 heurs au delà.

Chaque perfusion d'albumine est suivie d'une injection intraveineuse de furosémide à la dose de 0.5 mg/kg. La perfusion doit être lente et sous contrôle de la pression artérielle. L'utilisation de doses d'albumine plus élevées ne servirait qu'à accroître la fuite protidique urinaire et à augmenter le risque d'insuffisance cardiaque et de surcharge hydrique. Cette substitution corrige l'hypoprotéinémie seulement temporairement.

Indications :

- . oedèmes importants ;
- . Hypovolémie mal tolérée : asthénie, douleur abdominale, tachycardie, tension artérielle basse voire collapsus;

. Hémococoncentration : Hb>15g/dl, Hte>45% [190,145].

Dans notre série 3 patients (43 %) ont bénéficiés d'une perfusion d'albumine.

Et 4 patients (57 %) ont reçus du PFC.

La contre partie de ces perfusions itératives est une altération précoce du capital veineux. Celle-ci peut s'avérer délétère, notamment lorsqu'une fistule artério-veineuse nécessaire à l'hémodialyse est en visagée. Donc cette substitution intensive en albumine nécessite, bien entendu, la pose d'un cathéter central effectuée le plus souvent vers l'âge de 4 semaines.

3. les diurétiques et le traitement de la surcharge hydrosodée :

Outre la compensation des pertes en albumine qui a un effet osmotique important, l'utilisation de diurétique particulièrement le furosémide en perfusion à la dose de 0.5mg/kg/j, limite l'apparition de signes cliniques de surcharge [189].

Les diurétiques doivent être utilisés avec prudence pour éviter le collapsus hypovolémique par déplétion hydrosodée brutale [181].

Ils augmentent le risque thromboembolique si l'anticoagulation n'est pas équilibrée [185].

Indications : essentiellement en cas d'œdème importants et réfractaires [185;181].

Les diurétiques utilisés : [1;72]

- . Furosémide (lasilix®) : 1 à 2 mg/kg ;
- . Spironolactone (Aldactone®), 2 à 10 mg/kg;
- . Amiloride (Modamid®), 0,5 à 0,7 mg/kg ;

Contres indications :

- . Hypovolémie ;
- . Hémococoncentration ;
- . L'altération de la fonction rénale pour l'Aldactone et l'Amiloride ; leur administration doit faire surveiller la kaliémie [191;181].

L'efficacité du traitement par diurétiques doit être monitorée par mesure de la natriurèse et la perte de poids du patient. La volémie doit être monitorée obligatoirement (hématocrite, tension artérielle, fréquence cardiaque) [185].

Le furosémide est utilisé en association avec une supplémentation potassique[61].

Dans notre série, les diurétiques ont été prescrits chez 7 malades soit dans 100% des cas

- le plus utilisé c'est le Furosémide (Lasilix®) qui est le Diurétique de choix, la dose variait entre 2 à 4 mg/kg/j en fonction de la diurèse et de l'importance des œdèmes, la durée est variable selon l'évolution clinique, il a été utilisé chez 6 cas soit 85,71 % des cas.
- Le 2^{ème} c'est La spironolactone (Aldactone®) a été utilisée chez 3 patients en association avec le furosémide soit dans 42,85% des cas

4. Les autres apports substitutifs :

- La fuite urinaire de thyroïde binding globulin, de thyroxine et d'iode liée à la protéine est responsable d'une hypothyroïdie. Cette hypothyroïdie se traduit par une baisse de taux sérique de triiodothyronine libre (T3I) et de thyroxine libre (T4I) dès les premiers jours de vie et par une augmentation du taux de thyroïde stimulating hormone (TSH) à partir de l'âge de 2 ou 3 semaines. Il a été montré que la demi-vie de la thyroxine est de 19,8 heures chez les enfants atteints de SNC alors qu'elle est de 170 heures chez les sujets sains [192]. Une supplémentation précoce en thyroxine est donc justifiée avec un ajustement régulier aux taux sanguins (T4I) et de TSH [193]. Dans notre étude 4 de nos malades ont reçu L_thyroxine soit 57.14 %
- Les perfusions d'immunoglobulines sont fréquemment utilisées en pratique courante mais leur efficacité réelle reste modérée du fait de leur élimination urinaire rapide [37]. Leur demi-vie dans le sérum est en effet de 10 à 12 heures.

Dans notre étude personne n'a reçus les immunoglobulines

- L'anémie, secondaire à la carence martiale, puis au déficit en érythropoïétine lorsque l'insuffisance rénale est installée, peut être enrayée par la supplémentation en fer et des injections régulières en érythropoïétine. L'objectif doit être de limiter les transfusions sanguines chez ces enfants amenés à être greffés ultérieurement.

Cependant une étude d'une fillette de 4 mois avec une forme particulièrement grave (protéinurie ~ 150 g / l) a développé une anémie non régénérative nécessitant des transfusions de sang tous les deux mois, malgré des injections tous les jours EPO (600 UI / kg) et la supplémentation en fer. L'étude de la pharmacocinétique de L'EPO a révélé une perte urinaire de 27% de la dose administrée dans les 24 premières heures après l'injection IV. Cependant, les niveaux plasmatiques sont demeurées augmenté après 24 h (228 UI / l), et des niveaux de la transcobalamine étaient indétectables. La transferrinémie et la transcobalaminémie semblent être responsables de l'érythropoïèse perturbée [194].

Dans notre série L'érythropoïétine a été utilisée dans 2 cas (cas n°1 et n°7) soit 28,57 % des cas et le fer a été administré dans 3 cas soit 43% des cas

5. 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 précédent

L'inclusion

- . Enfants impubères ou puberté débutante
- . âge osseux inférieur à 13 ans chez les filles
- . inférieur à 14 ans chez les garçons

Dose thérapeutique :

- . 0,46 mg/kg/semaine

- . 1 injection sous-cutanée tous les jours
- . pendant 3 ans, puis jusqu'à taille finale [191]

Dans notre série aucun patient n'a reçu les hormones de croissances

6. Le traitement des troubles de la coagulation et la prévention des accidents thrombotique :

Les troubles de l'hémostase rencontrés dans le SN [180] sont responsables d'un état d'hypercoagulabilité et d'hyperagrégabilité plaquettaire à l'origine de nombreuses complications thromboemboliques.

§ La prévention :

Mahan et al, après avoir rapporté 4 complications thrombotiques graves chez 41 enfants, recommandaient l'administration et d'acide acétylsalicylique et de dipyridamole [17]. L'efficacité de ces traitements préventifs n'a pas été prouvée chez ces enfants. Ultérieurement, l'équipe de Holmberg a rapporté 5 complications thrombotiques graves chez 17 enfants non traités [12]. C'est pourquoi, ils ont recommandé l'administration d'antivitamine K (AVK) systématique à partir de l'âge de 3 ou 4 semaines, visant un TP entre 20 et 30 % ou un INR aux alentours de 3,5. 26 de leur cas été traités préventivement par AVK et aucun ne s'est compliqué d'accidents thrombotiques [16].

La prévention de ces complications comporte :

Mesures générales : [191].

- . Eviter le repos au lit en encourageant la mobilisation ;
- . corriger rapidement une hypovolémie ;
- . proscrire les ponctions des vaisseaux profonds ;
- . proscrire les cathéters centraux ;
- . éviter les perfusions intraveineuses inutiles

Traitements anticoagulants : Il n'existe pas de consensus.

Pour certains auteurs, seuls les syndromes néphrotiques majeurs avec anasarque justifient un traitement préventif anticoagulant, alors que les formes modérées justifient un traitement avec antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique : 25 à 100mg/j) [195].

Pour d'autres auteurs, la présence d'une des anomalies suivantes est un facteur de risque de complications thrombotiques justifiant un traitement anticoagulant :

- . Albuminémie < 20g/l ;
- . Fibrinogène > 6g/l ;
- . Antithrombine III < 70% ;
- . D-dimères > 1000 ng/ml.

Dans notre série Les antiagrégants plaquettaires ont été prescrits chez 2 malades (28.5 %), chez qui le taux d'albuminémie était inférieur à 20g/l.

Et les anticoagulant à base d'héparine de bas poids moléculaire ont été utilisé chez 2 cas soit 28.5%

§ Le traitement des thromboses :

Quand la thrombose est constituée, le traitement repose sur l'héparinothérapie continue intraveineuse et sur la thrombolyse par rt-PA. Kandler et al, ont traité avec succès par thrombolyse systémique, un thrombus de la veine cave supérieure chez un nouveau-né âgé de 10 jours [179].

En cas de thrombose sans gravité immédiate (superficielle et/ou non extensive) :

- . héparine IV continue (alternative : HBPM en 2 injections/j sous cutanée)
- . Puis relai rapide par antivitamine K et en visant un INR entre 3 et 4

En cas de thrombose à haut risque (tronc veineux profond, thrombose extensive)

- . Héparine puis anti vitamine K.
- . discuter en service spécialisé l'activateur tissulaire de plasminogène associé ou non à l'ATIII.[191]

Les médicaments utilisés :

- . Anti-agrégants plaquettaires : Aspirine 25 à 100 mg/j ;
- . Anti-vitamine K comme la Warfarine (COUMADINE®) ;
- . Héparine de bas poids moléculaire (LOVENOX®).

Les prescriptions :

. Prescription de l'anti-vitamine K : Coumadine® : cp à 2 et 10 mg sécables, en mono-prise per os la même heure ;

- dose initiale 0,2 mg/kg (des doses plus importantes sont nécessaires avant 3 ans)

- habituellement une dose d'entretien de 0,1 à 0,35 mg/kg/j est nécessaire

- viser un temps de Quick-INR entre 2 et 3.

Attention : Lors de la négativation de la protéinurie, la perte d'antithrombine III va cesser, donc arrêter le traitement dès la négativation de la protéinurie pour éviter un risque hémorragique.

. Prescription des héparines de bas poids moléculaire Enoxaparine=LOVENOX® :
0,5mg/kg en une injection sous cutanée : 1 fois par 24h (prévention faible).
2 fois par 24h (prévention forte).

La prescription est ajustée pour avoir une activité anti Xa entre H4 et H6 de 0,2 à 0,4 U/ml. Attention : sous héparine surveiller la numération plaquettaire, risque de thrombopénie.

Dans notre série, aucun patient n'a reçu d'anticoagulant à dose curative

7. Antihypertenseurs :

En cas d'HTA Plusieurs antihypertenseurs sont utilisables, à condition de veiller à respecter leurs contre indications notamment les IEC ou les ARA2 en cas d'altération de la fonction rénale néanmoins l'utilisation d'IEC ou d'ARAI du fait de leur propriété néphroprotectrice devra être envisagée en première intention.[191] Les inhibiteurs calciques sont les médicaments de choix en cas d'urgence hypertensive.

Dans notre étude 03 malades soit (42,85%) ont reçus un traitement antihypertenseur l'inhibiteur calcique (Loxen*) est utilisé dans les 3 cas et β bloquant (Normatens*) admis en association au inhibiteur calcique dans un cas.

8. prévention et traitement des infections :

Malgré un traitement médical agressif et vigilant, les complications infectieuses restent un problème très préoccupant chez les enfants atteints de SNF [20].

▼ La prévention des infections :

La littérature émet des principes simples dans ce domaine.[20]en effet l'antibiothérapie prophylactique n'est pas recommandée. Le calendrier vaccinal est préconisé dans son intégralité.les injections de gammaglobulines sont reconnues d'utilisation habituelle, mais leur élimination urinaire rapide limite efficacité.

La 1ère prévention des infections au cours du SN impose d'abord la mise en rémission de ce dernier.

§ Les perfusions d'immunoglobuline :

Le profil des immunoglobulines (IgG en permanence < 25% des valeurs normales et le plus souvent < 2% des valeurs normales, IgA normal ou diminuer, IgM normale ou augmenter) expose en théorie aux infections à bactéries en capsulées comme le pneumocoque [162]. Une des hypothèses est que l'élévation des IgM compenserait le déficit par perte urinaire des IgG. En raison du taux effondré des IgG, des perfusions d'immunoglobuline polyvalente (sandoglobuline*) à la dose de 100 à 300 mg/kg une à 2 fois /semaine ont été tentées. Ceci fut sans effets sur le nombre et le type des complications infectieuses, ci bien que cette prophylaxie n'est plus recommandée. Après perfusion, la demi-vie des immunoglobines est de 7 à 22 heures, la clairance rénale des immunoblobines est multipliée par 20 et la quantité perfusée est perdue dans les urines en moins de 48 heures. Il a été calculé que pour maintenir un taux correct d'immunoglobine, il faudra administrer 500mg/kg tous les 2 ou 3 jr [162].cela

serait excessivement cher et de surcroît inefficace sur les infections à staphylocoque et autres pathogènes [162].

§ L'antibioprophylaxie :

L'antibioprophylaxie n'est pas systématique, mais la présence d'un foyer bactérien nécessite un traitement adéquat et une surveillance stricte [196].

Comme l'avait préconisé Mahan et al, l'équipe finlandaise a étudié les bénéfices de l'antibioprophylaxie. Les antibiotiques utilisés ont été la pénicilline et le cotrimoxazole. Il n'y eut aucun effet bénéfique de cette thérapeutique sur l'incidence des épisodes infectieux. En revanche, la répartition des différents agents pathogènes a été modifiée : toutes les infections à pneumocoque sont survenues chez des enfants sans antibioprophylaxie et la proportion de bactériémies à staphylocoque coagulase négative a été plus importante chez les enfants recevant une antibioprophylaxie [162]. La mise en place d'un cathéter central, n'augmente pas significativement la fréquence des infections. Cependant, elle augmente le pourcentage d'infections à staphylocoque (44% des bactériémies chez les enfants porteurs d'un cathéter central sont dues à un staphylocoque coagulase négative contre 25 % chez les enfants avec voie veineuse périphérique)[162]. Ainsi, si l'on voulait aujourd'hui utiliser chez ces enfants une antibioprophylaxie, il faudrait la diriger contre les staphylocoques multi résistantes et les germes hospitaliers, ce qui n'est pas réalisable.[162]

Pour d'autres auteurs l'antibiothérapie prophylactique n'est pas systématique [61].

Dans notre série aucun patient n'a reçu d'antibioprophylaxie

§ La vaccination :

Le rôle de la vaccination comme promoteur de rechute est discuté. Néanmoins il faut estimer le rapport bénéfices/risques individuellement pour chaque patient et pour chaque vaccin. De façon générale :

. les vaccins inactivés obligatoires sont à faire sans tarder car le risque de rechute est minime et les bénéfices largement supérieurs aux risques (exemple tétanos ou polio).

La vaccination antitétanique doit être faite chaque fois que nécessaire [81].

Un vaccin antigrippal peut être proposé car une grippe est une situation à haut risque de rechute et peut être potentiellement très grave au cours d'une rechute ou sous immunosuppression et il ne faut pas hésiter à donner de l'oseltamivir (Tamiflu® : médicament antiviral) dans les 2 à 3 jours après le début des symptômes.

. Les vaccins vivants (BCG, ROR, fièvre jaune) ne doivent pas être donnés si le patient est immunosupprimé [185].

Le risque de déclencher une rechute est plus important pour les vaccins vivants que pour les vaccins inactivés.

Les vaccins vivants atténués (varicelle, rougeole) doivent être injectés selon les principes classiques :

_Rémission de la protéinurie [197].

Le BCG est contre indiqué en raison des risques de BCGite localisée ou systémique[197].

Le vaccin anti-pneumococcique à 23 valences protège contre des infections pneumococciques invasives. [190, 61].

Un rappel de vaccination antipneumococcique est cependant nécessaire tous les 2 ans car le taux d'anticorps repasse le seuil protecteur dans ce délai chez la moitié des malades néphrotiques [197].

Tous nos malades ont reçus une vaccination selon le PNI mais pas d'autres vaccinations supplémentaires

▼ Traitement anti infectieux :

Les infections sont des complications fréquentes du syndrome néphrotique. La réduction de la morbidité et de la mortalité de ces infections se base sur le diagnostic rapide, et le traitement antibiotique adéquat [61,98].

De ce fait l'éducation des familles ayant des enfants néphrotiques est essentielle pour mieux détecter les infections précocement [190].

La recommandation actuelle est donc de débiter rapidement, au moindre doute, une antibiothérapie vigoureuse à large spectre couvrant les germes hospitaliers.

Dans notre série L'antibiothérapie n'a pas été systématiquement utilisés, son indication n'était justifiée qu'en cas d'infection révélée, elle a été admise dans 5 cas soit 71,42 % des cas.

. Le traitement de péritonite primitive:

- N'est jamais chirurgical.
- Un traitement à base de biantibiothérapie est de principe :

POTTER [199] a proposé l'association amoxicilline ou céphalosporine 3^{ème} génération+aminoside comme traitement de 1^{ère} intention.

LIPONSKY [200] a proposé céphalosporine 3^{ème} génération + aminoside.

Dans notre série aucun cas n'a présenté une péritonite primitive

§ Les infections non bactériennes :

En cas de contagé varicelleux, il est recommandé d'administrer de l'acyclovir à la dose de 30 mg/kg pendant 5 jours.

En cas de varicelle déclarée, le traitement de principe est l'acyclovir à la dose de 500mg/m² toutes les 8 heures [190,201].

La vaccination est recommandée chaque fois le taux des anticorps antivarielles, n'est pas protecteur [190].

En cas de contagé de la rougeole il est recommandé d'administrer des immunoglobulines spécifiques à la dose de 0,3 à 0,5mg/Kg par voie intramusculaire en 2 injections à 24 heures d'intervalle [201].

8. Prévention et traitement des troubles lipidiques

Les anomalies lipidiques au cours du syndrome néphrotique sont fréquentes, mais réversibles avec la disparition de la protéinurie [190,61].

Le traitement de l'hyperlipidémie en cas de syndrome néphrotique persistant reste discuté [190,61], mais indispensable pour diminuer le risque d'athérosclérose et d'accélération de la dégradation de la fonction rénale.[202]

Le régime diététique a peu d'effets. Certains proposent l'utilisation de statines, inhibiteurs de la hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG Co-A réductase) [190].

Selon Querfeld, seules les statines ont une réelle efficacité dans le cas d'un syndrome néphrotique, avec une diminution du cholestérol total de 30 à 40 %[202]. Toutefois, il est à noter que cette étude a été réalisée chez l'adulte et non chez l'enfant. L'utilisation des statines permet de prévenir les complications cardiovasculaires et de retarder la progression de la maladie vers l'IRC[191] .

Un bilan hépatique et un dosage des enzymes musculaires (CPK) seront réalisés lors de la mise en route du traitement et au cours du suivi [36].

Dans notre série le traitement lipidique n'a pas été utilisé.

9. L'association IEC, indométacine :

Récemment, depuis 1995, il a été d'utiliser les IEC afin de diminuer la protéinurie. Les IEC sont des inhibiteurs de la kininase II, enzyme responsable de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Ils entraînent une vasodilatation de l'artériole efférente responsable d'une diminution de l'ultrafiltration glomérulaire et donc de la protéinurie. L'utilisation des IEC dans les SNC donne des résultats variables (tableau 4). L'utilisation du captopril à partir de l'âge de 2 mois à la dose de 2,5

mg/kg/j et pendant 8 semaines, a été un échec dans le cas rapporté par Birnbacher où, l'usage du captopril seul ne permet pas d'obtenir de réduction de la perte protéique urinaire, ni même d'amélioration de la fonction rénale [203].

En revanche, Guez et al . Ont traité un enfant, à l'âge de 21 mois, par enapril (0,8 mg/kg/j) avec un résultat satisfaisant [204]. (voir tableau 4)

Une deuxième proportion a été d'adjoindre au traitement par IEC, un AINS (indométacine). Le but est de renforcer la diminution de la pression de filtration glomérulaire en associant à la vasodilatation de l'artériole efférente(IEC), une vasoconstriction de l'artériole glomérulaire afférente (AINS). En effet, l'efficacité de cette thérapeutique a été confirmée par l'étude de pomeranz et al qui ont rapportés 2 cas (voir tableau 4) [205].

Heaton et al ont rapporté dans une étude de deux enfants avec congénitale néphrotique syndrome (une avec Néphrose type finlandais, l'autre avec sclérose mésangiale diffuse). Les deux enfants ont eu une bonne évolution clinique et biologique avec une croissance normale et arrêt de la perfusion d'albumine sous un traitement à base de captopril et l'indométacine [206]

Dans une autre étude portant sur sept enfants atteints du syndrome néphrotique congénital (CNS) traités par néphrectomie unilatérale, captopril et l'indométacine, [207] l'évolution des SNC sous un traitement par le captopril et indométacine en combinaison avec une néphrectomie unilatérale apporte des améliorations significatives dans l'albumine plasmatique et réduit le besoin de perfusions d'albumine, tandis que la croissance est maintenue. La néphrectomie bilatérale, la dialyse et la transplantation peuvent être reportées jusqu'à la 3e année de vie ou plus [207].

L'effet des IEC n'apparaît qu'une semaine au minimum après le début du traitement et peut se poursuivre plusieurs semaines après l'arrêt. En revanche, les AINS agissent rapidement en 1 à 3 jours et leur effet disparaît très rapidement à l'arrêt du

traitement. Cette thérapeutique impose une surveillance de la tolérance digestive et de la fonction rénale pour l'indométacine et de la kaliémie pour les IEC.

Dans notre étude Les IEC ont été utilisés à visée néphroprotectrice, dans 04 cas (57%) et l'indométacine a été utilisé dans un cas en association avec l'IEC soit 14.28% des cas avec à 7 mois de traitement Une légère amélioration de la fonction rénale(ccc de 54 à 23ml/min/1,73m²) et de la protéinurie(5g/l à 3g/l),avec une nette amélioration du retard de croissance (de -4 DS à -1DS)

Tableau 4: Résultats des traitements par IEC et IEC+ AINS :

	AGE DEBUT DE TRAITEMENT	TRAITEMENT	RESULTATS
BIRNBACHER (1 cas)[203]	2 mois	CAPTOPRIL 2mg/kg/j	A 8 semaines de traitement ↓ Protéinurie inchangée Albuminémie inchangée
GUEZ (1cas)[204]	22mois	ENALAPRIL 0.8mg/kg/j	A 8 semaines de traitement ↓ Arrêt de perfusions albumine Protéinurie 0,3 à 0,5 g/l Albuminémie 38 à 40g/l Avec un recul de 15mois ↓ Croissance normale Fonction rénale normale
POMERANZ (2cas)[205]	2mois	CAPTOPRIL 5mg/kg/j + INDOMETACINE 4mg/kg/j	<u>CAS 1</u> : A 4 mois de traitement ↓ Arrêt perfusions albumine Protéinurie 0,6g/l Albuminémie 28-32g/l Avec recul de 2 ans ½ ↓ Croissance normale Fonction rénale normale <u>CAS2</u> : A 2 mois de traitement ↓ Arrêt perfusions albumine Protéinurie 0,6 g/l Albuminémie 37 g/l Avec recul de 2 ans ↓ IRT à 24 mois Croissance normale
Larisa Kovacevic (7 cas)[207]	3 mois	Captopril 0,3 mg/kg/l + Indométacine 2,8mg/kg/j +	<u>2 cas</u> ↓ Décédés à l'âge de 30 et 42 mois <u>6 cas</u> : A 54 mois de traitement

	3 à 6 mois	Néphrectomie unilatérale	<p style="text-align: center;">↓</p> <p>Amélioration de l'hypoalbuminémie Arrêt de la perfusion d'albumine A 6 mois de traitement</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Amélioration du retard de croissance</p>
P A J Heaton[206]	15 semaines	<p>Indométacine 4 mg/kg/j + captopril 4.5 mg/kg/j</p>	<p><u>Cas 1:</u> Diminution rapide de la protéinurie Arrêt de la perfusion d'albumine 4 ans après</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Croissance normale</p> <p><u>Cas 2 :</u> A l'âge de 20 mois</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Albuminémie normale Fonction rénale normale Arrêt de perfusion d'albumine Croissance normale</p>
Notre étude	2ans 11mois	<p>Captopril 1 mg/kg/j + Indométacine 3 mg/kg/j</p> <p>Captopril 1mg/kg/j + Indométacine 4mg/kg/j</p>	<p><u>Cas N°1</u> A 7 mois de traitement</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Une légère amélioration de la fonction rénale et de la protéinurie une nette amélioration du retard de croissance (de -4 DS à -1DS)</p>

En pratique, on peut proposer dans un premier temps cette bithérapie AINS+IEC dans le but d'améliorer la qualité de vie de ces jeunes nourrissons en espaçant les perfusions d'albumine et en diminuant l'état néphrotique. Toutefois, l'expérience a montré que l'efficacité de ce traitement est variable. Cette association thérapeutique diminue aussi de manière significative l'hypercholestérolémie souvent associée.

X.2. la néphrectomie :

Alors que les équipes divergent sur la pertinence d'une néphrectomie unilatérale ou bilatérale d'emblée, tous s'accordent à dire qu'elle ne doit intervenir que lorsque le traitement médicamenteux cité précédemment s'avère inefficace. Certains centres ont une routine d'effectuer une néphrectomie unilatérale pour réduire les pertes de protéines. Cela peut diminuer la fréquence des perfusions d'albumine et d'aider dans la gestion quotidienne, de sorte que la transplantation rénale peut être reporté à un âge plus avancé. Une autre approche consiste à effectuer une néphrectomie bilatérale au début et commencer la dialyse péritonéale pour éviter les complications rencontrées durant la phase néphrotique[208]

Dans tous les cas, le but de la néphrectomie est de diminuer l'intensité du syndrome néphrotique et donc de diminuer toutes les complications métaboliques secondaires à celui-ci.

1. la néphrectomie unilatérale :

Soutenue par de nombreuses équipes, elle possède comme avantages :

- une efficacité importante dans la diminution de la protéinurie.
- Une diminution du nombre de perfusions d'albumine et de complications infectieuses, d'où une diminution du nombre de journées d'hospitalisation.
- Une diminution du retard de croissance acquis avant la néphrectomie
- Une amélioration de la qualité de vie globale.

Une néphrectomie unilatérale a été proposée par certains auteurs [210,209] mais les résultats sont inconstants et cette technique n'est plus préconisée à l'heure actuelle.

Pour illustrer notre propos, citons 2 études :

la première étude réalisée par Matto et al [209] concerne 17 enfants âgés de 10 jours à 10 mois atteints d'un SNC de diverses étiologies (SNF,SMD,HSF) seulement 8 d'entre eux ont subi une néphrectomie unilatérale ces 8 enfants ont présenté une protéinurie rebelle à tout traitement et nombreuses complications. La néphrectomie a

été réalisée entre l'âge de 2 et 27 mois. 1 de ces enfants est décédé dans les suites du geste opératoire, 5 ont évolué favorablement avec un recul de 4 à 36 mois, 1 n'a eu aucune réduction de sa protéinurie et 1 a évolué très rapidement vers L'IRT à 26 mois. Lorsque l'évolution a été favorable, la protéinurie n'a diminué en moyenne que de 30% et l'effet escompté sur l'espacement des perfusions d'albumine a été très variable (en moyenne passage de 8 perfusions par mois à 1 perfusion par mois). Les auteurs de cette étude estiment que le rapport bénéfice/risque est largement Positif dans le traitement par néphrectomie unilatérale.

La deuxième étude réalisée par Coulthard et al [207] concerne une néphrectomie unilatérale réalisé chez un nourrisson de 3 mois atteint de SNF les perfusions d'albumine qui étaient biquotidiennes ont pu être amenées au rythme d'une perfusion tous les 2 jours. Le taux d'IgG s'est normalisé et l'enfant est retourné à domicile avec une croissance satisfaisante. L'évolution a été marquée par le déclin rapide de la fonction rénale avec mise en dialyse péritonéale à 16 mois.

Au totale, cette technique préconisée dans le but d'éviter les conséquences de la binéphrectomie comme l'anurie, l'obligation de restriction des apports hydriques, la perte de production d'érythropoïétine endogène et la mise en dialyse péritonéale, n'a pas véritablement fait ses preuves. En effet, la diminution de la protéinurie est inconstante et modérée en raison de l'hyperfiltration compensatrice du rein controlatérale en croissance. Cette technique, de surcroit, ne supprime que très rarement la nécessité des perfusions d'albumine et de la nutrition par gavage et accélère l'évolution vers l'insuffisance rénale.

2.La néphrectomie bilatérale :

Longtemps privilégiée par une majorité d'auteurs, elle ne demeure pas moins lourde de conséquences, puisque l'opération est techniquement plus lourde et que la dialyse est alors inévitable.

Cependant, les résultats en termes de normalisation de taux de protéines sériques, et d'amélioration des désordres métaboliques sont satisfaisants.

Si l'on prend l'exemple de l'hypothyroïdie secondaire à la protéinurie massive, les tests de fonctionnement thyroïdiens se normalisent immédiatement après la néphrectomie, à l'exception de la TSH, dont le taux se normalise plus tardivement [211].

Malgré la contrainte de la dialyse post opératoire, la néphrectomie bilatérale reste un choix de première intention pour de nombreuses équipes. Elle est préconisée de l'effectuer lorsque l'enfant pèse environ 7 kg et de commencer la dialyse péritonéale, qui permet le séjour du nourrisson à la maison. La transplantation rénale est alors effectuée quelques mois plus tard lorsque l'enfant pèse plus de 9 kg [208]

Ainsi, Kim et al rapportent 4 patients atteints de syndrome néphrotique congénital ayant subi une néphrectomie bilatérale, suivie d'une épuration extra rénale immédiate [209]. L'âge d'intervention est compris entre 4 à 6 mois. Les paramètres biologiques se sont améliorés. Par ailleurs, les sujets ont normalisé ou accéléré leur courbe de croissance. A noter qu'à l'âge de 16 mois, tous les patients de cette étude ont été transplantés avec succès.

Dans une autre étude, la néphrectomie bilatérale a permis la normalisation de la protéinémie et de l'albuminémie, mais aussi une régression des signes de surcharge hydrosodée [213].

En raison du recours systématique à la dialyse en postopératoire, la néphrectomie bilatérale n'est pas aussi avantageuse que la néphrectomie unilatérale en terme de qualité de vie et de journées d'hospitalisation.

De plus, elle reste acceptable tant que l'atteinte d'un greffon reste minime, car la survie des patients serait alors diminuée par les complications secondaires à la dialyse au long cours.

X.3. la dialyse péritonéale :

Privilégiée par rapport à l'hémodialyse chez l'enfant en bas âge, elle est le corollaire obligatoire de la néphrectomie bilatérale et dans certains cas de la néphrectomie unilatérale.

Deux techniques de dialyse péritonéale sont généralement utilisées : la dialyse en continu et la dialyse cyclique.

Cette thérapeutique peut être mise en œuvre de manière très précoce, puisque dans une étude réalisée chez 34 patients, l'âge moyen de début était de 1.6 ans [214]

1. Période d'épuration extra-rénale :

Lorsque l'enfant atteint un poids de 7 kg, les auteurs finlandais préconisent la binéphrectomie et la mise en dialyse péritonéale. Les objectifs sont en mettant fin à la fuite urinaire protéique, d'améliorer l'état nutritionnel et le statut lipido-protidique afin d'augmenter les chances de succès de la transplantation. Deux semaines avant la binéphrectomie, un cathéter de dialyse péritonéale est mis en place avec, en cas de hernie inguinale, cure chirurgicale de cette hernie dans le même temps. Pendant une semaine, le cathéter est rincé toutes les 4 heures avec 50 à 80 ml de dialysant (550 UI d'héparine/litre de dialysat). Deux semaines après la pose du cathéter, la binéphrectomie est effectuée et la dialyse péritonéale cyclique continue se déroule selon les modalités habituelles.

2. Le traitement reçus au cours de la dialyse péritonéale :

La poursuite de la nutrition hypercalorique se fait également par l'intermédiaire d'une sonde gastrique. L'apport protidique est de 2,5 g/kg/j et la supplémentation en huile de soja et huile de poisson maintenue [178] pour prévenir l'hyperparathyroïdie, on adjoint un traitement par alphacalcidol et carbonate de calcium. Ces dernières années, les enfants ont reçu également un traitement par érythropoïétine humaine recombinante (EPO) à la dose initiale de 50UI/kg 3 fois par semaine puis adaptée au taux d'hémoglobine[178].

Martti et al. ont étudié la réponse à ce traitement chez 7 enfants en dialyse péritonéale et les résultats obtenus n'ont pas été entièrement satisfaisants. En effet, seulement 2 patients sur 7 ont atteint un taux d'hémoglobine de 10 g/dl et chez certains enfants les transfusions n'ont pu être évitées. L'explication donnée par cette équipe est qu'en période de dialyse péritonéale, la croissance staturo-pondérale est tellement rapide (en moyenne : +1,3 KG en 14 semaines) que l'érythropoïèse, en réponse au traitement par l'EPO, est capable de maintenir la masse érythrocytaire mais rarement d'accroître le taux d'hémoglobine. De plus, ils soulèvent l'existence de facteurs intercurrents limitant comme les infections, le déficit en cuivre et l'augmentation du taux d'aluminium [182].

3. L'évolution au cours de la dialyse péritonéale :

- ▼ En dialyse péritonéale, l'état nutritionnel et le statut protidique s'améliorent de façon considérable. En revanche, il persiste des anomalies significatives du bilan lipidique. La concentration de triglycérides (TG) du plasma, des VLDL et des LDL diminue significativement mais reste plus élevée que celle des sujets contrôles et la concentration de cholestérol (CHOL) des HDL augmentent de 28%, tout en restant inférieure à celle des sujets sains [215]. Ce n'est qu'après la transplantation, que les anomalies lipidiques s'amélioreront de façon franche, sans se corriger dans leur totalité. Une étude du statut lipidique réalisée chez 13 enfants, 6 mois après transplantation rénale, a retrouvé une diminution de 52% des TG totaux, de 55% des VLDL TG et de 17% du CHOL total. Malgré ces améliorations, les auteurs ont mis en évidence la persistance d'anomalies des concentrations plasmatiques des lipoprotéines, comparés aux sujets contrôles. [216]

Outre l'amélioration des paramètres biologiques liés à une épuration optimisée, le nombre de journées d'hospitalisation est nettement diminué, et le retard de croissance est partiellement rattrapé. En revanche. Il a été dénombré 6% de décès et 29% de

péritonites. La mise en place d'un traitement antihypertenseur a été nécessaire dans la moitié des cas après 3 mois de dialyse. Enfin, 35% des patients ont présenté un épisode d'œdème pulmonaire et 5 % deux épisodes.[214]

Bien que les résultats de la dialyse péritonéale (DP) chez les petits enfants sont améliorés ces dernières années, les plus jeunes enfants ont des infections fréquentes, une mauvaise croissance et un taux de mortalité plus élevé que pour les enfants plus âgés.[217]

- ▼ Les Hernies sont des problèmes fréquentes liés au cathéter au cours de PD , ainsi. Jander et al . ont rapporté 29 nourrissons sur PD en Pologne: 31% avaient besoin d'une opération d'une hernie au cours de leur période d'étude. Hölttä et al . a rapporté des hernies documentées dans 29% des 34 enfants moins de 5 ans traités entre 1986 et 1994. [217]

- ▼ Les problèmes techniques Liées au cathéter sont également fréquents. Rees et al. ont rapporté 20 enfants, dont 12 (60%) ont besoin d'au moins un échange de cathéter. D'autres études rapportent un taux de révision (nombre de révisions / nombre d'accès) à 0,2 (20%) chez les enfants et les adolescents Dans l'étude de Hanne et al 10 (43%) patients avait besoin d'un échange de cathéter au moins une fois [217]

Dans notre étude notre patiente avait besoin d'un débouchement de cathéter à 2 reprises.

- ▼ La péritonite est une complication fréquente de la dialyse péritonéale chez les enfants ainsi chez les adultes. Les données sur péritonite au cours de la DP chez les enfants sont très rares dans les pays en développement [218].pour l'illustrer on rapporte :

Dans cette étude rétrospective, nous avons examiné les dossiers des enfants traités par PD chronique au cours de la période de 10 ans 1997-2007. Quarante-et-un épisodes de péritonite ont été enregistrés dans 29 enfants (20 garçon, 9 filles) âgés de

0,1 à 18,5 ans (moyen 11,75) traités par dialyse péritonéale à 6-69 mois (moyen 19). Le taux annuel de péritonite a été 1.66/patient. Les principaux agents pathogènes ont été aureus à coagulase négative (32,5%) et *Pseudomonas* spp. (16%), qui ont également été cultivées dans la plupart des cas dans les 3 mois précédant la péritonite (64-69%). Aucune péritonite n'est survenue chez 31% des patients. Tous les patients de moins de 5 ans avaient au moins un épisode de péritonite. Les conditions contaminants (gastrostomie, l'énurésie, l'utilisation de couches), trouvés dans 44% du groupe d'étude. Une péritonite récidivante a conduit au passage à l'hémodialyse dans 18% des patients. Aucun décès n'a été déclaré.

Conclusions: Les facteurs de risque pour une péritonite dans cette étude ont été: la première infection en moins de 6 mois dès le début du traitement, un site de colonisation par *Pseudomonas*, et les conditions de contamination (gastrostomie, l'utilisation de couches, l'énurésie). Ces sous-groupes vulnérables ainsi que l'âge très jeune (moins de 5 ans) à partir du perfectionnement professionnel devraient être particulièrement ciblées lors de la formation des soignants et de suivi pour prévenir les complications plus tard. [219]

Une étude de cohorte rétrospective a été réalisée entre 2000 et 2008 chez 67 patients qui étaient sous DP. Le nombre total d'épisodes de péritonite était de 129 et le taux de péritonite moyen a été un épisode tous les 4,3 mois .Le délai moyen de la première infection était de 2,03 mois (extrêmes 0,1 à 21,5 mois), et 28,4% des patients sont restés indemnes de péritonite.

Les facteurs de risque les plus importants pour le développement de la péritonite étaient les mauvaises conditions de logement, la situation socio-économique, la distance du centre de PD, le type de PD, le mode de pose du cathéter, la race, la présence de tube de gastrostomie [218].

Dans une autre étude [218]10% des cultures, l'agent causal est resté non classifié et ne pouvaient pas être identifiés chez les patients respectifs. Onze patients ont

développé une péritonite fongique (14,9% de tous les patients, 7,7% de tous les épisodes de péritonite) parmi ces patients 91% avaient souffert d'un ou plusieurs épisodes de péritonite bactérienne avant l'épisode de péritonite fongique. [218] la classification des épisodes selon l'agent pathogène est résumée dans ce tableau.

Dans notre étude la patiente qui était sous dialyse péritonéale a présenté une péritonite à 4 épisodes, l'étude du liquide péritonéale montre un aspect trouble GB à 27000 95% de PNN protéine à 20 (nle 0_27) avec une culture négative.

Tableau 5 : Classification des organismes pathogènes

agents étiologiques	Nombre d'épisodes de péritonite	Pourcentage
Gram-positif	39	30.2
Gram-négatives	29 (1) une	23.3
Fongiques	9 (1) une	7.7
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1	0.8
Fongiques et gram-négatives	1 une	0.8
Culture-négatifs	37	28.7
Inconnu	13	10.1
Total	129	100

✓ quelques rapports traitent de la pression artérielle et son traitement. L'hypervolémie et les complications liées à la dialyse sont des facteurs importants pour le résultat neurologique après transplantation rénale . 69% des enfants moins de 5 ans sous DP dans l'étude de Hölttä et al ont été sous des médicaments antihypertenseurs. Dans l'étude ultérieure de Hölttä *et al* . le pourcentage n'était que de 30% dans le même groupe d'âge. Dans l'étude de Laakkonen avec de jeunes enfants, 70% des patients prenaient des médicaments

antihypertenseurs à un certain moment lors de la dialyse, mais aucun patient n'a développé un œdème pulmonaire ou des convulsions liées à la dialyse [217]

Dans notre étude une patiente était sous dialyse péritonéale et a présenté une HTA nécessitant une biantiHTA IC et Beta bloquant.

Malgré ces inconvénients, les principaux enjeux de la dialyse péritonéale sont :

- le maintien d'un état nutritionnel optimal
- la prévention de la survenue de péritonite
- le contrôle de la volémie

La dialyse péritonéale n'est envisagée que pour un temps limité, puisque son but ultime est l'accompagnement de l'enfant jusqu'à la transplantation rénale.

X.5. la transplantation rénale :

Dès la mise au point du mode opératoire, la transplantation rénale est apparue comme étant la solution thérapeutique curative du SNC, étant donnée l'importance de l'intervention et les effets secondaires liés à l'immunodépression postopératoire, les risques de ce traitement ne sont pas négligeables, cependant, les résultats obtenus sont très encourageants.

Selon les auteurs, la transplantation rénale est justifiée si le greffon est issu de donneurs apparentés et la transplantation à partir du donneur vivant a des meilleurs résultats surtout s'elle est réalisée avant la dialyse péritonéale, si l'enfant a atteint l'âge de 1 an et que sa masse corporelle a atteint 9 kg. Le poids de 9 kg désiré pour la transplantation rénale est atteint en moyenne après 3 à 4 mois de dialyse péritonéale [220]

Globalement, les résultats de la transplantation rénale dans le SNC sont très bonnes et comparables à ceux obtenus dans d'autres étiologies. La survie des patients à 5 ans est plus de 90% et la survie du greffon plus de 80% dans les bases de registre et dans les centres unique .la néphropathie chronique de l'allogreffe est un problème majeur ,

Le traitement de la récurrence avec le cyclophosphamide et la plasmaphérèse entraîne souvent une rémission et une seconde transplantation est parfois inévitable [208]

Il était unanimement reconnu, il a encore quelques années, que la transplantation rénale était le traitement curateur du SNC, ainsi les seules complications ultérieures décrites correspondaient à celles inhérentes à une greffe rénale classique. Or cette notion est très largement nuancée par des auteurs ayant constaté des cas de récurrence du syndrome néphrotique après la transplantation.

▼ La récurrence du syndrome néphrotique après la greffe :

1. Analyse des cas décrits dans la littérature :

La récurrence du syndrome néphrotique (NS) est un problème grave après transplantation rénale chez les patients présentant un syndrome néphrotique congénital de type finlandais (NPHS1). Les reins NPHS1 n'expriment pas néphrine, et des anticorps contre cette protéine majeure de filtre glomérulaire ont été observés chez les enfants avec NPHS1 SN récurrent [221]. Bien que de nombreuses séries n'aient jamais rapporté de récurrence du SN après greffe (49), 9 cas avec réapparition d'un SN post transplantation ont été décrits dans la littérature [222]. La fréquence de récurrence du SN est selon Iain [222] de 24 % entre 1 et 33 mois après la greffe. Sur les 9 cas documentés, 1 est décédé (HTA), 3 ont perdu leur greffon, 1 a répondu à la corticothérapie seule et 4 à la corticothérapie associée au cyclophosphamide. Plus le traitement par corticoïde et cyclophosphamide a été précoce, meilleure a été la réponse. Les patients traités précocement par cyclophosphamide ont gardé par la suite une fonction rénale normale sans récurrence de la protéinurie, avec recul de 2 ans. Les lésions histologiques correspondent soit à des LGM, soit à un gonflement endothélial des capillaires glomérulaires sans anomalies de la membrane basale glomérulaire en microscopie électronique. Ces cas de récurrence ne correspondent pas à une récurrence du SNF, mais pourraient être liés à un mécanisme immunologique par apparition d'anticorps anti néphrine [223].

Tarak Srivastava et al en 2005 on rapporté une récurrence de la protéinurie et une hypoalbuminémie en septième jour suivant la transplantation rénale. L'allogreffe biopsie a été normale, la microscopie électronique a montré un effacement des pieds de podocyte. Il a reçu le cyclophosphamide pendant 12 semaines, en plus de ciclosporine, prednisone et le daclizumab. Son protéinurie résolue rapidement après l'initiation du traitement cyclophosphamide, et il reste en rémission 4 années après sa greffe.[224]

Ainsi Becker-Cohen et al. (2007) fait état d'une fillette Arabe qui a présenté un syndrome néphrotique récurrent 4 ans après une transplantation rénale à partir d'un donneur décédé et a été traitée à la plasmaphérèse avec une réponse partielle. Cependant, l'histologie rénale n'a pas démontré de dépôt d'immunoglobulines glomérulaire, et une vaste recherche des anticorps anti-podocine basée sur Western blot indirecte était négative. Les résultats ont confirmé la possibilité d'un syndrome néphrotique après la transplantation chez les patients présentant des mutations NPHS2, mais l'absence de dépôt d'immunoglobulines et des anticorps anti-podocine implique un autre mécanisme pathogène pour récurrence de la maladie. [225]

Il ne s'agit pas de récurrence au sens strict, mais les auteurs estiment que les patients atteints de SNC ont un risque plus important de développer une néphropathie post-transplantation.

2. Recherche de la physiopathologie des récurrences :

Différentes équipes ont recherché la physiologie à l'origine de la récurrence du syndrome néphrotique, les lésions histologiques n'apportant pas une explication satisfaisante. Les données cliniques et pathologiques suggèrent que les anticorps anti-néphrine effectivement nuisent à la fonction glomérulaire dans les greffes de rein de NPHS1 patients homozygotes pour la mutation Fin-major. Les échanges plasmatiques est un complément utile au traitement des SN récurrentes [221]

L'étude de Patrakka permet d'approcher les mécanismes physiopathologiques de ces rechutes [226]. Parmi 45 enfants porteurs d'une mutation du gène NPHS1 transplantés, 9 ont présenté un total de 15 épisodes de récurrence. Un traitement par cyclophosphamide a permis la rémission de 7 épisodes, mais 6 greffons ont été perdus par cette thérapeutique.

Ces enfants étaient tous porteurs de mutation Fin-major/Fin-major qui se traduit par l'absence de néphrine dans les reins natifs. Or des anticorps anti-glomérules ont été retrouvés dans 8 cas et des anticorps anti-néphrine chez 4 des 9 patients, l'étude en microscopie électronique montrait une fusion des pieds des podocytes et une diminution du nombre de pores au niveau du diaphragme de fente. De plus, l'expression de l'ARN messager de la néphrine était significativement réduite dans 2 cas.

C'est ainsi qu'apparaît le concept des anticorps anti-néphrine circulants pour expliquer le développement d'un syndrome néphrotique parfois sévère chez environ 20% des patients SNCF.

Ces résultats sont confirmés par Wang pour qui le taux de récurrence est également de 20%. L'immunofluorescence indirecte en microscopie, l'immunoblot et un test ELISA ont permis de rechercher des anticorps anti-néphrine circulants dans le sérum prélevé avant et après la récurrence du syndrome néphrotique et une baisse de ce taux après un traitement efficace. Les auteurs remarquent également une réactivité des taux sériques élevés avec des glomérules en microscopie à immunofluorescence indirecte. Le traitement du SNCF par la transplantation rénale introduirait un néoantigène à l'origine de la production d'auto-anticorps. Ces derniers peuvent alors devenir pathologiques par perturbation du fonctionnement de la barrière de filtration glomérulaire.

3.établissement de facteurs prédictifs génétiques :

Le phénotype Fin-major/Fin-major favoriserait la récurrence du syndrome néphrotique[221]. Peut-on déterminer d'autres facteurs génétiques prédictifs évolutifs ?

Certains articles sont en faveur d'un rôle du gène NPHS2 dans ces récurrences post-transplantation.[227,221]

Dans un article publié en 2004, les profils évolutifs de 338 patients porteurs d'une mutation du gène NPHS2 sont comparés [227]. Ces patients sont porteurs de 26 mutations pathogènes différentes dont 13 nouvelles. L'âge de déclaration du syndrome néphrotique cortico-résistant était plus précoce chez les patients avec 2 mutations pathogènes (notamment celles à l'origine d'un changement de cadre, d'un arrêt prématuré ou correspondant à la mutation non sens R138Q). Les patients avec une seule mutation NPHS2 ou un variant, ont eu un syndrome néphrotique de déclaration tardive.

Parmi les patients avec 2 mutations du gène NPHS2 ayant subi une transplantation rénale, un a développé secondairement une glomérulosclérose segmentaire et focale.

Parmi les 25 patients avec un syndrome néphrotique cortico-résistant sporadique avec récurrence après transplantation, il a été détecté une mutation NPHS2 hétérozygote dans un cas et des variant ou un polymorphisme hétérozygote dans 3 cas.

Selon les auteurs, le gène NPHS2 pourrait donc jouer un rôle sur la précocité de l'apparition du syndrome néphrotique mais aussi sur la récurrence post-transplantation.

En suivant le même raisonnement, Ruf et al ont comparé la survenue d'une récurrence et la sensibilité de celle-ci au traitement par cyclosporine A entre un groupe de patients porteurs d'un syndrome néphrotique cortico-résistant avec une

mutation du gène NPHS2 et un groupe de patients porteurs d'un syndrome néphrotique corticosensibles sans mutation du gène NPHS2 [228].

Une glomérulosclérose segmentaire et focale à l'origine d'un syndrome néphrotique chez le transplanté a été notée chez 7 cas des 20 patients porteurs d'un syndrome néphrotique cortico-sensible, alors qu'elle n'est que de 2 cas sur 24 chez les patients porteurs d'un syndrome néphrotique cortico-résistant (avec une mutation homozygote du gène NPHS2).

Après traitement par cyclosporine A, ou par du cyclophosphamide, 31 % des patients avec mutation du gène NPHS2 ont présenté une rémission complète.

Ces deux études montrent donc que le gène NPHS2 peut jouer un rôle dans la récurrence du syndrome néphrotique après transplantation rénale, voire même dans sa rémission sous traitement. Même si ces travaux ne portent pas sur des patients porteurs d'un SNCF, ils pourraient à l'avenir conduire à la recherche d'une mutation du gène NPHS2 pour estimer le risque de récurrence, et donc repousser au maximum la transplantation rénale, comme le suggère ARBOR [229].

Pour apporter un dernier élément en faveur de cette aptitude, faisons référence à un des cas d'évolution favorable atypique du syndrome néphrotique congénital avec mutation homozygote du gène NPHS1 [229].

En effet certaines mutations de ce gène sont connues pour être associées à un phénotype NPHS1 modéré, comme par exemple la mutation R1160X.

Au total ce sont 9 cas d'évolution modérée atypique qui ont été décrits, rendant ainsi la néphrectomie bilatérale discutable dans certains cas.

Prise en charge des SNC selon le protocole finlandais

De la naissance à la néphrectomie :

§ Perfusions d'albumine :

- ü Solution à 20% pose d'un cathéter central vers 4 semaines
- ü 3 à 4 g/kg/j initialement puis dose adaptée pour albuminémie > 15g/l
- ü 3 ou 4 perfusions de 2 h/j le 1^{er} mois, 1 perfusion de 6-8h/j après 1 mois
- ü Perfusion suivie d'une injection IV de furosémide de 0.5mg/kg

§ Nutrition par sonde gastrique :

- ü Calories : 130 kcal/kg/j (protéines 10-14%, graisses 40-50%, glucides 40-50%)
- ü Huile de soja : 15ml/j, huile de poisson : 2ml/j
- ü Apport hydrique : 100-130ml/kg/j et restriction sodée
- ü Vitamine D2 : 2000UI/j, vitamines hydrosolubles selon RDA
- ü Magnésium : 40-60mmg/j
- ü Calcium : 500mg < 6 mois, 750mg 6-12 mois, 1000mg > 12 mois
- ü En cas de reflux gastrooesophagien, traitement médical ou chirurgical

§ Traitement substitutive :

- ü Supplémentation en thyroxine de la naissance à la néphrectomie, ajustée sur le taux de TSH

§ Traitement des infections :

- ü Antibiothérapie vigoureuse à large spectre, débutée rapidement au moindre doute et couvrant les germes hospitaliers notamment le staphylocoque

§ Prévention des accidents thrombotiques :

- ü Warfarine visant un TP entre 20 et 30% (INR aux alentours de 3,5)

ü Antithrombine III : 50UI/kg IV, 1h avant les gestes chirurgicaux ou les abords vasculaires.

Binéphrectomie vers 7kg puis mise en DPCC

- § Nutrition par sonde gastrique (énergie 110% RDA, protides 2,5 g/kg/j, huile de soja 15ml/j, huile de poisson 2 ml/j)
- § Prévention de l'hyperparathyroïdie : alphacalcidol et carbonate de calcium
- § EPO : 50UI/kg 3 fois /semaine

Transplantation rénale vers 9kg

Nouvelles possibilités thérapeutique proposées :

- § Captopril augmente progressivement jusqu'à 5 mg/kg/j + indométacine augmente progressivement jusqu'à 4 mg/kg/j
- § Surveillance : tolérance digestive, fonction rénale et kaliémie.

XI. Evolution et pronostic :

Les SN congénitaux et infantiles sont rares et globalement de mauvais pronostic. Toutefois, les SN idiopathiques ou secondaires peuvent être améliorés par un traitement spécifique.[37,43]

Le syndrome néphrotique congénital est considéré comme un état mortel indépendamment de l'insuffisance rénale. [50] Il est résistant aux différentes thérapeutiques utilisées. En absence de traitement (la dialyse et la transplantation rénale) l'évolution est souvent fatale, et le pronostic est sombre, il conduit au décès suite à des complications infectieuses ou thromboemboliques [1]. En effet, les 11 cas rapporté par Habib et al sont décédés avant l'âge de 1 an de diarrhées d'infections et de thromboses, dans un tableau de dénutrition majeure[35], de même les 17 cas rapportés par Mahan et al, sont tous décédés : 15 d'infections, 1 d'insuffisance cardiaque et 1 des lésions cérébrales[24], ainsi les deux cas décrits par C. Teka et al sont décédés, respectivement à l'âge de 58 jours et neuf mois et demi.[1]

le SNCF est associée à un pronostic sombre et un déclin progressif de la fonction rénale, des infections fréquentes, un retard de croissance, et le plus souvent la mort [37] dans quelques mois ou, parfois, à environ 5 ans [45] de la vie de septicémie ou d'urémie.[37]

Comme le CNF, la SMD est résistante à toutes les tentatives thérapeutiques. L'évolution se fait rapidement et toujours vers l'insuffisance rénale terminale, avec fréquemment une hypertension artérielle sévère [15] et presque aucun de ces enfants à début néonatal sont maintenues en vie assez longtemps pour être candidats à une transplantation rénale, ils meurent généralement avant la troisième année de vie [37].

Cependant, un traitement agressif, par perfusion d'albumine, la prise en charge nutritionnelle, le traitement des complications, et la dialyse péritonéale après bilatérales néphrectomie suivi par la transplantation rénale [50] peuvent prolonger la survie [37], ainsi qu'améliorer la croissance et le développement psychomoteur [45].

Dans notre série l'évolution a été marquée par :

- ✓ Le décès : 3 malades sont décédés soit 43% des cas
 - § cas N°2 et cas N°3 sont décédés respectivement à l'âge de 3 mois et 2 mois 10jr dans le cadre d'un syndrome œdémateux ascitique sévère réfractaire
 - § le cas N°4 est décédé à l'âge de 3mois et 22jr dans le cadre d'un choc septique sévère
- ✓ Perdu de vue : 2 de nos malade ont été perdu de vue soit 28.5% des cas (observation n°5 et n°6)
- ✓ En cours de suivi : 2 cas sont en cours de suivi soit 28.5% des cas, l'un est en insuffisance rénale chronique sévère et l'autre au stade d'insuffisance rénale terminale en dialyse péritonéale.

Au total, cette prise en charge a nettement amélioré la survie, la croissance et le développement psychomoteur de ces enfants. La transplantation rénale précoce permet à l'enfant et à sa famille de retrouver une vie quasiment normale. Le succès

n'est toutefois pas garanti, en particulier en raison du risque des complications lors de la période néphrotique. ces complications surtout infectieuses restent à l'heure actuelle un problème permanent. Il faut souligner l'extrême lourdeur de ce traitement qui n'est envisageable qu'avec une coopération étroite entre l'équipe soignante et la famille.

CONCLUSION

Les syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles correspondent à différentes pathologies de pronostic variable. Rares sont ceux qui guérissent spontanément, tels certaines néphroses, ou sous traitement étiologique spécifique, tels les secondaires à une cause infectieuse. Le SNF et la SMD, isolée ou dans le cadre d'un SDD, représentent les 2 causes les plus fréquentes. Leur pronostic est sévère. Le SN est rebelle à tout traitement et évolue vers l'insuffisance rénale terminale. Les néphroses idiopathiques précoces, troisième cause de SNC et SNI, sont caractérisées par une grande fréquence des formes corticorésistantes évoluant vers L'IRT et parfois familiales de transmission autosomique récessive.

Les données de la génétique permettent dans un bon nombre de cas, de poser un diagnostic avec certitude et offrent la possibilité d'un diagnostic anténatal précoce.

Néanmoins, malgré ces récents progrès, quelques cas restent inclassés lorsque l'histologie n'est pas spécifique et les recherches génétiques négatives.

La prise en charge est lourde et hypermédicalisée. Son but est de raccourcir la période néphrotique, en réalisant rapidement une binéphrectomie, puis d'offrir à ces enfants la possibilité de sortir de leur maladie grâce à une transplantation rénale. Elle suppose une relation de confiance entre l'équipe soignante et ces familles. Un soutien psychologique de celles-ci et de ces enfants est indispensable en raison de l'évolution chronique de la maladie, de son retentissement sur la vie quotidienne et de l'agressivité des moyens thérapeutiques mis en œuvre.

Avant la binéphrectomie, la substitution en albumine et le soutien nutritionnel sont intensifs, afin d'assurer une croissance staturo-pondérale satisfaisante. Au cours

de cette période, un traitement par IEC et AINS peut aider dans certains cas à contrôler le SN.

Malgré une amélioration spectaculaire du pronostic, le succès n'est pas garanti, en particulier en raison du risque de complications secondaire au syndrome néphrotique.

La transplantation rénale est le seul traitement curateur de cette maladie. Cependant des cas de récurrence ont été décrits, et la survie est grevée par les complications inhérentes à une telle thérapeutique.

Résumé

Le syndrome néphrotique congénital est un syndrome néphrotique présent dès la naissance ou dans les trois premiers mois de vie, tandis que le syndrome néphrotique infantile est défini par un début plus tardif mais dans la première année de vie. Le syndrome néphrotique congénital de type finlandais et la sclérose mésangiale diffuse représentent les deux principales étiologies. Le diagnostic précis repose sur des critères cliniques, histologiques et de biologie moléculaire, et le diagnostic anténatal est possible dans certains cas.

L'objectif de notre étude est d'analyser les critères de diagnostic cliniques, biologiques et de biologie moléculaire, d'établir un diagnostic anténatal, de connaître les complications, les moyens thérapeutiques et de prise en charge, l'évolution et le pronostic à partir des dossiers des malades pris en charge au sein du service de pédiatrie au centre hospitalier universitaire HASSAN II de FES, à la lumière des données de la littérature

PATIENTS ET METHODE :

Il s'agit d'une étude rétrospective de 7 cas de syndromes néphrotique congénitaux et infantiles colligés au service de pédiatrie au CHU HASSAN II de Fès, durant une période de 2 ans s'étalant de janvier 2009 à décembre 2010.

RESULTAT :

Il s'agit de 4 garçons et 3 filles (sex-ratio à 1,33) âgés de 1 mois à 10 mois (âge moyen de 5,5 mois). trois cas avaient des parent consanguin (43%), 1 cas a présenté dans sa fratrie une mort néonatale dans le même tableaux(14,28%) et un cas est né prématuré (14,28%).

Le tableau clinique était représenté par un syndrome œdémateux généralisé dans tous les cas.

Les complications métaboliques sont les plus fréquentes tous les malades avaient une hyperlipémie et une hypocalcémie, 5 cas avaient une hypothyroïdie. Le retard staturo-pondéral était présent chez 4 patients (57%) et l'infection chez 2 patients (28%)

Cinq enfants sont porteurs d'un SN congénital et deux d'un SN infantile. Tous les patients ont reçu uniquement un traitement symptomatique.

Trois enfants sont décédés, 2 dans le cadre d'un syndrome œdémateux ascitique sévère réfractaire et le 3ème dans un tableau de choc septique. Deux sont perdus de vue et deux autres sont en cours de suivi l'un au stade d'insuffisance rénale chronique et l'autre en insuffisance rénale terminale en dialyse péritonéale.

Conclusion :

Les SN congénitaux et infantiles sont rares et globalement de mauvais pronostic dont l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale nécessitent un programme de dialyse et transplantation rénale. Toutefois, les SN idiopathiques ou secondaires peuvent être améliorés par un traitement spécifique.

ABSTRACT

Congenital nephrotic syndrome is a nephrotic syndrome present at birth or within three months of life, while the nephrotic syndrome infantil is defined by a later start but in the first year of life.

Congenital nephrotic syndrome of Finnish type and diffuse mesangial sclerosis are the two main causes. Accurate diagnosis relies on clinical criteria, histological and molecular biology, and prenatal diagnosis is possible in some cases.

The aim of our study is to analyze the clinical diagnostic criteria biological and molecular biology, establish a prenatal diagnosis, to know the complications, treatment resources and management in light of data from the literature

PATIENTS AND METHODS

This is a retrospective study of 7 cases of congenital nephrotic syndrome and infantile gathered to the pediatric ward at University Hospital Hassan II of Fez during a 2 years period spanning January 2009 to December 2010.

RESULT:

There are 4 boys and 3 girls (sex ratio 1.33) aged 1 month to 10 months (mean age 5.5 months). Three cases had consanguineous parents (43%), 1 case presented in siblings neonatal death in the same tables (14.28%) and one case was born premature (14.28%).

The clinical syndrome was represented by generalized edema in all cases.

Metabolic complications are more frequent all the patients had hyperlipidemia and hypocalcemia, 5 patients had hypothyroidism. The failure to thrive was present in 4 patients (57%) and infection in 2 patients (28%).

Five children are carriers of a congenital nephrotic syndrome and two from a SN infantil. All patients received only symptomatic treatment.

Three children died, 2 as part of a syndrome oedematous severe refractory ascites and the 3rd in a septic shock.

Both are lost sight and two more are being followed one-stage chronic renal failure and the other with kidney failure terminally on peritoneal dialysis.

Conclusion

The nephrotic syndrom congenital and infantile are rare and overall poor prognosis with progression to kidney failure terminally require a program of dialysis and renal transplantation However, nephrotic syndrome idiopathic or secondary can be improved by specific treatment.

ملخص

المتلازمة الكلوية الخلقية هي متلازمة كلوية موجودة منذ الولادة أو في غضون ثلاثة أشهر من الحياة في حين أنه تم تعريف المتلازمة الكلوية الطفولية بالبداية في وقت لاحق ولكن في السنة الأولى من العمر. المتلازمة الكلوية الخلقية من نوع الفنلندية والتصلب المنتشر مسراق الكبيبة تمثلان السببين الرئيسيين.

تعتمد دقة التشخيص على المعايير السريرية النسيجية و البيولوجيا الجزيئية والتشخيص قبل الولادة ممكن في بعض الحالات. إن الهدف من دراستنا هو تحليل معايير التشخيص السريري، النسيجي وعلم الأحياء الجزيئية البيولوجية، وضع تشخيص قبل الولادة، معرفة المضاعفات، وسائل والرعاية العلاجية، في ضوء بيانات من الأدب المرضي وطرق :

يتعلق الأمر بدراسة استرجاعية حول 7 حالات من المتلازمة الكلوية الخلقية والطفولية منتقاة بمصلحة طب الأطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني خلال فترة تمتد لمدة عامين من يناير 2009 إلى دجنبر 2010 نتائج :

هناك 4 أولاد و 3 بنات (النسبة بين الجنسين 1.33) الذين تتراوح أعمارهم بين شهر و 10 اشهر (متوسط العمر 5،5 أشهر)، ثلاث حالات لأباء أقارب (43 ٪)، حالة وفاة شقيق حديث الولادة في نفس الجدول (14.28 ٪)، في حين ولدت حالة واحدة سابقة لأوانها (14.28 ٪).

السبورة السريرية ممثلة في كل الحالات بمتلازمة ذمية معممة . إن الاختلاطات الاستقلابية هي الأكثر تواترا بحيث أنه كان لجميع المرضى الدهون ونقص كلس الدم و لخمس مرضى قصور الغدة الدرقية. أربع مرضى يعانون من فشل النمو الحالي في (57 ٪) ومرضيين من الإصابة (28 ٪) خمسة أطفال يحملون متلازمة الكلوية الخلقية واثان متلازمة الكلوية الطفولة. تلقى جميع المرضى علاجاً للأعراض فقط. وتوفي ثلاثة أطفال، اثنان في إطار متلازمة الاستسقاء الدمى الشديدة المقاومة للحرارة، والثالث في صدمة للصرع الصحي. مريضان فقدوا عن النظر ويجري اتباع الإثنين الآخرين واحد بمرحلة الفشل الكلوي المزمن و الآخر بمراحله الأخيرة لداء الكلوي بغسيل الكلى البريتوني خلاصة :

متلازمة الكلوية الخلقية والطفولة نادرة و عامة ضعيفة الإنذار الذي تطور نحو الفشل الكلوي و يتطلب برنامج محطة غسيل و زرع الكلى ومع ذلك، يمكن تحسين المتلازمة الكلوية الثانوية، أو المجهولة السبب بحلول علاج محدد.

BIBLIOGRAPHIE

1. C. Teka , H. Soua , A. Ayadi , M. Brahem, R. Ben Hsouna, B. Mahjoub,

R. Boussoffara, H. Ben Hamouda, C. Antignac, M.-T. Sfar

Le syndrome néphrotique congénital de type finlandais. À propos de deux observations

Journal de pédiatrie et de puériculture (2009) 22, 341—345

2. A. Folashade Adekanmbi, Olusoga B. Ogunfowora, Tinuade A. Ogunlesi, Moji M. Ogundeyi, Adebisi O. Olowu and S. Adetoun Sotimehin

Congenital Nephrotic Syndrome in a Nigerian Infant

J Trop Pediatr (2007) 53 (4): 287-291. doi: 10.1093/tropej/fmm017 First published online: May 12, 2007

3. . Docteur François Bouissou

Service de Néphrologie pédiatrique Hôpital des Enfants Toulouse

Le point sur les avancées dans la recherche et le traitement des syndromes néphrotiques idiopathiques ou Néphroses et des syndromes néphrotiques d'origine génétique

NEPHROGÈNE N°36 Janvier 2004

4. BOYER.O, MACHUCA.E, ESQUIVEL.E, ANTIGNAC.C

Notions récentes sur la génétique du syndrome néphrotique corticorésistant

Archives de pédiatrie 2009; 16:796-798

5. ANTIGNAC.C

Syndrome néphrotique corticorésistant

ASSOCIATION DES MALADES D'UN SYNDROME NEPHROTIQUE

(Conférence sur la recherche sur syndrome néphrotique du 21/1/2006 à la faculté de médecine de l'hôpital H .MONDOR).

6. C. ANTIGNAC

ANOMALIES GÉNÉTIQUES DU PODOCYTE

FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES — ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES 2005

(www.medecine.flammarion.com)

7. V. Audard¹, V.-Y. Zhang, M. Candelier, A. Pawlak, P. Lang¹, D. Sahali

Données récentes sur la physiopathologie du syndrome néphrotique idiopathique

2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Archives de Pédiatrie 2009;16:793-795

8. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J.

Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria.

N Engl J Med 2006;354:1387-401.

9. Patrakka J, Tryggvason K.

Nephrin—a unique structural and signaling protein of the kidney filter. Trends Mol Med

2007;13:396-403.

10. Verma R, Kovari I, Soofi A, et al.

Nephrin ectodomain engagement results in Src kinase activation, nephrin phosphorylation, Nck recruitment, and actin polymerization.

J Clin Invest

2006;116:1346-59.

11. Uchida K, Suzuki K, Iwamoto M, et al.

Decreased tyrosine phosphorylation of nephrin in rat and human nephrosis. Kidney Int

2008;73:926-32.

12. N Hallman, L Hjelt

Congenital nephrotic syndrome

J Pediatr. 1959 août; 55 (2) :152-62.

13. . PNiaudet 1,2, M Brayer 1,2, MC Gubler 2, C Jeanpierre 3, S Barbaux 4, C Antignac 2

Génétique et syndromes néphrotiques

Service de néphrologie pédiatrique, hôpital Necker-Enfants-Malades

Institut Pasteur, Paris, France

14. Sibley R ,Mahan J, Mauer M, Vernier R

A clinicopathologic study of forty-eight infants with nephrotic syndrome

Kidney Int, 1985,27:544-552

15. . Patrick Niaudet

Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles

Néphrologie & Thérapeutique 1 (2005) 63-70

16.Huttunen NP

Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type.study of 75 patients

Arch of disease in childhoud 1976; 51:344-8

17. Mahan, JD, Mauer, SM, Sibley, RK, Vernier, RL Congenital nephrotic syndrome: evolution of medical management and results of renal transplantation. J.

Pediat: 105. 549-557, 1984. [PubMed: 6384451]

18. .Loirat C, Sonsino E

Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles in « journée parisiennes de pédiatrie »

Editions Flammarion Medecine Sciences paris 1988 :131-140

19.Broyer M

Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles in « Encyclopédie medico chirurgicale- pédiatrie »

Editions techniques paris 1995 ;4-084-B-25 :3p

20. Ljunberg P, Holmberg C, Jalanko H

Infectins in infants with congenital nephrosis of the Finnish type

Pediatr nephrol. 1997;11:148-152

21. Train Y-L, Lin G-J, Cher T-W

Microbiological spectrum of septicemia and peritonitis in nephrotic children

Pediatr nephrol 1999;13:835-837

22. Bolk, S., Puffenberger, EG, Hudson, J., Morton, DH, Chakravarti, A

Elevated frequency and allelic heterogeneity of congenital nephrotic syndrome, Finnish type, in the Old Order Mennonites.

Am J. Hum. Genet.:65 1785-1790, 1999. [PubMed: 10577936]

23. Beom Hee Lee,* Yo Han Ahn,* Hyun Jin Choi,* Hee Kyung Kang,* Sung-Do Kim,†

Byoung-Soo Cho,† Kyung Chul Moon,‡§ Il Soo Ha,*§ Hae Il Cheong,¶*§ and Yong Choi*§

Two Korean Infants with Genetically Confirmed Congenital Nephrotic Syndrome of Finnish Type

J Korean Med Sci. 2009 January; 24(Suppl 1): S210-S214

24. Nso Roca AP, Peña Carrión A, Benito Gutiérrez M, García Meseguer C, García Pose A, Navarro M.

Evolutionary study of children with diffuse mesangial sclerosis.

Pediatr Nephrol.

2009 May;24(5):1013-9. Epub 2008 Dec 10.

25. Pr P. Niaudet

Sclérose mésangiale familiale Ou sclérose mésangiale diffuse

(février 2007)*.

Source : ORPHANET

26. *Auteur : Pr P. Niaudet

Denys-Drash, syndrome (février 2007)*.

Source : ORPHANET

27. . Pr P. Niaudet

Nail-Patella syndrome

Orphanet encyclopedia March 2004

28. . Pr P. Niaudet

Frasier de syndrome

(octobre 2001)*.

Source : ORPHANET

29. Marie-Claire Gubler^{a, ,}, Laurence Heidet^a and Corinne Antignac^a

Alport syndrome or progressive hereditary nephritis with hearing loss

Néphrologie & Thérapeutique

Volume 3, Issue 3, June 2007, Pages 113-120

30. Pr P. Niaudet

Syndrome de Pierson

Orphanet(février 2007)*.

31. Hallman N, Norio R, Rapola J

Congenital nephrotic syndrome

Nephron,1973,11:101-110

32. Ada Rivera, MD, and Suzanne Meleg-Smith,MD, Samir El-Dahr, MD, and Frank Boineau,

DIAGNOSIS OF CONGENITAL NEPHROTIC SYNDROME:

A CLINICAL AND A PATHOLOGIC CHALLENGE

Pediatric Pathology andMolecularMedicine 22: 105-116, 2003

Taylor & Francis

33.Mattoo TK, Mahmood MA, Al-Harbi MS.

Nephrotic syndrome in Saudi children, clinicopathological study of 150 cases. Pediatr Nephrol 1990 ; 4 : 517-9.

34 G.Beane ;F O Mallaval, S Gimbert,F Dijoud et al

Annales de Biologie Clinique. Volume 56, Numéro 5, 575-7, Septembre - Octobre
1998, Pratique quotidienne

35. .Habib R, Bois E

Hétérogénéité des syndromes néphrotiques à début précoce du nourrisson(syndrome
néphrotique infantile)

Helv paediatr Acta, 1973,28 :91-107

36. Hannu Jalanko

Congenital nephrotic syndrome

Pediatr Nephrol. 2009 November; 24(11): 2121-2128.

37. Radi MA Hamed

Congenital nephrotic syndrome

Saudi journal of kidney diseases and transplantation

Year : 2003 | Volume : 14 | Issue : 3 | Page : 328-335

38. Patrick Niaudet

Congenital and infantile nephrotic syndrome

Current Paediatrics (2006) 16, 264-268

39.Patrick niaudet

Congénital néphrotic syndrome, finnish type

Orphanet encyclopedia may 2004

40. Habib R.

Nephrotic syndrome in the 1st year of life. Pediatr

Nephrol 1993;7:347-53.

41.Habib R,Gubler MC,Antigran C, loirat C, Gagnadoux MF

La sclérose mésangiale diffuse : glomérulopathie du nourrisson avec syndrome
néphrotique

Actualité néphrologique de l'hopitale Necker à paris :Flammarion,1992 : 117,131

42. loirat C

Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles

Progrès en pédiatrie 9 : Néphrologie pédiatrique, paris : Doin, chapter 19 :169-176

43. BEN ABDALLAH R. ⁽¹⁾ ; BEN HALIMA N. ⁽¹⁾ ; BEN THABET A. ⁽¹⁾ ; MAHFOUDH A. ⁽¹⁾ ;
MAAZOUN W. ⁽¹⁾ ; CHAABOUNI M. ⁽¹⁾ ; KARRAY A.

Le syndrome néphrotique congénital et infantile a propos de six cas in tunisie

Revue maghrébine de pédiatrie ISSN 0330-7611

2005, vol. 15, n°6, pp. 309-313 [5 page(s) (article)]

44. EV Badoe 1 and R Kumoji 2

Congenital Nephrotic Syndrome of the Finnish Type

Ghana Med J. 2008 March; 42 (1) : 42-44

45. A. Folashade Adekanmbi, Olusoga B. Ogunfowora, Tinuade A. Ogunlesi, Moji M.
Ogundeyi, Adebisi O. Olowu and S. Adetoun Sotimehin

Congenital Nephrotic Syndrome in a Nigerian Infant

Oxford Journals Medicine Journal of Tropical Pediatrics

Volume53, Issue4 Pp. 287-291.

46. SHROFF A, RACHEL F, MARCELA V, BERNARD G.

Prevention of serious bacterial infections in new-onset nephrotic syndrome : a survey
of current practices.

Clin Pediatr 2002; 41: 47-49

47. Hendricke RE, Gilles HM

Nephrotic syndrome in the tropics.

Br Med J 1970;4:681.

48.Hamed RM, Shomaf M

Congenital nephrotic syndrome: a clinico-pathologic study of thirty children.

J Nephrol. 2001 Mar-Apr;14(2):104-9

49.Kikuta Y, Yoshimura Y, Saito T, Ishihara T, Yokoyama S, Hayashi T

Nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis in identical twins

J Pediatr, 1983, 102, 4: 586-589

50. Prayong Vachvanichsanong, Winyou Mitarnun, Kobkul Tungsinmunkong,Pornsak

Dissaneewate

Congenital and Infantile Nephrotic Syndrome in Thai Infants

DOI: 10.1177/000992280504400209

51. Cristina Maria Mihai, Larisia Mihai, Adriana Balasa, Ramona Mihaela

Stoicescu, Valeria Stroia, Corina Frecus, Viviana Cuzic

"Ovidius" University, Faculty of Medicine, Constanta, Romania

Abstract UENPS.242

Congenital nephrotic syndrome

Report of 2 cases

doi:10.1016/j.earlhumdev.2008.09.258

52.Tryggvason, K., Patrakka, J., Wartiovaara, J.

Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. New Eng

J. Med. 354 1387-1401, 2006. [PubMed: 16571882]

53. Márcia ^{je} Camegaçava Riyuzo ; Rosa Marlene ^{II} ; Viero Célia ^{III} Sperandeo Macedo ;

Herculano journées ^{IV} Bastos

Severe primary nephrotic syndrome in children: description of clinical and histological profiles of six cases of abnormal renal

Journal brésilien de pathologie et de médecine de laboratoire

J. bras. Patol. . Med. Lab Vol. 42 no 5 Rio de Janeiro octobre 2006

54. Savage JM, Jefferson JA, Maxwell AP, Hughes AE, Shanks JH, Gill

Improved prognosis for the Finnish type in Irish families. Arch Dis Child 1999;80:466—9.

55. G. MOYEN (*), C. ASSAMBO-NKIELI (**), V. FOURCADE (*), A.B. MPEMBA (*), S. NZINGOULA

SYNDROME NEPHROTIQUE DE L'ENFANT AU CHU DE BRAZZAVILLE

A PROPOS DE 36 CAS

Médecine d'Afrique Noire : 1993, 40 (6)

56. Ben Amara M, Bayoudh F, Gannouni S, Barrak S.

Le syndrome néphrotique congénital de type finlandais : à propos de deux observations et revue de la littérature. Rev Maghr Pediatr 2001;11:145—50.

57. Mildenberger E, Lennert T, Kunze J, Jandek C, Waldherr R, Vesmold H

Diffuse mesangial sclerosis: association with unreported congenital anomalies and placental enlargement

Acta Pædiatr 87: 1301–3. 1998

58. CH .Ben Meriem K. Kazdaghli, L. GHEDIRA et al

Le syndrome néphrotique congénital de type finlandais a propos de 2 observations
Maghreb médical - Volume 20 - N°347 Mai 2000

59. Claudia Roll, PhD, Abt. für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin,

Vestische Kinder- und Jugendklinik, Dr.-Friedrich-Steiner Str. 5, D-45711
Datteln, Germany. E-mail: claudia.roll@kinderklinikdatteln.de.

Lesions in Congenital Nephrotic Syndrome

J Pediatr 2007;151:221

0022-3476/\$ - see front matter

60. Rapola J, Huttunen N, Hallman N

Congénital and infantile nephrotic syndrome

Pediatric kidney disease, chapter 56: 1291-1304

61. NIAUDET P.

Syndrôme néphrotique chez l'enfant.

Encycl Méd Chir, Néphrologie-urologie. 18-039-D-10, Pédiatrie, 4-084-C25, 2000,

12p.

62. Hannu Jalanko

Congenital nephrotic syndrome

Pediatr Nephrol. 2009 November; 24(11): 2121-2128.

63. LOIRAT C.

Néphrose.

EMC, 18052 I10, 11, 1985.

64. Barrett T, Taylor C, Milford D.

Characteristic phenotype in congenital nephrotic syndrome.

European J Pediatr 1995; 154(3): 239-40.

65. Zeis P, Sotsiou F, Sinaniotis C

Congenital nephrotic syndrome, diffuse mesangial sclerosis, and bilateral cataract

Pediatr Nephrol, 1996, 10 : 732-733

66. Grahame-Smith HN, Ward PS, Jones RD:

Finnish type congenital nephrotic syndrome in twins: presentation with pyloric stenosis.

67. Valanne L, Qvist E, Jalanko H et al

Neuroradiologic findings in children with renal transplantation under age.

Pediatr transplant 2004;8:44-51

68. Mild Nishikawa, Takashi Ichiyama, Takashi Hayashi, Susumu Furukawa
Department of pediatrics, Yamaguchi University School of Medicine, 1144 Kogushi, Ube,
Yamaguchi 755, Japan
A case of early myoclonic encephalopathy with the congenital nephrotic syndrome
Brain and Development 19 (1997) 144-147
69. Roos RAC, Maaswinkel-Mooy PD, Van de Loo EM, Kanhai HHH
Congénital microcephaly, infantile spasms, psychomotor retardation, and nephrotic
syndrome in two sibs
Eur.J.Pediatr. 1987;146:532-536(4.74)
70. JEHANNE.M et al
Le risque thromboembolique dans le syndrome néphrotique chez l'enfant
Sang thrombose vaisseaux 2006 ; vol.18, N° 9 :478-88.
71. MAISONNEUVE.N, BINAUT.R, VANHILLE.P
syndrome néphrotique
Encyclopédie pratique de médecine : 2004 ; 5-0515
72. NIAUDET.P
Prise en charge de néphrose chez l'enfant.
j.pédiatrie puériculture 2001 ; 14 :13-8
73. ORDONEZ JD, HIATT R, KILLEBREWE, FIREMAN B.
The risk of coronary artery disease among patients with the nephrotic syndrome.
Kidney Int 1990. 37 : 243
74. MARK. E, et al
Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephrotic
syndrome or significant proteinuria.
Kidney international, 1993; 44: 1124-1129.
75. CITAK AGOP, SEVINC EMRE, AYDAN SIRIN, ILMAY BILGE, AHMET NAYIR.
Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children.

Pediatr Nephrol 2000; 14: 138-142.

76. JOUVIN M.H, FISCHER A.M, KAZATCHKINE M.

Rein et hémostase.

Encycl Méd Chir. Rein Organes génitaux urinaires 1987 ; 18062 C10 : 6p.

77. VAZIRI ND, PAULE P, TOOHEY J, HUNG E, ALITHANI S, DARWISH R, PAHL VM.

Acquired deficiency and urinary excretion of antithrombin III in nephrotic syndrome.

Arch Inter Med 1984 ; 144 : 1803-1803.

78. ELIDRISSY ATH, ABDURRAHMAN MB, BAHAKIM H.M, JONES MD, GADER AMA.

Haemostatic measurements in childhood nephritic syndrome.

Eur J Pediatr 1991; 150: 374-378.

79. MARKINSON DAVID S, LEVINE DEBORATH, SCHACHT R.

Primary peritonitis as a presenting feature of nephrotic syndrome: a case report and review of the literature.

Pediatric emergency care, 1999, 15, 6: 407-409.

80. KWAAN HC.

Protein C and protein S.

Semin Thromb Haemost 1989; 15 : 353-355.

81. TROUILLIER.S, et al

Syndrome néphrotique : penser à rechercher une hypothyroïdie associée

la revue de médecine interne 2008 ; 29 : 139-144.

82. Bensman A, Morgant G, Hasaerts D, Lasfargues G.

Diminution du taux sérique du zinc dans le syndrome néphrotique de l'enfant. *Nouv Press Med* 1981 ; 10 : 3779-81.

83. Alkrinawi S, Ben-Ezer Gradus D et al

Ultrasonographic Pattern of congenital nephrotic syndrome of finnish type

J Clin Ultrasound 1989;17:443-444

84. Graif M, Lison M, Strauss S, et al:

Congenital nephrosis: ultrasonographic features.

Pediatr Radiol 1982;12:154-155 .

85. Perale R, Talenti E, Lubrano G et al:

Late ultrasonographic pattern in congenital nephrotic syndrome of finnish type

Pediatr Radiol 1988;18:71

87. MOURANI CHEB, HAGE G, MALLAT S, GERBAKA B, AKATCHERIAN C.

Renal biopsy in children in a developing country in 61 consecutive cases.

Magallaat-Tibbiya Al-Lubnaniyya 1998 ; 46 : 136-139.

88. MOUGENOT B, JAAR B, MIGNON F.

Biopsie rénale.

Encycl Méd Chir. Néphrologie-urologie 1993 ; 18-024-A-10 ; 1993 : 7p.

89. Loirat C.

Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles.

In : Progrès en pédiatrie, tome 9, Néphrologie Pédiatrie. Moulin-lès-Metz, Doin, 1993 : 169-76.

90. Autio-Harminen, Rapola J :

Renal pathology of fetuses with congenital nephrotic syndrome of the finnish type

Nephron 1981;29:158-63

91. Huttunen NP, Rapola J, Vilska J et Hallman N

Renal pathology in congenital nephrotic syndrome of finnish type : a quantitative light microscopic study on 50 patients.

Int J Pediatr Nephrol 1980;1 :6-10

92. Rapola J, Sariola H, Ekblom P.

Pathology of fetal congenital nephrosis: immunohistochemical and ultrastructural studies. Kidney Int 1984;25:701-7.

93. Vats AN, Costello B, Mauer M
Glomerular structural factors in progression of congenital nephrotic syndrome
Pediatr Nephrol 2003;18: 234-40
94. Ongre AA
Nephrotic syndrome with cyst-like dilatations of renal tubules Report of 2 cases in siblings in early infancy
Acta Pathol Microbiol Scand. 1961;51:1-8 PMID : 13730979[pubMed-classé pou MEDLINE
95. Autio-Harmanen H, Vaananen R, Rapola J
Scanning electron microscopic study of normal human glomerulogenesis and of fetal glomeruli in congenital nephrotic syndrome of Finnish type
Kidney international 1981;20:747-52
96. Rapola J, Savilahti E
Immunofluorescent and morphological studies in congenital nephrotic syndrome
Acta Paediatr Scand, 1970, 60:253-263
97. Autio-Harmanen H, Rapola J:
The thickness of the glomerular basement membrane in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type
Nephron 1983;34:48-50
98. Nerlich A, Wiest I, Schleicher E
Localization of extracellular matrix components in congenital nephrotic syndrome
Pediatr Nephrol, 1995, 9:145-153
99. Habib R, Gubler MC, Antignac C, et al. Diffuse mesangial sclerosis: a congenital glomerulopathy with nephrotic syndrome.
Adv Nephrol Necker Hosp 1993;22:43-57.

100. Habib R, Loirat C, Gubler MC, Niaudet P, Bensman A,
Levy M, et al.

The nephropathy associated with male pseudohermaphroditism and Wilms' tumor
(Drash syndrome): a distinctive glomerular lesion, report of 10 cases.

Clin Nephrol 1985;24:269-78.

101. Gonazalez C, Kleinknecht C, Gubler MC, Lenoir

Syndromes néphrotiques familiaux

Rev Pédiatrie, 1977, 3, 8 : 427-433

102. NIAUDET.P

Syndrome néphrotique chez l'enfant

EMC 2008; 18-064-C-15/4-083-L-10.

103. Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales

Affection Longue Durée, ALD 34 (Selon l'Arrêté Ministériel)

Syndrome Néphrotique

CIM 10: N04, Code ANAM : L006, Réf ANAM : 0.3.90.01, Texte AVRIL 2010

104. Inferra C, Barresi G, Chemicata S et al

Morphologic consideration on the placenta in congenital nephrotic syndrome of the
finnish type

Vichows Arch A Anat and Histol 1990;389:13-26

105. Salomon R, Gubler Mc, Niaudet P:

Genetic of the nephrotic syndrome

Molecular cell 1998 ;1 :575-82

106. Corinne Antignac

Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review
of associated podocyte gene mutations Geneviève Benoit & Eduardo Machuca &

Pediatr Nephrol (2010) 25:1621-1632 DOI 10.1007/s00467-010-1495-0

107. Lenkkeri U, Mannikko M, Mccready P, Lamerdin J, Gribouval O, Niaudet P, Antignac C, Kashtan C, Holmberg C, Olsen A, Kestila M, Tryggvason K

Structure of the gene of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of the mutations

Am J Hum Genet, 1999, 64, 1:56-61

108. Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J et al

Congenital nephrotic syndrome (NPHS1): features resulting from different mutations in Finnish type patients

Kidney International 2000; 58:972-80

109. Beltceva O, Martin P, Lenkkeri U et al

Mutation spectrum in the nephrin gene (NPHS1) in congenital nephrotic syndrome

Human Mutation 2001; 17:369-73

110. Frishberg, Y., Ben-Neriah, Z., Suvanto, M., Rinat, C., Mannikko, M., Feinstein, S., Becker-Cohen, R., Jalanko, H., Zlotogora, J., Kestila, M. Misleading findings of homozygosity mapping resulting from three novel mutations in NPHS1 encoding nephrin in a highly inbred community.

Genet Med: 9: 180-184, 2007. [PubMed: 17413422]

111. Liu L, Cotta-Dreze S, Khoshnoodi J et al

Defective nephrin trafficking caused by missense mutations in the NPHS1 gene: insight into the mechanisms of the congenital nephrotic syndrome

Hum Mol Genet 2001; 10:2637-44

112. Mannikko M, Lenkkeri U, Kashtan C et al

Haplotype analysis of congenital nephrotic syndrome of Finnish type in non-Finnish families.

J Am Soc Nephrol 1999, 7:2700-3

113. Aya K, Tanaka H, Seino Y:

Novel mutation in the nephrin gene of a Japanese patient with congenital nephrotic syndrome of the Finnish type

Kidney International 2000;57:401-4

114. N. BOUTE, S. ROSELLI, O. GRIBOUVAL, P. NIAUDET*, M.-C. GUBLER et C. ANTIGNAC

PODOCYTOSE ET SYNDROMES NÉPHROTIQUES

CORTICO-RÉSISTANTS

FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES — ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES 2001

115. Koziell A, Grech V, Hassain S, Lee G, Trygvason K, Scambler P

Genotype /phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration.

Hum Mol Genet 2002;11:379-88

116. Schultheiss M, Ruf RG, Mucha BE et al

No evidence for genotype /phenotype correlation in NPHS1 AND NPHS2 mutations

Pediatr Nephrol 2004 Dec 19(12):1340-8

117. Little M, Wells C

A clinical overview of WT1 gene mutations

Hum Mutat, 1997,9:209-225

118. Pelletier J, Bruening W, Kashtan C, Mauer M, Manivel J, Houghton D, Junin C, Habib

R, Fouser L et al

Germline mutations in the Wilms tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome

Cell, 1991, 67:437-447

119. Jeanpierre C, Denamur E, Henry I, Cabanis MO, Luce S, Cécille A, Elion J, Peuchmaur M, Loirat C, Niaudet P, Gubler MC, Junien C

Identification of constitutional WT1 mutations, in patients with isolated diffuse mesangial sclerosis, and analysis of genotype/phenotype correlations by use of a computerized mutation database.

Am J Hum Genet. 1998 Apr;62(4):824-33.

120. Schumacher V, Scharer K, Wuhl E, Altrogge H, Bonzel KE, Gushchmann M

Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with WT1 missense mutations
Kidney Int, 1998, 58, 6: 1594-1600

121. Fuchshberg A, Gribouval O, Jean G, Niaudet P, Gubler MC, Broyer M, Antignac, c Beckmann JS

Mapping a gene (SRN1) to chromosome 1q25-q31q in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis

Hum Mol Genet, 1995, 4: 2155-2158

122. Elizabeth Sweeney, MB ChB, MRCP, DRCOG, MD

Nail-Patella Syndrome Fong Disease, Hereditary Osteo-Onychodysplasia

Bookshelf ID: NBK1132 PMID: 20301311

July 28, 2009

123. Dreyer SD, Zhou G, Winterpacht A, Zabel B et al

Mutations in LMXB1 cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail patella syndrome

Nat Genet, 1998, 19, 1: 47-50

124. Seri M, Melchionada S, Dreyer S, Marini M, Carella M, Cusano R et al

Identification of LMX1B gene point mutations in Italian patients affected with nail-patella syndrome

Int J Mol Med, 1999, 4, 3: 285-290

125. McIntosh I, Dreyer SD, Clough MV, Dunston JA et al
Mutations analysis of LMX1B gene in nail-patella syndrome patients
Am J Hum Genet, 1998,63,6:1651-1658
126. Sandborg C.
Childhood systemic lupus erythematosus and neonatal lupus syndrome.
Curr Opin Rheumatol 1998;10:481-7.
127. Seppala M, Tallberg T, Ehnholm C:
Studies of embryo-specific proteins. physiological characteristics of embryo-specific
alpha globulin
Lancet 1967;123-125
128. Kjessler B, Johansson Sgo, Sherman MS et al
Alpha-fetoprotein in antenatal diagnosis of congenital nephrosis
Lancet 1975;432-3
129. Gigante M, Greco P, Defazio V, et al.
Congenital nephrotic syndrome of Finnish type: detection of new nephrin mutations
and prenatal diagnosis in an Italian family. Prenat Diagn 2005;25:407-10(7.88)
130. Heinonen S, Ryyanen M, Kirkinen P, Penttila I, Syrjanen K, Seppala M, Saarikoski S
Prenatal screening for congenital nephrosis in east finland: results and impact on the
birth prevalence of the disease
Prenat Diagn, 1996, 16: 207-213
131. SEPPOH EINONEMN, A RKKRUY YNANEPNE, RTTKI IRKINEANN D SEPPOS AARIKOSKI
From the Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Kuopio,
Kuopio, Finland
Endometrial and fetoplacental markers in
pregnancies with fetal congenital nephrosis
Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 75: 526-530. Acta Obstet Gynecol Scand 1996

132. Morris J, Ellwood D, Kennedy D et al

Amniotic alpha-fetoprotein in the prenatal diagnosis of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type

Prenatal diagnosis 1995;15:482-5

133. Mannikko M, Kestila M, Lenkkeri U, Alakurtti H, Holmberg C, Leisti J, Salonen R, Aula P, Mustonen A, Peltonen L, Tryggvason K

Improved prenatal diagnosis of the congenital nephrotic syndrome of the Finnish type based on DHA analysis

Kidney Int, 1997, 51, 868-872

134. Patrakka J, Martin P, Salonen R et al

Proteinuria and prenatal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carriers of nephrin gene mutations

Lancet 2002;359:1575-1577

135. Kestila M, Jarvela I:

Prenatal diagnosis of congenital nephrotic syndrome (CNF, NPHS1)

Prenatal Diagn 2003;23:323-4

136. O. Basmaison, A. Liutkus, L. Michel, M.-P. Cordier, P. Cochat

Néphropathies héréditaires et diagnostic anténatal génétique

Session : Néphro-uropathies diagnostiquées avant la naissance / Archives de pédiatrie

13 (2006) 721-729

137. Gribouval O, Lee H, Antignac C

Le syndrome néphrotique congénital de type finlandais

Seminaire de néphrologie pédiatrique, Paris 1999 :48-50

138. Kleinknecht C, Lenoir G, Broyer M, Habib R

Coexistence of antenatal, infantile, and juvenile nephrotic syndrome in a single family

J Pediatr, 1983, 102, 4:586-589

139. Banto CR, Thalayasingam B, COULTHARD MG

Spontaneous resolution of congenital nephrotic syndrome in a neonate

Arch Dis Child 1990,65:992-993

140 . Pr P. Niaudet

Néphrotique syndrome, cortico-résistant

Source : ORPHANET.(février 2007)*.

141. Lagrue G, Branellec A, Niaudet P, Heslan JM, Guillot F, Lang P

Transmission d'un syndrome néphrotique à deux nouveaux nés. Régression spontanée

Presse Méd ,1991,20,6 :255-257

142. Haws M, Weinberg G, Baum M

Spontaneous remission of congenital nephrotic syndrome: a case report and review of literature

Pediatr Nephrol, 1992,6:82-84

143. R. Cleper, M. Davidovitz, I. Krause, N. Bar Nathan, S. Ash, M. Schwarz, C. Mor, and B. Eisenstein

Unexpected Wilms' Tumor in a Pediatric Renal Transplant Recipient:

Suspected Denys-Drash Syndrome

Transplantation Proceedings, 31, 1907-1909 (1999)

144. Knoers N

The Nail-Patella syndrome

Séminaire de néphrologie pédiatrique

Paris 1999 :61-63

145. Stellamor K, Anzbock W

Hereditary onychoosteochondrodysplasia with progressive renal failure

Röntgenblätter, 1989,42,10:437-440

146. Browning MC, Weidner N, Lorentz WB

Renal histopathology of the nail-patella syndrome in a two-year-old boy

Clin Nephrol, 1998, 29, 4: 210-213

147. Trinn C, Szoke B, Magyarlaki T, Turi S, Oemos J, Nagy J

Nail-patella syndrome: clinico-pathologic characteristics

Orv Hetil, 1996, 137, 41: 2253-2256

148. Pr P. Niaudet

Syndrome de Galloway-Mowat

(février 2007) orphanet

149. Wilson VK, Thomson ML, Holzel A

Mercury nephrosis in young children

Br Med J, 1952, 1: 358-360

150. . RUSSEL W, CHESNEY MD.

The idiopathic nephritic syndrome.

Current Opinion in pediatrics, 1999, 11: 158-161.

151. Nielsen KF, Steffensen GK

Congénital nephrotic syndrome associated with low's syndrome

Child Nephrol Urol, 1990, 10, n°2: 92-95

152. Van der knaap MS, Wevers RA, Monnens L, Jakobs C, Jaeken J

Congenital nephrotic syndrome: a novel phenotype of type I carbohydrate deficient glycoprotein syndrome

Jinherit Metab Dis, 1996, 19, n°6: 747-791

153. Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S

A case of early myoclonic encéphalopathy with the congenital nephrotic syndrome

Brain Dev, 1997, 19, n°2: 144-147

154. Y Kawasaki .Rinsho Nippon.

Secondary nephrotic syndrome induced by infection

2004 Oct; 62 (10) :1925-9.

155.Niemsiri S

Congenital syphilitic nephrosis

Southeast Asian J Trop Med Public Health, 1993,24,3:595-600

156.Chen Wp,Chiang H, Lin CY

Persistent histological and immunological abnormalities in congenital syphilitic glomerulonephritis after disappearance of proteinuria

Child Nephrol Urol, 1998,9:93-97

157.Losito A, Bucciarelli E ,Massi-Benedetti F

Membranous glomerulonephritis in congenital syphilis

Clin Nephrol,1979,12:32-37

158. Roussel B, Pinon JM , Birembaut P, Rullier J, Pennaforte F

Syndrome congénital associé à la toxoplasmose congénitale

Arch Fr Pediatr ,1987,44 :795-797

159.Nesrin Besbas¹, Umut Selda Bayrakci¹, Gulsev Kale², Ali Bulent Cengiz³,

Zuhal Akcoren², Devrim Akinci⁴, Ilke Kilic⁵ and Aysin Bakkaloglu¹

Cytomegalovirus-related congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis

8 March 2006

160. Report of the international study of kidney disease in children.

Minimal change nephrotic syndrome in children : deaths during first 5-15 years observation.

Pediatrics 1984; 73 : 497-501.

161.MCINTYRE P, GRAIG JC.

Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome.

J Pediatr Child Health, 1998, 34: 314-17.

162.Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H

Infection in infants with congenital nephrosis of finnish type

Pediatr Nephrol, 1997,111:148-152

163. ALWADHI RK, MATHEW JL AND RATH B

Clinical profile of children with nephrotic syndrome not on glucocorticoid therapy, but presenting with infection

J. Paediatr. Child Health (2004) 40, 28-32.

164. GORENSEK MJ, LEBEL MH, NELSON JD.

Peritonitis children with nephrotic syndrome.

Pediatrics, 1988, 81 : 849-56.

165. KRENSKY AM, INGELFINGER JR, GRUPE WE.

Peritonitis in childhood nephrotic syndrome.

Am J Dis Child, 1982, 136 : 732-36.

166. ADHIKARI M, COOVADIA HM.

Abdominal complications in block and indian children with nephrotic syndrome.

S Afr Med, 1993, 4 : 253-256.

167. TEKOU H, FOLY A, AKUE B.

Les péritonites primitives de l'enfant au CHU de Tokoin de Lomé.

Ann Pédiatr 1999 ; 46, 6 : 435-440.

168.LASRY FATINE, BADRE AMAL, NAIM AICHA, OUMLIL MINA, HADJ KHALIFA

HABIBA

Péritonite primitive de l'enfant dans le syndrome néphrotique

Néphrologie & Thérapeutique 1 (2005) 311-314.

169. AGBOUTANE M, ETAIBI F, ALAMI Z, HACHIMI MH, BENHAMMOU M.

Péritonite primitive A pneumocoque chez l'enfant.

Rev Magh Pédiatr 2002 ; XII, I

170. MARKINSON DAVID S, LEVINE DEBORATH, SCHACHT R.

Primary peritonitis as a presenting feature of nephrotic syndrome : a case report and review of the literature.

Pediatric emergency care, 1999, 15, 6 : 407-409.

171. GULATI S, KHER V, GUPTA A et al.

Spectrum of infections. In Indian children with nephrotic syndrome.

Pediatr Nephrol 1995; 9 : 431-434.

172. GULATI S, KHER S, GULATI K, ARORA P, GUJRAL R.

Tuberculosis in childhood nephrotic syndrome in India.

Pediatr Nephrol 1997; 11 : 695-698.

173. GOLDSTEIN SL, SOMERS MJG, LANDE MB, BREWER ED, JOBS KL.

Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids.

Pediatr Nephrol, 2000, 14 : 305-308.

174. LA MANNA A.

Reduced response to hepatitis B virus vaccination in boys with steroid responsive nephrotic syndrome.

Pediatr Nephrol 1992; 6: 251-253.

175. Elliott GB, Grant-Tyrell J, Ringer G

Congenital lipid nephrosis with left renal vein thrombosis and chiari's syndrome

J Can Assoc Radiol ,1979,30,3:175-176

176. Panicucci F, Sagripanti A, Vispi M, Pinori E, Lecchini L, Barsotti G, Giovannetti S

Comprehensive study of haemostasis in nephrotic syndrome

Nephron, 1983, 33, 1:9-13

177. Antikainen M, Sariola H, Rapola J, Taskinen MR, Holthofer H, Holmberg C
Pathology of renal arteries of dyslipidemic children with congenital nephrosis
APMIS, 1994,102,2 :129-134
178. Holmberg C, Antikainen M, Ronnholm K, Ala-Houhala M, Jalanko H
Management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type
Pediatr Nephrol, 1995,9:87-93
179. Kandler C, Ries M, Rupprecht T, Ruder H, Harms D
Successful systemic low-dose lysis of a caval thrombus by rt-Pain a neonate with
congenital nephrotic syndrome
J Pediatr Hematol Oncol, 1997,19,4:348-350
180. Onajovwe F, Philip R
Congenital nephrotic syndrome presenting with cerebral venous thrombosis,
hypocalcemia, and seizure in the neonatal period
J perinatol, 1997,17: 492-494
181. BENSMAN. A
La néphrose de l'enfant.
Les journées de pédiatrie de Fès/Mars 2007
182. Siimes M, Ronnholm R, Antikainen M, Holmberg C
Factors limiting the erythropoietin response in rapidly growing infants with congenital
nephrosis on a peritoneal dialysis regimen after nephrectomy
J Pediatr, 1992,120:44-48
183. P Niaudet
Syndrome néphrotique chez l'enfant
Encyclopédie Médico-Chirurgicale 18-039-D-10 – 4-084-C-25(2000)
184. Holberg C, Laine J, Ronnholm K, Ala-Houhala M, Jalanko H
Congenital nephrotic syndrome
Kidney Int, 1996,49,suppl 53:51-56

185. ULINSKI.T, AOUN.B

Le syndrome néphrotique idiopathique: strategies thérapeutiques_ notions récentes.

Archives de pédiatrie 2009; 16:799-801

186. Hannu Jalanko¹

Congenital nephrotic syndrome

Pediatric Nephrology Journal of the International Pediatric Nephrology Association

10.1007/s00467-007-0633-9

30 October 2009

187.Vainsel M, Vertongen F, Mozin MJ et al

Evolution à long terme (six ans) d'un syndrome néphrotique congénital traité par nutrition entérale à débit constant

Ann Pediatr 1986 ;33 ;605-7

188.Guillot M, Broyer M, Cathelineau L et al

Nutrition entérale à débit constant en néphrologie pédiatrique

Arch Fr pediatr 1980 ;37 ;497-505

189.Holmberg C, Antikoainen M, Ronnholm Ket al

Management of congenital nephrotic syndrome of the finnish type

Pediatr Nephrol 1995;9:87-93

190. NIAUDET.P

Syndrome néphrotique chez l'enfant

EMC 2008; 18-064-C-15/4-083-L-10.

191 .Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales

Affection Longue Durée, ALD 34 (Selon l'Arrêté Ministériel)

Syndrome Néphrotique

CIM 10: N04, Code ANAM : L006, Réf ANAM : 0.3.90.01, Texte AVRIL 2010

192. Mc Lean R, Kennedy T, Rospoulopour M, Ratzan S, Siegel N, Kauscansky A, Genel M
Hypothyroidism in the congenital nephrotic syndrome
J Pediatr, 1982, 101, 1:72-75
193. Mattoo TK
Hypothyroidism in infant with nephrotic syndrom
Pediatr Nephrol
1994, 6:16-18
194. Julie Toubiana¹, Marie-Hélène Schlageter², Bilal Aoun¹, Olivier Dunand¹, Renata Vitkevic¹, Albert Bensman¹, Tim Ulinski¹
Therapy-resistant anaemia in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type—
implication of EPO, transferrin and transcobalamin losses
Nephrol. Dial. Transplant. (2009) 24 (4): 1338-1340.
195. JEHANNE.M et all
Le risque thromboembolique dans le syndrome néphrotique chez l'enfant
Sang thrombose vaisseaux 2006 ; vol.18, N° 9 :478-88.
196. PARRISH AE.
Complications of percutaneous renal biopsy, a review of 37 years experience.
Clin Nephrol, 1992, 38: 135-41.
197. DESCHENES.G
Syndrome néphrotique
EMC 2008; 25-140-H-20.
198. MCINTYRE P, GRAIG JC.
Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome.
J Pediatr Child Health, 1998, 34: 314-17.
199. PIROTZKY E, HIEBLOT C, BENVENISTE J, LAURENT J, LARGUE G et coll.
Basophil sensitisation in idiopathic nephrotic syndrome.
Lancet 1982 ; 1, 8268 : 358-361.

200. LIPONSKY I, COCHAT P, FLORET D, DAVID L.

Traitement des complications extra-rénales de la néphrose chez l'enfant.

Rev Magrébine pédiatr, 1993, 3bis : 367-70.

201. CAMERON JS.

Clinical consequences of the nephrotic syndrome. In oxford textbook of clinical nephrology.

Oxford University. Press 1992: 276-297.

202. Querfeld

Should hyperlipidemia in children with nephrotic syndrome be treated

Pediatr Nephrol 1999;13:77-84

203. Birnbacher R, Forster E, Aufricht C:

Angiotensin converting enzyme inhibitor does not reduce proteinuria in an infant with congenital nephrotic syndrome of the finnish type

Pediatr Nephrol 1995;9:400

204. Guez S, Giani M, Melzi M, Antignac C, Assael B

Adequate clinical control of congenital nephrotic syndrome by enapril

Pediatr Nephrol 1998,12:130-132

205. Pomeranz A, Wolach B, Bernheim J, et al

Congenital nephrotic syndrome with captopril and indometacin

J Pediatr, 1995, 126:140-142

206. P A J Heaton, O Smales, W Wong

Congenital nephrotic syndrome responsive to captopril and indometacin

Arch Dis Child 1999;81:174-175

207. Larisa Kovacevic, Christopher J. D. Reid² and Susan P. A. Rigden²

Management of congenital nephrotic syndrome

Pediatric Nephrology Journal of the International Pediatric Nephrology Association

10.1007/s00467-003-1131-3

IPNA 2003

208. Hannu Jalanko¹

Congenital nephrotic syndrome

Pediatric Nephrology Journal of the International Pediatric Nephrology Association

10.1007/s00467-007-0633-9

30 October 2009.

209. Mattoo TK, Al Sowailem A, Al Harbi M, Mahmood M et al

Nephrotic syndrome in 1st year of life and the role of unilateral nephrectomy

Pediatr Nephrol, 1992, 6: 16-18

210. Coulthard M

Management of Finnish congenital nephrotic syndrome by unilateral nephrectomy

Pediatr Nephrol, 1989, 3: 451-453

211. Chadha V, Alon US

Bilateral nephrectomy reverses hypothyroidism in congenital nephrotic syndrome

Pediatr Nephrol, 1999, 13, 3: 209-211

212. Kim MS, Primack W, Harmon:

Congenital nephrotic syndrome: preemptive bilateral nephrectomy and dialysis before renal transplantation

J Am Soc Nephrol 1992; 3: 260-3

213. Slaughenhaupt BL, Lohrasbi FF, Harrison HL et al

Urologic management of congenital nephrotic syndrome of the Finnish type.

Urology 51(3), 1998; 492-494

214. Hölttä TM, Rönholm KA, Jalanko H, Ala-Houhala M, Antikainen M, Holmberg C
Peritoneal dialysis in children under 5 years of age
Perit Dial Int..1997 Nov-Dec;17(6):573-80.
215. Antikainen M
Protein and lipid metabolism in nephrotic infants on peritoneal dialysis after
nephrectomy
Pediatr Nephrol,1993,7:428-433
216. Antikainen M, Holmberg , Taskinen MR
Short term effects of renal transplantation on plasma lipids and lipoprotein lipase in
children with congenital nephrosis
Clin Nephrol,1994,41,5:284-289
217. Laakkonen H, Hölttä T, Lönnqvist T, Holmberg C, Rönholm K
Peritoneal dialysis in children under two years of age.
Nephrol Dial Transplant. 2008 May;23(5):1747-53. Epub 2008 Feb 28
218. Raaijmakers R, Gajjar P, Schröder C, Nourse P
Pediatr Nephrol.
Peritonitis in children on peritoneal dialysis in Cape Town, South Africa: epidemiology
and risks.
2010 Oct;25(10):2149-57. Epub 2010 Jul 20.
219. Cleper R, Davidovits M, Kovalski Y, Samsonov D, Amir J, Krause I. Isr Med Assoc J.
Peritonitis in a pediatric dialysis unit: local profile and implications.
2010 Jun;12(6):348-52.
220. Holmberg c, Jalanko H, Koskimies O et al
Renal transplantation in small children with congenital nephrotic syndrome of the
finnish type
Transplant Proc,1995,23:1378-1379

221. Kuusniemi AM, Qvist E, Sun Y, Patrakka J, Rönholm K, Karikoski R, Jalanko H
Plasma exchange and retransplantation in recurrent nephrosis of patients with
congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1).
Transplantation. 2007 May 27;83(10):1316-23.
222. Laine J, Jalanko H, Holthofer H et al
Post transplantation nephrosis in congenital nephrotic syndrome of the Finnish type
Kidney Int, 1993, 44:867-874
223. Tryggvason K
Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of
the slit diaphragm
J Am Soc Nephrol, 1999, 10:2440
224. Lane PH, Schnaper HW, Vernier et al
Steroid dependent nephrotic syndrome following renal transplantation congenital
nephrotic syndrome
Pediatr nephrol 1991 ;5 :300-3
225. Becker-Cohen, R., Bruschi, M., Rinat, C., Feinstein, S., Zennaro, C., Ghiggeri, GM,
Frishberg, Y.
Recurrent nephrotic syndrome in homozygous truncating NPHS2 mutation is not due
to anti-podocin antibodies.
Am Transplant J.: 7. 256-260, 2007. [PubMed: 17109732]
226. Patrakka J, Ruotsalainen V, Reponen P et al
Recurrence of nephritic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephritic
syndrome of the Finnish type
Transplantation 2002;73:394-403

227. Weber S, Gribouval O, Esquivel EL et al

NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephritic syndrome and low post-transplant recurrence

Kidney international 2004;66:571-9

228. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM et al

Patients with mutations in NPHS2 podocin do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome

J Am Soc Nephrol; 2004;15:722-32

229. Lorat C, Lapeyraque A, Peuchmaur M et al

Atypically mild congenital nephritic syndrome with compound heterozygous NPHS1 R367C/ R743C mutation

J Am Nephrol

230. Kestile M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, Ruotsalainen V, Morita T, Nissinen M, Herva R, Kashtan C, Peltonen L, Holmberg C, Tryggvason K

Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin is mutated in congenital nephrotic syndrome

Molecular Cell, 1998, 1, 4:575-582

231. Saskia F. Heeringa,¹ Christopher N. Vlangos,¹ Chernin Gil,¹ Hinkes Bernward,^{1,3} Gbadegesin Rasheed,^{1,2} Jinhong Liu,¹ Bethan Hoskins E.,¹ Ozaltin Fatih,⁴ Friedhelm Hildebrandt,¹ et des membres du Groupe d'étude APN*

Treize nouveaux *NPHS1* mutations dans une large cohorte d'enfants atteints du syndrome néphrotique congénital

Nephrol Dial Transplant. 2008 November; 23(11): 3527-3533.

Published online 2008 May 23. doi: 10.1093/ndt/gfn271

232 .Mc Lean R, Kennedy T, Rospoulpour M, Ratzan S, Siegel N, Kauscansky A, Genel M

Hypothyroidism in the congenital nephrotic syndrome

J Pediatr,1982,101,1:72-75

Fiche d'exploitation

I. les données de l'anamnèse :

1. L'identité :

- ü Nom :
- ü Prénom :
- ü Num d'entrée :
- ü Date d'entrée :
- ü Date de sortie :
- ü Age :
- ü Sexe :
- ü Origine géographique :
- ü Date de naissance :
- ü Fratrie :
- ü niveaux socioéconomique :
- ü vaccination :

1. le motif d'hospitalisation :

2. la durée d'hospitalisation :

3. les antécédents :

ü personnels :

- _ Consanguinité :
- _ Grossesse suivie : oui non
- _ Terme :
- _ voie d'accouchement : haute basse
- _ Poids de naissance :
- _ Score d'apgar :
- _ Souffrance néonatale :
- _ Poids de placenta :
- _ Adaptation à la vie extra-utérine :
- _ Développement psychomoteur :
- _ MFIU
- _ Mort néonatale
- _ Fausse couche spontanée
- _ Nutrition :
 - allaitement exclusive au sein : oui non
 - Date de diversification alimentaire :

ü Familiaux : présence des cas similaires dans la famille

II. les données cliniques :

1. Les signes fonctionnels :

- ü La date de début :
- ü le mode de début :
- ü Le mode d'expression :

- _ Œdème : non oui
 - Des jambes
 - Des chevilles en position debout
 - Des lombes en position couché
 - Périorbitaire
- _ Distension abdominale
- _ Hydrocèle
- _ État d'anasarque
- _ Hématurie
- _ Oligurie
- _ Syndrome infectieux
- _ Dyspnée par distension abdominale
- _ Douleurs abdominale :

2. Les signes physiques :

ü L'examen général

- _ Poids :
- _ Taille :
- _ Pc :
- _ Retard de croissance staturo- pondérale
- _ TA : non HTA
- _ T° :
- _ Bandelettes urinaires :
- _ signes de dénutritions :
- _ Œdème :
 - § Visage
 - § Palpébrale
 - § membre sup et inf
 - § Ascite
- _ Anomalies associées :
 - § petit nez
 - § oreilles bas implanté
 - § hanches genou en flexion
 - § coude en flexion
 - § autres anomalies

ü L'examen abdominal :

- § Sensibilité abdominale
- § distension abdominale
- § matité déclive
- § contact lombaire

- ü L'examen pleuropulmonaire :
 - Epanchement pleurale
- ü L'examen cardiovasculaire :
 - Epanchement péricardique
- ü L'examen des organes génitaux externes :
 - Hydrocèle
- ü L'examen locomoteur :
- ü L'examen ophtalmique :
- ü L'examen neurologique :

III. les données biologiques :

1. Protéinurie de 24h :
2. Albuminémie :
3. Protidémie :
4. Electrophorèse des protides
5. alpha-globuline :
6. gamma-globuline :
7. Fonction rénale :
 - § urée :
 - § créatinine :
8. Ionogramme :
 - § CA2+
 - § PH
 - § Na2+
 - § K+
 - § Gly
9. NFS:
 - § Hb : VGM :
 - CCMH :
 - § GB
 - § Plq
10. Bilan infectieux:
 - § VS :
 - § CRP :
 - § ECBU :
 - Leucocyturie :
 - GR :
 - bactériurie :
 - Culture :
 - § Compte d'addis : GR : GB
 - § hémoculture si fièvre > 38.5°C :
 - § coproculture :

11. Bilan endocrinien :

- § TSH :
- § PTH :
- § PAL :
- § Bilan lipidique :
 - cholé :
 - TG :
 - LDL :
 - HDL :

12. Bilan d'hémostase :

- § TP :
- § TCK :
- § Fibrinogène :
- § D_dimère :

13. Etude du complément :

- § C3 :
- § C4 :
- § CH50 :

14. ANN : , Anti DNA : , ASLO :

15. Bilan étiologique :

- § Sérologies :
 - Toxoplasmose : positive
négative
 - Rubéole : positive
négative
 - Syphilis : positive
négative
 - HIV : positive
négative
 - CMV : positive
négative
 - hépatite B et C : positive
négative

§ Biopsie rénale avec étude histologique :

§ Étude génétique et caryotype:

IV. les données radiologiques :

- o ASP :
- o Echographie rénale avec doppler :
- o Echographie abdominale :
 - Epanchement intra péritonéale
- o Radiographie pulmonaire :

- Epanchement pleurale
- Foyer infectieux

o L'écho cœur

V. le diagnostic retenu :

- o Syndrome néphrotique congénital
- o Syndrome néphrotique infantile
 - Syndrome néphrotique congénital type finlandais
 - Sclérose mésangiale diffuse
 - Autres syndromes :

VI. La prise en charge thérapeutique :

VI.1_Traitement Symptomatique :

- o les mesures hygiéno-diététique :
 - Restriction hydrique sodée
 - Régime alimentaire
- o Diurétiques :
 - Médicament :
 - Dose :
- o Perfusion d'albumine : Nombre :
- o PFC : Nombre :
- o IEC :
 - Médicament :
 - Dose :
- o Association IEC indométacine :
- o Traitement préventif des thromboses :
 - Acide acétylsalicylique:
 - dose :
 - Durée :
 - HBPM :
 - Autres :

VI.2_traitement des complications :

- o Traitement des troubles de coagulation :
 - Médicament :
 - Dose :
- o Traitement anti infectieux :
 - Antibiothérapie :
- o Traitement anti hypertenseur :
 - IEC : dose :
Durée
 - IC :
 - Autre :

o Apport nutritionnel : entérale
parentérale

o Traitement endocrinienne :

- traitement de l'hypothyroïdie
- Traitement de hyperparathyroïdie
- Traitement de l'hypocalcémie
- Traitement de l'anémie :
 - ü érythropoïétine
 - ü Traitement martiale
- Traitement de la dyslipidémie :

ü Statine :

ü Autre :

VI.3_ traitement spécifique :

- o dialyse péritonéale :
- o hémodialyse :
- o néphrectomie : unilatéral
bilatérale
- o transplantation rénale :

VII. La surveillance :

- o Clinique :
 - l'œdème :
 - la diurèse :
 - la TA :
 - l'état nutritionnel :
 - le retard staturo-pondérale :
 - le syndrome infectieux :

o Biologique :

- la protéinurie :
- la protidémie :
- la fonction rénale : urée :
créatinémie :
- L'apparition des complications métaboliques :
 - ü bilan lipidique :
 - ü TSH :
 - ü PTH :
 - ü PH :
 - ü Ca :
 - ü Bilan hématologique :
 - ü Bilan d'hémostase :

o Radiologique :

- échographie rénale :
- Les modifications thérapeutiques :
- Apparition des effets secondaires :

VIII. les complications :

- Les infections :
 - ORL :
 - Urinaire :
 - Digestive :
 - Broncho-pulmonaire :
 - Cutanée :
- Insuffisance rénale :
 - chronique :
 - terminale :
- Troubles hydro-électrolytiques :
- Complications thromboembolique :
- Complications nutritionnelles :
- Complications métaboliques :
- Complication hématologique :
- Retard psychomoteur :
- Complications iatrogènes :

IX. Situation actuelle :

- En cours de suivie :
 - Fonction rénale normale :
 - insuffisance rénale terminale:
- Décès :
 - l'âge :
 - la cause :
- Perdue de vue :