

*UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT*

ANNEE : 2016

THÈSE N° : 17

ASPECTS BIOLOGIQUES DES SYNDROMES NÉPHROTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....2016

PAR

Mr AYOUB ELMOUJAHID

Né le 05 février 1991 à Fkih ben salah

Pour l'Obtention du Doctorat en pharmacie

MOTS CLES : syndrome néphrotique, glomérule, protéinurie.

MEMBRES DE JURY

Mr. L. CHABRAOUI

Professeur de Biochimie

PRÉSIDENT

Mme. S. BOUHSAIN

Professeur de Biochimie

RAPPORTEUR

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

JUGES

Mr. D. EL KABBAJ

Professeur de Néphrologie-Dialyse

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation – <i>Doyen de la FMPO</i>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – <i>Dir. du Centre National PV</i>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed

Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Dir. HMIMV*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. EZZAITOUNI Fatima

Pr. LAZRAK Khalid *

Pr. BENKIRANE Majid*

Pr. KHATOURI ALI*

Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Pr. ISMAILI Hassane*

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pr. TACHINANTE Rajae

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia

Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Pr. AJANA Fatima Zohra

Pr. BENAMR Said

Pr. CHERTI Mohammed

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Pr. EL HASSANI Amine

Pr. EL KHADER Khalid

Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*

Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Pr. HSSAIDA Rachid*

Pr. LAHLOU Abdou

Pr. MAFTAH Mohamed*

Pr. MAHASSINI Najat

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Pr. NASSIH Mohamed*

Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie

Neurologie – *Doyen Abulcassis*

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Néphrologie

Traumatologie Orthopédie

Hématologie

Cardiologie

Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Neurochirurgie

Traumatologie Orthopédie

Anesthésie-Réanimation **inspecteur SS**

Anesthésie-Réanimation

Médecine Interne

Neurologie

Dermatologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Générale

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Pédiatrie

Urologie

Rhumatologie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Anesthésie-Réanimation

Traumatologie Orthopédie

Neurochirurgie

Anatomie Pathologique

Pédiatrie

Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale

Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira

Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique

Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation **directeur ERSSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie

Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*

Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*

Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation

Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicaces



Je dédie cette thèse à...

A mes très chers parents

Ameur et Fatima

*Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer mes
meilleures reconnaissances.*

*Vous avez guidé mes premiers pas, et vous étiez toujours une source
intarissable d'amour et de sacrifice.*

*J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne, toute ma
vie personnelle et professionnelle, de votre éducation et de votre
confiance.*

Puisse Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie.

*A mes très Chers Frères Et ma sœur Rachida, Othmane et
Radouane.*

*En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent. Ces
quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je
vous porte. Puisse dieu vous procurer santé, bonheur, et prospérité
que vous méritiez.*

A tous mes oncles et leurs femmes

Que ce travail puisse vous exprimer mon profond attachement, mon amour et mon respect.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A mes oncles ELALAMI, LHABIB

Que Dieu vous accueille en sa sainte miséricorde.

J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour.

Vous êtes dans mon cœur.

A Toute la famille ELMOUJAHID

A mes très chers amis

*Karim, Yassine, Fayçal, Mohammed, Mohammed, Yassine, Nidhal,
Ahmed, Amine, Amine, Mamoun, Abderrahman, Tarik, Hamza, Hajar,
Bouchra, Mouna, Ikhlas, Fatimaezzahra , Saida, Safae...*

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous
exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des
confrères sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous unie et des souvenirs de
tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce
travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

A tous mes amis et camarades de promotion

A tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail

Remerciements



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A

**NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LAYACHI CHABRAOUI
CHEF DE SERVICE BIOCHIME BIOLOGIQUE CHU**

*Vous nous avez accordé un immense honneur
et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de
thèse.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse
et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce
travail.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le
témoignage de notre haute considération,
de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.*

A

NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR SANAË BOUHSAIN
PROFESSEUR DE BIOCHIME

Merci pour m'avoir accueilli dans votre service et pour m'avoir accepté ce sujet de thèse, pour la confiance que vous m'avez accordée du début à la fin du travail et pour votre disponibilité.

Vous n'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur votre savoir tout le long de ce travail.

Merci pour votre soutien, votre patience, vos encouragements et votre optimisme infailible, merci d'avoir trouvé les mots qu'il faut aux moments qu'il faut.

Je n'oublie pas enfin votre aide précieuse dans la relecture et la correction de ma thèse.

Je vous prie de trouver ici, chère Professeur, le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon immense respect.

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AZLARAB MASRAR
CHEF DE SERVICE HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE CHU

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil très aimable, votre volonté d'enseigner et à votre profonde humanité.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude.

Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux,

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABDELLAH DAMI
PROFESSEUR DE BIOCHIMIE

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR DRISS EL KABBAJ
PROFESSEUR DE NEPHROLOGIE-DIALYSE

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les
membres de notre jury.*

*Pour avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse
et pour avoir voulu examiner notre travail.*

*Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la
manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les
plus respectueux.*



Illustrations

Liste des tableaux

- Tableau I** : Classification morphologique des hyalinoses segmentaires et focales (HSF) et corrélation pronostique.
- Tableau II** : Principales causes de syndrome néphrotique idiopathique, lésion glomérulaire minime (LGM) ou hyalinose segmentaire ou focale (HSF), secondaire.
- Tableau III** : Syndromes néphrotiques d'origine génétique.
- Tableau IV** : Avantages et inconvénients des principales méthodes.
- Tableau V** : Valeurs usuelles en fonction de l'âge et du sexe.
- Tableau VI** : Résultats de la bandelette urinaire.
- Tableau VII** : Interprétation de l'index de sélectivité glomérulaire de Cameron.
- Tableau VIII** : Mécanismes de l'insuffisance rénale aiguë dans le SN.

Liste des figures

- Figure 1** : Morphologie externe du rein droit.
- Figure 2** : Morphologie interne du rein.
- Figure 3** : Microanatomie rénale.
- Figure 4** : Ultrastructure de la barrière de filtration glomérulaire.
- Figure 5** : Représentation schématique des pédicelles.
- Figure 6** : Diaphragme de fente et pédicelle.
- Figure 7** : Schéma d'un néphron avec le corpuscule de Malpighi et les différentes parties du tubule.
- Figure 8** : Circulation rénale.
- Figure 9** : Formation et modification de l'urine primitive.
- Figure 10** : Segmentation fonctionnelle du tubule rénal.
- Figure 11** : Représentation schématique des réabsorptions d'eau et de soluté dans les deux branches de l'anse de Henlé et dans le canal collecteur de Bellini.
- Figure 12** : Principaux processus de réabsorption et sécrétion dans le tubule contourné proximal.
- Figure 13** : Fonctionnement schématisé d'un néphron.
- Figure 14** : Composition protéique de l'urine chez le sujet sain.
- Figure 15** : Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec ses principales régulations positives ou négatives.
- Figure 16** : Évolution des principales formes de syndrome néphrotique idiopathique.
- Figure 17** : Pathogénie de la néphropathie diabétique et futures cibles thérapeutiques potentielles.
- Figure 18** : Coupe histologique sur ponction biopsique rénale illustrant une amylose glomérulaire.
- Figure 19** : Forme glomérulaire de l'amylose AA, Dépôts amyloïdes glomérulaires massifs de distribution mésangiopariétale.
- Figure 20** : Voie de signalisation de la néprine.

- Figure 21** : Mécanismes potentiels impliqués dans la pathogénie du syndrome néphrotique idiopathique corticosensible
- Figure 22** : Séparation des molécules selon le poids moléculaire.
- Figure 23** : Séparation des protéines selon la charge électrique.
- Figure 24** : Évolution du coefficient de variation inter-laboratoire pour le dosage des protéines urinaires.
- Figure 25** : Profil électrophorétique des protéines sériques caractéristique d'un syndrome néphrotique.
- Figure 26** : Exemple d'un graphique correspondant à une protéinurie glomérulaire.
- Figure 27** : Modifications de l'hémostase au cours du syndrome néphrotique.
- Figure 28** : Anomalies lipidiques rencontrées dans le syndrome néphrotique.
- Figure 29** : Arbre décisionnel. Modalités de prescription de prednisone.

Liste des abréviations

AA	: Acide arachidonique.
ACTN4	: Alpha-actinine-4.
AACC	: American association of clinical chemistry.
ADH	: Hormone antidiurétique.
AGE	: Produits terminaux de glycation avancée.
AINS	: Antiinflammatoire non stéroïdienne.
AMPc	: AMP cyclique.
ANP	: Peptide atrial natriurétique.
ARA II	: Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II.
ARNm	: Acide ribonucléique messenger.
AT III	: Antithrombine III.
CML	: N-carboxyméthyl lysine.
CPK	: Créatinine phosphokinase.
CV	: Coefficient de variation.
DA	: Dépôts amyloïdes.
DDB	: Dilatation des bronches.
DFG	: Débit de filtration glomérulaire.
E. Coli	: Escherichia coli.
ECA	: Enzyme de conversion de l'angiotensine.
FG	: Filtration glomérulaire.
FKBP12	: FK-binding protein 12.
GEM	: Glomérulonéphrite extramembraneuse.
GNAPS	: Glomérulonéphrite aigue poste streptococcique.
GNMP	: Glomérulonéphrite membranoproliférative.
GPI	: Glycosyl-phosphatidyl-inositol.
HCV	: Virus de l'hépatite C.
HDL	: High density lipoprotein.

HMG-Co A	: Hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A.
HSF	: Hyalinose segmentaire et focale.
HSFP	: Hyalinose segmentaire et focale primitive.
HTA	: Hypertension artérielle.
IEC	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
IFN	: Interféron.
IgA	: Immunoglobuline A.
IgG	: Immunoglobuline G.
IgM	: Immunoglobuline M.
IL	: Interleukine.
IL-13	: Interleukine 13.
IRC	: Insuffisance rénale chronique.
K ⁺	: Potassium.
kDa	: KiloDalton.
Kf	: Coefficient de filtration.
LCAT	: Lécithine cholestérol acyl transférase.
LDL	: Low density lipoprotein.
LGM	: Lésions glomérulaires minimales.
MBG	: Membrane basale glomérulaire.
Mr	: Masse relative.
Na ⁺	: Sodium.
ND	: Néphropathie diabétique.
NL	: Néphrose lipoïdique.
PAN	: Aminonucléoside de puromycine.
PBJ	: Protéinurie de Bence Jones.
PBR	: Ponction biopsique rénale.
PG	: Prostaglandines.
PR	: Polyarthrite rhumatoïde.
PTH	: Parathormone.
Puf	: Pression d'ultrafiltration.

RA II	: Récepteurs de l'angiotensine II.
RAGE	: Récepteur des produits terminaux de glycation avancée.
RBP	: Retinol binding protein.
RC	: Rémission complète.
RP	: Rémission partielle
SAA	: Sérum amyloid A.
SDS	: Sodium dodécyl sulfate.
SFBC	: Société française de biologie clinique.
SM	: Sclérose mésangiale diffuse.
SN	: Syndrome néphrotique.
SNI	: Syndrome néphrotique idiopathique.
SNICD	: Syndrome néphrotique idiopathique corticodépendant.
SNICR	: Syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant.
SNICS	: Syndrome néphrotique idiopathique corticosensible.
SNLGM	: Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.
SPA	: Spondylarthrite ankylosante.
SRA	: Système rénine angiotensine.
SRAA	: Système rénine angiotensine aldostérone.
TGB	: Thyroxine binding globulin.
TLR	: Toll-like récepteurs.
VEGF	: Vascular endothelial growth factor.
VES	: Voies excrétrices supérieures.
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine.
VLDL	: Very low-density lipoprotein.

Sommaire

Introduction	1
I. Rappels anatomophysiologiques	2
1. Anatomie du rein	2
1.1. Morphologie externe	2
1.2. Morphologie interne	4
1.3. Vascularisation et circulation rénale	16
2. Physiologie du rein	17
2.1. Glomérule et filtration glomérulaire	18
2.2. Fonctions tubulaires	21
2.3. Excrétion d'urine	29
2.4. Urine physiologique	29
3. Fonctions du rein	30
3.1. Epuration sélective	30
3.2. Régulation de l'homéostasie hydroélectrolytique et acido-basique	30
3.3. Régulation de la pression sanguine artérielle	31
3.4. Fonctions endocrines et autocrines du rein	32
3.5. Fonction métabolique	33
4. Rein et vieillissement	33
II. Classifications des syndromes néphrotiques	35
1. Primaires ou idiopathique	35
2. Syndromes néphrotiques secondaires	37
III. Physiopathologie des syndromes néphrotiques	48
1. Physiopathologie des syndromes néphrotiques idiopathiques	48
1.1 Altération de la signalisation podocytaire au cours du syndrome néphrotique idiopathique :	49
1.2. Perturbations immunologiques dans le syndrome néphrotique idiopathique corticosensible	52
1.3. Récidive du syndrome néphrotique après transplantation rénale	55
2. physiopathologie des syndromes néphrotiques idiopathiques génétiques	56
3. Conséquences de la protéinurie	60

IV. Clinique	61
1. Œdèmes	61
2. Hypertension artérielle	67
3. Diurèse	67
4. Douleurs abdominales	67
V. Diagnostic biologique	68
1. Paramètres biologiques	68
2. Phase préanalytique	68
2.1. Prélèvement sanguin	68
2.2. Recueil urinaire	68
3. Phase analytique	69
3.1. Protidémie	69
3.2. Electrophorèse des protéines sériques	71
3.3. Etude de la protéinurie	72
3.4. Interférences et performances des techniques	79
4. Phase post analytique	83
4.1. Protidémie	83
4.2. Electrophorèse des protéines sériques	84
4.3. Protéinurie	85
VI. Complications du syndrome néphrotique	88
1. Infections	88
1.1. Infections bactériennes	88
1.2. Infections virales	89
2. Accidents thromboemboliques	89
3. Insuffisance rénale	90
4. Hypovolémie	92
5. Dyslipidémie	92
6. Autres complications	94
VII. Prise en charge thérapeutique des syndromes néphrotiques	95
1. Objectifs	95
2. Traitements spécifiques	95
3. Perspectives thérapeutiques	102

4. Traitements associés	102
4.1. Traitement des œdèmes	102
4.2. Traitement de la protéinurie	105
4.3. Traitement de l’hyperlipémie	105
4.4. Traitement des infections	106
4.5. Prévention du risque thromboembolique	106
5. Surveillance de l’évolution	106
Conclusion	108
Références	112

Introduction

Le syndrome néphrotique (SN) est un des éléments du syndrome glomérulaire observé lors des néphropathies glomérulaires qui peuvent évoluer en l'absence de prise en charge thérapeutique vers l'insuffisance rénale terminale [1].

Les néphropathies glomérulaires peuvent selon les cas réaliser un SN, un syndrome néphritique aigu ou un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive [1].

Le SN a une définition biochimique avec l'apparition d'une protéinurie très élevée par altération des glomérules rénaux que cela soit inscrit dans le cadre d'une glomérulonéphrite aiguë ou chronique, primaire ou secondaire. La définition précise du SN est l'association d'une protéinurie supérieure à 3 g/24 h chez l'adulte (> 50 mg/kg/j chez l'enfant), une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L, et le plus souvent une hyperlipidémie avec augmentation du cholestérol et/ou des triglycérides [1].

Le SN est qualifié de pur s'il n'est accompagné ni d'hématurie microscopique, ni d'hypertension artérielle, ni d'insuffisance rénale organique. Il est qualifié d'impur s'il est associé à un ou plusieurs de ces signes [1].

On pourrait donc bien parler des « syndromes néphrotiques » plutôt que du SN d'autant plus que leurs pronostics sont fort différents, ceux touchant l'enfant étant de bien meilleur pronostic que ceux touchant l'adulte. Le tableau clinique est peu équivoque car dominé par le syndrome œdémateux, mais les complications devront être prises en charge le plus précocement possible pour maintenir les fonctions rénales et ne pas évoluer vers l'insuffisance rénale. Les syndromes néphrotiques sont explorés par les méthodes habituelles de l'exploration rénale, mais une part particulière est réservée à l'analyse de la protéinurie et dans certains cas à l'examen anatomo-pathologique de la ponction biopsique rénale [1].

L'objectif de notre travail est de comprendre la physiopathologie des syndromes néphrotiques, de distinguer ses différentes étiologies et de détailler les principales perturbations biologiques observées.

I. Rappels anatomophysiologiques

1. Anatomie du rein

L'appareil urinaire comprend les reins et les voies excrétrices urinaires extrarénales constituées par les deux uretères, la vessie et l'urètre. Les reins sont anatomiquement paires et bilatérales situés dans la région lombaire, en arrière de la cavité péritonéale. Leurs dimensions moyennes chez l'adulte jeune sont «12³/₄» cm. Ils sont très vascularisés et reçoivent directement leur vascularisation de l'aorte abdominale et de la veine cave inférieure. Leur vascularisation est terminale. Ils sont protégés par la paroi abdominale postérieure dans une loge rénale fibrograisseuse [2].

1.1. Morphologie externe

Les reins sont des organes pleins, sécréteurs de l'urine. Ils sont situés de part et d'autre du rachis, dans la région lombaire contre la paroi postérieure de l'abdomen.

Chaque rein a la forme d'un ovoïde aplati (**Figure 1**), constitué de [2] :

- Deux faces, antérieure (ou ventrale) et postérieure (ou dorsale) ;
- Deux bords, externe (ou latéral) et interne (ou médial) ;
- Deux extrémités ou pôles, supérieur (ou cranial) et inférieur (ou caudal).

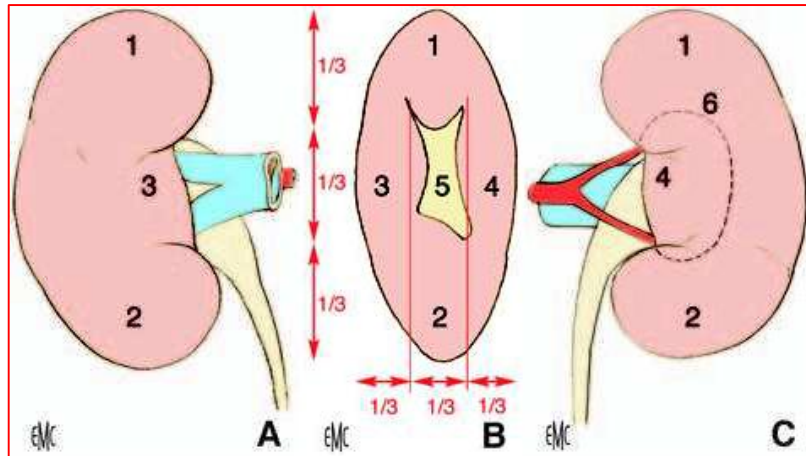


Figure 1 : Morphologie externe du rein droit [2].

A. Face antérieure

B. Bord médial avec le hile rénal

C. Face postérieure, avec projection des limites du sinus rénal.

1. Pôle supérieur ; **2.** Pôle inférieur ; **3.** Lèvre antérieure du hile ; **4.** Lèvre postérieure du hile ;
5. Hile ; **6.** Projection du sinus rénal.

Le bord latéral, régulier et convexe, est appelé convexité du rein. Le bord médial, échancré, est creusé d'une cavité à sa partie moyenne : le sinus rénal. L'ouverture du sinus rénal est appelée hile rénal. Le hile rénal contient les éléments du pédicule rénal et délimite les voies excrétrices supérieures (VES) intrarénale et extrarénale appelées également VES intrasinusale et extrasinusale. Les deux rebords du hile rénal sont appelés lèvres : antérieure (ou ventrale) et postérieure (ou dorsale) [2].

La surface des reins est lisse chez l'adulte et polylobulée chez l'enfant. Leur couleur est rouge sombre, leur consistance ferme. Chez l'adulte jeune, leurs dimensions moyennes sont : 12 cm de hauteur, 6 cm de largeur et 3cm d'épaisseur. La hauteur des reins est proportionnelle à la taille de l'individu [3]. Le hile rénal a une hauteur de 3 cm et une épaisseur de 1,5 cm (Figure 1).

Chacun des reins pèse environ 140 grammes chez l'homme et 125 grammes chez la femme. Le rein gauche est légèrement plus dimensionné que le droit [2].

1.2. Morphologie interne

Les reins sont constitués d'un parenchyme qui entoure le sinus rénal. Le parenchyme rénal est recouvert d'une capsule fibreuse, solide, peu extensible, qui lui adhère faiblement.

La capsule recouvre les parois du sinus rénal et se prolonge avec l'adventice vasculaire des éléments du pédicule et l'adventice de la VES [2].

Le parenchyme rénal est constitué d'une médulla rénale, centrale, et d'un cortex rénal, périphérique (**Figure 2**) [2].

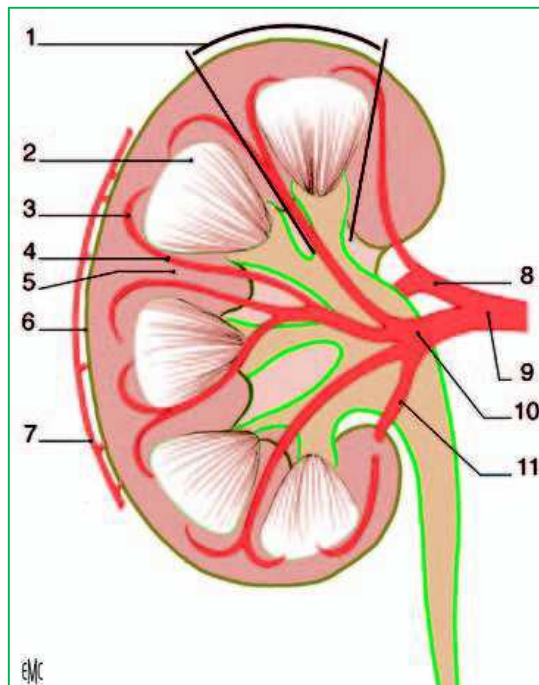


Figure 2 : Morphologie interne du rein [2].

1. Lobule rénal ; 2. Pyramide rénale ; 3. Artère arquée ; 4. Artère interlobaire ; 5. Colonne rénale ; 6. Capsule rénale ; 7. Cercle artériel exorénal ; 8. Artère rétropyélique ; 9. Artère rénale ; 10. Artère prépyélique ; 11. Artère segmentaire inférieure.

1.2.1. Médulla rénale

La médulla rénale est constituée de zones triangulaires appelées pyramides rénales (ou pyramides de Malpighi). Les pyramides rénales contiennent des tubules rénaux droits et les tubules collecteurs. Elles sont de couleur rouge foncé et sont striées parallèlement au grand axe

du triangle. Elles sont au nombre de huit à dix par rein. Leur sommet fait saillie dans le sinus rénal et forme les papilles rénales [2].

1.2.2. Cortex rénal

Le cortex rénal est la zone de filtration glomérulaire. Il est de couleur rougeâtre et de consistance friable. Il mesure 1 cm d'épaisseur entre la base des pyramides rénales et la capsule. Il s'insinue entre les pyramides, et chaque segment de cortex rénal interpyramidal est appelé colonne rénale (ou colonne de Bertin). Le cortex rénal est constitué d'une portion contournée et d'une portion radiée. La portion contournée constitue le cortex superficiel, au contact de la capsule. Elle contient les corpuscules rénaux (ou corpuscules de Malpighi). La portion radiée est située au contact de la base des pyramides rénales. Elle est constituée de nombreux faisceaux striés : les pyramides corticales (ou pyramides de Ferrein), qui sont des prolongements des stries de la médulla rénale correspondant à une condensation des tubules rénaux droits et de leur vascularisation. Chaque pyramide rénale, avec la zone de cortex rénal qui l'entoure et la prolonge jusqu'à la capsule du rein, forme un lobule rénal ; raison pour laquelle il existe une lobulation des reins chez l'enfant, qui disparaît chez l'adulte [2].

1.2.3. Microanatomie

L'unité fonctionnelle du rein est le néphron. Dans chaque rein, il y a environ 1 million de néphrons. Chaque néphron a une partie vasculaire et une partie tubulaire [4] (**Figure 3**).

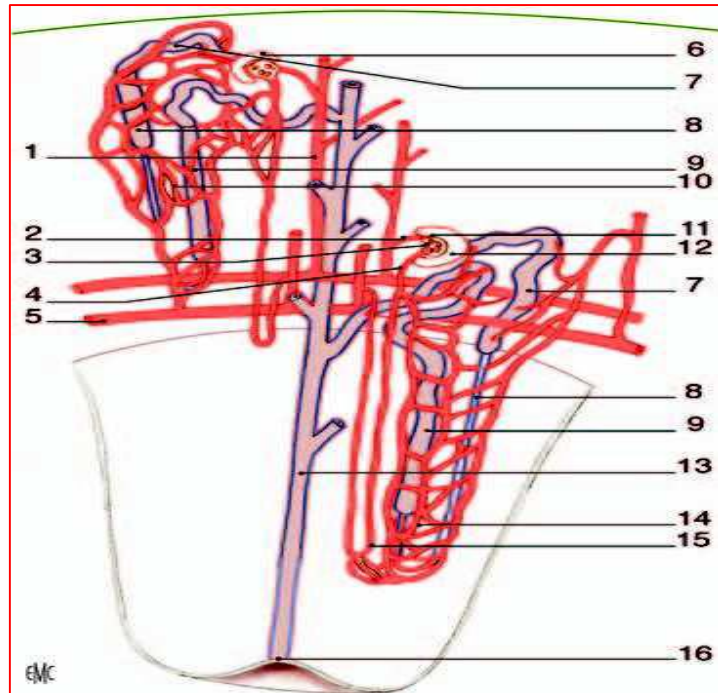


Figure 3 : Microanatomie rénale [2].

1. Artère interlobulaire ; 2. Artère glomérulaire afférente ; 3. Glomérule ; 4. Artère glomérulaire efférente ; 5. Artère arquée ; 6. Capsule glomérulaire ; 7. Tubule rénal contourné proximal ; 8. tubule rénal droit descendant ; 9. tubule rénal droit ascendant ; 10. Plexus capillaire cortical ; 11. Corpuscule rénal (3 et 6) ; 12. Capsule glomérulaire ; 13. Tubule collecteur ; 14. Plexus capillaire médullaire ; 15. Vasarecta ; 16. papille.

1.2.3.1. Partie vasculaire du néphron

Le constituant essentiel de la partie vasculaire est le glomérule. C'est un peloton de capillaires : l'artère rénale se divise dans le rein et donne de nombreuses artéριοles afférentes destinées aux néphrons ; l'artériole afférente donne naissance aux capillaires du glomérule qui se drainent dans l'artériole efférente par laquelle le sang, qui a perdu le liquide et les substances dissoutes filtrées dans le glomérule, quitte le glomérule [4].

L'artériole efférente se divise pour former les capillaires péri-tubulaires. Ces derniers entourent les tubules des néphrons, approvisionnent le tissu rénal et participent aux échanges qui ont lieu entre le sang et le filtrat glomérulaire et transforment celui-ci en urine définitive.

Puis les capillaires péri-tubulaires se rejoignent pour former des veinules dont la voie finale de drainage est la veine rénale qui débouche dans la veine cave inférieure [4].

La barrière de filtration glomérulaire est composée de trois types d'éléments, l'endothélium fenestré du capillaire glomérulaire, une membrane basale glomérulaire, et les cellules épithéliales viscérales très différenciées appelées podocytes qui sont des cellules polarisées baignant dans le filtrat de l'espace de Bowman et qui sont ancrées à la membrane basale par des expansions membrano-cytoplasmiques appelées pédicelles (**Figure 4**). L'espace entre deux pédicelles adjacents forme une fente étroite de 40 nm de largeur appelée fente de filtration qui est recouverte sur son versant externe par une structure membranoïde hautement spécialisée appelée diaphragme de fente, lequel constitue l'ultime barrière de filtration qui s'oppose aux passages de protéines dans la chambre urinaire [5].

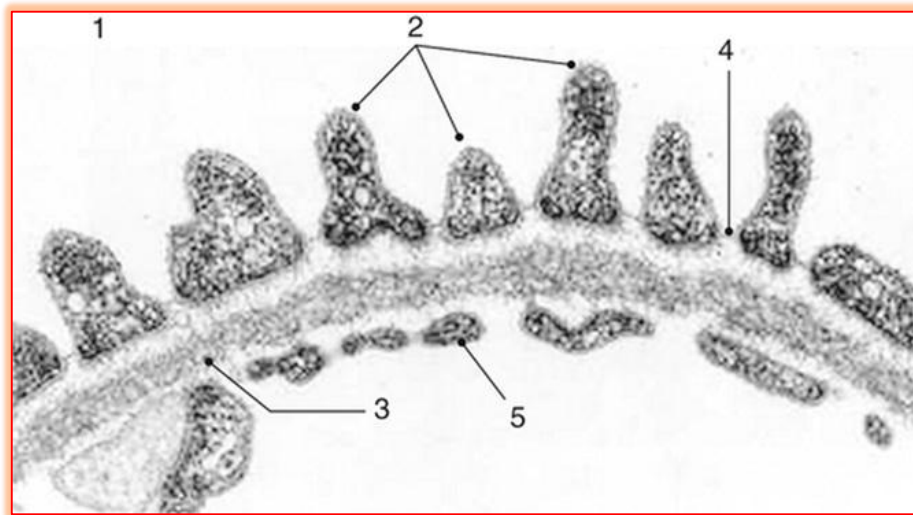


Figure 4 : Ultrastructure de la barrière de filtration glomérulaire. Les cellules épithéliales viscérales (également appelé es podocytes) baignent dans l'espace urinaire (1) et sont ancrées à la membrane basale glomérulaire (3) par l'intermédiaire d'expansions cytoplasmiques appelées pédicelles (2). Le diaphragme de fente (4) est une fine membrane qui connecte les domaines basolatéraux des pédicelles et représente l'ultime barrière de filtration. La membrane basale glomérulaire est constituée de trois couches : externe (lamina rara externa), moyenne (lamina densa) et interne (lamina rara interna). Les cellules endothéliales (5) recouvrent la couche interne de la membrane basale glomérulaire et sont régulièrement espacées d'où le terme « d'endothélium fenestré ». Les trois structures, podocyte, membrane basale glomérulaire et endothélium composent la barrière de filtration glomérulaire [5].

On peut schématiquement distinguer trois structures complexes et hautement dynamiques qui contrôlent l'intégrité de la barrière de filtration (**Figure 5**) [5].

- ❖ Le diaphragme de fente qui est une jonction adhérente unique, formée par des homodimères de néphrine sur lesquels s'agencent d'autres molécules telles que FAT et neph 1, P cadhérine et densine ;

- ❖ Le domaine basal qui permet l'ancrage du podocyte dans la membrane basale glomérulaire par l'intermédiaire de molécules d'adhésion comme les intégrines $\alpha 3\beta 1$, les dystroglycans ;

- ❖ Le cytosquelette des pédicelles qui interagit avec ces structures par l'intermédiaire de protéines exprimées dans les zones cellulaires proximales, en particulier la podocine, CD2AP et l'ILK (integrin-linked kinase) [5].

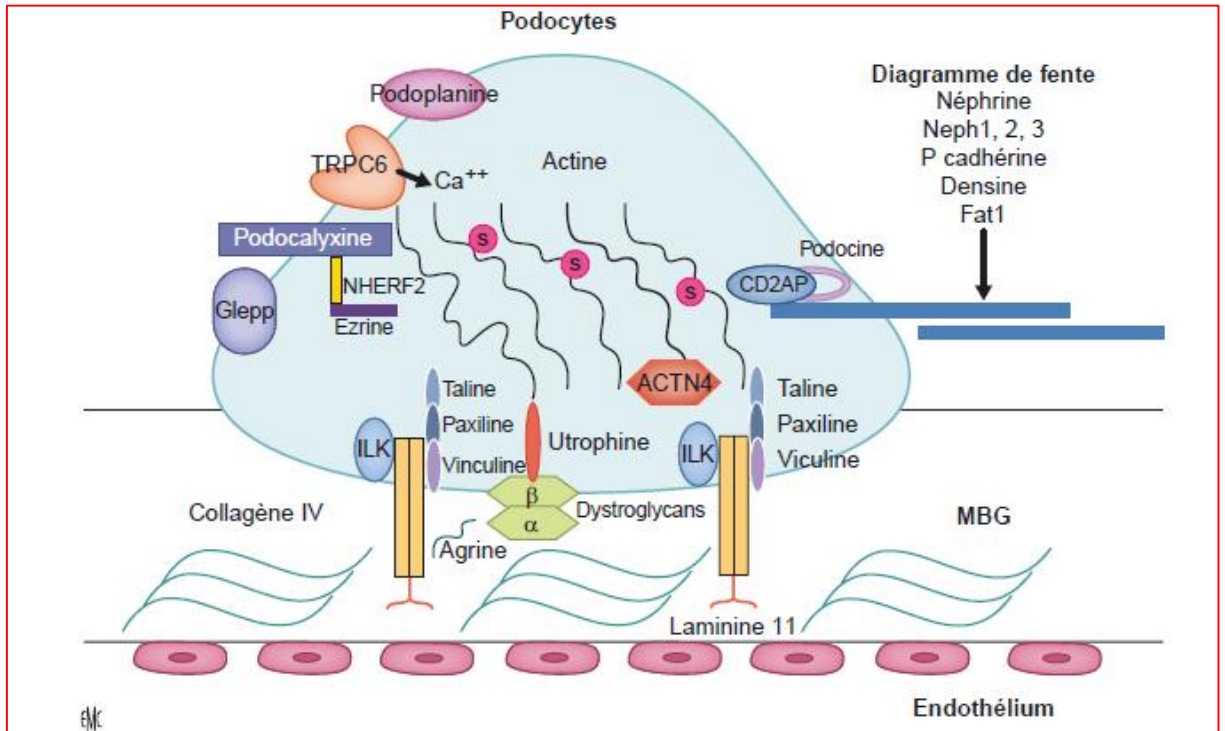


Figure 5 : Représentation schématique des pédicelles.

Les pédicelles permettent l'adhésion des podocytes à la membrane basale glomérulaire. Elles représentent une structure dynamique, essentielle au processus de filtration. L'architecture moléculaire des pédicelles permet de distinguer au moins trois structures complexes avec des fonctions spécifiques :

(i) Le domaine basal, composé notamment du complexe taline, paxilline et vinculine, associé à kinase ILK (integrin-linked kinase) des dystroglycans et du collagène IV ;

(ii) Le domaine basolatéral où sont localisées les protéines qui interagissent avec la néphrine (qui est le composant essentiel du diaphragme de fente), en particulier la podocine et CD2AP ;

(iii) Le cytosquelette podocytaire qui renferme les réseaux d'actine, d'alpha-actinine-4 (ACTN4) et de synaptopodine. Ces trois domaines communiquent à travers des interconnexions dynamiques (exemple CD2AP et synaptopodine) [5].

a. Endothélium

a1. Structure

L'endothélium rénal est une surface riche en charges négatives et leur concentration est particulièrement élevée en regard des fenêtres. Ces fenêtres ont un diamètre régulier de 60 nm et sont régulièrement espacées. Elles contiennent un matériel visible en microscopie électronique dont une glycoprotéine, PV-1, a été récemment isolée. La fenestration de l'endothélium rénal est sous la dépendance du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) synthétisé et sécrété par les podocytes [6].

a2. Fentes de filtration

Elles ont un diamètre qui laisse mécaniquement passer toutes les protéines quel que soit leur poids moléculaire, alors qu'elles retiennent la majorité des éléments cellulaires du sang bien que l'intégrité de la membrane basale glomérulaire soit nécessaire pour assurer l'étanchéité parfaite de la paroi glomérulaire vis-à-vis des globules rouges. La concentration de charges négatives au niveau des fenêtres permet cependant d'appauvrir en protéines solubles (souvent chargées négativement à pH 7,42), le plasma qui traverse l'endothélium [6].

b. Membrane basale glomérulaire

b1. Structure

✓ Collagène de type IV

Il est l'unique constituant collagénique de la membrane basale glomérulaire. La molécule est linéaire, combinant trois chaînes α parmi cinq types différents pour former un hétérotrimère. Plusieurs hétérotrimères peuvent dimériser ou tétramériser par leurs extrémités et contracter des

interactions latérales pour former de véritables épissures qui donnent au réseau de collagène sa solidité mécanique et son caractère irréversible. Les mutations des gènes des chaînes α du collagène de type IV sont responsables du syndrome d'Alport et des hématuries héréditaires. Les éléments collagéniques de la membrane basale glomérulaire n'ont jamais été mis en cause dans des phénomènes de protéinurie isolée [6].

✓ **Laminines**

La laminine est un hétérotrimère qui possède 12 isoformes différentes selon sa composition en différents types de chaînes α , β et γ . La membrane basale glomérulaire du rein mature contient majoritairement la formule $\alpha 5\text{-}\beta 2\text{-}\gamma 1$ ou laminine-11. Les laminines établissent de nombreuses liaisons avec tous les composants moléculaires de la membrane basale glomérulaire et l'intégrine $\alpha 3\beta 1$ du podocyte. Les anticorps antilaminine aggravent la protéinurie dans le SN induit par l'aminonucléoside de puromycine (PAN) et les souris invalidées pour le gène de la chaîne $\beta 2$ développent un SN précoce. Ce modèle souligne l'implication déterminante de ce constituant dans le maintien de l'intégrité fonctionnelle et morphologique des podocytes [6].

✓ **Protéoglycans**

Plusieurs protéoglycans ont été isolés dans la membrane basale glomérulaire : perlecan, agrine, dystroglycan, collagène de type 18. Ils portent tous plusieurs longs polymères d'héparanes-sulfates qui leur confèrent une charge négative et comptent pour près de la moitié du poids de la molécule entière [6].

Les protéoglycans sont impliqués dans les mécanismes de la protéinurie :

– l'injection d'anticorps antihéparane-sulfate déclenche une protéinurie abondante et transitoire chez le rat sans disparition de l'arborisation podocytaire ;

– la protéinurie est corrélée avec la diminution des groupements héparane-sulfate dans le modèle de la néphrite de Heymann ; le plasma issu de malades avec un syndrome néphrotique idiopathique diminue spécifiquement la synthèse d'héparane-sulfates par les cellules mésangiales et les cellules épithéliales glomérulaires en culture in vitro [6].

✓ **Entactine**

Il s'agit d'une petite molécule qui constitue un intermédiaire entre la laminine et le collagène de type IV. Elle n'est associée avec aucune maladie héréditaire connue et aucune souris transgénique invalidée pour son gène n'a été réalisée [6].

b2. Filtration

La membrane basale glomérulaire est imperméable aux plus grosses protéines comme les IgM (900 kDa) qui sont retenues en amont, dans les fenêtres endothéliales. Elle est complètement perméable à des macromolécules protéiques aussi lourdes que la ferritine (480 kDa) quand elles ont été artificiellement modifiées pour avoir une charge positive à pH 7,42. Ces protéines modifiées sont mécaniquement arrêtées au niveau des diaphragmes de fente où elles s'accumulent et colmatent cette pièce du filtre glomérulaire. Les charges négatives de la paroi glomérulaire portées par les protéoglycans forment donc un dispositif qui paraît prévenir l'afflux des protéines solubles à charge négative dans les diaphragmes de fente. Ces charges sont dispersées dans toute la membrane basale glomérulaire, mais des amas régulièrement disposés tous les 60 nm ont pu être visualisés dans la lamina rara externa au voisinage des pédicelles et des diaphragmes de fente [6].

La concentration relative de l'albumine dans les 3 couches de la membrane basale glomérulaire montre que : 25 % se trouve dans la lamina rara interna, 72 % dans la lamina densa et 3 % dans la lamina rara externa. La fonction de la membrane basale glomérulaire se résume à un abaissement de la concentration en protéines solubles au contact des diaphragmes de fente par l'intermédiaire d'un champ électrique répulsif dans le but de prévenir leur colmatage [6].

c. Diaphragmes de fentes

c1. Structure

La néphrine est la molécule constitutive du diaphragme de fente (**figure 6**). C'est une protéine transmembranaire de 150 kDa caractérisée par un long domaine extracellulaire N-ter composé de huit boucles « immunoglobuline » analogues des fragments Fc, et d'un domaine fibronectine situé contre la membrane plasmique. Six domaines « immuno-globuline » de deux molécules réciproques de néphrine sont assemblés tête-bêche dans le diaphragme de fente par

des ponts disulfures (**figure 6**). Cette construction lie les prolongements podocytaires et fixe la distance entre eux. C'est une pièce essentielle dans le dispositif qui retient les protéines dans le compartiment sanguin. Le gène de la néphrine a été identifié comme la cause du SN congénital de type finlandais qui comporte une protéinurie massive et un effacement de l'arborisation podocytaire dès la période anténatale. L'injection d'un anticorps antinéphrine dirigé contre son domaine extracellulaire provoque une protéinurie de type néphrotique sans modification de l'arborisation podocytaire. La contradiction apparente de ces deux résultats souligne le rôle probablement déterminant du domaine intracellulaire dans le maintien de la morphologie podocytaire [6].

c2. Filtration

Les diaphragmes de fentes représentent la structure finale du tamis. Les protéines dont le poids moléculaire est inférieur à 350 kDa (fibrinogène) sont présentes dans l'urine en quantité faible mais mesurable, et la clairance des protéines d'un poids inférieur à 150 kDa est inversement proportionnelle à leur poids moléculaire : de 0,15 $\mu\text{L}/\text{min}$ pour l'albumine et les IgG à plus de 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ pour la β_2 -microglobuline d'un poids moléculaire de 15 kDa. Les diaphragmes de fente ont donc une résistance progressive au passage des protéines de moins de 350 kDa qui n'est pas exactement égale à 100 % pour des molécules comme l'albumine ou les IgG [6].

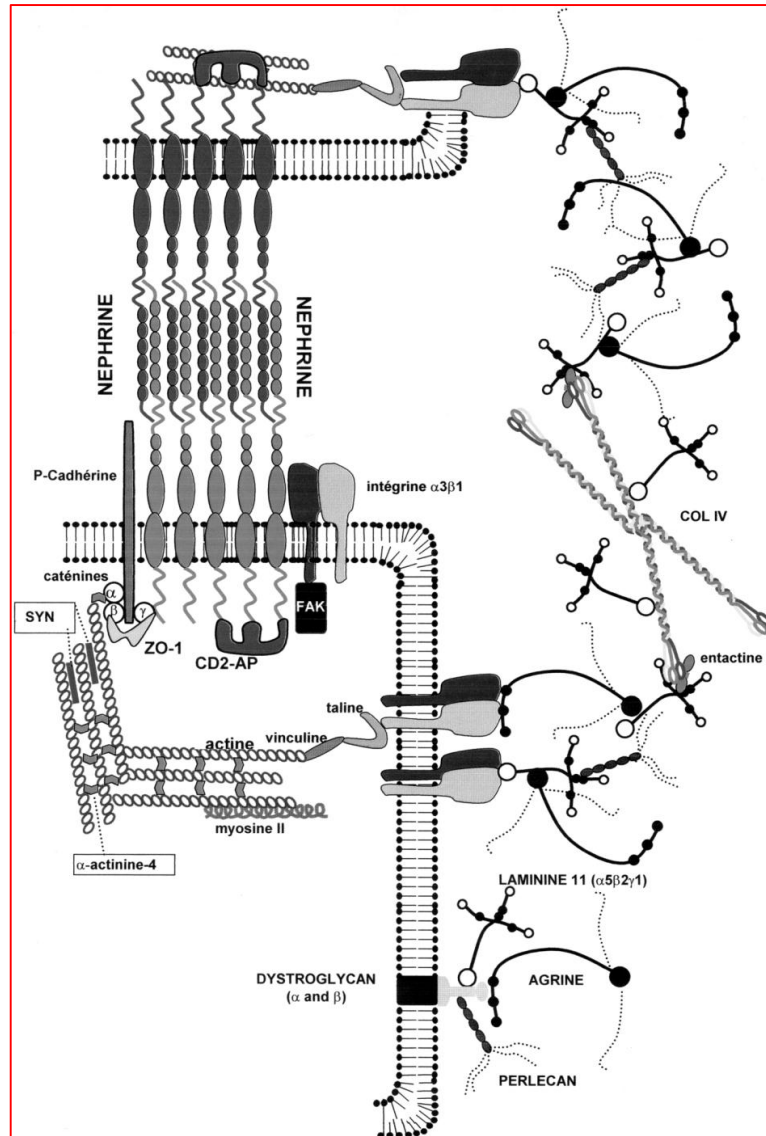


Figure 6. Diaphragme de fente et pédicelle [6].

d. Cytosquelette membranaire des pédicelles

Les podocytes possèdent dans les pédicelles un cytosquelette membranaire commun à toutes les cellules contractiles de l'organisme (**figure 6**), composé d'un réseau contenant des fibres d'actine et des molécules de myosine-II. Ce réseau est articulé sur les intégrines $\alpha3\text{-}\beta1$ de la membrane cellulaire par l'intermédiaire de deux petites molécules, la taline et la vinculine [6].

Trois autres protéines interagissent avec le réseau d'actine des pédicelles.

L' α -actinine est la protéine des lignes Z des cellules musculaires. C'est un agent pontant qui renforce la stabilité du réseau d'actine et sa liaison aux caténines. L'isoforme α -actinine-4 est présente dans les pédicelles, et des mutations augmentant son affinité pour l'actine sont à l'origine d'un SN de transmission autosomique dominante chez l'homme [6].

La synaptopodine est une protéine spécifiquement présente dans les particules postsynaptiques des neurones télencéphaliques et dans l'arborisation podocytaire. Elle est exactement colocalisée avec l'actine.

L'intégrine $\alpha3$ - $\beta1$ est la seule intégrine exprimée par les podocytes. Cette expression n'est pas polarisée et elle est présente sur toute leur surface.

C'est la molécule responsable de l'adhésion des pédicelles sur la membrane basale glomérulaire. Elle est le lien entre le cytosquelette membranaire d'actine et les composants moléculaires de la matrice extracellulaire (laminine, protéoglycans et collagène de type IV) par l'intermédiaire d'une séquence fibronectine RGDS. Elle interagit potentiellement avec le domaine fibronectine de la néphrine dans les diaphragmes de fente. L'anticorps F1xA reconnaît spécifiquement le domaine $\beta3$ de l'intégrine $\alpha1$ - $\beta3$ et son injection provoque une protéinurie, un effacement de l'arborisation podocytaire, et l'inhibition de l'adhésion focale de l'actine sur les intégrines [6].

e. Protéines podocytaires associées à la néphrine

Le CD2-AP (pour *CD2-associated protein* chez la souris) ou *CMS (Cas ligand with Multiple Src homology* chez l'homme) est une molécule cytosolique qui coprécipite avec la néphrine (**figure 6**). Il a une fonction d'adaptateur protéique entre les molécules de surface et le cytosquelette d'actine. C'est la même molécule qui est associée au CD2 dans les lymphocytes T et permet sa focalisation (c'est-à-dire sa concentration sur de petites surfaces) en cas d'activation lymphocytaire T. C'est probablement la molécule responsable de la focalisation de la néphrine au niveau des diaphragmes de fente. Les souris invalidées pour CD2-AP développent précocement un SN avec une ascite puis une insuffisance rénale terminale.

La protéine ZO-1 est une protéine associée aux jonctions occlusives et aux jonctions adhérentes qui donnent aux épithéliums et à l'endothélium leur étanchéité à l'eau et aux solutés.

Elle est présente dans les pédicelles avec un appareil moléculaire complet de jonction adhérente (P-cadhérine et α , β , γ -caténines) et connecte la néphrine avec le réseau d'actine qui constitue le cytosquelette membranaire des pédicelles. L'injection d'un anticorps antinéphrine modifie la distribution intracellulaire de la protéine ZO-1 qui disparaît des pédicelles quand la protéinurie devient massive [6].

1.2.3.2. Partie tubulaire du néphron

La partie tubulaire du néphron s'étend du glomérule au bassinnet. La paroi du tubule est constituée d'une seule couche de cellules épithéliales. Le tubule est divisé en segments [4] :

- ❖ La capsule de Bowman, dans sa partie proximale, formée de 2 feuillets qui entourent les capillaires glomérulaires et dans laquelle est recueillie le liquide sorti de ceux-ci par filtration ;
- ❖ Le tubule proximal fait suite à la capsule de Bowman ;
- ❖ L'anse de Henlé constitue le segment suivant, a la forme d'un U avec un segment descendant qui s'enfonce du cortex vers la médullaire et un segment ascendant qui remonte de la médullaire vers le cortex ;
- ❖ Le tubule contourné distal est le segment suivant, situé donc dans le cortex ;
- ❖ Le tube collecteur fait suite au tubule contourné distal, dans lequel se terminent jusqu'à 8 néphrons. Chaque tubule collecteur s'enfonce dans la médullaire et débouche dans la cavité du bassinnet.

A la jonction du segment ascendant de l'anse de Henlé et du tubule contourné distal, le tubule est au contact de l'artériole afférente avec laquelle il constitue l'appareil juxtaglomérulaire.

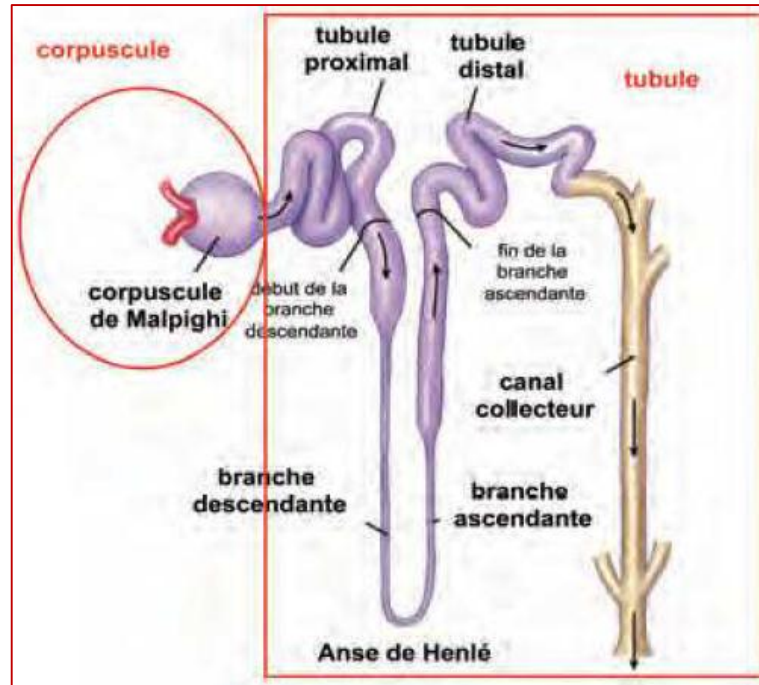


Figure 7 : Schéma d'un néphron avec le corpuscule de Malpighi et les différentes parties du tubule [7].

1.3. Vascularisation et circulation rénale

La vascularisation rénale est assurée par les éléments du pédicule rénal, qui est composé dans 75 % des cas d'une artère et d'une veine [8]. La vascularisation du rein est de type terminal. Au sein du pédicule, l'artère rénale est l'élément le plus postérieur et la veine rénale est antérieure [2].

Chaque rein est vascularisé par une artère rénale provenant de l'aorte dans laquelle le sang, chargé de déchets, va être épuré avant de ressortir par la veine rénale qui se projette ensuite dans la veine cave inférieure [9].

On appelle « hile » la partie concave du rein par laquelle entre l'artère rénale ainsi que les vaisseaux lymphatiques et par laquelle sort la veine rénale et l'uretère qui transporte l'urine jusqu'à la vessie [9].

Le sang arrive donc dans le rein au niveau du hile par l'artère rénale qui se divise d'abord en 5 artères segmentaires. Puis ces dernières se divisent encore en artères interlobaires qui remontent le long des pyramides de Malpighi par les colonnes de Bertin jusqu'à la jonction

entre la médulla et le cortex. Elles bifurquent ensuite à angle droit et se divisent en artères arquées qui longent la médulla au niveau du cortex. Et enfin naissent de nombreuses artères interlobulaires qui vont irriguer la partie corticale et ainsi former les artéριοles afférentes, les artéριοles efférentes puis les capillaires pérıtubulaires des néphrons (**Figure 8**) [4, 10].

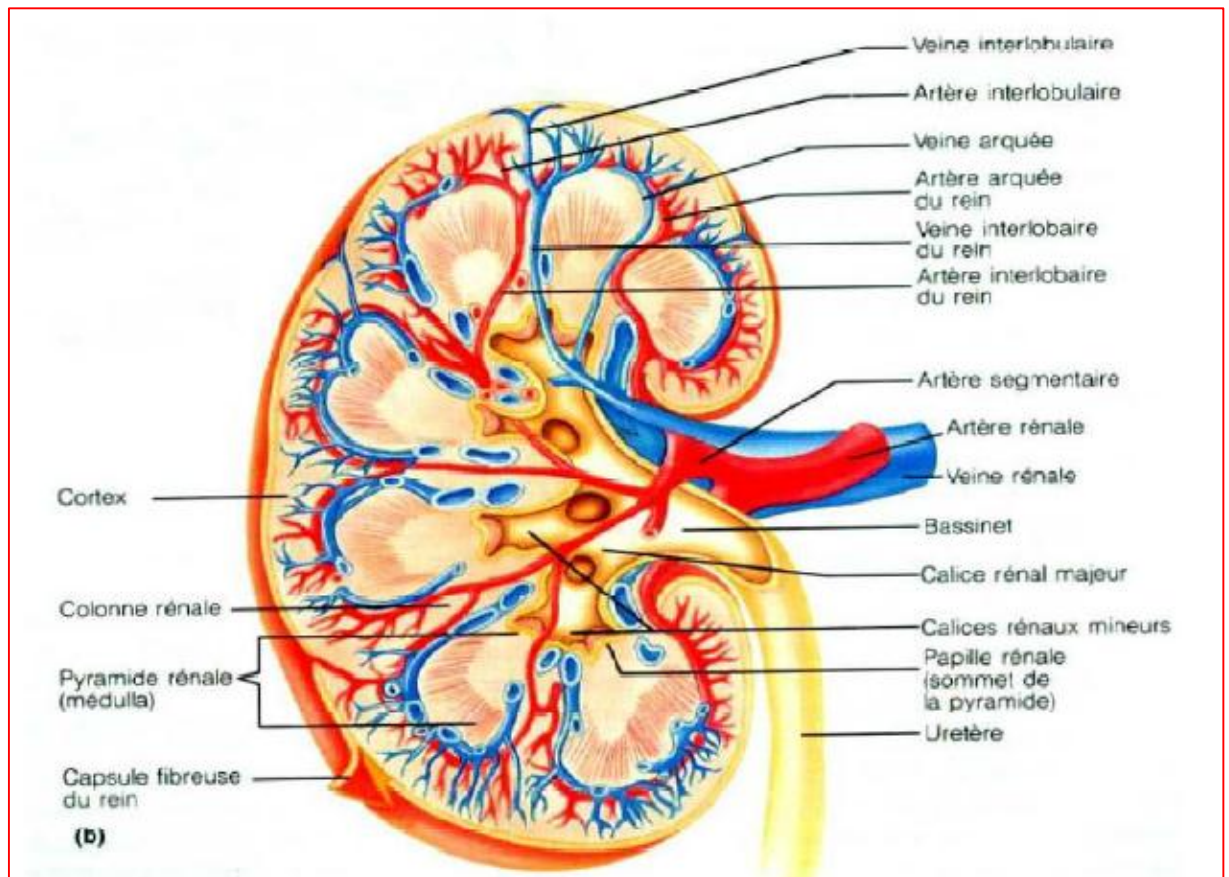


Figure 8 : circulation rénale [10].

2. Physiologie du rein

Le rein est indispensable à l'homéostasie du milieu intérieur. Sa fonction primordiale d'élaboration de l'urine est conditionnée par sa faculté de réguler de manière indépendante l'excrétion de l'eau et des substances dissoutes. C'est un organe endocrine, les hormones qu'il produit participent au contrôle de l'équilibre du bilan du calcium, du phosphate, du sodium, de la pression artérielle, et à la production des globules rouges [11].

La compréhension des mécanismes qui sous-tendent ces différents aspects de la fonction rénale apparaît nécessaire à la prise en charge de situations pathologiques fréquentes [11].

2.1. Glomérule et filtration glomérulaire

2.1.1. Formation de l'urine primitive

Chez l'Homme, le débit sanguin rénal représente 20 % du débit cardiaque et traverse en quasi-totalité les glomérules [12]. Au passage du sang dans le glomérule, de l'eau et des substances dissoutes, à l'exception des protéines, filtrent hors des capillaires dans la capsule de Bowman : c'est la filtration glomérulaire, première étape de la formation de l'urine [4].

Environ 180 Litres d'ultrafiltrat glomérulaire ou urines primitives sont formés chaque jour [12], soit environ 65 fois le volume plasmatique [4], essentiellement composés de petites molécules en solution à des concentrations peu différentes de celles du plasma [12] (Figure 9).

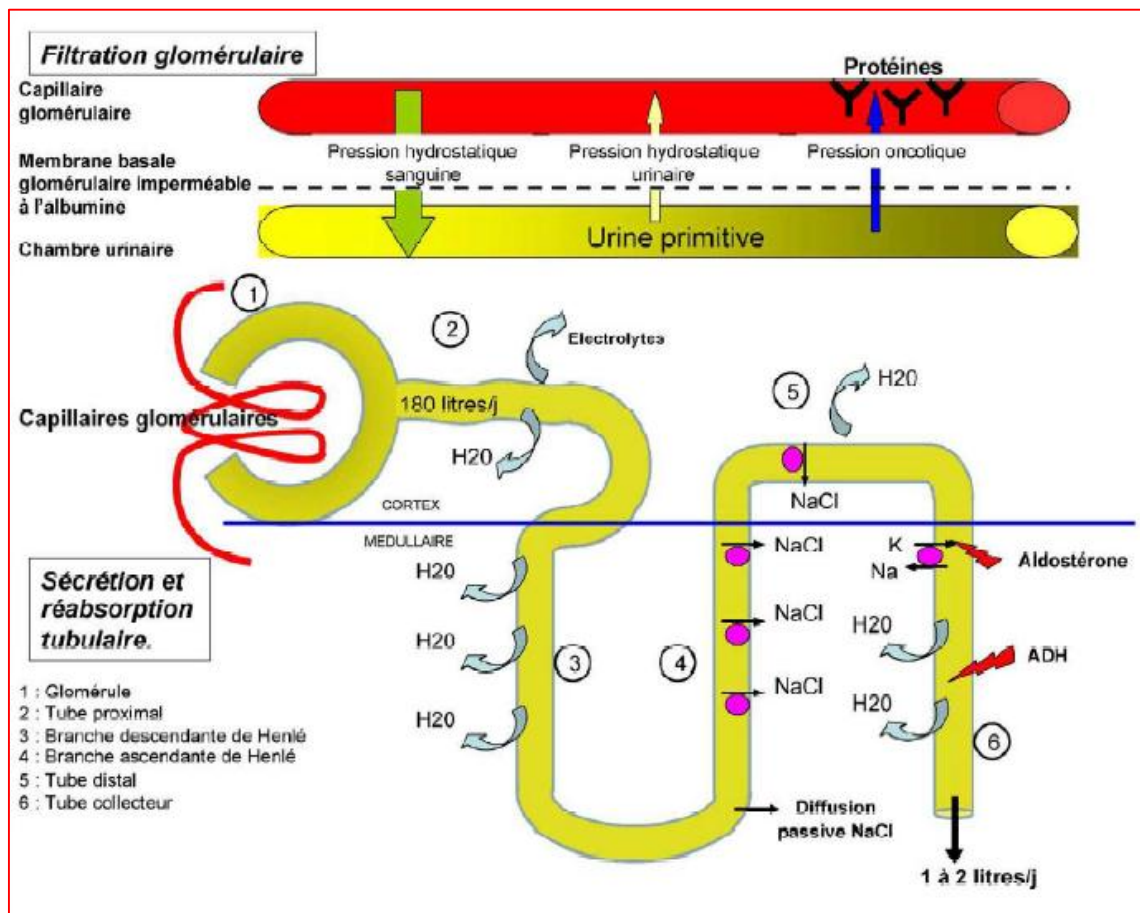


Figure 9 : formation et modification de l'urine primitive [13].

La membrane du glomérule est semi-perméable. L'existence de charges négatives non diffusibles liées aux protéines entraîne, suivant l'équilibre de Donnan, une augmentation des anions diffusibles et une diminution des cations dans l'ultrafiltrat. Le passage des grosses protéines dans l'urine est faible et dépend de leur poids moléculaire et de leur charge. Le rapport de filtration est inférieur à 1 pour celles d'un PM < à 5KD et le passage est négligeable au-delà d'un PM > 70kD [12].

Il est à noter cependant que le passage des protéines plasmatiques à travers la membrane glomérulaire est également fonction de plusieurs facteurs [14] :

- Leur concentration plasmatique ;
- Leurs caractéristiques physiques : la taille, la masse, la charge (filtration augmentée si cationique, diminuée si anionique), et la configuration spatiale (filtration augmentée si sphérique ou ellipsoïdale) ;
- De paramètres hémodynamiques : flux sanguin rénal ou pression de filtration.

Durant son trajet tubulaire, la composition de l'urine primitive est modifiée et le volume final excrété est de 1 à 2 litres par jour. Plusieurs pompes et canaux sont impliqués, dont la Na⁺/K⁺ ATPase régulée par l'aldostérone et les aquaporines régulées par l'hormone antidiurétique (ADH) [12].

La filtration totale dépend donc du nombre de néphrons et du débit de filtration glomérulaire (DFG) évalué à 120 mL/min/1,73 m² chez un adulte jeune sain. La composition de l'urine est également la résultante de phénomènes de sécrétion et réabsorption d'ions et molécules au niveau tubulaire (**Figure 9**) [13].

2.1.2. Paramètres de la filtration glomérulaire (FG) [15]

Sont le coefficient de filtration (Kf) et la pression d'ultrafiltration (Puf) dont le produit donne le débit de filtration glomérulaire :

$$\mathbf{DFG = Kf \times Puf.}$$

- **Kf** : est le produit du coefficient de perméabilité de la barrière de filtration et de la surface de filtration.

- **Puf** : égale à la somme algébrique des gradients de pression hydrostatiques, oncotique entre le capillaire glomérulaire et le compartiment tubulaire (**Figure 9**) :

$$P_{uf} = \Delta P - \Delta \Pi = (P_{CG} - P_T) - (\Pi_{CG} - \Pi_T)$$

P : Pression hydrostatique.

Π : Pression oncotique.

PCG : Pression hydrostatique coté capillaire glomérulaire.

PT : Pression hydrostatiques coté compartiment tubulaire.

ΠCG : Pression oncotique coté capillaire glomérulaire.

ΠT : Pression oncotique coté compartiment tubulaire.

En situation normale, la Puf dépend essentiellement de la pression hydrostatique intra glomérulaire, réglée par le jeu des résistances artériolaires pré- et post-glomérulaires [15].

2.1.3. Régulation de la filtration glomérulaire

De nombreux médiateurs chimiques ou hormonaux, produits localement ou d'origine systémique, entraînent une diminution du Kf ou modulent l'activité des sphincters artériolaires pré- ou postglomérulaires. Les substances vasoconstrictrices entraînent dans la plupart des cas une augmentation de la production d'agents vasodilatateurs (PGE2, PGI2). Réciproquement, les agents vasodilatateurs induisent la production d'agents vasoconstricteurs (de rénine notamment) [12].

La stimulation des fibres nerveuses adrénergiques intrarénales produit une vasoconstriction par stimulation des récepteurs α et la diminution du débit sanguin rénal. La dopamine est vasoconstrictrice à fortes doses, mais induit à faible dose une vasodilatation bloquée par les antagonistes des récepteurs de type D2 [12].

2.2. Fonctions tubulaires

Quand on compare la composition de l'ultrafiltrat glomérulaire et celle de l'urine définitive, on constate qu'il existe des différences importantes, variables d'une substance à l'autre. On peut facilement calculer la charge filtrée par le glomérule pour chaque substance présente dans l'ultrafiltrat. C'est la quantité de substance filtrée par unité de temps (ou débit massique), qui est égale à la concentration plasmatique de la substance multipliée par le DFG. Il faut évidemment, le cas échéant, tenir compte de la liaison de certaines substances aux protéines, en particulier à l'albumine. Dans ce cas, seule la fraction libre (non liée) de la substance filtrée librement au niveau du glomérule. Ainsi pour le calcium, la partie ultrafiltrable ne correspond qu'à 60 % du calcium total, c'est-à-dire 1,4 mmol/l (la fraction liée aux protéines, voisine de 1 mmol/l, n'étant pas ultrafiltrable). Dans le cas du sodium, la charge filtrée est de 25 200 mmoles en 24 h ($140 \text{ mmol/l} \times 125 \text{ ml/min} \times 60 \text{ min} \times 24 \text{ h}$). Or la quantité de Na excrétée dans les urines est voisine de 200 mmoles par 24 h. La différence correspond à une réabsorption importante de Na dans le tubule. Cette réabsorption peut même être totale pour certaines substances comme le glucose. Pour d'autres substances, l'excrétion quantitative est très supérieure à la quantité filtrée, indiquant qu'elles ont été sécrétées de façon très importante dans le tubule (par exemple les ions H^+). Ainsi, l'urine définitive est formée très progressivement en cheminant dans le tubule après réabsorption et sécrétion de différentes substances dans les différentes parties du tubule. La réabsorption tubulaire correspond au passage d'un soluté de l'urine dans le sang, la sécrétion correspondant au passage inverse d'un soluté du sang dans l'urine. L'excrétion correspond à l'élimination d'un soluté dans les urines, c'est donc la résultante de la filtration, moins la réabsorption et plus la sécrétion [16, 17].

2.2.1. Segmentation fonctionnelle du tubule rénal

La **figure 10** présente la segmentation fonctionnelle du tubule rénal.

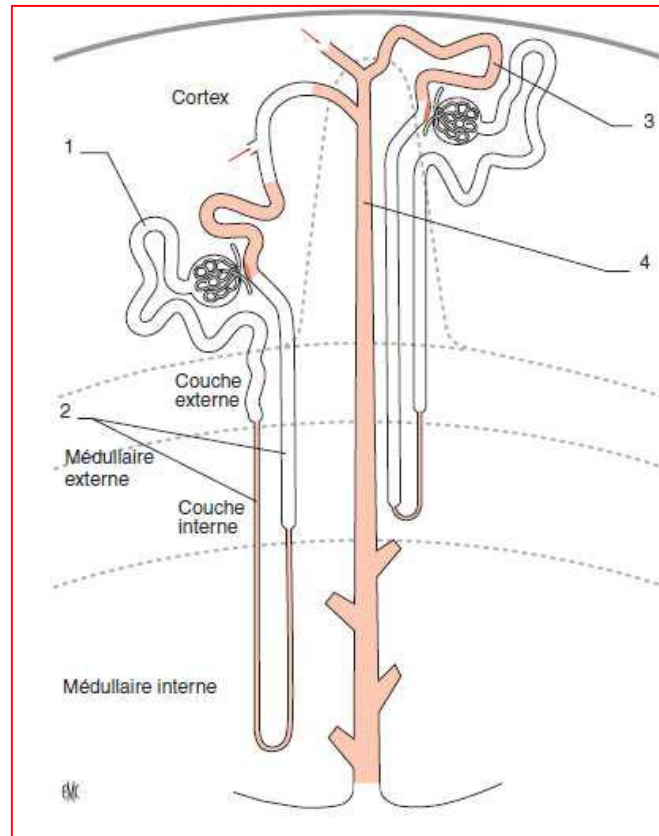


Figure 10 : Segmentation fonctionnelle du tubule rénal [18].

1 : tubule proximal : réabsorbe 100 % du glucose, des acides aminés ; de 60 à 70 % de l'eau, du sodium, des phosphates et des bicarbonates ; endocytose des protéines filtrées ;

2 : anse de Henlé : complète la réabsorption proximale pour ajuster le débit d'eau, de sodium, de magnésium et de calcium délivrés au tubule distal ; initiation de la création du gradient osmotique de potassium et de NH_4^+ ;

3 : tube contourné distal : réabsorption quantitativement faible (moins de 10 % de la charge filtrée), mais qualitativement importante (ajustement des bilans) ;

4 : canal collecteur : site majeur de l'excrétion hydrique, potassique et de la sécrétion acide distale (dépendant du gradient osmotique, de potassium et de NH_4^+).

a. Fonctions du tubule contourné proximal

Le tubule proximal réabsorbe la quasi-totalité des acides aminés et du glucose, 70 % de l'eau, du sodium, du phosphate et 80 % du bicarbonate filtré par les glomérules. Il est également le site principal de réabsorption du calcium, de réabsorption/sécrétion des anions et cations organiques et participe à la réabsorption du magnésium. Finalement, le tube proximal est le siège d'une activité d'endocytose et de dégradation lysosomale intense [19, 20].

Généralement, une altération proximale partielle ou totale (syndrome de Fanconi) des fonctions tubulaires altère de manière importante la capacité maximale de réabsorption (Tm) d'un ou plusieurs électrolytes et s'accompagne d'une protéinurie tubulaire [18].

b. Fonctions de l'anse de Henlé

La branche fine descendante ainsi que la branche fine et large ascendante de l'anse de Henlé réabsorbent de 20 à 30 % du sodium, de 15 à 20 % du bicarbonate, 30 % du calcium et 70 % du magnésium filtrés par le glomérule. L'anse de Henlé est le site initiant la constitution du gradient corticopapillaire, qui repose sur l'accumulation interstitielle dans la médullaire externe et interne d'osmoles (urée, sodium et potassium) et de $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$. La réabsorption de chlorure de sodium (NaCl) dans la macula densa, localisée à la fin de l'anse de Henlé, est l'étape initiale du feed-back tubuloglomérulaire qui permet d'ajuster le DFG pour maintenir constant le débit de fluide et de NaCl délivré au néphron distal. L'anse de Henlé détermine donc l'environnement des cellules des segments plus distaux en ajustant non seulement la composition et le débit du fluide délivré à ces segments, mais également la composition du fluide interstitiel qui les entoure. Une altération des transports tubulaires à ce site a une répercussion importante sur l'état hydroélectrolytique en altérant qualitativement et quantitativement les capacités tubulaires de réabsorption, comme illustré par la perte hydroélectrolytique majeure du syndrome de Bartter [21].

Le néphron distal réabsorbe moins de 10 % de la charge filtrée en eau et électrolytes, mais joue un rôle déterminant dans l'ajustement des bilans. Une altération à ce site, illustrée par le syndrome de Gitelman [22] ou par les pseudohypoaldostéronismes de type 1 [23], a des conséquences moins quantitatives que qualitatives et peut entraîner des désordres électrolytiques sévères sans altérer de manière significative les capacités maximales de

réabsorption tubulaire de sodium et de bicarbonate ou le pouvoir de concentration des urines [18] (Figure 11).

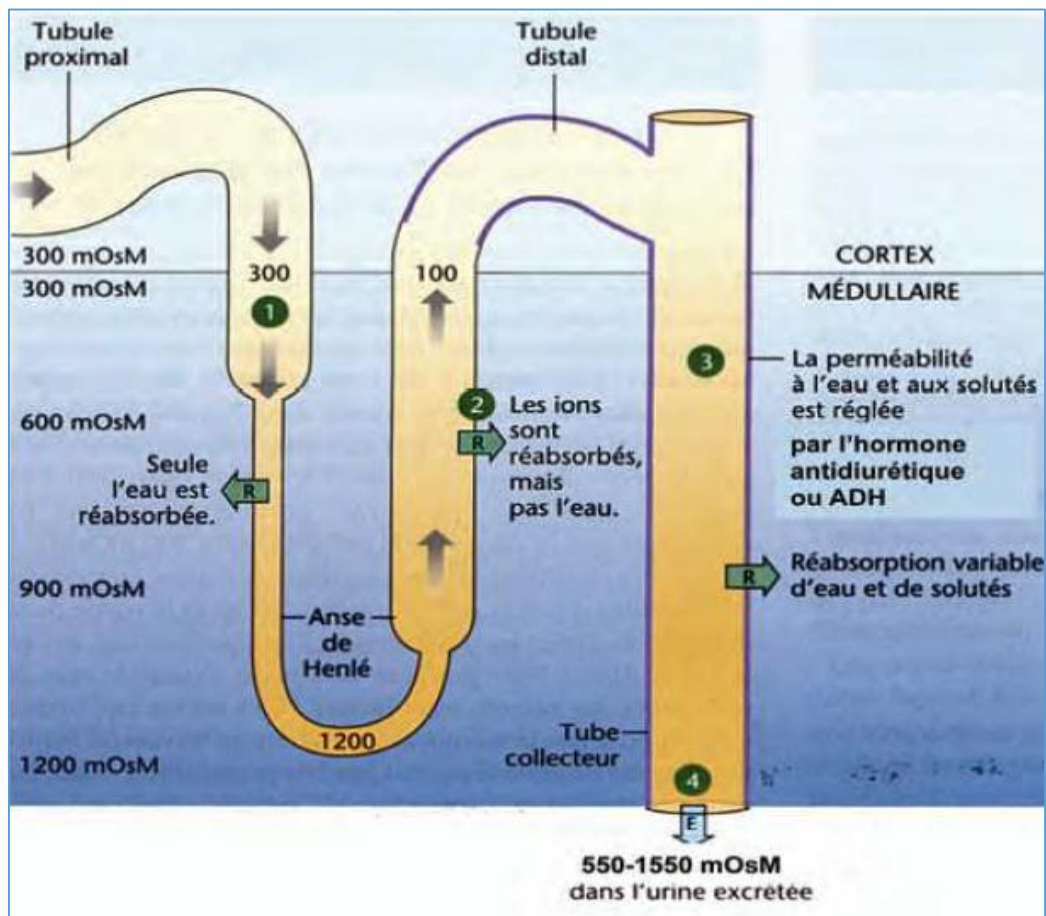


Figure 11 : Représentation schématique des réabsorptions d'eau et de soluté dans les deux branches de l'anse de Henlé et dans le canal collecteur de Bellini [7].

c. Fonctions du tubule distal

Le tubule distal comporte une première partie qui chemine entre les artérioles afférente et efférente du glomérule et constitue l'appareil juxta-glomérulaire. Les cellules du tubule distal qui sont au contact de l'artériole afférente sont grandes et serrées les unes contre les autres, constituant la macula densa. Elles ont pour rôle majeur de contrôler le débit de NaCl du liquide tubulaire. Les cellules musculaires lisses de la paroi de l'artériole afférente sont modifiées à cet endroit et contiennent de très nombreux granules de rénine dans leur cytoplasme. Comme nous

l'avons vu précédemment, l'appareil juxta-glomérulaire joue un rôle très important dans la régulation du débit de filtration glomérulaire.

Le reste du tubule distal qui est contourné est situé dans le cortex rénal. L'épithélium à un aspect serré et la voie paracellulaire a donc une faible perméabilité. Les cellules sont cubiques, dépourvues de bordure en brosse, et comprennent des cellules principales et des cellules intercalaires de 2 types A et B (**Figure 12**) [7] :

- Les cellules principales (P) sont équipées de pompes à Na^+ dans la membrane basolatérale et de canaux de passage spécifiques pour le Na^+ ou pour le K^+ dans la membrane apicale. La principale voie de réabsorption du NaCl implique la pompe à Na^+ qui entraîne le mouvement du Na^+ à travers les canaux Na^+ .

- Les cellules intercalaires A et B sont des cellules caractérisées par une teneur cytoplasmique très élevée en anhydrase carbonique, ce qui leur permet de convertir de grandes quantités de CO_2 en H^+ et HCO_3^- . Les ions H^+ générés sont transportés hors des cellules par des H^+ -ATPases ou par des ATPases qui échangent un ion H^+ contre un ion K^+ .

Les ions HCO_3^- quittent la cellule grâce aux échangeurs $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$.

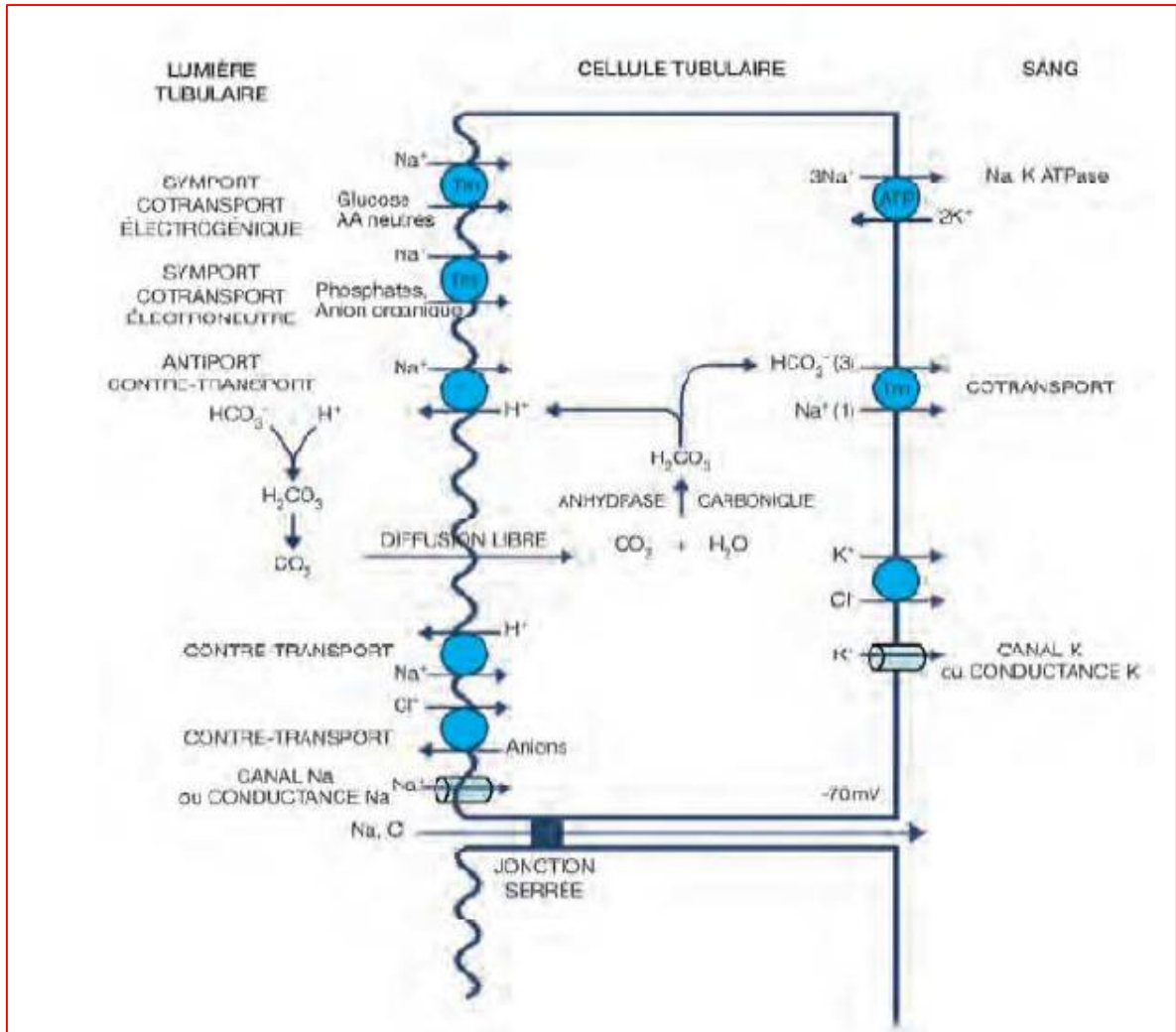


Figure 12 : Les principaux processus de réabsorption et sécrétion dans le tubule contourné proximal [7].

d. Fonctions du canal collecteur [7]

Chaque canal collecteur ou tube de Bellini reçoit plusieurs tubules distaux. C'est le site d'acidification et de concentration de l'urine. La première partie du canal collecteur est identique au tubule distal, puis les cellules P disparaissent progressivement et seules restent les cellules intercalaires, en particulier les cellules intercalaires A qui sont responsables de l'acidification de l'urine. Le canal collecteur traverse toute la zone médullaire et conduit l'urine jusqu'à la papille au sommet de la pyramide de Malpighi.

2.2.2. Sécrétion tubulaire

Il s'agit du transport sélectif de substances du sang des capillaires péri-tubulaires vers la lumière du tubule. La sécrétion tubulaire est le mode d'élimination sélectif de substances contenues dans les 80 % de plasma circulant dans les capillaires péri-tubulaires. Elles s'ajoutent aux substances filtrées dans le glomérule et déjà présentes dans le glomérule [4] (**Figure 12**).

Les processus de sécrétion sont très importants dans le tubule contourné proximal. Ils concernent les ions H^+ comme nous venons de le voir, mais aussi l'ammoniac. En effet les cellules du tubule proximal ont une glutaminase mitochondriale très active, qui transforme la glutamine en glutamate avec génération de NH_3 . La plus grande partie du NH_3 diffuse librement à travers la membrane apicale le long de son gradient de concentration à travers des canaux de la famille des aquaporines et arrive dans la lumière tubulaire où il se combine avec H^+ pour donner un ion NH_4^+ . Une petite quantité de NH_3 se combine dans la cellule avec H^+ pour donner un ion NH_4^+ qui est pris en charge par le système de contre-transport Na^+-H^+ pour passer dans la lumière tubulaire [7] (**Figure 12**). La sécrétion concerne aussi de nombreuses substances organiques (sels biliaires, acide oxalique, créatinine...) et de nombreux médicaments (antibiotiques, diurétiques...) à travers un nombre très important de transporteurs. Cette notion est très importante et explique que dans l'insuffisance rénale, la perte progressive de fonctionnalité des néphrons va diminuer cette capacité d'élimination des médicaments à élimination rénale, ce qui va nécessiter d'adapter les posologies en fonction du degré d'insuffisance rénale [16, 17].

D'autre part, on note la synthèse au niveau tubulaire de glycoprotéines : mucoprotéine de Thamm-Horsfall. Il s'agit d'une glycoprotéine ancrée à la membrane par un groupement glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Elle est présente dans la branche large ascendante de l'anse de Henlé et la partie proximale du tube contourné distal. Une partie seulement de cette protéine est libérée sous forme soluble sous l'action de protéases et, pour une faible part, d'une phospholipase [24].

La protéine de Thamm-Horsfall est abondante dans l'urine normale (jusqu'à 100 mg/24h). Elle se polymérise facilement et son rôle physiologique exact est inconnu [24] :

- Réabsorption de l'eau et électrolytes ;
- Rôle immunosuppresseur ;

- Action sur la perméabilité de l'anse de Henlé ;
- Protection vis-à-vis des infections bactériennes.

Par ailleurs, 99 % des protéines sont réabsorbées dans la bordure en brosse des cellules épithéliales du tube contourné proximal par un mécanisme actif d'endocytose saturable (T_m = capacité maximum). Les protéines réabsorbées sont catabolisées et les produits de dégradation sont libérés au pôle basal de la cellule dans la circulation générale (**Figure 13**) [14].

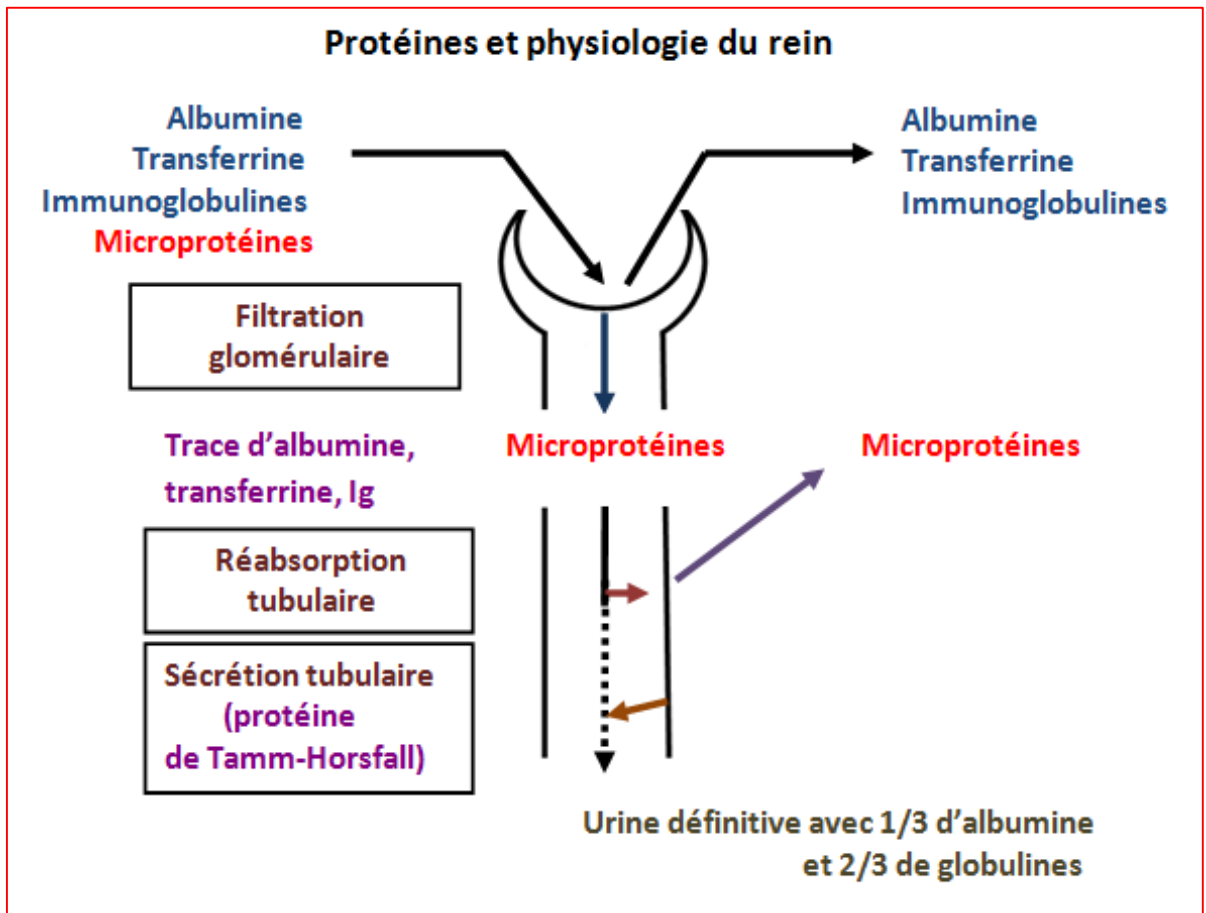


Figure 13 : Fonctionnement schématisé d'un néphron [14].

2.3. Excrétion d'urine

C'est l'élimination hors de l'organisme de tous les constituants du plasma filtrés ou sécrétés qui ont gagné les tubules et n'ont pas été réabsorbés. C'est l'aboutissement des 3 processus rénaux de base : filtration glomérulaire, réabsorption tubulaire et sécrétion tubulaire [4].

2.4. Urine physiologique

L'urine physiologique contient généralement moins de 50 mg/L de protéines. Cette protéinurie est constituée à 40 % de protéines de masse moléculaire (Mr) élevée, majoritairement l'albumine (65 kDa) soit 10 à 30 mg/24H. La mucoprotéine de Tamm-Horsfall, protéine synthétisée et sécrétée spécifiquement dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé, représente 40 % des protéines urinaires [25]. Enfin, 20 % sont constitués de petites protéines, comme les chaînes légères des immunoglobulines (monomères de 20 kDa) (**figure 14**).

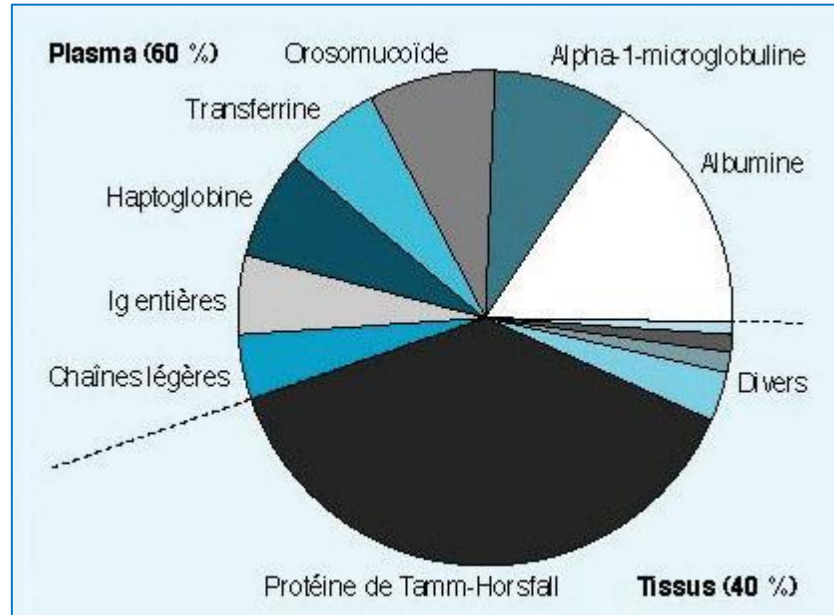


Figure 14 : Composition protéique de l'urine chez le sujet sain [25].

3. Fonctions du rein

Les reins remplissent 5 fonctions principales :

3.1. Epuration sélective

Le rein n'est pas un filtre passif mais un filtre sélectif. Certaines substances plasmatiques sont absentes des urines (glucose, protéines, bicarbonates, acides aminés), d'autres sont en grande quantité dans l'urine (urée, créatinine, acide urique, métabolites hormonaux et vitaminiques). Enfin certaines molécules absentes du plasma sont présentes dans les urines (ammoniac) [26].

3.2. Régulation de l'homéostasie hydroélectrolytique et acido-basique

C'est la fonction la plus importante. Le volume et la composition des urines sont réglés avec précision afin de maintenir la stabilité des volumes liquidiens de l'organisme. Les reins sont impliqués dans le métabolisme de l'eau, du sodium, du potassium, du calcium et du phosphore, des ions hydrogènes et des bicarbonates [13].

A l'état d'équilibre, le rein élimine l'équivalent des apports journaliers en sel. Le rein est le seul organe à assurer la régulation de la kaliémie tenant compte à la fois des apports alimentaires en potassium et des pertes digestives [13].

Plusieurs pompes et canaux sont impliqués dans cette réabsorption du sodium et cette sécrétion du potassium, dont la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ régulée par l'aldostérone et les aquaporines régulées par l'hormone antidiurétique [26].

L'homéostasie phosphocalcique est assurée par 3 acteurs : le tissu digestif, le tissu osseux et les reins. Ceci est sous la dépendance de plusieurs hormones : la parathormone, la 1,25 dihydroxyvitamine D et la calcitonine [13].

Dans l'équilibre acide-base, le rein représente la troisième ligne de défense après les systèmes tampons et l'appareil respiratoire. Il régule la réabsorption ou l'élimination tubulaire des bicarbonates en fonction de la bicarbonatémie, il régule l'élimination de la charge acide sous forme d'ions ammonium [13].

3.3. Régulation de la pression sanguine artérielle

Le rein assure à lui seul la régulation lente de la pression artérielle grâce à la régulation de la volémie [26].

Il participe à la régulation rapide de la pression artérielle grâce au système rénine-angiotensine-aldostérone [26] (**Figures 15**) :

❖ L'appareil juxtaglomérulaire sécrète la rénine dans le sang en réponse à une baisse de NaCl, de la volémie et/ou de la pression artérielle ;

❖ Une fois sécrétée dans le sang, la rénine active l'angiotensinogène, protéine plasmatique synthétisée par le foie, en angiotensine I ;

❖ Au passage dans la circulation pulmonaire, l'angiotensine I est convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine des cellules endothéliales ;

❖ L'angiotensine II :

- Est un puissant vasoconstricteur qui fait monter la pression artérielle ;
- Entraîne une réabsorption du sodium ;
- Stimule la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale, hormone qui entraîne une augmentation de la réabsorption de sodium et une augmentation de la sécrétion de potassium ;

- Stimule la sécrétion d'adrénaline et noradrénaline [4].

❖ En cas de situation opposée (pression artérielle élevée), la sécrétion de rénine est inhibée. Il n'y a par conséquent, pas d'activation de l'angiotensine II et pas de stimulation de sécrétion d'aldostérone. On observe une augmentation de la sécrétion urinaire de sodium et donc une baisse de la volémie [26].

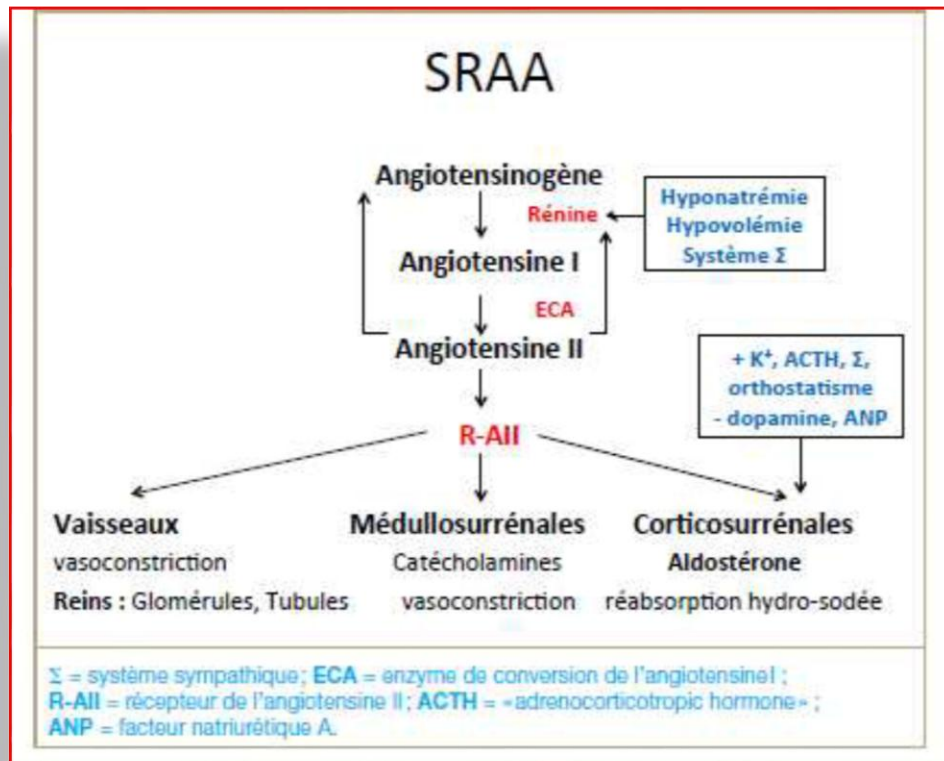


Figure 15 : Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec ses principales régulations positives (+) ou négatives [27].

3.4. Fonctions endocrines et autocrines du rein

De nombreuses substances à activité biologique sont synthétisées dans le rein et exercent un effet systémique endocrine ou le contrôle paracrine de fonctions de transport, d'activités métaboliques, ou de la croissance des cellules rénales [28].

- ❖ Trois hormones sont principalement produites par le rein [26] :
 - La rénine par l'appareil juxtaglomérulaire ;
 - L'érythropoïétine, produite par les cellules péri-tubulaires sous l'effet de l'hypoxie ;
 - Les cellules tubulaires proximales assurent l'hydroxylation de la vitamine D inactive (25 OH vitamine D₃) en 1-25 OH vitamine D₃ forme active grâce à la 1-alpha hydroxylase.
- ❖ Autres hormones produites par le rein :

- L'endothéline, produite dans le rein par les cellules endothéliales et aussi par les cellules mésangiales et tubulaires en réponse à de nombreux facteurs physiques (stress mécanique, hypoxie) ou hormonaux (angiotensine II, ADH, adrénaline,...) [29] ;

- Kinine et kallibréine rénal sont exprimées par les mêmes cellules du tube distal. La synthèse de kallibréine est stimulée par l'angiotensine II, l'aldostérone et les prostaglandines [30] ;

- Prostaglandines (PG) : L'acide arachidonique produit par le foie à partir d'acide linoléique puis incorporé dans les phospholipides membranaires est libéré lors de l'activation de la phospholipase A2. La disponibilité de ce substrat est le facteur limitant essentiel de la production des prostaglandines, en présence de cyclooxygénase [31] ;

- Nucléotides extracellulaires : L'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) formé dans les cellules tubulaires proximales stimulées par la PTH [31] ;

- Facteurs de croissance : production intrarénale de plusieurs facteurs de croissance [32].

3.5. Fonction métabolique

Avec le foie, les reins sont les seuls organes capables de néoglucogénèse. En cas de jeûne prolongé, le rein peut assurer jusqu'à 50 % de la néoglucogénèse [13, 26].

4. Rein et vieillissement

Le vieillissement de l'organisme se traduit au niveau du rein par des modifications structurelles et fonctionnelles [33] :

❖ Altérations structurelles :

- _ Diminution de la masse du parenchyme rénal ;
- _ Glomérulosclérose, prolifération mésangiale ;
- _ Hyalinose des artérioles afférentes ;
- _ Diminution du nombre et de la longueur des tubules ;
- _ Fibrose interstitielle médullaire ;
- _ Augmentation des résistances vasculaires.

❖ Altérations fonctionnelles :

- _ Diminution des capacités de concentration et de dilution des urines ;
- _ Diminution de la réabsorption du sodium ;
- _ Syndrome d'hyporéninémie-hypoaldostéronémie.

II. Classifications des syndromes néphrotiques

On distingue les SN primaires ou idiopathiques et les SN secondaires.

1. Primaires ou idiopathique

Le caractère idiopathique du SN n'est confirmé que lorsque l'enquête étiologique demeure négative ; les glomérulonéphrites chroniques primaires sont alors définies par leur type histologique. L'examen de référence est l'étude anatomopathologique de la ponction biopsique rénale (PBR) [1].

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) a essentiellement deux formes : le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (SNLGM, néphrose lipoïdique) et la hyalinose segmentaire et focale primitive (HSFP). Le SNI représente 85 % des néphropathies d'origine glomérulaire de l'enfant et 25-30 % de celles de l'adulte [5].

La réponse au traitement corticoïde permet de distinguer les formes sensibles et les formes résistantes. Indépendamment de la classification histologique, les formes corticosensibles jouissent d'un bon pronostic, tandis que les formes corticorésistantes ont un pronostic plus réservé, qu'il s'agisse de SNLGM ou de HSF (**Figure 16**). Environ 80 % des SNLGM et 50 % des HSF sont corticosensibles, mais les rechutes s'observent dans les deux tiers des cas lorsque les doses de corticoïdes sont réduites ou après l'arrêt du traitement, nécessitant chez certains patients l'introduction de substances immunosuppressives telles que la ciclosporine ou des agents alkylants (cyclophosphamide, chloraminophène). Parfois, la rémission complète ne peut être obtenue, en dépit de traitements successifs. Habituellement, ces patients développent, après un délai variable, des lésions de glomérulosclérose et évoluent vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Le risque majeur après transplantation rénale est la récurrence de la maladie sur le greffon. Il est estimé à 30 % à la première transplantation, mais peut atteindre 100 % si le greffon initial est détruit par la maladie primitive. Il n'existe pas, pour l'instant, de marqueurs moléculaires qui permettent de distinguer ces formes cliniques ainsi que les différents profils évolutifs. On considère que les formes résistantes au traitement, mais qui ne récidivent pas après transplantation rénale sont causées par des anomalies intrinsèques de gènes (mutations ou

délétions) qui sont impliqués dans le fonctionnement de la barrière de filtration glomérulaire. En revanche, les formes corticosensibles ou qui récidivent après transplantation seraient liées à des altérations du système immunitaire [5].

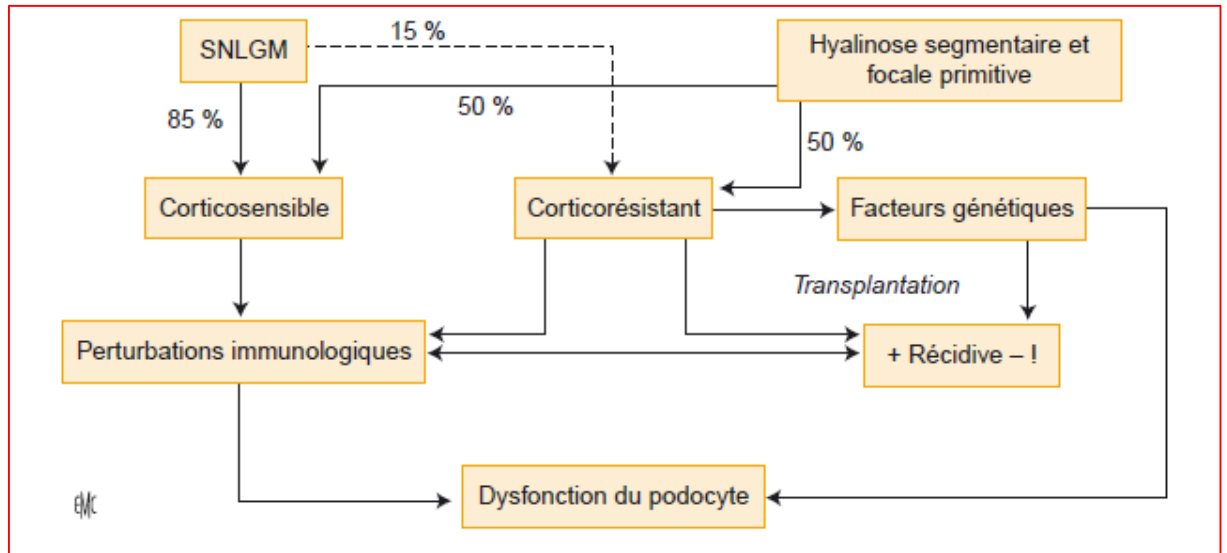


Figure 16 : Évolution des principales formes de syndrome néphrotique idiopathique (SNI) [5].

Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (SNLGM) répond majoritairement aux corticoïdes et son pronostic à long terme est excellent. Les formes corticorésistantes sont rares et peuvent évoluer vers l'insuffisance rénale. La hyalinose segmentaire et focale (HSF) est considérée comme une entité distincte ; elle est sensible aux corticoïdes dans près de la moitié des cas et le pronostic est alors comparable au SNLGM corticosensible. Les HSF corticorésistantes peuvent évoluer vers l'insuffisance rénale et récidiver après transplantation. Il est recommandé de rechercher une cause génétique en l'absence de réponse aux corticoïdes. On considère que les SNI corticosensibles et probablement certaines formes corticorésistantes (en particulier celles qui récidivent après transplantation) sont d'origine immunologique, tandis que les SNI corticorésistants traduisent possiblement une maladie primitive du podocyte d'origine génétique [5].

La hyalinose segmentaire et focale est caractérisée par une hétérogénéité morphologique qui repose probablement sur des mécanismes pathogéniques différents. La classification de Columbia individualise cinq types de lésions HSF en fonction de leur emplacement

topographique au sein du flocculus glomérulaire et par la nature des altérations endocapillaires et extracapillaires associées (Tableau I) : HSF non spécifiques (NS), périhilare, cellulaire, du pôle tubulaire et avec collapsus. La signification pronostique de ces différentes entités a été clairement établie. En effet, les formes avec collapsus glomérulaire répondent mal au traitement et évoluent dans un délai relativement court vers l'insuffisance rénale chronique terminale, tandis que les HSF du pôle tubulaire ont un pronostic proche de celui des SNLGM (Tableau I). Les formes cellulaires associent des lésions de HSF segmentaire à une hypercellularité endocapillaire et, de façon inconstante, une hyperplasie des podocytes. Leur pronostic est intermédiaire [5].

Classification des HSF (Columbia)	Rémission (%)	Évolution vers l'IRC (%)
HSF avec collapsus glomérulaire	13	66
HSF du pôle tubulaire	76	6
HSF avec prolifération cellulaire	44	28
HSF périhilare	Nd	Nd
HSF non spécifique	39	35

IRC : insuffisance rénale chronique ; nd : non déterminé.

Tableau I : Classification morphologique des hyalinoses segmentaires et focales (HSF) et corrélation pronostique [5].

2. Syndromes néphrotiques secondaires

Outre les formes primitives ou idiopathiques de SN, il existe des formes secondaires qui sont suspectées devant des antécédents (maladies générales, infections, prise médicamenteuse, expositions aux toxiques, tumeurs malignes) et le contexte clinique (signes extrarénaux) qui vont orienter le choix de certains examens biologiques (sérologies des hépatites et du virus de l'immunodéficience humaine [VIH], étude du complément, anticorps antinucléaires) ou d'imagerie (radiographie des poumons, scanner) [5].

Les principales causes de SN secondaire sont résumées dans le tableau II [5].

Tableau II : Principales causes de SNI, lésion glomérulaire minime (LGM) ou hyalinose segmentaire ou focale (HSF), secondaire [5].

LGM secondaires
Médicaments :
- AINS
- interféron
- rifampicine (exceptionnel)
- lithium (exceptionnel)
- interféron α
Hémopathies :
- maladie de Hodgkin
- lymphomes non hodgkiniens (rare)
Hyalinoses segmentaires et focales secondaires
Néphropathies congénitales :
- agénésie rénale
- hypoplasie rénale
Reflux vésico-urétéral
Réduction néphronique acquise
Infection VIH, parvovirus B19
Médicaments : biphosphonates (pamidronate), lithium
Obésité
Diabète
Consommation d'héroïne
Drépanocytose et cardiopathies cyanogènes
<hr/>
VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien.

L'apparition d'un SN sera toujours un facteur aggravant la maladie primitive et va assombrir le pronostic. L'évolution vers l'insuffisance rénale va beaucoup dépendre de cette maladie sous-jacente, tout comme la guérison du SN [1].

2.1. Diabète

L'excès de glucose va altérer le peloton capillaire glomérulaire donnant un aspect de glomérulosclérose diffuse ou nodulaire. Cette atteinte glomérulaire rénale entre dans le cadre de la micro-angiopathie généralisée du diabétique [1].

La néphropathie diabétique représente la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale au Maroc et dans le monde devant le retard de diagnostic et de prise en charge [34].

La néphropathie diabétique (ND) représente actuellement la première cause de protéinurie de volume néphrotique chez l'adulte et justifie un dépistage systématique par la recherche d'une microalbuminurie chez tous les diabétiques de type 2 dès le diagnostic et à partir de la 5^e année chez les diabétiques de type 1. Le résultat peut être exprimé en fonction de la diurèse des 24 h ou sur un échantillon d'urines. Les valeurs pathologiques correspondent à une excrétion d'albumine supérieure à 30 mg/24H ou 30 mg/g de créatinine et doivent être confirmées sur un nouvel échantillon. Sa corrélation avec l'existence d'une néphropathie diabétique débutante est très nette dans le diabète de type 1, beaucoup moins nette dans le diabète de type 2 où elle est corrélée à la mortalité cardiovasculaire [35].

La physiopathologie de la ND est complexe (**Figure 17**). La ND peut survenir après seulement 2 années d'évolution du diabète. Elle est caractérisée par un épaissement de la membrane basale glomérulaire, une expansion de la matrice méangiale et la hyalinisation des artérioles afférente et efférente. Le débit de filtration glomérulaire reflète les lésions glomérulaires, alors que le pronostic et la progression globale de la ND est plus en rapport avec la fibrose interstitielle. Enfin, l'albuminurie est le reflet de l'épaissement de la membrane basale glomérulaire et de l'expansion mésangiale.

Il y a 3 mécanismes par lesquels les produits terminaux de glycation avancée (AGE) sont formés : la glycosylation, la voie des polyols et la voie de glycoxydation, qui sont liées au stress oxydant. Les 2 AGE le plus largement étudiés, formés à partir du processus de glycoxydation, sont le N-carboxyméthyl lysine (CML) et la pentosidine. Ces deux AGE ont été retrouvés à des concentrations plus élevées dans les glomérules affectés par la ND. La CML est présente dans la membrane basale glomérulaire, le mésangium, la membrane basale tubulaire et les parois vasculaires, tandis que la pentosidine est localisée dans l'interstitium. Les AGE deviennent pathogènes par une variété de mécanismes, y compris le dépôt, la glycation et les interactions avec leurs récepteurs. Plusieurs récepteurs AGE ont été identifiés, le plus commun étant le RAGE (ou le récepteur de l'AGE). Le RAGE est un récepteur de la superfamille des immunoglobulines et semble être une cible thérapeutique pour l'avenir. Le RAGE est également exprimée dans les reins et les vaisseaux sanguins des patients avec ND. Par conséquent, tout médicament qui bloquerait le RAGE pourrait inhiber les effets de l'AGE et, potentiellement, retarder l'évolution de la ND [36].

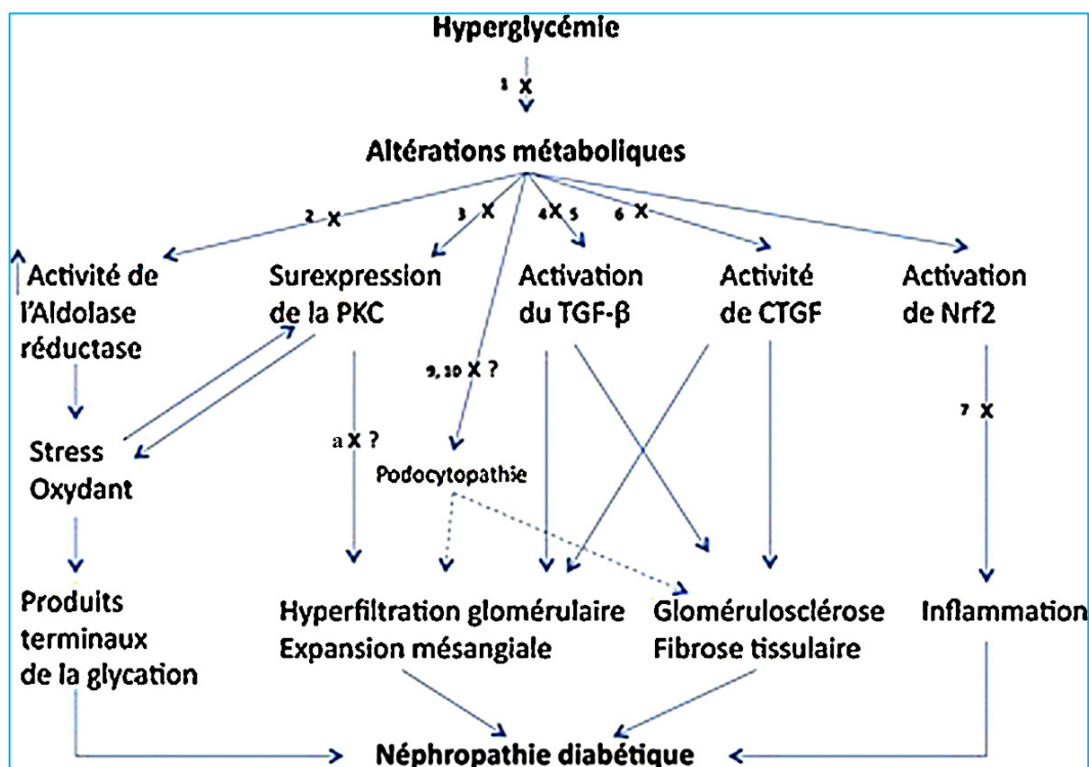


Figure 17 : Pathogénie de la néphropathie diabétique et futures cibles thérapeutiques potentielles.

1 : transplantation pancréatique. 2 : inhibiteur de l'aldolase réductase. 3 : inhibiteur de la protéine kinase C. 4 : sulodexide. 5 : inhibiteur du transforming growth factor- β . 6 : inhibiteur du connective tissue growth factor. 7 : méthyl bardoaxolone. 8 : octréotide. 9 : ACTH. 10 : vitamine D [36].

Les concentrations sériques élevées de glucose chez les patients diabétiques, et en conséquence la formation d'AGE, peuvent avoir un effet direct dévastateur sur le glomérule. Cette interaction se traduit principalement dans un épaissement de la membrane basale glomérulaire par l'expansion de la matrice extracellulaire. La membrane de filtration glomérulaire devient déformée et plus perméable ; ainsi, de grosses molécules comme les protéines passent à travers. Cette protéinurie a un effet pathologique sur les cellules du tubule proximal et peut induire un stress oxydant. En outre, l'absorption de ces protéines par les cellules tubulaires stimule la libération de plusieurs chémokines et de cytokines pro-inflammatoires responsables de l'inflammation du tissu interstitiel puis de la fibrose [36].

2.2. Amylose

Elle peut être primaire, comme au cours d'un myélome, ou secondaire à une maladie inflammatoire chronique ; l'examen histologique montre des dépôts amyloïdes (DA) sur les glomérules (**figure 18**) [1].

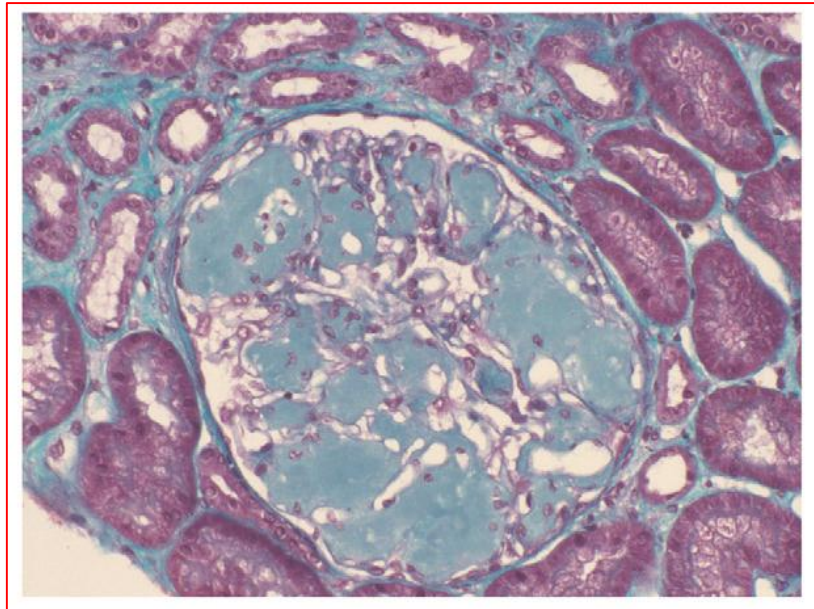


Figure 18 : Coupe histologique sur ponction biopsique rénale illustrant une amylose glomérulaire [1].

L'amylose rénale se manifeste fréquemment par un SN. Les amyloses les plus fréquentes sont l'amylose immunoglobulinique AL et l'amylose AA des maladies inflammatoires ou infectieuses [35].

La définition est avant tout histologique à partir de prélèvements pouvant provenir de différents sites (glandes salivaires accessoires, peau, graisse abdominale) lorsque l'amylose est suspectée cliniquement, ou d'une PBR en cas de protéinurie isolée. Elle est caractérisée par des dépôts fibrillaires amorphes extracellulaires se localisant d'abord dans le mésangium, le long de la membrane basale et dans la paroi des vaisseaux. Ces dépôts adoptent une biréfringence rouge-vert en lumière polarisée après coloration par le rouge Congo. La caractérisation de

l'amylose repose sur l'immunofluorescence avec antisérum antiprotéine AA, antisérum antichaînes légères d'immunoglobulines [35].

2.2.1. Amylose immunoglobulinique

L'amylose immunoglobulinique est la forme probablement la plus fréquente et la plus sévère. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 64 ans avec une légère prédominance masculine. Moins de 25 % des patients atteints d'amylose AL ont une prolifération plasmocytaire en rapport avec un myélome multiple au moment du diagnostic. Les symptômes les plus fréquents sont l'asthénie et l'amaigrissement, l'existence d'un SN, d'une hypotension artérielle orthostatique, d'une atteinte neurologique de type neuropathie périphérique [35].

L'amylose AL est une maladie liée au dépôt extracellulaire de chaînes légères libres d'immunoglobulines monoclonales produites par une population monoclonale de cellules B. Cette population est le plus souvent plasmocytaire avec une infiltration médullaire faible, en moyenne de 7 % mais environ 40 % des patients ont plus de 10 % de plasmocytes sur la ponction médullaire et donc un diagnostic de myélome [37].

Une majorité des patients avec une amylose AL ont une immunoglobuline monoclonale détectable avec un excès de chaînes légères libres monoclonales associé ou non à une immunoglobuline complète. Environ 5 % à 10 % des patients n'ont pas d'excès de chaînes légères libres et une minorité n'a pas de protéine monoclonale détectable quelle que soit la technique utilisée [37].

L'événement clé dans la survenue d'une amylose est le changement dans la structure secondaire ou tertiaire de la protéine monoclonale responsable d'un repliement anormal de la chaîne légère formant des protofilaments de 2 à 5 nanomètres de diamètre, qui s'organisent en fibrilles constituées de faisceaux de 2 à 6 protofilaments tressés ensemble à la façon d'un câble d'acier [37].

2.2.2. Amylose AA

Au cours de l'amylose AA, le dépôt de substance amyloïde dérive de la protéine Sérum Amyloïd A (SAA), l'une des protéines majeures de la réaction inflammatoire. Il s'agit souvent

d'une complication de l'inflammation chronique. Les principales causes d'amylose AA sont les maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde [PR], spondylarthrite ankylosante [SPA], maladies auto-inflammatoires), plus rarement les infections chroniques (dilatation des bronches [DDB], tuberculose) ou les tumeurs. D'autres facteurs, notamment génétiques, sont impliqués dans la susceptibilité de survenue de l'amylose AA. L'atteinte rénale est fréquente dans l'amylose systémique AA, et représente la principale manifestation clinique et la première cause de morbidité et de mortalité. La recherche de protéinurie et la mesure de la créatinine plasmatique sont les éléments de dépistage de l'amylose au cours de toute maladie s'accompagnant d'une inflammation chronique [38].

Le diagnostic précis de l'amylose AA nécessite de confronter l'ensemble des données cliniques, histopathologiques et notamment les résultats de l'étude immunohistochimique, afin de la distinguer des autres variétés d'amylose [38].

L'étude de la répartition des DA au sein du parenchyme rénal a montré une atteinte glomérulaire, caractérisée par la prédominance des dépôts glomérulaires associés à des dépôts vasculaires d'abondance variable (**Figure 19**) :

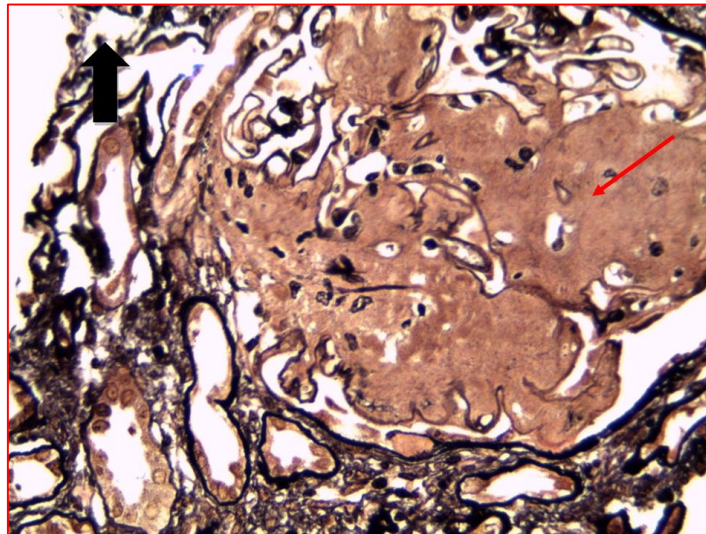


Figure 19 : Forme glomérulaire de l'amylose AA, Dépôts amyloïdes glomérulaires massifs de distribution mésangiopariétale (coloration argentique $\times 400$) [38].

2.3. Infections

Il s'agit de glomérulonéphrites à antigène connu, soit bactérien (infections à streptocoque ou pneumocoque, syphilis...), soit viral (hépatite B ou C, VIH...), ou encore parasitaire (paludisme, filariose...). Il peut aussi s'agir d'une réaction immuno-allergique (vaccins, sérothérapies, piqûres venimeuses...) [1].

2.3.1. Glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique (GNAPS)

a. Définition, épidémiologie et classification

La GNAPS atteint surtout le sujet jeune, enfants de 2 à 10 ans, ou adolescents des deux sexes, avec seulement 10 à 20 des cas chez l'adulte. Elle peut survenir sporadiquement ou par épidémies. Sa prévalence a nettement diminué dans les 20 à 30 dernières années, probablement en raison du traitement antibiotique précoce, et largement répandu, des infections streptococciques pharyngées ou cutanées [39].

Histologiquement, le trait marquant des GNAPS est la prolifération des cellules mésangiales, qui peut être importante ou modérée, accompagnée d'une hypertrophie discrète de la matrice mésangiale. Dans les formes les plus sévères des GNAPS, elle est associée à des lésions dites exsudatives, définies par l'infiltration des capillaires glomérulaires par des polynucléaires neutrophiles. Des dépôts extramembraneux (sur le versant externe, épithélial de la membrane basale glomérulaire) sont présents dans les formes exsudatives de la maladie, composés d'IgG et du composant C3 du complément. Une prolifération extracapillaire « croissants » peut être présente sur la biopsie rénale initiale chez 10 à 30 % des patients, atteignant 5 à 20 % des glomérules. Il n'y a initialement pas de croissants diffus circonférentiels [39].

b. Signes

Le signe majeur de la maladie est le syndrome néphritique aigu, les œdèmes du visage, des lombes et des membres sont le signe révélateur de la maladie. Les autres éléments du syndrome néphritique sont le plus souvent réunis ; l'HTA est constante ; dans 10 à 20 % des cas la protéinurie ou l'hématurie sont absentes. Un SN (protéinurie > 3g/24h) associé au

syndrome néphritique aigu est présent chez environ 30 % des patients. Les formes les plus sévères de la GNAPS comportent une défaillance cardiaque et/ou insuffisance rénale aiguë [39].

Les anticorps antistreptocoques (antistreptolysines, antistreptodornases) sont élevés d'emblée ou s'élèvent lors des examens successifs rapprochés chez les $\frac{3}{4}$ des patients.

L'infection responsable de la GNAPS, datant de 1 à 3 semaines, a presque toujours disparu à l'admission du patient en service hospitalier ; l'anamnèse retrouve une angine, un épisode fébrile avec toux, une infection cutanée (impétigo chez l'enfant). Ces infections ont été traitées ou sont en cours de traitement au moment où survient le syndrome néphritique aigu [39].

c. Mécanismes

La nature du lien unissant l'infection streptococcique et la glomérulopathie n'est pas clairement établie. La présence des dépôts extramembraneux d'IgG et de C3 et l'abaissement de la concentration de C3 sérique, permettent d'affirmer l'existence d'un mécanisme immunologique avec activation de la voie classique et alterne du système complémentaire.

L'antigène serait un constituant du streptocoque du groupe A responsable de l'infection ; il serait à l'origine de la formation de complexes immuns : soit circulant, et déposés dans le glomérule ; soit formés localement dans le glomérule après fixation de l'antigène sur la membrane basale, en particulier s'il s'agit d'un antigène microbien cationique [39].

2.3.2. Glomérulopathies cryoglobulinémiques

Les cryoglobulinémies sont des protéines précipitant au froid ; celles qui se compliquent de néphropathies sont dites mixtes, car composées d'une IgM et d'une IgG. Des cryoglobulinémies mixtes de types II contiennent une IgM monoclonale anti-IgG et une IgG polyclonale ; elles sont responsables de la plupart des glomérulonéphrites cryoglobulinémiques ; une atteinte rénale est présente chez la moitié des sujets cryoglobulinémiques. Les cryoglobulinémies de type III sont composées d'une IgM et d'une IgG polyclonale : plus rare, elles sont plus rarement responsables de néphropathie [39].

Le virus de l'hépatite C (HCV) est la cause principale des cryoglobulinémies mixtes de type II : c'est une découverte très récente, datant du début des années 90. L'infection par le virus C est démontrée [39] :

- Par la présence d'anticorps anti-HCV ;
- Par amplification par la polymérase (PCR).

Les autres causes de cryoglobulinémies mixtes sont :

- Les maladies auto-immunes.
- Les maladies lymphoprolifératives.

La glomérulopathie cryoglobulinémique est liée au dépôt du complexe immun IgM-IgG, dans le glomérule, en position sous-endothéliale. Ce dépôt est suivi d'une réaction inflammatoire avec activation du système complémentaire et infiltration leucocytaire du glomérule [39].

Anatomiquement, la glomérulopathie est une glomérulonéphrite de type membranoproliférative lobulaire ou non, associant des dépôts endomembranux et des thrombus intracapillaires d'immunoglobulines IgG et IgM, et des composants du complément [39].

2.4. Connectivites

Elles surviennent surtout au cours du lupus systémique et du purpura rhumatoïde. Les formes histologiques peuvent être prolifératives, avec des dépôts d'immunoglobulines ou d'immuns complexes. Le SN est plus rare dans la vascularite nécrosante ou les cryoglobulinémies essentielles [1].

2.5. Cancers

Il peut s'agir de tumeurs solides (comme le cancer bronchique), ou de leucémies, en particulier dans les syndromes myéloprolifératifs avec ou sans cryoglobulines [1].

2.6. Causes iatrogènes

Sont particulièrement incriminés les sels d'or, qui ont longtemps été utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ; et la D-pénicillamine utilisée dans le traitement de la maladie de Wilson (thésaurisation du cuivre). Ces atteintes rénales ont participé au remplacement de ces médicaments par des composés moins néphrotoxiques. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent aussi donner des syndromes néphrotiques ; ils sont plus difficilement remplaçables [1].

2.7. Néphropathie gravidique

Au cours du troisième trimestre de la grossesse peut se développer un SN avec seulement des œdèmes, ou une protéinurie (syndrome pur), ou une hypertension artérielle (syndrome impur de plus mauvais pronostic). Les lésions glomérulaires sont le plus souvent minimales, mais cette néphropathie prédispose à l'éclampsie (syndrome de pré-éclampsie). La fréquence de cette atteinte rénale au cours de la grossesse impose une surveillance régulière (recherche des œdèmes, mesure de la tension artérielle, recherche de protéinurie à la bandelette) [1].

III. Physiopathologie des syndromes néphrotiques

1. Physiopathologie des syndromes néphrotiques idiopathiques

La fuite massive de protéines dans les urines résulte d'une hyperperméabilité de la barrière de filtration glomérulaire [5].

L'atteinte podocytaire dans le SNI peut résulter soit d'une anomalie structurale, soit d'une altération des signaux cellulaires, aboutissant à une perte de l'intégrité fonctionnelle qui est réversible dans les formes sensibles au traitement et irréversible dans les formes résistantes. Une avancée importante dans la compréhension de l'architecture moléculaire du podocyte a été accomplie au cours de cette décennie grâce à l'identification de plusieurs gènes dont les mutations sont associées à la survenue d'un SN corticorésistant (tableau III). Les travaux qui ont découlé de l'étude des gènes, dont les mutations sont associées à la survenue d'un SN corticorésistant, ont permis de concevoir une approche fonctionnelle du podocyte ; elle met en évidence le rôle central du cytosquelette podocytaire qui interagit, d'une part, avec le diaphragme de fente et, d'autre part, avec le domaine basal qui permet l'ancrage de la cellule à la membrane basale glomérulaire. Tout processus qui interfère avec cette interconnexion dynamique est susceptible d'altérer le fonctionnement de la barrière de filtration et d'induire une protéinurie [5].

Tableau III : Syndromes néphrotiques d'origine génétique [5].

Nom du gène	Syndrome associé	Chromosomique localisation	Type de transmission	Caractéristiques cliniques	Relation Structure/fonction
Néphrine (NPHS1)	Syndrome néphrotique congénital de type finlandais	19q13	AR	Protéinurie massive débutant avant la naissance (hydramnios)	Protéine d'adhésion transmembranaire localisée dans le diaphragme de fente
Podocine (NPHS2)	Syndrome néphrotique corticorésistant	1q25-q31	AR	Protéinurie survenant entre 3 mois et 5 ans, parfois chez l'adulte avec progression vers l'insuffisance rénale	Protéine structurale impliquée dans la voie de signalisation de la néphrine
Alpha-actinine4 (FSGS1)	HSF héréditaire	19q13	AD	Âge d'apparition et sévérité variable Progression vers l'insuffisance rénale	Protéine du cytosquelette
Canal calcique <i>Trpc6</i> (<i>transient receptor potential cation channel</i> – FSGS2)	HSF héréditaire	11q21-22	AD	Protéinurie sévère apparaissant à l'âge adulte avec progression vers l'insuffisance rénale dans 60 % des cas	Canal calcique qui interagit avec la plateforme de signalisation diaphragme de fente
Protéine associée à CD2 (FSGS3)	HSF	6p12	AR	HSF	Protéine interagissant avec le domaine cytoplasmique de la néphrine
Phospholipase C epsilon 1 (PLce1) (NPHS3)	HSF	10q23-q24	AR	HSF d'apparition précoce avec rapide progression vers l'insuffisance rénale	Phospholipase catalysant l'hydrolyse des polyphosphoinositides Rôle important dans la signalisation proximale

AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; HSF : hyalinose segmentaire et focale.

1.1 Altération de la signalisation podocytaire au cours du syndrome néphrotique idiopathique :

Les données actuelles indiquent clairement que le diaphragme de fente n'est pas une structure statique, mais une plateforme dynamique qui communique en continu avec le cytosquelette, via un recrutement séquentiel des protéines présentes dans les couches lipidiques de la membrane plasmique. Cette signalisation bidirectionnelle est cruciale pour le maintien de l'intégrité fonctionnelle et la survie du podocyte. Dans les formes génétiques, l'absence d'une protéine fonctionnelle interrompt la transduction des signaux vers l'extérieur ou l'intérieur du podocyte où elle induit une désorganisation du cytosquelette, ce qui entraîne une rétraction des pédicelles, un affaissement des podocytes et une disparition des diaphragmes de fentes [5].

La néphrine est le premier composant structural du diaphragme de fente, codée par le gène *NPHS1* qui a été identifié par clonage positionnel à partir de l'étude de familles atteintes de SN congénital de type finlandais. Il s'agit d'une protéine transmembranaire de 1241 acides aminés avec un court domaine intracellulaire et un domaine extracellulaire comportant huit

domaines immunoglobuline-*like* (*Ig-like*) et un domaine transmembranaire de type fibronectine de type III. Chaque motif *Ig-like* est de type C2 caractéristique des protéines impliquées dans les interactions intercellulaires ou avec les composants de la matrice [5].

La néphrine aurait le rôle d'un récepteur transmembranaire qui, suite à sa liaison avec son ligand, non encore identifié, va initier une cascade d'activations. Ce processus présente des similitudes avec celui qui met en jeu le récepteur clonotypique dans le lymphocyte T sauf que beaucoup d'acteurs moléculaires qui interviennent dans le lymphocyte ne sont pas exprimés dans le podocyte ou bien ne sont pas identifiés. La liaison de la néphrine à son ligand entraîne un regroupement des complexes dans des microdomaines lipidiques. Cet événement va activer la protéine Fyn, un membre de la famille Src kinase, qui phosphoryle plusieurs résidus tyrosines situés à l'extrémité N-terminale de la néphrine, au niveau desquels sont recrutées des protéines kinases et des protéines adaptatrices qui se lient ensuite à la néphrine via leurs domaines SH2 [5].

La phosphorylation de la néphrine par Fyn a deux conséquences essentielles (**Figure 20**) :

- Elle active la phosphatidyl inositol 3 kinase (PI3K) via l'interaction du domaine SH2 de la sous-unité régulatrice, p85 avec le domaine cytoplasmique de la néphrine tandis que la sous-unité catalytique p110 génère des phospho-inositides capables de recruter et d'activer la sérine-thréonine kinase Akt qui joue un rôle-clé dans les processus de survie du podocyte ;
- Elle stabilise le complexe fonctionnel néphrine-podocine puisque la déphosphorylation de la néphrine provoque le détachement de la podocine et la liaison de la β -arrestin-2 à la néphrine qui subit alors une endocytose suivie d'une dégradation, interrompant ainsi la voie de signalisation [5].

D'autres protéines du diaphragme de fente semblent jouer un rôle déterminant dans la transmission du signal vers le cytosquelette podocytaire. La protéine CD2AP interagit directement avec p85 qui l'amène au contact du complexe néphrine-podocine, ce qui contribue à renforcer les signaux émanant de la plateforme de signalisation incluant les signaux antiapoptotiques. En effet, Les podocytes de souris déficientes pour CD2AP sont caractérisés par une susceptibilité accrue à l'apoptose, possiblement liée à la diminution de l'activité de Akt [5].

Outre son rôle sur l'activation de la néphrine, Fyn interagit avec N-Wasp qu'elle phosphoryle, entraînant le recrutement et l'ancrage de Nck aux microdomaines lipidiques. La famille des protéines adaptatrices Nck comprend Nck1 (Ncka) et Nck2 (Nckb ou Grb4) qui possèdent chacune trois domaines SH3 et un domaine SH2 C-terminal. Nck se lie, via ses domaines SH3, à différentes protéines impliquées dans la régulation de l'actine telles que WASp et le complexe Arp2/3, tandis que, via ses domaines SH2, Nck se lie aux phosphotyrosines de la néphrine ce qui permet une connexion étroite entre la plateforme de signalisation et l'organisation du cytosquelette d'actine. Le rôle de la phosphorylation de la néphrine au cours de la morphogénèse podocytaire reste controversé comme en témoignent des données récentes qui montrent que les souris déficientes pour la néphrine ont un développement podocytaire normal bien que les podocytes n'expriment pas de diaphragme de fente [5].

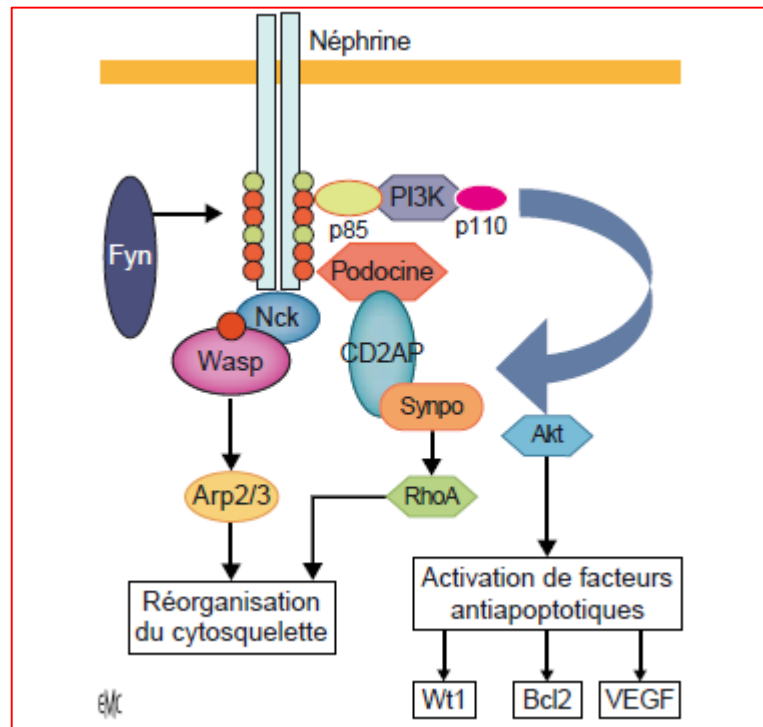


Figure 20 : Voie de signalisation de la néphrine [5].

Les résultats acquis *in vitro* et surtout *in vivo* suggèrent que Fyn joue un rôle primordial dans la régulation des signaux proximaux et dans le contrôle dynamique du cytosquelette. Toutefois, la régulation de Fyn dans le podocyte n'est pas connue, d'autant que les protéines

qui contrôlent son activation dans le lymphocyte T sont peu ou pas exprimées par le podocyte normal [5].

L'étude de la signalisation podocytaire est actuellement à l'état embryonnaire. Les données disponibles font souvent l'objet de controverses et les résultats obtenus in vitro, voire dans des modèles animaux peuvent ne pas reproduire ou ne pas rendre compte du phénotype observé chez l'homme. La situation est d'autant plus complexe que nos connaissances sur l'architecture moléculaire du diaphragme de fente ainsi que les interactions de celui-ci avec les régions proximales du podocytes ou avec le milieu environnant sont faibles [5].

1.2. Perturbations immunologiques dans le syndrome néphrotique idiopathique corticosensible

Outre ces formes génétiques, l'étiologie du SNI d'origine dysimmunitaire reste une énigme. L'origine extrarénale du SNI est suspectée sur les arguments cliniques et expérimentaux suivants [5] :

- la transplantation de reins de donneurs atteints de SNI, chez des receveurs indemnes de cette maladie entraîne, en moins de 1 semaine, une disparition complète du SN lié à une LGM, ou à une HSF ;
- les échanges plasmatiques réalisés de façon exceptionnelle chez les patients en poussée résistant au traitement peuvent conduire à des rémissions ponctuelles, suggérant que le facteur pathogénique est présent dans le sang périphérique ;
- les surnageants de lymphocytes T périphériques isolés chez des patients atteints de SNI et activés in vitro ainsi que le plasma prélevé au cours des rechutes ou lors des récidives après transplantation rénale sont capables d'induire une protéinurie chez le rat ;
- la transmission maternofoetale transitoire du SN.

Les événements moléculaires qui s'enchaînent après l'agression initiale du podocyte sont inconnus mais, compte tenu de la nature des protéines impliquées dans les formes familiales du SN, il est possible que ces événements altèrent le fonctionnement normal du cytosquelette podocytaire et modifient les interactions entre le podocyte et la matrice extracellulaire [5].

Les études physiopathologiques des formes corticosensibles ont été quasi exclusivement centrées sur les perturbations immunologiques. La **Figure 21** résume les hypothèses pathogéniques actuelles [5].

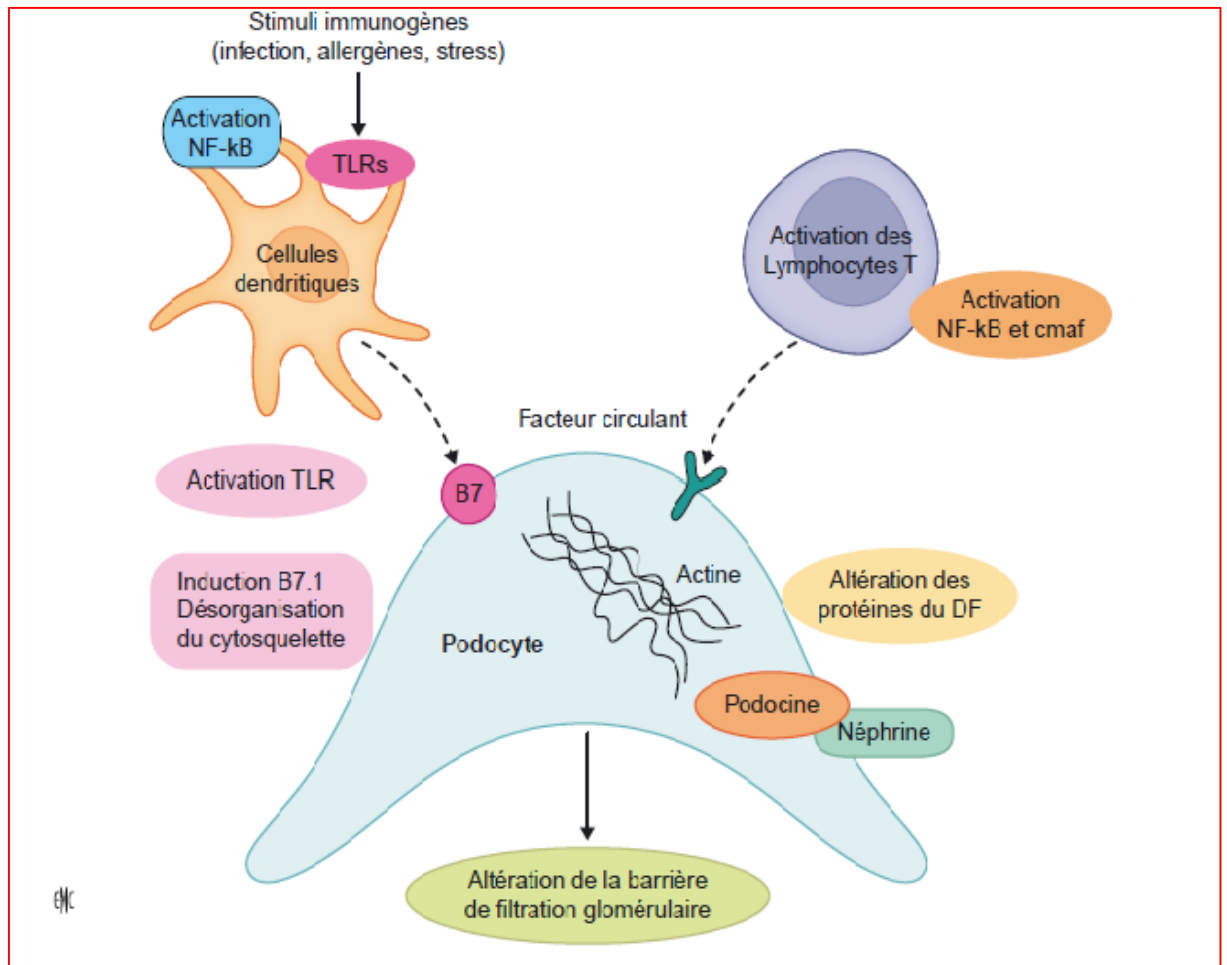


Figure 21. Mécanismes potentiels impliqués dans la pathogénie du SNI corticosensible. L'hypothèse actuellement admise postule que le SNI corticosensible résulte d'une anomalie d'une ou de plusieurs populations de cellules immunes (lymphocytes, cellules dendritiques ou monocytes), entraînant le relargage dans le sang d'un facteur inconnu qui altère le fonctionnement de la barrière de filtration glomérulaire. Le dysfonctionnement du podocyte pourrait résulter de l'induction de molécules qui sont habituellement non exprimées par ces cellules comme la molécule B7, sous l'effet du facteur circulant ou d'une activation inappropriée de l'immunité innée via les toll-like récepteurs (TLR) [5].

L'étude des fonctions lymphocytaires T au cours des phases aiguës du SNI a mis en évidence une inhibition de l'hypersensibilité de type retardée, une hyporéactivité cellulaire aux

mitogènes et une polarisation T *helper* « contrariée », caractérisée par un profil cytokinique mixte associant une production accrue d'interleukines Th1 (IFN, IL8) et Th2 (IL13, IL10). Ces résultats s'expliquent par l'activation concomitante et inappropriée au sein des mêmes cellules de voies transcriptionnelles antagonistes comme NF- κ B, cmaf, AP1, T bet, ce qui semble être une caractéristique propre des formes corticosensibles. La régulation de l'interleukine 4 illustre remarquablement bien la notion d'interférence transcriptionnelle au cours du SNI. Chez les patients en phase de poussée et en l'absence de tout terrain allergique préexistant, l'interleukine 4 n'est pas produite dans les lymphocytes T CD4+ et ce, malgré l'induction du facteur transcriptionnel cmaf dont l'IL4 est un gène cible majeur, en raison d'une activation importante de la voie NF- κ B qui s'oppose à la transcription du gène en bloquant l'accès de cmaf à son site de liaison sur le promoteur de l'IL4. Chez les mêmes patients en phase de rémission, le niveau d'IL4 s'élève significativement et est corrélé à l'inhibition de la voie NF- κ B par les corticoïdes. Bien que les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'interférence transcriptionnelle restent à élucider, ces résultats suggèrent que la polarisation des lymphocytes T au cours des SNI est possiblement un événement secondaire. Des études récentes, fondées sur l'étude du polymorphisme de la région variable du récepteur T n'ont pas retrouvé un recrutement oligoclonal d'une population lymphocytaire au cours des poussées [5].

L'analyse du phénotype des sous-populations lymphocytaires T périphériques, lors des rechutes, montre une expansion des lymphocytes T CD4+ qui expriment le marqueur CD25, ainsi que des lymphocytes T CD4+ et CD8+ qui expriment le marqueur CD45RO, caractéristique des lymphocytes T mémoires. L'expression de l'antigène CD25 (chaîne α du récepteur de l'IL2), au cours des poussées peut refléter une activation des cellules T CD4+ ou bien traduire le recrutement d'une sous-population mineure (environ 10 %) de lymphocytes T CD4+ CD25+, dotée de fonctions suppressives. Cette seconde éventualité est compatible avec certaines études fonctionnelles qui ont montré une diminution de l'immunité à médiation cellulaire appréciée par des tests cutanés d'hypersensibilité retardée (type IV dans la classification de Gell et Combs) et une réduction de la capacité des lymphocytes T à proliférer en présence de mitogènes. Cependant, le rôle spécifique des lymphocytes T suppresseurs dans le SNI reste à établir. Il est vraisemblable qu'une proportion majoritaire des cellules T CD4+ exprimant le marqueur CD25 correspond à des cellules T activées au cours des néphroses [5].

Les altérations lymphocytaires au cours du SNI ne sont pas limitées au seul compartiment T puisque, au cours des poussées, on observe également une expansion significative de la population lymphocytaire B, mais celle-ci a été peu étudiée. Il semble que la différenciation B soit également affectée comme l'atteste la baisse fréquente des taux sériques des immunoglobulines qui ne peut être expliquée par la seule fuite urinaire car elle n'affecte que certaines fractions d'IgG (IgG1, IgG2 ou IgG3), ce qui suggère des anomalies de la coopération T/B au cours du SNI. Ces observations peuvent contribuer à la compréhension de l'effet bénéfique potentiel du traitement par des anticorps anti-CD20 au cours de certaines formes de SNI [5].

Dans certaines formes pédiatriques de SNI, les rechutes surviennent dans un délai très court suivant une infection, volontiers d'origine virale. La rapidité de survenue suggère un lien entre l'atteinte podocytaire et l'activation de l'immunité innée puisque a priori, l'immunité adaptative met deux à trois semaines pour être élaborée. Des données expérimentales réalisées chez la souris ont montré que l'injection de LPS, un antigène de la paroi bactérienne, induit l'expression podocytaire de novo de la molécule B7.1 et déclenche via sa liaison avec un toll-*like* récepteur, TLR4, des cascades de signaux pour l'instant non identifiées, qui entraînent une désorganisation du cytosquelette et un SN. L'intérêt de ce modèle en pathologie humaine reste à démontrer, mais il ouvre toutefois de nouvelles pistes de recherches [5].

1.3. Récidive du syndrome néphrotique après transplantation rénale

L'hypothèse d'un facteur de perméabilité altérant la barrière de filtration glomérulaire a été postulée dès les premières observations de récurrence du SNI après transplantation rénale. L'argument essentiel en faveur de cette hypothèse est le fait que les rechutes immédiates du SNI après transplantation peuvent être mises en rémission après échanges plasmatiques ou immunoadsorption du plasma [5].

L'analyse par immunochimie du matériel élué des colonnes d'immunoadsorption n'a pas permis d'identifier un facteur potentiel, mais semble indiquer que l'essentiel de l'activité protéinurique de l'éluat se trouve dans les fractions sériques de poids moléculaire apparent inférieur à 150 kDa. L'existence d'un facteur de perméabilité circulant impliqué dans la physiopathologie du SNI est admise par de nombreux auteurs, mais ce facteur reste une énigme

quant à son origine, ses propriétés physicochimiques et son mécanisme d'action. La situation apparaît plus complexe car la récurrence après transplantation rénale a également été rapportée dans les formes génétiques de SNI quoiqu'elle soit de survenue habituellement plus tardive. Dans cette éventualité, qui reste rare, il a été postulé que les patients développent des autoanticorps contre la protéine défectueuse dans le rein natif, mais nouvellement exprimée sur le rein sain du donneur, mais cette hypothèse, bien que conceptuellement attrayante, est difficilement compatible pour deux raisons [5] :

- La récurrence immédiate exclut une immunité adaptative alors que celle-ci est indispensable puisque l'autoanticorps est spécifique ;
- La recherche d'autoanticorps contre des cibles rénales est souvent négative. Le mécanisme des récurrences dans ces formes génétiques reste inconnu.

Plusieurs facteurs de perméabilité potentiels ont été incriminés comme le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endothelial growth factor* [VEGF]) et l'héparine. Le VEGF est produit et sécrété par le podocyte et agit par des voies autocrine et paracrine sur les structures glomérulaires en se liant à ses récepteurs présents sur le podocyte, les cellules mésangiales et les cellules endothéliales. Bien qu'un taux plus élevé de VEGF ait été retrouvé chez les patients à la phase protéinurique, il n'est pas spécifique du SNI et les souris surexprimant VEGF ne développent pas un phénotype proche du SNI. L'héparanase augmenterait la perméabilité glomérulaire en induisant la dégradation des glucosaminoglycane héparane sulfates d'où la perte du revêtement anionique de la membrane basale glomérulaire qui, normalement, s'oppose par répulsion électrostatique au passage des protéines comme l'albumine dans l'espace urinaire. Ce mécanisme ne semble pas intervenir dans le SNI. Le rôle de l'IL13 comme facteur d'hyperperméabilité potentiel de la barrière de filtration a été suggéré dans des travaux récents [5].

2. physiopathologie des syndromes néphrotiques idiopathiques génétiques

L'origine génétique d'un SNI peut être évoquée sur le caractère familial du SN, le début précoce (au cours des premiers mois ou années de vie) et l'absence de réponse au traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur. Ces formes correspondent à des anomalies structurales

(mutations ou délétions) d'un gène codant pour une protéine constitutive de la barrière de filtration glomérulaire. L'approche génétique de ces formes familiales par clonage positionnel a permis d'identifier pour l'instant six gènes qui semblent impliqués dans les trois quarts des causes génétiques des SNI (tableau III). Des formes sporadiques de SNI d'origine génétique ont été décrites, notamment celles impliquant les gènes codant pour la podocine et la néphrine. Les altérations des gènes codant pour la néphrine et la podocine sont en cause dans 60 % des cas de syndromes néphrotiques corticorésistants apparaissant au cours de la petite enfance [5].

2.1. Syndrome néphrotique congénital lié à une mutation du gène *NPHS1* ou syndrome néphrotique de type finlandais

La prévalence de ce syndrome est particulièrement élevée en Finlande et s'explique par un effet fondateur qui définit l'apparition d'un allèle pathologique se répandant dans une population restreinte dont la mobilité géographique est faible et ayant peu de contact avec les autres populations. La protéine codée par ce gène, appelée néphrine, appartient à la famille des immunoglobulines et ressemble aux protéines d'adhésion. L'importance structurale et fonctionnelle de la néphrine dans les processus de filtration glomérulaire est démontrée par deux types d'observation [5] :

- les souris déficientes en néphrine n'expriment pas de diaphragme de fente et développent à la naissance une protéinurie massive rapidement fatale ;
- l'administration d'un anticorps monoclonal dirigé contre un épitope du domaine extracellulaire de la néphrine induit une protéinurie massive.

2.2. Syndrome néphrotique corticorésistant lié à une mutation du gène *NPHS2*

Le gène *NPHS2* code pour une protéine cytosolique, la podocine. Les mutations de ce gène sont responsables d'un SN corticorésistant qui apparaît souvent dans les cinq premières années de vie et qui évolue rapidement vers l'insuffisance rénale terminale. Les études immuno-ultra-structurales ont permis de montrer que la néphrine et la podocine sont colocalisées avec le cytosquelette d'actine [5].

2.3. Syndrome néphrotique corticorésistant lié à une mutation du gène *PLCE1* (phospholipase C epsilon 1) (NPHS3)

Les mutations de *PLCE1* ont été décrites chez des enfants qui présentent soit une HSF, soit une sclérose mésangiale diffuse. Ces mutations causent l'arrêt du développement des glomérules avec un blocage de la maturation des podocytes au stade de corps en S. La protéine *Plce1* est une enzyme de type phospholipase qui hydrolyse le phosphatidyl inositol 4,5-biphosphate en inositol 1,4,5-triphosphate (IP3), qui stimule le relargage de calcium à partir des stocks intracellulaires, et en diacylglycérol (DAG) qui active la protéine kinase C. *PLCE1* active des signaux cellulaires qui sont cruciaux pour la croissance et la différenciation cellulaires. Fait intéressant, des mutations de *PLCE1* ont été retrouvées chez près d'un tiers de patients (28,6 %) atteints de sclérose mésangiale diffuse alors que celle-ci était associée à une mutation de *Wt1* que chez 8,5 % des patients [5].

2.4. Syndrome néphrotique corticorésistant lié à une mutation du gène *ACTN4* (FSGS1)

Le gène codant pour l'alpha-actinine-4 (*ACTN4*) est responsable d'une forme familiale très rare de SN corticorésistant à transmission autosomique dominante d'évolution plus lente [5].

2.5. Syndrome néphrotique corticorésistant lié à une mutation du gène *Trpc6* (« transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6 ») (FSGS2)

Des mutations du gène *Trpc6* ont été découvertes chez des enfants atteints d'un syndrome néphrotique corticorésistant (SNCR) à début précoce et évoluant vers l'insuffisance rénale terminale vers l'âge de 5 ans. Six familles, essentiellement d'origine turque, ont été rapportées. Le gène *Trpc6* code pour un canal perméable aux ions calciques associé au diaphragme de fente où il interagit avec la néphrine et le podocine. Le mécanisme par lequel les mutations de *Trpc6* induisent un flux calcique entraînant la dépolarisation de la cellule et une hyperperméabilité aux protéines et une HSF n'est pas élucidé. Il est intéressant de noter que l'expression de la forme normale de *Trpc6* est accrue chez les souris invalidées pour le gène de la néphrine, mais également au cours des LGM, des HSF et des glomérulonéphrites extramembraneuses (GEM)

et qu'elle est corrélée à une augmentation du flux calcique. La surexpression transitoire de *Trpc6* dans les podocytes in vitro entraîne une désorganisation du cytosquelette tandis que la surexpression transitoire in vivo chez la souris induit une protéinurie [5].

2.6. Syndrome néphrotique corticorésistant lié à une mutation du gène CD2AP (FSGS3)

Le gène *CD2AP* code pour une protéine adaptatrice initialement identifiée par double-hybride dans le lymphocyte T où elle interagit avec la molécule costimulatrice CD2 et elle intervient dans l'endocytose, la motilité et la survie cellulaires. L'imputabilité de ce gène dans certaines formes de SN est d'abord suspectée à partir de travaux chez la souris qui ont montré que les souris déficientes en *CD2AP* développaient un SN congénital avec des dépôts mésangiaux de matrice extracellulaire. Ce SN n'est pas la conséquence d'un conflit immunitaire puisque les souris sauvages préirradiées et transplantées avec les cellules souches hématopoïétiques de souris invalidées pour le gène *CD2AP* n'ont aucune anomalie rénale. Chez l'homme, une mutation altérant l'épissage normal d'un des deux allèles, aboutissant à un déficit partiel en *CD2AP*, a été rapportée chez deux patients avec HSF. Une observation récente de HSF avec insuffisance rénale sévère à début précoce a récemment été rapportée chez un patient présentant une mutation de *CD2AP* à l'état homozygote [5].

2.7. Syndrome néphrotique corticorésistant lié à une mutation du gène Wt1

Wt1 est un facteur de transcription qui joue un rôle important dans l'embryogenèse, plus spécifiquement dans le développement du système génito-urinaire, du cœur et du système nerveux central. Les mutations homozygotes de *Wt1* sont retrouvées dans près de 10 % des tumeurs de Wilms. Wt1 joue un rôle clé dans la différenciation podocytaire, mais son rôle ne se limite pas à la néphrogenèse, car il reste spécifiquement actif dans le podocyte mature où il contrôle l'expression de certains gènes dont la néphrine, la podocalyxine et le facteur de transcription PAX-2. En régulant la transcription de la néphrine et de la podocalyxine, Wt1 intervient dans le maintien de la structure et de la barrière de filtration glomérulaire. Des mutations hétérozygotes de *Wt1* situées sur les exons 8 et 9 sont retrouvées chez les patients présentant un syndrome de Denys-Drash qui associe une sclérose mésangiale diffuse, un

pseudohermaphrodisme masculin et/ou une tumeur de Wilms. Ces patients développent une glomérulosclérose qui est reproduite chez des souris ayant la même mutation. Le syndrome de Frasier est caractérisé par une HSF dans un contexte de pseudohermaphrodisme féminin (phénotype féminin associé à un caryotype XY) en rapport avec des mutations au niveau des séquences non codantes (introniques) du gène *Wt1* qui entraîne la perte de l'isoforme plus KTS qui joue un rôle-clé dans la maturation des acides ribonucléiques (ARN) messagers [5].

3. Conséquences de la protéinurie

La fuite massive de protéines dans les urines entraîne une baisse du taux de l'albumine dans le sang et c'est cette hypo-albuminémie qui est responsable de la survenue d'un ensemble de réactions dont la plus classique cliniquement est l'apparition d'œdèmes [40].

Cette fuite a d'autres conséquences, en entraînant [40] :

- ✓ 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, avec 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 dû au passage permanent de l'albumine à travers le filtre vers les tubules et à sa réabsorption permanente par le tubule.

Ces perturbations sont présentes quel que soit l'étiologie du SN.

IV. Clinique

1. Œdèmes

Les œdèmes sont l'expression d'une expansion générale ou localisée des liquides interstitiels. Les œdèmes généralisés se développent lorsque le volume interstitiel augmente de plus de 20 %. Ils affectent d'abord les parties déclives du corps, puis les séreuses (péritoine, péricarde, plèvre) pour conduire, dans leur stade ultime, à l'état d'anasarque. La physiopathologie des œdèmes généralisés est variée, mais dans tous les cas l'augmentation massive du volume interstitiel résulte d'une dérégulation de la fonction rénale conduisant à une rétention hydro-sodée dont le traitement bloque l'évolution des signes cliniques. L'expansion spécifique du compartiment interstitiel par rapport au compartiment vasculaire est quant à elle l'expression d'une dysfonction généralisée de la filtration à travers l'endothélium capillaire. À l'inverse, les œdèmes localisés correspondent à des expansions quantitativement restreintes du compartiment interstitiel (ne nécessitant pas de rétention rénale de sodium) et à des dysfonctionnements localisés de la filtration capillaire [41].

Les œdèmes retrouvés au cours des SN sont associés aux états d'hypoalbuminémies.

La physiopathologie des œdèmes survenant au cours du SN demeure controversée.

1.1. Rétention de sodium au cours du syndrome néphrotique

a-Site et mécanisme cellulaire de la rétention rénale de sodium

Notre compréhension des mécanismes de la rétention rénale de sodium au cours du SN a grandement bénéficié de l'étude de modèles animaux, en particulier le SN induit chez le rat par l'administration d'aminonucléoside de puromycine (PAN), un agent anticancéreux qui induit aussi un SN chez les primates. Chez le rat, l'excrétion urinaire de sodium augmente transitoirement au cours des 24 heures suivant l'injection de PAN, avant de diminuer de façon biphasique : une première réduction d'environ 20 % s'opère entre le deuxième et le quatrième jour, suivie par un effondrement de plus de 90 % qui atteint son maximum après 5 à 6 jours. La protéinurie apparaît parallèlement à la deuxième phase de rétention de sodium, et l'ascite et les

œdèmes apparaissent aussi pendant cette seconde phase associant protéinurie et balance positive de sodium [41].

Dans un modèle de SN induit de façon unilatérale par PAN, des expériences de microponction in vivo ont montré que le site de rétention de sodium se situe en aval du tubule contourné distal. Des expériences ultérieures de microperfusion in vitro ont permis d'identifier le canal collecteur cortical comme le site principal de la rétention de sodium dans un modèle bilatéral de SN induit par le PAN. De plus, les animaux ainsi que les patients néphrotiques présentent une résistance à l'action des peptides natriurétiques auriculaires. Cette résistance, originaire de la portion du tubule collecteur située dans la médulla interne (IMCD), empêche toute compensation de la rétention de sodium originaire des segments situés en amont par une sécrétion accrue dans les segments terminaux du néphron [41].

L'analyse fonctionnelle de tubules collecteurs corticaux prélevés au pic de la rétention sodée chez des rats présentant un SN induit par le PAN a montré une augmentation de l'activité de l'ENaC et de la Na-K-ATPase, respectivement aux pôles : apical et basolatéral des cellules principales. L'activation de l'ENaC est principalement due à l'adressage vers la membrane apicale de canaux préexistant dans la cellule. Cette activation est associée au clivage partiel d'une de ses trois sous-unités (sous-unité γ). La stimulation de la Na-K-ATPase résulte principalement de l'induction transcriptionnelle des acides ribonucléiques messagers codant ses deux sous-unités et de leur néosynthèse. Ces effets sur l'ENaC et la Na-K-ATPase concourent à augmenter considérablement la réabsorption de sodium [41].

b-Rôle de l'aldostérone dans la rétention de sodium

Il est classiquement admis que la rétention de sodium au cours des protéinuries massives répond à la théorie dite de l'*underfill* selon laquelle elle serait secondaire à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone selon la cascade d'évènements suivante : la diminution de la pression oncotique plasmatique liée à l'hypoalbuminurie déséquilibrerait les forces mises en jeu dans la loi de Starling et induirait une fuite de liquide vers l'interstitium et une hypovolémie. Celle-ci stimulerait le système rénine-angiotensine-aldostérone, induisant à son tour une rétention rénale de sodium. Le mécanisme cellulaire de la rétention de sodium

identifié dans le SN induit par le PAN est compatible avec cette hypothèse. Cependant, de nombreux faits cliniques et résultats expérimentaux l'invalident [41] :

- Lors des phases de rémission de SNI corticosensible de l'enfant, l'excrétion urinaire de sodium augmente dès que la protéinurie décroît, bien avant le rétablissement d'une albuminémie normale ;

- L'injection d'albumine est peu efficace pour induire une natriurèse chez les patients néphrotiques ;

- Les rats et les malades analbuminémiques ne développent pas d'œdème malgré une pression oncotique plasmatique réduite ;

- En absence d'aldostérone ou avec une aldostéronémie artificiellement maintenue normale, les rats développent une rétention de sodium et une ascite en réponse à l'administration de PAN ;

- Des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont inefficaces pour induire la natriurèse chez les malades néphrotiques ;

- Le volume sanguin et la pression oncotique ne sont pas corrélés chez les malades néphrotiques ;

- La volémie est normale ou élevée chez la plupart des individus dans plusieurs modèles animaux de SN et chez des patients néphrotiques avec une charge d'œdème.

L'ensemble de ces données indique d'une part que la rétention de sodium est un phénomène primaire, et d'autre part qu'elle est indépendante de l'aldostérone [41].

c-Autres facteurs responsables de la rétention de sodium

D'autres facteurs endocrines ou paracrines sont susceptibles de stimuler la réabsorption de sodium dans le canal collecteur, et leur implication dans le SN a été proposée. Parmi ces facteurs, la vasopressine, ou hormone antidiurétique (ADH), est le plus important. Outre ses effets bien connus sur la réabsorption d'eau dans le canal collecteur, l'ADH, via l'activation de ses récepteurs de type V2 couplé à l'adénylyl cyclase, augmente la réabsorption de sodium de façon synergique avec l'aldostérone. L'ADH augmente l'activité de la Na-K-ATPase du canal collecteur d'abord en induisant l'adressage à la membrane basolatérale d'une réserve

fonctionnelle intracellulaire de pompes puis, lorsque la stimulation est prolongée, en induisant la transcription et la néosynthèse de ses deux sous-unités. Le niveau plasmatique d'ADH est élevé chez les enfants atteints de SNI en poussée de protéinurie. Dans le modèle de SN induit par le PAN, le taux des transcrits hypophysaires de préhormone et le niveau plasmatique d'ADH sont anormalement élevés alors que la volémie est normale ou élevée. Cependant, l'administration de PAN à des rats Brattleboro, une souche qui ne sécrète pas d'ADH, induit une diminution de l'excrétion urinaire de sodium, une ascite et une stimulation de la Na-K-ATPase du canal collecteur comparables à celles observées chez la souche témoin. En fait, les rats ayant un SN induit par le PAN présentent même une résistance à l'effet antinatriurétique de l'ADH puisque, contrairement aux rats normaux, la réserve fonctionnelle de Na-K-ATPase de leurs tubules collecteurs n'est pas mobilisable par l'ADH [41].

L'implication de tous les autres facteurs actuellement connus pour activer la réabsorption de sodium dans le tubule collecteur, à savoir l'angiotensine 2, le *tumor necrosis factor* (TNF) α , l'*insulin-like growth factor* 1 et des agonistes du *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) γ , a aussi été exclue chez les rats ayant un SN induit par le PAN sur la base de l'absence d'effet d'antagonistes de leurs récepteurs sur la rétention de sodium [41].

Le fait que dans le modèle de SN unilatéral induit par le PAN seul le rein protéinurique retienne le sodium indique que la rétention de sodium n'est pas induite par un facteur circulant dans le sang. Elle est probablement induite par un facteur anormalement présent dans le rein protéinurique. Une hypothèse actuellement mise en avant implique la présence dans le compartiment intratubulaire d'une protéine activatrice de la réabsorption de sodium par suite de sa filtration anormale dans les reins néphrotiques [41].

La résistance des patients et des animaux néphrotiques vis-à-vis des peptides natriurétiques ne s'explique ni par une modification de l'affinité ou de l'expression du récepteur du PAN dans l'IMCD, ni par un défaut de couplage, mais par un catabolisme accru du guanosine monophosphate cyclique, le deuxième messager de l'ANP, lié à l'activation de phosphodiesterases intracellulaires. Ce mécanisme est commun à d'autres modèles non protéinuriques de rétention rénale de sodium comme la cirrhose hépatique et l'insuffisance cardiaque à haut débit [41].

1.2. Altération de la filtration capillaire dans le syndrome néphrotique

Le débit transcapillaire de fluide est doublé chez les malades néphrotiques, indiquant qu'au moins un des paramètres de la loi de Starling est altéré au cours de la maladie [41].

a- Gradient de pression oncotique

La diminution du gradient de pression oncotique à travers l'endothélium capillaire est généralement considérée comme l'agent causal de l'hyperfiltration capillaire chez les sujets néphrotiques. Cependant, l'absence d'œdèmes et d'ascite chez les rats et les patients analbuminémiques a remis en cause l'implication de ce paramètre dans la genèse des œdèmes au cours du SN. Comme attendu, la pression oncotique interstitielle baisse parallèlement à la pression oncotique vasculaire au cours du SN. Ainsi, le gradient oncotique transcapillaire n'est que faiblement influencé par la réduction de moitié de la pression oncotique plasmatique lors des poussées de protéinurie. Par ailleurs, l'administration d'agents natriurétiques permet la résolution de quantités importantes d'œdème en présence de pressions oncotiques inférieures à 10 mmHg et sans modification du gradient oncotique transcapillaire. De même, par ultrafiltration extracorporelle, il est possible de réduire de 20 % le volume interstitiel de patients néphrotiques ayant une faible pression oncotique plasmatique, sans que soit modifié significativement leur gradient oncotique transcapillaire pendant l'ultrafiltration. La soustraction des œdèmes interstitiels n'oppose donc pas de résistance lorsque la régulation rénale du sodium est artificiellement modifiée par des agents natriurétiques ou est court-circuitée par une filtration extracorporelle [41].

En conclusion, l'abaissement de la pression oncotique plasmatique dans les modèles animaux comme dans les maladies humaines ne déséquilibre pas le gradient oncotique transcapillaire, et n'apparaît ni comme un facteur déterminant dans la formation et le maintien des œdèmes, ni comme un facteur de résistance à leur soustraction [41].

b-Gradient de pression hydrostatique

La pression hydrostatique intracapillaire n'est pas modifiée chez les malades néphrotiques. Les tissus mous ayant une très grande compliance au-delà de 0 mmHg, la pression interstitielle n'y augmente que de quelques millimètres de mercure lors de leur expansion. Chez

les malades néphrotiques, les pressions interstitielles des secteurs œdématisés et normaux ne diffèrent qu'au plus de 4 mmHg. Ces données indiquent que le gradient de pression hydrostatique n'est pas non plus un facteur déterminant de la formation des œdèmes néphrotiques [41].

c- Conductivité hydraulique

La conductivité hydraulique de l'endothélium est augmentée au cours du SN. Les raisons de cette augmentation ne sont que partiellement connues. Le TNF α , dont le taux circulant est élevé dans les SN à dépôts et à lésions glomérulaires minimes, augmente la perméabilité vasculaire par l'intermédiaire d'une activation de la protéine kinase C (PKC), et probablement par phosphorylation de l'occludine. L'hypoalbuminémie augmente aussi la conductivité hydraulique capillaire via l'activation d'une voie de signalisation calcique, et donc possiblement aussi via l'activation d'une PKC [41].

d-Coefficient de réflexion des macromolécules

L'extravasation d'albumine vers le secteur interstitiel est anormalement élevée dans tous les SN, quelle que soit leur cause [56]. De même, la rétention capillaire de billes de polyvidone est altérée dans le péritoine des rats ayant un SN induit par le PAN. Ces résultats suggèrent l'existence d'une perturbation du coefficient de réflexion capillaire des macromolécules systématiquement associée à l'état néphrotique [41].

Le SNI à lésions glomérulaires minimes a pour origine un désordre immunitaire : certains lymphocytes de ces patients sécrètent un facteur non identifié qui augmenterait la perméabilité aux macromolécules de la barrière de filtration glomérulaire. En culture, les lymphocytes T de ces malades sécrètent aussi un facteur qui augmente la perméabilité capillaire vis-à-vis du bleu Evans chez des hamsters non néphrotiques. Le facteur circulant du SNI aggrave donc l'altération de perméabilité de l'endothélium capillaire aux protéines trouvée dans les autres formes de SN [41].

Au total, Contrairement à l'idée couramment admise, l'augmentation du débit de filtration capillaire au cours du SN ne résulte donc pas de la diminution de la pression oncotique plasmatique mais de dysrégulations de la conductivité hydraulique de paroi capillaire et de son

coefficient de réflexion des macromolécules par des mécanismes pas encore totalement élucidés [41].

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 surtout organique.

Elle est exceptionnelle pendant la première année, devient plus fréquente avec le déclin de la fonction rénale [42].

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 [43]. Dans la SMD, l'HTA est un symptôme précoce et fréquent. [44].

3. Diurèse

Au cours des poussées de néphrose, la diurèse est constamment basse pouvant atteindre 250 à 300 cc/24 heures. Les urines sont concentrées riches en cylindres hyalins et granuleux avec gouttelettes biréfringentes d'ester de cholestérol [45].

4. 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 telle qu'une péritonite primitive, un accident de thrombose ou une pancréatite sans oublier l'hypovolémie [43].

V. Diagnostic biologique

1. Paramètres biologiques

- Paramètres sanguins : protidémie, albuminémie, ionogramme sanguin, bilan rénal (créatinine et DFG), bilan lipidique, électrophorèse des protéines sériques.

- Paramètres urinaires : protéinurie, électrophorèse des protéines urinaires, ionogramme urinaire, ECBU (Examen Cytobactériologique des Urines), HLM (Hématies Leucocytes Minute).

2. Phase préanalytique

2.1. Prélèvement sanguin

- prélèvement sanguin : sans anticoagulant pour le protidogramme et avec anticoagulant (héparinate de lithium) pour les autres paramètres.

2.2. Recueil urinaire

- prélèvement urinaire : miction urinaire, urines de trois heures ou urines de 24 Heures.

Le recueil du volume des urines de 24 h est considéré comme Gold Standard, et permet l'obtention d'un résultat exprimé en débit protéique [25].

❖ Conditions de recueil des urines des 24 heures [46, 47] :

Le recueil sera correct si les conditions suivantes sont respectées :

- ✓ J_0 à 7 h (au lever) : vider la vessie aux toilettes ;
- ✓ À partir de 7 h : mettre toutes les mictions dans le bocal ;
- ✓ J_1 à 7 h (au lever) : mettre la première miction du matin dans le bocal.

Les erreurs habituelles sont :

- ✓ Les urines de J_0 au lever sont collectées (surestimation) ;
- ✓ Les mictions au moment des selles ne sont pas collectées (sous-estimation) > toujours demander au malade d'uriner avant d'aller à la selle ;
- ✓ Arrêt de la collection des urines une fois le bocal rempli (sous-estimation).

Cependant, le prélèvement de 24H est long et peu pratique à réaliser, particulièrement chez les enfants et les personnes âgées. L'échantillon provenant d'une miction est plus facile, mais présente une très large variabilité intra-individuelle. Il est actuellement recommandé de calculer le rapport protéinurie/créatininurie très bien corrélé à la protéinurie des 24 h [25].

Dans tous les cas, le recueil des urines doit se faire dans un flacon propre (stérile si 1^{ère} miction urinaire pour ECBU) avec bouchon vissant permettant de limiter la contamination bactérienne et les pertes lors du transport [25].

➤ Aspect, traitement, stabilité

La couleur de l'urine est variable, principalement en fonction de son degré de concentration. Seront soigneusement notées : la présence éventuelle de sang (hémoglobine ou érythrocytes : couleur rosée ou rouge plus ou moins brunâtre et/ou accompagnée d'un trouble), de pus ou d'une leucorrhée.

Avant l'analyse, les urines doivent être centrifugées afin d'éliminer les cristaux, les éléments figurés ou les bactéries présentes dans l'urine. Les conditions de centrifugation ne sont pas clairement établies. Le dosage des protéines urinaires doit être réalisé dans les 24 heures suivant le prélèvement lorsque celui-ci est conservé à température ambiante. La stabilité est augmentée à 7 jours si l'échantillon est placé entre 2 et 8 °C [25].

3. Phase analytique

3.1. Protidémie

Actuellement, les dosages des protéines sont essentiellement réalisés en mode automatisé après adaptation de réactifs commerciaux à des analyseurs multiparamétriques. Différentes modalités sont adoptées en pratique courante (présence ou absence d'iodure de potassium), mesure cinétique ou au point final et réalisation ou non d'un blanc spécimen [48].

Ainsi, les protéines totales sériques (ou plasmatiques) peuvent être dosées par des méthodes physiques ou chimiques, la difficulté majeure pour une détermination fiable étant liée à leur hétérogénéité [49].

Actuellement la majorité des laboratoires utilise une technique colorimétrique reposant sur la réaction de coloration du biuret d'après la méthode développée par Gornall et al. en 1949 [49].

En milieu alcalin (hydroxyde de sodium) les liaisons peptidiques des protéines réagissent avec les ions cuivriques pour former des complexes de coloration rouge, présentant un maximum d'absorption à 540 nm. L'intensité de la coloration dépend du nombre de liaisons impliquées [49].

Cette réaction étant caractéristique de la liaison peptidique, toutes les protéines, à l'exception de quelques glycoprotéines, sont susceptibles de réagir pour former un composé coloré [49].

Deux types de réactifs commerciaux sont utilisés [49] :

- soit un réactif dérivé de celui décrit par Weichselbaum pour lequel les concentrations de sulfate de cuivre et de soude varient respectivement de 10 à 30 mmol/l et 0,1 à 0,2 mol/l. La concentration élevée de sulfate de cuivre permet une sensibilité plus importante et une zone de réponse linéaire étendue, mais la coloration se développe lentement ;
- soit un réactif proche de celui proposé par Gornall, pour lequel la concentration de sulfate de cuivre est comprise entre 4 et 6 mmol/l, celle de NaOH entre 0,5 et 0,8 mol/l. La coloration se développe plus rapidement en milieu plus alcalin qu'avec les réactifs préparés d'après le réactif de Weichselbaum.

En 1981, une technique de référence a été proposée par l'AACC [50] utilisant un réactif dont la composition est voisine du réactif préconisé par Weichselbaum. Son choix est motivé par l'identité de comportement des différentes protéines vis-à-vis de ce réactif et sa faible sensibilité aux interférences.

La SFBC a proposé sur le même modèle une technique de validation [51] dont la linéarité est assurée jusqu'à 130 g/l.

Ces techniques de référence utilisent comme étalon une solution d'albumine bovine [49].

3.2. Electrophorèse des protéines sériques

3.2.1. Principe général de l'électrophorèse

L'électrophorèse est une méthode qui permet la séparation des protéines chargées sous l'action d'un champ électrique.

Les particules en suspension dans un liquide portent une charge électrique dont la valeur absolue et le signe dépendent du milieu, du pH. Selon les cas, cette charge dépend de l'ionisation de la molécule et/ou de la fixation à sa surface de différents ions présents dans le milieu. À taille comparable, des ions sont d'autant plus rapides que leur charge est importante : la vitesse de migration est donc fonction du rapport masse/charge. Cette vitesse résulte de l'équilibre de plusieurs forces dont :

- La force électrique qui provient du champ électrique ;
- Des forces de frottement qui sont liées à la viscosité du milieu.

En électrophorèse, la séparation des molécules découle de deux facteurs : la mobilité électrophorétique et le flux électro-osmotique.

La mobilité électrophorétique correspond au déplacement des molécules chargées dans un électrolyte supposé immobile, vers l'électrode de signe opposé. Cette mobilité est donc nulle pour une espèce sans charge. Le flux électro-osmotique provient de l'écoulement de l'électrolyte lui-même. Il est responsable d'une circulation de la phase mobile vers le détecteur et peut être évalué en mesurant le déplacement d'une molécule neutre [52].

3.2.2. Types d'électrophorèses

❖ Electrophorèse de zone [53]

En électrophorèse de zone, la séparation électrophorétique dépend du point isoélectrique (pHi) de la molécule, par rapport au pH du tampon de migration. A pH basique, la protéine, ionisée négativement, migrera vers l'anode (+) ; et si l'on travaille à pH acide, la protéine ionisée (+), migrera vers la cathode (-).

Révélation après migration : se fait par des colorants : rouge ponceau (acétate de cellulose n'est plus utilisé), violet acide, bleu de Coomassie, amidoschwartz (agarose) ;

Intégration électrophorétique : par densitométrie, la coloration est proportionnelle à la concentration de la molécule.

❖ **Electrophorèse capillaire [52]**

L'électrophorèse capillaire constitue un développement récent des techniques traditionnelles d'électrophorèse. La principale modification repose sur l'utilisation de tubes capillaires très fins en silice fondue (20 à 200 μm de diamètre interne), de 20 cm à 1 mètre de long, et de très hauts voltages (15 à 30 kV). Leur surface interne peut être recouverte d'une couche de silice vierge non désactivée, ou par divers groupements chimiques. Ils peuvent être remplis de tampon ou de gels de polyacrylamide réticulé.

Les molécules atteignent des vitesses de migration très élevées. Cette migration est en fonction du courant d'électroosmose.

Cette modification est essentielle, puisqu'elle permet des séparations d'une très grande résolution pour des molécules de petite et de grande taille. La séparation est facilitée par le rapport de la charge sur la masse entre les différents composants de l'échantillon. Les systèmes utilisés ont également pour avantage de permettre une séparation électrophorétique de grande qualité en quelques minutes seulement.

Les molécules sont détectées par spectrophotométrie d'absorbance à l'extrémité du capillaire. Un traitement informatique des signaux détectés permet d'établir un tracé de la réponse du détecteur en fonction du temps. Dans ce tracé, appelé électrophorégramme, chaque pic correspond à une espèce moléculaire.

Dans le cas de l'analyse des protéines, cette technique présente donc un avantage majeur puisqu'elle ne requiert pas l'usage de colorants.

3.3. Etude de la protéinurie

3.3.1. Dépistage : recherche à la bandelette

Le test à la bandelette doit impérativement être effectué sur une urine non centrifugée [25]. Le principe repose sur la liaison des protéines chargées négativement avec le colorant bleu de bromophénol dont la coloration varie en fonction du pH [54]. Ainsi le bleu de bromophénol passe du jaune au bleu-vert lorsqu'il transfère des protons sur les protéines du milieu environnant.

3.3.2. Analyse quantitative des protéines urinaires

Contrairement au sérum, il n'existe pas de méthode de référence pour le dosage quantitatif des protéines urinaires. Ceci s'explique par la diversité d'origine des protéines présentes dans l'urine, les faibles concentrations physiologiques doublées d'une amplitude considérable de variation et enfin la complexité physico-chimique de l'urine (sels, métabolites endogènes et exogènes). Deux types de méthodes présentent une praticabilité, un faible coût et des qualités analytiques suffisantes (sensibilité de l'ordre de 50 à 60 mg/L, reproductibilité et justesse) pour un dosage automatisé au laboratoire :

1/ Colorimétrie utilisant des colorants se fixant aux protéines avec modification de leur spectre d'absorption : rouge de pyrogallol, violet de pyrocatéchol ;

2/ Précipitation en milieu acide (acide trichloracétique) ou alcalin (chlorure de benzéthonium) avec détection par néphélométrie ou turbidimétrie [25].

Cependant, la plage d'analyse reste relativement étroite (jusqu'à 1,5-2,0 g/L) ce qui impose des dilutions relativement fréquentes [25].

3.3.2.1. Méthodes colorimétriques

Actuellement, les méthodes colorimétriques au rouge de pyrogallol ou au violet de pyrocatéchol sont les plus utilisées. Leur principal inconvénient est leur réactivité non homogène avec les groupements amines des différents acides aminés des protéines. Les gammaglobulines (et en particulier les chaînes légères) sont plus ou moins sous-estimées selon la composition du réactif [25].

En 2012, 53 % des laboratoires de biologie médicale ont utilisé le rouge de pyrogallol. En milieu acide (pH 2,5), le colorant combiné avec le molybdate absorbe à 460 nm et se déplace à 598 nm après association avec les groupements aminés des acides aminés des protéines. De l'oxalate est ajouté afin d'éliminer les valeurs négatives dues à la présence de substances chélatrices du molybdate. La liaison du colorant s'effectue essentiellement avec les groupements amines des acides aminés basiques, peu avec celui des acides aminés acides [25].

Depuis 1998, il existe un dosage des protéines urinaires utilisant la technologie de la chimie sèche (Vitros®) avec le violet de pyrocatéchol. Cette méthode n'est utilisée que par 6 % des laboratoires. Son principe repose sur le déplacement du spectre d'absorption de 450 à

670 nm lorsque les protéines se fixent sur un complexe molybdate-pyrocatechol en présence d'oxalate [25].

3.3.2.2. Techniques par précipitation

En 1986, plus de 80 % des laboratoires utilisaient des techniques par précipitation en milieu acide (acide trichloracétique) avec détection turbidimétrique ou néphélométrique. Du fait des difficultés de maîtrise des conditions opératoires, elles ont été rapidement remplacées par des techniques colorimétriques.

Le chlorure de benzéthonium semble moins sensible que les colorants à la composition protéique de l'urine [25].

3.3.3. Analyse qualitative des protéinuries

Le fractionnement des protéines urinaires permet d'obtenir des renseignements précieux sur la localisation d'une atteinte rénale. Deux types de méthodologies complémentaires permettent d'aborder l'analyse qualitative des protéines urinaires : les techniques électrophorétiques séparant les protéines selon leurs poids moléculaires (PM) ou leur charge électrique sur des supports de nature différentes et les techniques d'immunoprécipitations en milieu gélifié combinant une électrophorèse à une révélation faisant appel à des réactifs immunochimiques spécifiques des protéines à caractériser.

L'exploration qualitative des protéines urinaires bénéficie actuellement de kits prêts à l'emploi, permettant l'analyse d'échantillons d'urines sans concentration préalable.

3.3.3.1. Méthodes électrophorétiques

Ces méthodes mettent en évidence la nature des protéines urinaires. Leur seuil de détection est d'environ 15 mg/L.

La séparation électrophorétique fractionne les protéines selon leurs PM ou leur charge électrique [25].

a. Electrophorèse séparant les protéines selon leurs PM

- Elle permet, en une seule étape, la séparation des protéines de faible PM (< 67 KDa), d'origine essentiellement tubulaire, et des protéines de haut PM (>67 KDa), essentiellement d'origine glomérulaire.

- La nature des bandes est identifiée selon leurs PM, par comparaison à une gamme de PM connue.

- Cette technique permet de classer facilement les protéinuries de type glomérulaires, tubulaires ou mixtes [55].

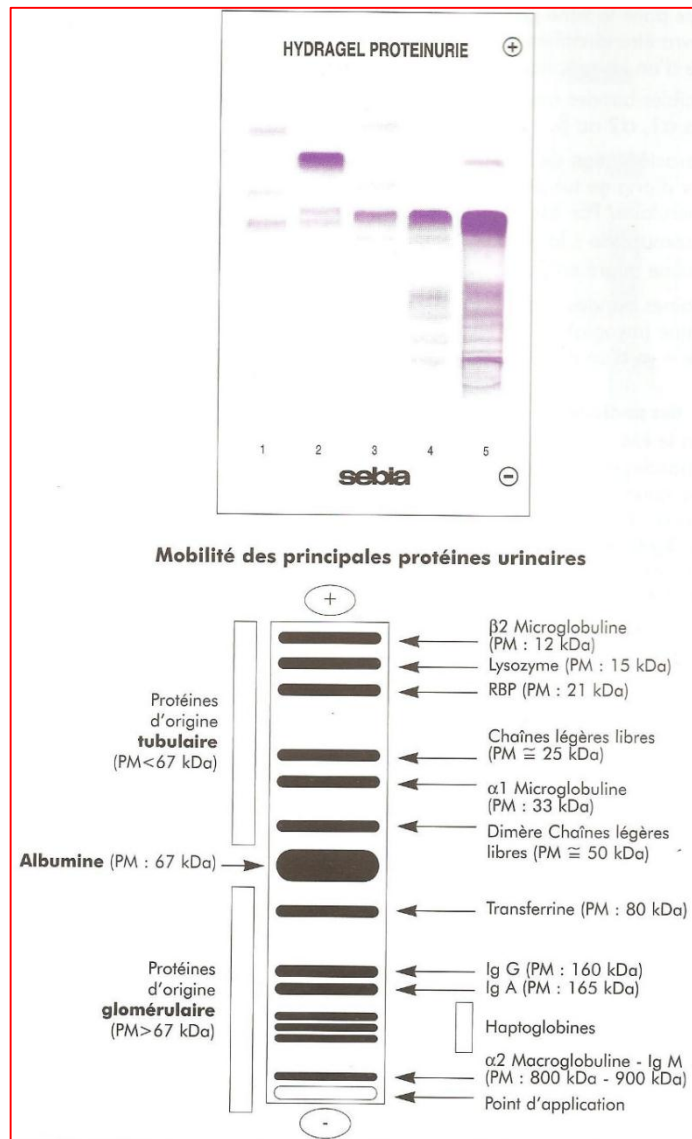


Figure 22 : séparation des molécules selon le poids moléculaire [55].

b. Electrophorèse séparant les protéines selon leur charge électrique

La caractérisation de la protéinurie est difficile dans la mesure où des protéines d'origine tubulaires ont des mobilités similaires aux protéines d'origine glomérulaire. Ainsi par exemple, l' α_1 microglobuline migre au même niveau que l'orosomucoïde ; la retinol binding protein (RBP) migre en α_2 ; la β_2 microglobuline migre en β [55].

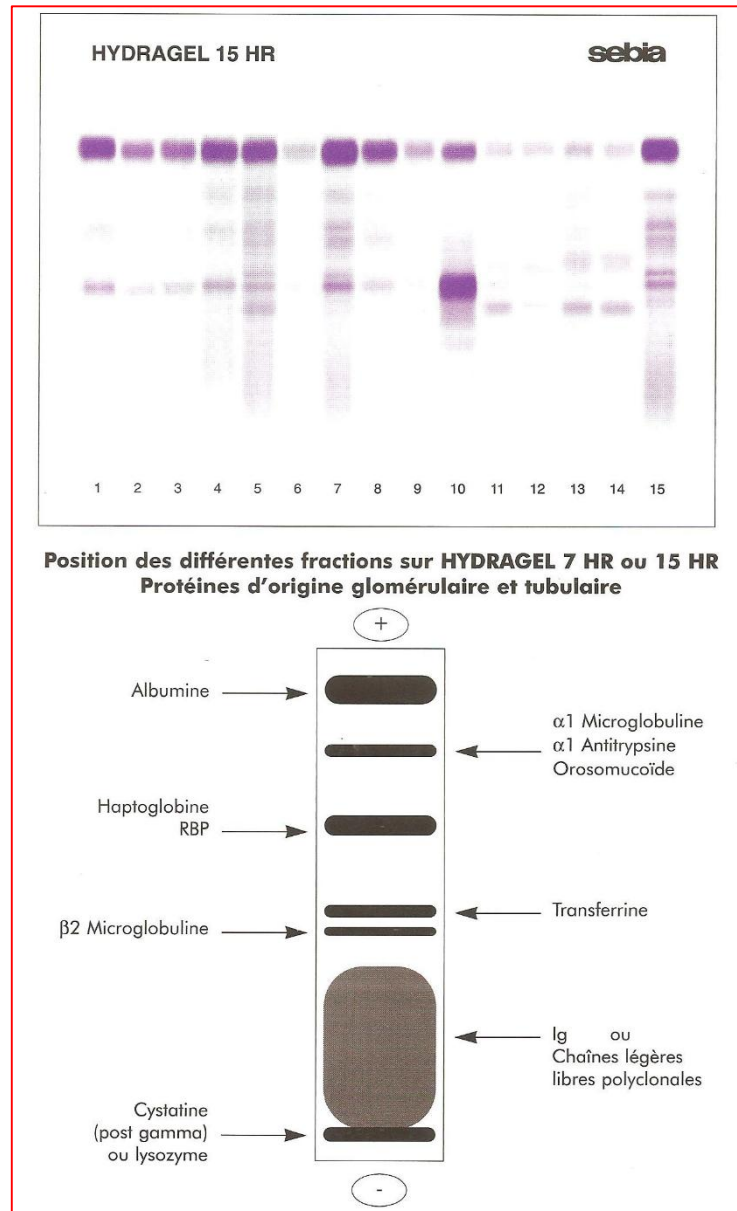


Figure 23 : Séparation des protéines selon la charge électrique [55].

c. Séparation par électrophorèse capillaire

L'électrophorèse capillaire s'est imposée dans l'analyse des protéines sériques du fait de ses qualités analytiques, de sa cadence et de son degré d'automatisation. Les automates Minicap et le Capillarys 2 (Sebia) permettent actuellement de réaliser une électrophorèse des protéines urinaires. Les échantillons doivent cependant être prétraités avant l'analyse. Le fractionnement est de type albumine, alpha 1, alpha 2, bêta et gamma-globulines. La sensibilité est de l'ordre de 20 mg/L [25].

d. Méthodes immunochimiques combinant une séparation électrophorétique et l'utilisation d'antisérums spécifiques

La méthode la plus utilisée actuellement est l'immunofixation. Selon la nature des antisérums utilisés, elle permet le typage de la protéinurie de Bence Jones (PBJ), mais aussi de la protéinurie (antisérums dirigés contre les protéines glomérulaires ou tubulaires) [55].

Sur les gels spécifiques Bence Jones, la sensibilité est de l'ordre de 3 mg/L avec les antisérums anti-kappa et anti-lambda. Elle est de l'ordre de 10 mg/L avec les antisérums anti-chaînes légères libres. Cette différence de sensibilité devra être prise en compte lors de l'interprétation [25].

e. Techniques utilisées dans le domaine de la recherche

L'électrophorèse bidimensionnelle et la spectrométrie de masse sont des techniques de recherche qui, combinées, sont appliquées à l'étude du protéome urinaire. Elles permettent la mise en évidence dans l'urine de nombreux composants protéiques de faible abondance et résultant d'une activité protéolytique [25].

3.3.3.2. Analyse quantitative des protéines urinaires spécifiques

Des méthodes de dosage immunologique (immunoturbidimétrique ou immunonephelométrique) sont disponibles pour la plupart des marqueurs protéiques d'intérêt dans les protéinuries.

✓ **Albumine**

Le coefficient de filtration glomérulaire (CF) de l'albumine (Mr 65 kDa) est pratiquement nul (CF = 0,6 %). Elle constitue l'élément majeur de la fuite protéique glomérulaire et s'est imposée comme son marqueur biologique de référence. Les conditions pré-analytiques sont identiques à celle du dosage de la protéinurie [25].

La « microalbuminurie » actuellement appelée albuminurie, est définie par une excrétion comprise entre 30 et 300 mg/24 h. Au-dessus, il s'agit d'une albuminurie pathologique.

S'il n'existe pas de méthode de référence pour le dosage de l'albumine urinaire, l'immunoturbidimétrie et l'immunonéphélométrie présentent d'excellentes performances, notamment en termes de sensibilité (de l'ordre de 2 mg/L). Récemment, un recul net des techniques néphélométriques a été observé au profit des méthodes turbidimétriques installées sur des automates de forte cadence. Sept réactifs (sur treize automates) sont utilisés en 2012, avec en turbidimétrie (82 % des utilisateurs) : Abbott 12,5 %, Beckman Coulter 16 %, Roche 42,6 %, Siemens 10,6 %, Ortho 3,3 %, Thermo Scientific 2,2 % ou en néphélométrie (18 % des utilisateurs) : Siemens 10,2 % et Beckman 2,6 % [25].

✓ **Transferrine, IgG et IgA**

La sélectivité de la barrière glomérulaire est une notion déjà ancienne et développée dans le cadre du SN. Une protéinurie non sélective comporte toutes les fractions protéiques sériques (composition de type sérum). Elle est classiquement calculée à partir des clairances de deux protéines de masses moléculaires suffisamment différentes (IgG et transferrine, par exemple), dosées par une méthode immunochimique [25].

Les concentrations de ces deux protéines sont déterminées dans l'urine et le sérum. Le rapport des clairances (Cl IgG/Cl Trf) constitue l'index de sélectivité (Index de Cameron) [25]. Un autre index a été décrit, c'est l'index de Créteil, il correspond au rapport clairance albumine/clairance IgG [55].

3.4. Interférences et performances des techniques

3.4.1. Interférences

a- dosage des protéines sériques

Une turbidité peut se développer avec le réactif du Biuret en présence de sérums lipémiques. La pratique d'un blanc de la réaction pour chaque sérum (réactif alcalin sans sulfate de cuivre) permet d'éviter les erreurs liées à ce trouble [49].

Quelques médicaments (bromosulfophtaléine, phénazopyridine) et les pigments colorés absorbent à la même longueur d'onde (540-580 nm) que le réactif du biuret, d'autres médicaments réagissent directement avec les réactifs du biuret (carbamazépine, antibiotiques), ce qui conduit à l'obtention de fausses élévations [56].

La pratique d'un blanc de l'échantillon permet l'élimination des interférences liées à l'absorption d'une substance à la même longueur d'onde que la coloration du biuret [49].

Des substances telles que le dextran peuvent provoquer la précipitation du cuivre contenu dans le réactif [49].

L'hémoglobine et la bilirubine interfèrent également en augmentant l'absorbance [49].

b- Recherche et dosage des protéines urinaires

-Bandelettes réactives

Des réactions faussement positives sont observées si le pH des urines est alcalin, si les urines sont colorées et en présence d'antiseptiques, notamment les ammoniums quaternaires [57].

-Techniques colorimétriques

Les techniques utilisant le rouge de pyrogallol fournissent des résultats anormalement élevés en présence d'urines colorées ou d'urines contenant de l'hémoglobine. De la même façon, l'élimination par les urines des dérivés des solutions de gélatine administrées par voie parentérale (Plasmion[®], Haemaccel[®]...) pour maintenir la pression artérielle conduit à fausser le dosage de la protéinurie.

L'interférence de la gentamicine a été montrée avec la technique utilisant le rouge Ponceau [58].

-Techniques turbidimétriques

On obtient des résultats anormalement élevés en présence d'urines contenant des produits radio-opaques ou des antibiotiques comme les pénicillines [59].

3.4.2. Performances des techniques d'étude des protéines urinaires

➤ Bandelette : les limites de la bandelette

Les inconvénients de la bandelette sont nombreux et doivent impérativement être connus du biologiste dans son dialogue avec le clinicien. Peu sensible (150 mg/L environ), la réactivité de la bandelette est fortement affectée par la composition protéique : très sensible à l'albumine, peu ou pas aux protéines de faible masse moléculaire (en particulier les chaînes légères libres) responsable d'une forte sous-estimation (faux négatifs). La lecture est visuelle, donc fortement subjective, sauf si elle est automatisée.

Enfin, le résultat est très grossièrement semi-quantitatif. En conséquence, la bandelette ne doit donc jamais être utilisée seule, quel que soit le résultat (négatif ou positif) [25].

➤ Dosage des protéines urinaires

Le tableau IV résume les principaux avantages et inconvénients des principales méthodes utilisées pour le dosage des protéines urinaires.

Tableau IV : Avantages et inconvénients des principales méthodes de dosage des protéines urinaires [57] :

Méthodes	Avantages	Inconvénients
Précipitation (Acide sulfosalicylique, Acide trichloracétique Chlorure de benzéthonium)	<ul style="list-style-type: none"> - Simples - Sensibles - Peu coûteuses - Produits de remplissage vasculaire à base de gélatine non précipités par l'acide trichloracétique. - Supériorité pour la détection des protéinuries à chaînes légères monoclonales. 	<ul style="list-style-type: none"> - Manuelles. - Sous-estimation : gammaglobulines /albumine (sauf l'acide trichloracétique), protéine de Tamm-Horsfall, glycoprotéines acidosolubles - Faux positifs : turbidité des échantillons. - Faux négatifs : urines très alcalines. - Interférences avec des médicaments d'élimination urinaire.
Colorimétrie (rouge de pyrogallol, violet de pyrocatécol)	<ul style="list-style-type: none"> - Automatisation en grandes séries. - Absence d'interférences médicamenteuses connues. - Ajout de SDS dans les réactifs : augmente le rapport globulines/albumine. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sous-estimation des gammaglobulines et des chaînes légères libres. - Technique non recommandée pour la détermination de la protéinurie à chaînes légères monoclonales.

3.4.2.1. Domaine de mesure des techniques de dosage des protéines urinaires [57]

Il dépend du type de technique de mesure :

- Techniques colorimétriques :
 - Rouge de pyrogallol : 0,05 à 4 g/L ;
 - Bleu de Coomassie : 0,05 à 1,2 g/L ;
- Techniques turbidimétriques : 0,1 à 2 g/L.

3.4.2.2. Limite de détection des techniques quantitatives [57]

Techniques colorimétriques : rouge de pyrogallol : 0,01 g/L.

Techniques turbidimétriques : acide sulfosalicylique et trichloracétique : 0,05 g/L.

3.4.2.3. Reproductibilité des techniques quantitatives [57]

Rouge de pyrogallol : coefficient de variation (CV) < 5 %.

Bleu de Coomassie : CV < 5 %.

Acide sulfosalicylique : CV < 8 %.

3.4.2.4. Exactitude

Les résultats d'une évaluation externe de qualité réalisée en France en 2012, ont montré que les CV par méthode sont proches du CV Ricos optimal (8,9 %), mais la dispersion des résultats inter-laboratoires reste élevée, car les différentes méthodes ne conduisent pas à des résultats comparables. En 2010, le CV de toutes méthodes confondues est de l'ordre de 13 % pour un CV Ricos souhaitable à 17,8 % (**figure 24**). L'erreur totale admise pour ce paramètre est large, de 18 à 20 % selon le niveau de contrôle, une norme qui correspond cependant aux standards européens. En 2012, le CV moyen est de 14,9 % et 3 % des laboratoires participant au programme ont fourni des résultats inacceptables (erreur > 20 %) [25].

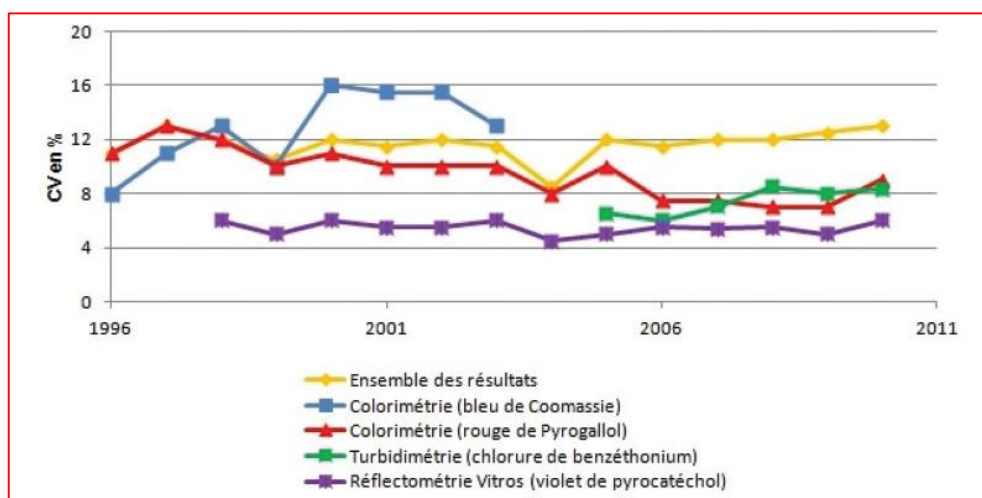


Figure 24 : Évolution du coefficient de variation inter-laboratoire pour le dosage des protéines urinaires [25].

4. Phase post analytique

4.1. Protidémie

4.1.1. Variations biologiques

La concentration des protéines chez le nouveau-né est inférieure à celle de l'adulte (- 20 %) et varie dans des limites assez larges. Au cours de l'enfance et de l'adolescence, jusqu'à l'âge de 16-18 ans, elle augmente progressivement pour rester relativement stable à l'âge adulte [60]. Une légère diminution est remarquée chez les personnes âgées.

Durant la grossesse, l'effet conjugué de l'augmentation du volume sanguin et de la modification du statut hormonal provoque une baisse de la protéinémie d'environ 10 % [49].

Les exercices physiques prolongés entraînent une augmentation de 10 % de la protéinémie [49].

4.1.2. Valeurs usuelles en fonction de l'âge et du sexe [61]

Le tableau V présente les valeurs usuelles de la concentration des protéines dans le sang :

Tableau V : Valeurs usuelles en fonction de l'âge et du sexe.

Cordon ombilical :	48-80 g/l
Prématuré :	36-60 g/l
Nouveau-né < 3 jours :	46-70 g/l
Nouveau-né < 1 semaine :	44-76 g/l
de 7 mois à 1 an :	51-73 g/l
1 an à 2 ans :	56-75 g/l
> 3 ans :	60-80 g/l
Adulte :	64 à 83 g/l

4.1.3. Variations pathologiques

Au cours du SN, la protidémie est effondrée (jusqu'à 15 g/l), elle est due à une fuite rénale anormale de protéines sanguines.

4.2. Electrophorèse des protéines sériques

Au cours du SN, le profil est tout à fait caractéristique, avec diminution de la fraction albumine, augmentation des globulines α_1 et surtout des α_2 (montrant un syndrome inflammatoire), et une petite diminution des immunoglobulines (fraction γ) (**figure 25**). On a intérêt à doser l'albumine dans le plasma et les urines, afin de suivre l'évolution du rapport albumine plasma/urine [1].

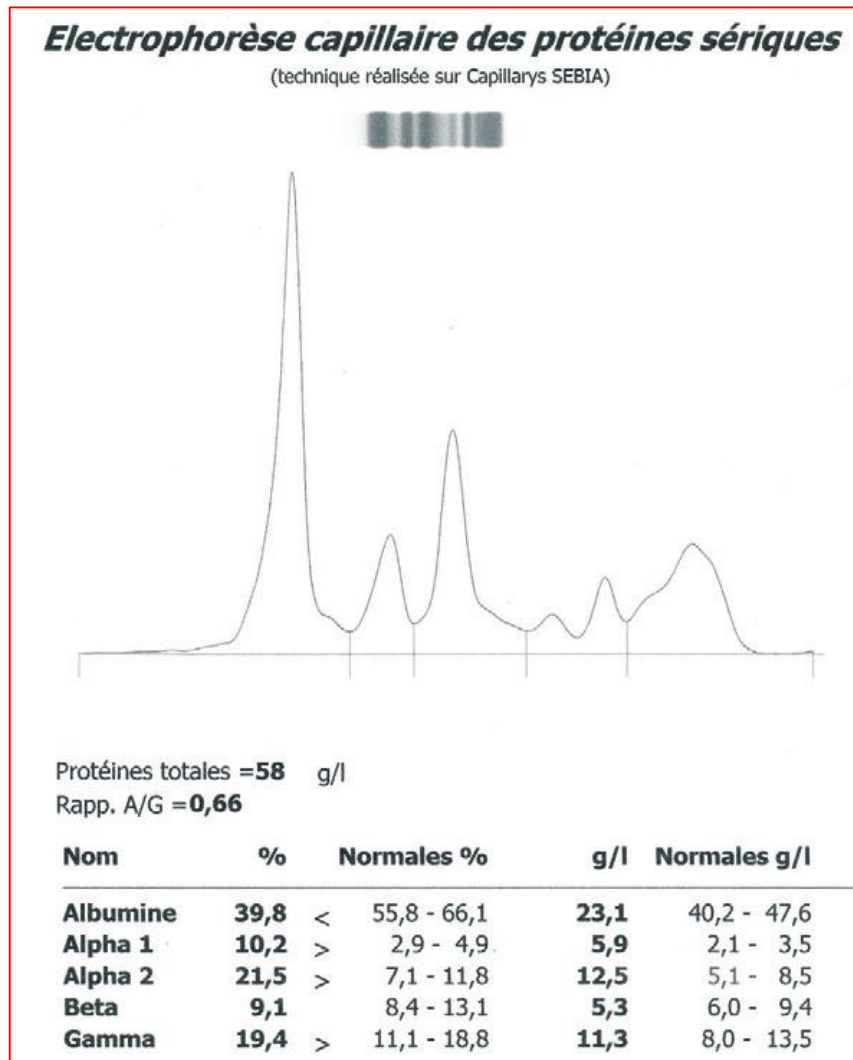


Figure 25 : Profil électrophorétique des protéines sériques caractéristique d'un SN (technique d'électrophorèse capillaire) [1].

4.3. Protéinurie

4.3.1. Recherche à la bandelette urinaire

Chez le sujet sain, la recherche est négative. En cas de positivité, le résultat est exprimé d'une à quatre croix (tableau VI)

Tableau VI : Résultats de la bandelette urinaire [54].

Négatif	0 mg/L
Trace	≤ 100 mg/L
1+	≤ 300 mg/L
2+	≤ 1 g/L
3+	≤ 3 g/L
4+	≥ 3 g/L

4.3.2. Dosage quantitatif de la protéinurie

Les valeurs de la protéinurie dite physiologique varient peu en fonction de l'âge ou du sexe : elles restent comprises entre 50 et 100 mg/24 heures [57].

Le seuil de décision est généralement situé à 150 mg/24 heures [62].

Lorsque cette détermination est effectuée sur une miction, le mode d'expression rapporté à l'excrétion urinaire de la créatinine (par mmol/L) est préférable. En effet, le rapport protéinurie/créatininurie (PCr) à partir d'une seule miction permet de s'affranchir des erreurs liées au recueil des urines [57]. Les valeurs normales se situent pour un adulte entre 15 à 120 mg/mmol de créatinine [63 ; 64 ; 65].

Une légère protéinurie pouvant atteindre 300 mg/24 heures est observée au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse. Elle doit être distinguée de la protéinurie observée au cours de la pré-éclampsie [57].

a. Variations physiopathologiques

Les protéinuries se caractérisent par [57] :

- La nature des protéines éliminées ;

- Leur caractère permanent ou intermittent (orthostatisme par exemple);
- L'importance de la quantité éliminée :
 - Faible abondance : < 1 g/24 heures ;
 - Moyenne abondance : < à 3 g/24 heures ;
 - Forte abondance : > à 3 g/L.

b. Variations pathologiques

Au cours du SN, la protéinurie est abondante.

+ Elle est supérieure à 3 g/24 heures.

+ Le rapport : protéinurie/créatininurie supérieure à 3 en g/g ou supérieure à 0,33 g/mmol

[66].

4.3.3. Analyse qualitative d'une protéinurie urinaire

Dans le cas du SN, l'électrophorèse des protéines urinaires en fonction du PM montre un profil semblable à une électrophorèse des protéines sériques.

4.3.4. Analyse quantitative des protéines spécifiques

L'interprétation de l'index de sélectivité est donnée par le tableau VII :

Tableau VII : Interprétation de l'index de sélectivité glomérulaire de Cameron [55].

Index	Type de la protéinurie	Atteintes glomérulaires
<0,10	sélective	Lésions glomérulaires minimales
0,1 à 0,25	Moyennement sélective	Lésions glomérulaires moyennes
0,25 à 0,50	Peu sélective	Lésions glomérulaires importantes
0,50 à 1	Non sélective	Lésions glomérulaires très importantes

Le seuil de 0,2 a été décrit comme indicateur de la réponse au traitement du SN [25].

Il est à rappeler qu'un profil protéique urinaire, équivalent au profil sérique, a même été proposé au début des années 1990 [25]. Un logiciel d'interprétation permettrait de distinguer les protéinuries glomérulaires, tubulaires ou mixtes, la **figure 26** montre un profil obtenu lors d'une protéinurie glomérulaire [67].

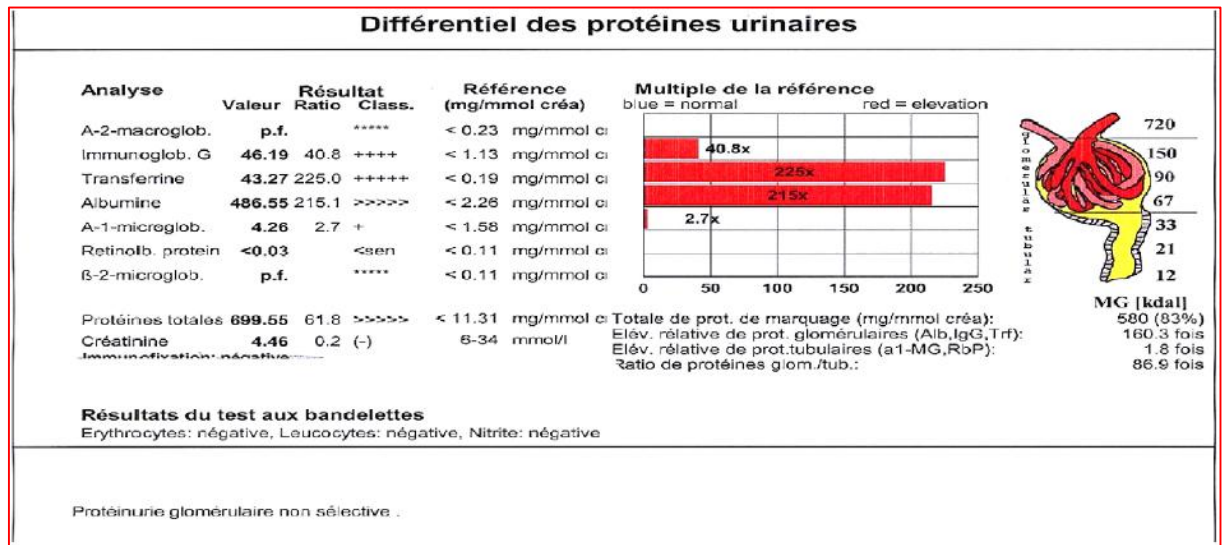


Figure 26 : Exemple d'un graphique correspondant à une protéinurie glomérulaire [67].

Cependant, ce type de profil est actuellement peu utilisé.

VI. Complications du syndrome néphrotique

1. Infections

Les causes de ces infections sont multiples et variées, mais certains facteurs observés lors d'un SNI sont considérés comme aggravant :

- ✓ Baisse des immunoglobulines circulantes, lors des phases actives de la maladie [68].
- ✓ Incapacité à produire certains anticorps, notamment anti-pneumococcique [69].
- ✓ Diminution de la voie alternative du complément, alors que celle-ci permet la première mise en route lors d'une infection par un germe. On observe notamment une baisse du facteur B [70]. Le facteur B est le cofacteur du C3b de la voie alterne du complément qui joue un rôle important dans l'opsonisation des bactéries comme le pneumocoque [71].

1.1. Infections bactériennes

Les infections bactériennes sont fréquentes chez les patients porteurs d'un SN.

Ces infections peuvent survenir au début de la maladie. La plus fréquente des infections est la péritonite, le plus souvent à pneumocoque. D'autres micro-organismes peuvent être en cause : *E. Coli*, streptocoque de groupe B, *Hemophilus influenzae* ou d'autres germes Gram- [71].

La péritonite primitive est une complication, certes rare du SN, mais grave, ne devant souffrir d'aucun retard diagnostic. Elle est favorisée par l'immunodépression secondaire à la fuite des immunoglobulines et la corticothérapie [72].

La vaccination antipneumococcique peut être proposée de façon prophylactique [73].

En dehors de la péritonite, les patients peuvent développer une méningite, une pneumonie ou une cellulite. Les cellulites sont souvent favorisées par le maintien de perfusions veineuses [71], et sont le plus souvent liées au streptocoque β -hémolytique [73].

1.2. Infections virales

Des infections virales, notamment la varicelle sont susceptibles de survenir chez les malades, notamment à la suite de traitements immunosuppresseurs.

Plusieurs études ont démontré que la vaccination anti-varicelle donnait de bons résultats avec une bonne tolérance, et ce malgré les traitements immunosuppresseurs [74].

2. Accidents thromboemboliques

Le SN est responsable d'un état d'hypercoagulabilité où interviennent plusieurs facteurs : l'hyperplaquettose, l'augmentation de la synthèse hépatique de certains facteurs de la coagulation (facteurs I, VII, VIII, X) et d'inhibiteurs de la fibrinolyse et la diminution de certaines protéines plasmatiques du fait de leur fuite urinaire (facteurs IX, XI, XII, antithrombine III qui est le cofacteur de l'héparine) [71] **figure 27**.

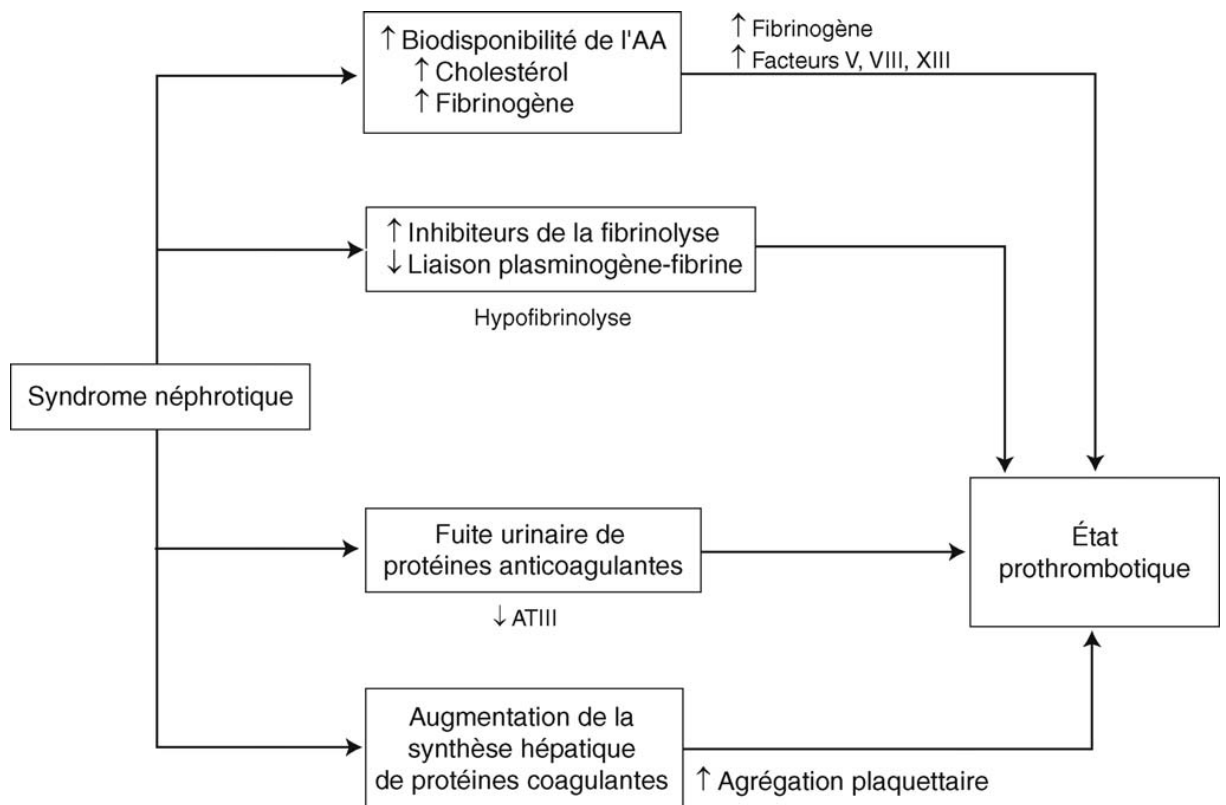


Figure 27 : Modifications de l'hémostase au cours du syndrome néphrotique [75].

AA : acide arachidonique ; ATIII : antithrombine III.

Ainsi, les facteurs de risque des thromboses qu'il convient de dépister afin de débiter le traitement préventif sont représentés par [73] :

- L'hypo-albuminémie inférieure à 20 g/l, le taux d'albumine étant corrélé à celui de l'antithrombine III ;
- L'alitement ;
- Le traitement par corticoïdes ou diurétiques ;
- Enfin, ce risque thromboembolique est particulièrement noté au cours de deux néphropathies glomérulaires, la glomérulonéphrite extramembraneuse et l'amylose.

Ces complications thromboemboliques, dont la fréquence est estimée à 20 %, sont principalement veineuses :

- Thrombose veineuse profonde touchant tous les territoires (membres supérieurs et inférieurs) ;
- Thrombose des veines rénales (10 % des cas), révélée par des douleurs lombaires, une hématurie, parfois une insuffisance rénale lorsque la thrombose est bilatérale ;
- Embolie pulmonaire qui fait toute la gravité des complications thromboemboliques.

Les thromboses artérielles surviennent plus facilement dans un contexte athéromateux, responsable d'accidents coronariens et cérébraux vasculaires, mais tous les territoires peuvent également être touchés [73].

3. Insuffisance rénale

Peut être due à trois mécanismes [1] :

- Une insuffisance rénale fonctionnelle, généralement discrète à la phase initiale du SN, avec une natriurèse faible.
- Une nécrose tubulaire aiguë, parfois avec oligo-anurie compliquant le tableau clinico-biologique ; la tubulonéphrite se voit surtout dans les situations associées à une hypovolémie sévère.
- Une thrombose des veines rénales, uni- ou bilatérale, notamment au cours de l'amylose et des glomérulonéphrites extramembraneuses.

L'insuffisance rénale aiguë peut apparaître au cours du SN de façon inaugurale ou lors d'une rechute. Elle est d'installation brutale, en rapport avec une hypovolémie efficace ou avec l'agglutination intratubulaire de protéines de haut poids moléculaire (protéinurie non sélective) [73].

Cette forme d'insuffisance rénale aiguë se voit essentiellement chez l'enfant. L'administration d'albumine associée aux diurétiques est souvent utile [73].

Chez l'adulte, l'insuffisance rénale aiguë est souvent associée sur le plan histologique à une nécrose tubulaire aiguë et/ou un œdème interstitiel sévère. L'existence d'une artériolosclérose intrarénale est responsable d'une plus grande fréquence d'insuffisance rénale aiguë et détermine certainement le pronostic de récupération rénale [73].

Les différents mécanismes de l'insuffisance rénale aiguë sont rappelés dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Mécanismes de l'insuffisance rénale aiguë dans le SN [73].

- Hémodynamique (syndrome néphrotique majeur, hypoalbuminémie importante)
- Œdème interstitiel
- Précipitation tubulaire de protéines de haut poids moléculaire
- Allergies
- Médicament aggravant l'hémodynamique rénale : anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- Thrombose bilatérale des veines rénales

L'insuffisance rénale aiguë peut également être liée au retentissement sur l'hémodynamique glomérulaire de médicaments souvent prescrits, comme l'association diurétique et inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2). En règle générale, l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë sous diurétiques +/- IEC doit conduire à un arrêt temporaire de ces médicaments, suivi de leur réintroduction à doses plus faibles, en évitant notamment toute hypovolémie favorisée par un traitement diurétique à posologie excessive. En aucun cas, ce type d'accident

ne représente une contre-indication à l'utilisation de ces médicaments, souvent prescrits afin de réduire la protéinurie et la pression artérielle [73].

4. Hypovolémie

L'hypovolémie est une complication peu fréquente et transitoire du SNI. En effet, elle peut apparaître en tout début de crise ou de rechute, et est normalement compensé par les mécanismes hormonaux (système rénine-angiotensine-aldostérone). Elle s'observe le plus souvent lors de phase d'hypoalbuminémie sévère bien que cela ne soit pas constant [76]. Les signes d'hypovolémie que l'on peut alors observer sont la tachycardie, la vasoconstriction des vaisseaux périphériques, la diminution du débit de filtration glomérulaire, ainsi que de l'augmentation plasmatique de rénine et d'aldostérone.

5. Dyslipidémie

L'hyperlipémie est si fréquente chez les patients ayant une protéinurie abondante qu'elle est considérée comme un des signes principaux du SN. Toute hypercholestérolémie nécessite la réalisation d'une bandelette urinaire à la recherche d'une protéinurie. Cette hyperlipémie constitue un facteur de risque de maladie cardiovasculaire, avec une élévation du risque relatif d'infarctus du myocarde chez les adultes avec SN de 5,5, et une élévation du risque relatif de décès secondaire à une thrombose coronarienne de 2,8. La dyslipidémie est d'autant plus fréquente que la protéinurie est abondante. Les différentes anomalies lipidiques retrouvées dans le SN sont résumées sur la **Figure 28**.

En pratique, les examens recommandés sont simples et représentés par le dosage du cholestérol total, du *low density lipoprotein* (LDL)-cholestérol et des triglycérides [73].

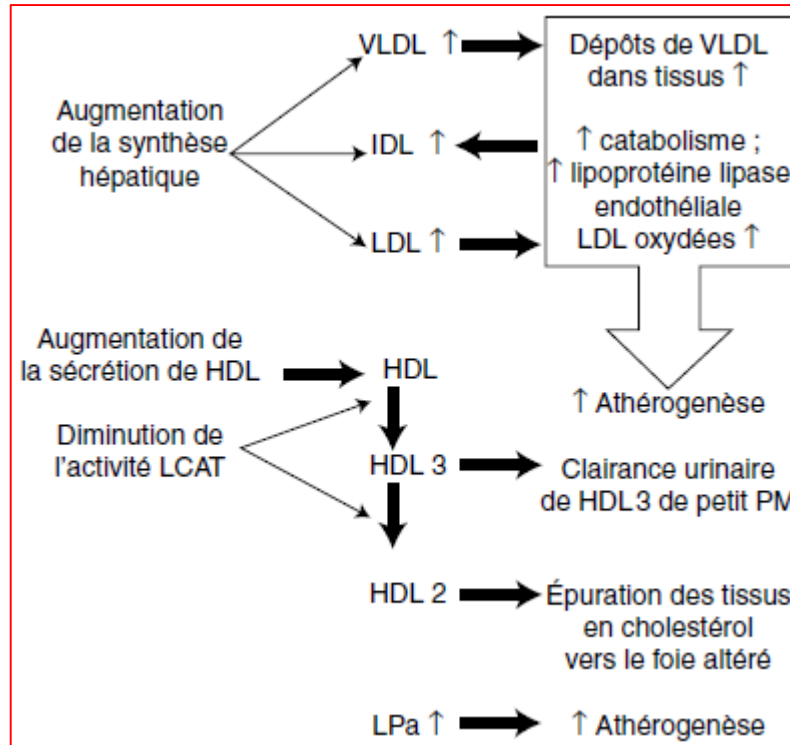


Figure 28 : Anomalies lipidiques rencontrées dans le syndrome néphrotique. PM : poids moléculaire ; HDL : *high density lipoprotein* ; LCAT : lécithine cholestérol acyl transférase ; IDL : *intermediate density lipoprotein* ; LDL : *low density lipoprotein*; VLDL : *very low density lipoprotein* [73].

Les concentrations plasmatiques de cholestérol et de phospholipides augmentent précocement au cours du SN et s'aggravent avec sa sévérité. Les taux de triglycérides sont plus variables, particulièrement au début de la maladie, mais augmentent également avec la progression du SN. Les modifications des lipoprotéines caractéristiques du SN sont : une élévation des lipoprotéines de faible densité (LDL), de très faible densité (VLDL) et de densité intermédiaire (IDL), sans modification ou une légère augmentation des lipoprotéines de forte densité (HDL)(**Figure 28**). Cependant, il existe au cours du SN des anomalies qualitatives potentiellement athérogènes du HDL cholestérol avec une réduction du HDL2 et une augmentation du HDL3 due au déficit en lécithin cholestérol acyltransferase (LCAT). De plus, la Lpa est augmentée quelles que soient les isoformes d'apolipoprotéine A et cette augmentation est corrigée après rémission du SN ou après traitement symptomatique antiprotéinurique [75].

6. Autres complications

La perte de protéines dans les urines incomplètement compensée par les synthèses hépatiques amène à une malnutrition protidique avec atrophie musculaire tardive, souvent après que les œdèmes ont disparus. On doit assurer un régime protidique qui comble ce déficit, mais sans excès pour ne pas charger l'organisme de produits azotés à éliminer. Les retards de croissance sont rares ; chez l'enfant ils sont plutôt dus à la corticothérapie [1].

La perte en protéines de transport, comme la transferrine et la céruléoplasmine, peut mener à un déficit en fer, en cuivre ou en zinc, voire en vitamines et en hormones [1].

Ainsi, la fuite de thyroxine binding globulin (TBG) peut entraîner des anomalies des tests thyroïdiens, dont un abaissement de la thyroxine. La perte de cholécalférol binding protein peut conduire à un déficit en vitamine D, avec hyperparathyroïdie secondaire [75].

L'augmentation de l'excrétion de transferrine peut entraîner une anémie microcytaire hypochrome résistante au fer.

Par ailleurs, de nombreux médicaments sont liés à l'albumine, l'hypo-albuminémie diminue le nombre de sites de liaison disponibles et augmente donc la fraction de médicament libre actif circulant. En état d'équilibre, ceci est contrebalancé par un métabolisme plus rapide. Des concentrations plus élevées de médicament libre actif peuvent devenir toxiques, comme cela a été montré avec la prédnisolone et peut-être les coumariniques [75].

VII. Prise en charge thérapeutique des SN

1. Objectifs [5]

La prise en charge des malades atteints de SNI doit répondre aux objectifs suivants :

- obtenir une rémission complète du SN ;
- prévenir les rechutes ;
- identifier et traiter les complications aiguës d'un SN persistant ;
- prévenir et traiter les complications à long terme liées aux effets secondaires des médicaments afin d'assurer le meilleur confort possible pour les patients qui ont des rechutes fréquentes.

2. Traitements spécifiques

2.1. Définitions [5]

Une rémission complète (RC) est habituellement définie par l'obtention d'une protéinurie inférieure à 0,3 g/j (ou rapport protéinurie/créatinémie inférieur à 30 mg/mmol) et une albuminémie supérieure à 30 g/l.

La rémission partielle (RP) est habituellement définie par une albuminémie supérieure à 30 g/l et une protéinurie persistante (supérieure à 0,30 à 3 g/j ou rapport protéinurie/créatinurie compris entre 30 et 300 mg/mmol).

La rechute est habituellement définie par l'augmentation de la protéinurie au-delà de 3 g/j chez un patient en RC ou RP.

La corticodépendance est habituellement définie comme la survenue d'une rechute durant la diminution des doses de corticoïdes ou dans les deux semaines qui suivent l'arrêt des corticoïdes.

Une rémission spontanée peut survenir au cours des syndromes néphrotiques à lésion glomérulaire minime (LGM). Elle est exceptionnelle chez les patients présentant une hyalinose segmentaire et focale primitive (HSF).

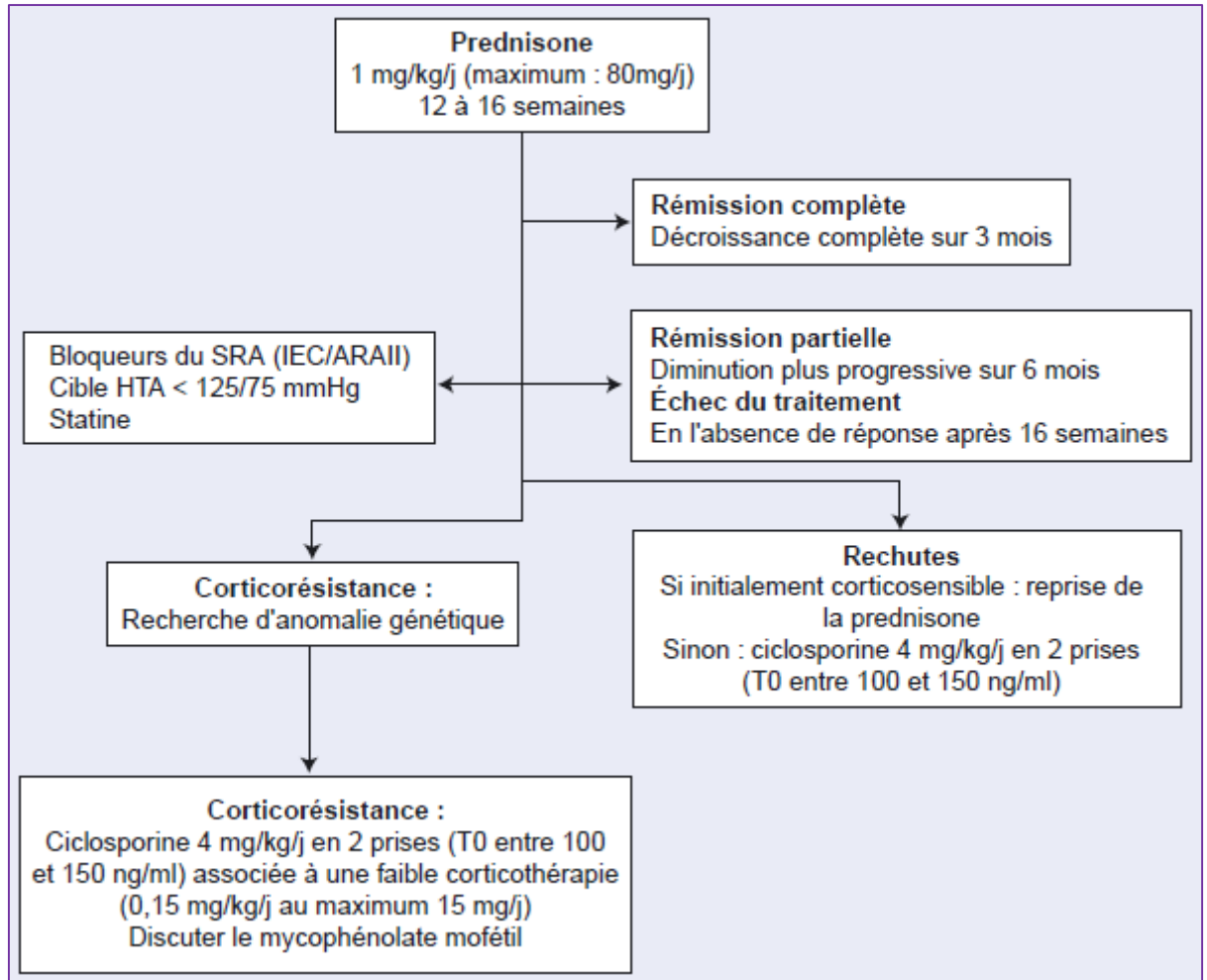


Figure 29 : Arbre décisionnel. Modalités de prescription de prednisone [5].

2.2. Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes

Un traitement curatif doit être envisagé après avoir éliminé une cause secondaire au SN à lésions glomérulaires minimes (SNLGM) (médicaments, allergies, hémopathies) [5].

2.2.1. Traitement de première intention

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'études contrôlées randomisées ayant évalué le traitement optimal du SNLGM de l'adulte. La corticothérapie reste le traitement de première intention. Les études non contrôlées rétrospectives portant sur le traitement par corticoïdes du SNLGM de l'adulte ont permis de montrer que, par rapport à la population pédiatrique, les

réponses étaient plus tardives et plus lentes à obtenir avec un taux variant, dans les meilleurs cas, de 70 % à 8 semaines, jusqu'à 93 % après 42 semaines de traitement [5].

Le traitement initial repose sur une corticothérapie (prednisone) à 1 mg/kg par jour sans dépasser 80 mg/j. La durée du traitement initial conditionne le risque de rechute, elle est définie comme suit [5] :

- Dans le cas de rémission complète rapide, la posologie de prednisone est maintenue sans modification pendant 3 semaines supplémentaires. Puis une décroissance est organisée selon le schéma ci-dessous « Poursuite du traitement » ;
- Dans les autres cas (rémission incomplète ou pas de rémission), le traitement initial est poursuivi sans modifier la posologie de prednisone pendant 12 semaines.

2.2.2. Poursuite et décroissance du traitement

En cas de rémission complète, le traitement initial est poursuivi pour une durée de 6 à 8 semaines, à une posologie de 0,5 mg/kg/j (ou de 1 mg/kg/j, un jour sur deux), puis en diminuant progressivement la corticothérapie sur 8 semaines supplémentaires.

En cas de rémission partielle, le protocole de décroissance de la corticothérapie est identique. L'introduction d'un traitement visant à réduire la protéinurie, associé à la surveillance de la protéinurie et/ou l'introduction d'un deuxième immunosuppresseur, peut être discutée [5].

2.2.3. Traitement des rechutes

Comme les enfants, les adultes sont exposés au risque de rechute (au moins une rechute dans 16 % à 70 % des cas selon les études). La rechute répond le plus souvent favorablement à une seconde cure de corticothérapie selon les mêmes modalités que le traitement initial [5].

En cas de contre-indication aux corticoïdes, le traitement d'attaque repose sur la ciclosporine. Dans cette situation, il y a trop peu d'études pour émettre des recommandations en termes de doses et de durée optimale pour le traitement du SNLGM [5].

2.2.4. Traitement des syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimes corticodépendants

En cas de corticodépendance à haut seuil, deux possibilités thérapeutiques peuvent être envisagées [5] :

- la ciclosporine (Neoral®), à la dose de 4 mg/kg/j (en deux prises matin et soir, à 12 heures d'intervalle), en association avec de faibles doses de corticoïdes (0,15 mg/kg/j pour un maximum de 15 mg/j), avec adaptation de la posologie aux taux sanguins (taux résiduel de Neoral® compris entre 100 et 150 ng/ml en phase néphrotique et maintenu entre 50 et 100 ng/ml en phase de rémission). Ce traitement permet l'obtention d'une rémission dans environ 60 % à 80 % des cas. Un traitement prolongé par ciclosporine pendant plus de 2 ans expose au risque de néphrotoxicité, même chez les patients dont les taux résiduels de ciclosporine sont normaux. Chez ces patients, la toxicité rénale de la ciclosporine peut être évaluée soit par mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) par une technique de référence, soit par biopsie rénale qui évalue les lésions interstitielles et vasculaires imputables à la ciclosporine ;

- le cyclophosphamide par voie orale, à la dose de 2 mg/kg/j, en association avec de faibles doses de corticoïdes, pour une durée de 8 à 12 semaines.

Plusieurs études non contrôlées suggèrent que le mycophénolate mofétil (MMF), en association à de faibles doses de corticoïdes, pourrait être utile dans la prise en charge des SNLGM corticodépendants ou cyclodépendants. La dose initiale est de 2 g/j en deux prises à adapter aux données pharmacocinétiques (AUC [*area under the curve* – aire sous la courbe] cible de 40 mg/l/h) [5].

2.2.5. Traitement des syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimes corticorésistants

La corticorésistance est définie par la persistance du SN en dépit d'un traitement corticoïde poursuivi à doses pleines pendant 8 à 12 semaines.

Sous réserve d'une corticothérapie prolongée, le SNLGM est rarement corticorésistant (environ 10 % des cas). Dans ces formes, l'utilisation de ciclosporine en association à de faibles doses de corticoïdes est recommandée. En cas d'échec après 6 mois, le traitement par ciclosporine doit être interrompu [5].

2.3. Hyalinose segmentaire et focale primitive

Un traitement curatif doit être envisagé après avoir éliminé une cause secondaire.

Les facteurs pronostiques influençant la réponse au traitement tels que l'intensité de la protéinurie, l'altération initiale de la fonction rénale, et les constatations anatomopathologiques (fibrose interstitielle, intensité des lésions de HSF et/ou de sclérose glomérulaire), doivent être évalués, et sont pris en compte dans le choix thérapeutique [5].

2.3.1. Traitement de première intention

La corticothérapie est le traitement de première intention du SN causé par une HSF primitive de l'adulte. Selon les études, une rémission est obtenue dans 40 % à 80 % des cas. Cependant, il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'études contrôlées randomisées ayant évalué le schéma optimal (dose et durée) de la corticothérapie. Plusieurs études ont montré que l'obtention d'une rémission était corrélée à la durée de traitement et survenait le plus souvent après 3 à 4 mois de corticothérapie. En conséquence, sur la base des données disponibles, le schéma thérapeutique recommandé est le suivant [5].

2.3.1.1. Traitement initial

Il repose sur la corticothérapie (prednisone) à la dose de 1 mg/kg/j sans dépasser 80 mg pendant 12 à 16 semaines [5].

2.3.1.2. Poursuite du traitement

Si la rémission complète est obtenue, une décroissance progressive des doses sur 3 mois doit être réalisée. En cas de rémission partielle, une diminution lentement progressive sur 6 mois doit être effectuée. Les patients dont le SN persiste après 12 à 16 semaines de corticothérapie doivent être considérés comme en échec de traitement (corticorésistance) et la corticothérapie doit être interrompue. Bien qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus sur la recherche d'anomalies génétiques (mutation de gènes codant pour des protéines podocytaires) chez les patients adultes présentant une HSF résistante à la corticothérapie, il est toutefois recommandé de réaliser cette recherche dans cette situation [5].

2.3.1.3. Traitement des rechutes

Chez les patients initialement corticosensibles présentant une rechute de SN, une seconde cure de corticoïdes peut être envisagée en l'absence d'effets secondaires ou de contre-indication. Dans cette dernière situation, le traitement de première intention de la HSF repose sur la ciclosporine à la dose de 4 mg/kg/j, en deux prises, avec surveillance des taux sanguins de ciclosporine (taux résiduel compris entre 100 et 150 ng/ml en phase néphrotique et maintenu entre 50 et 100 ng/ml en phase de rémission) [5].

Ce traitement doit être évité chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (DFG inférieur à 40 ml/min/1,73 m²). Le tacrolimus a été utilisé dans une étude, chez six patients en première intention, et a permis des réductions significatives de la protéinurie (de l'ordre de 75 %) sans pour autant obtenir des rémissions complètes [5].

2.3.2. Hyalinose segmentaire et focale corticodépendante ou corticorésistante

Le traitement de première intention repose sur la ciclosporine (4 mg/kg en deux prises), associée à de faibles doses de corticoïdes (0,15 mg/kg/j au maximum 15 mg/j). Dans un essai contrôlé, le taux de rémissions à 26 semaines chez les patients traités par cette combinaison est d'environ 70 %. La rémission est le plus souvent obtenue dans un délai de 2 semaines à 2 mois. Le traitement doit être poursuivi pour une durée d'au moins 6 mois après obtention d'une rémission complète (en diminuant les doses de ciclosporine). Dans tous les cas, il est recommandé d'éviter l'utilisation de ciclosporine à plus de 5 mg/kg/j, les risques de néphrotoxicité étant alors majorés [5].

L'utilisation de tacrolimus dans des formes résistantes aux corticoïdes et à la ciclosporine a permis dans une étude d'obtenir des rémissions complètes ou partielles. Toutefois, il n'y a pas eu d'essai contrôlé à large échelle avec ce médicament. Les études portant sur les agents cytotoxiques (cyclophosphamide, chlorambucil) ne permettent pas de retenir leur utilisation dans cette indication [5].

En dernier recours et compte tenu des données encourageantes mais non contrôlées, la prescription du mycophénolate mofétil à la dose de 1 g × 2/j pour une durée de 6 mois peut être discutée. La dose doit être adaptée aux données pharmacocinétiques (AUC cible de 40 mg/l/h) [5].

En parallèle, il faut rechercher une anomalie génétique car si celle-ci était avérée, il faudrait suspendre progressivement le traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur et envisager d'autres mesures thérapeutiques (inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), autres mesures symptomatiques), de manière à freiner l'évolution vers l'insuffisance rénale. La même attitude thérapeutique est recommandée en l'absence d'anomalie génétique (ou si celle-ci ne peut pas être recherchée pour des raisons matérielles) [5].

2.4. Récidive du syndrome néphrotique idiopathique après transplantation rénale

La récidive du SNI après transplantation rénale peut être immédiate dans les heures qui suivent la greffe rénale ou plus tardive, après quelques jours ou semaines. La fréquence des récurrences est de l'ordre de 30 % à 70 % selon les séries, mais elle avoisine 100 % en cas de deuxième transplantation et si la perte du premier greffon est directement liée à la récurrence. Le traitement des récurrences comporte des échanges plasmatiques seuls ou associés au cyclophosphamide, au Cellcept® ou à la ciclosporine à dose élevée. La majorité des patients répondent à ce traitement tandis que certains restent totalement réfractaires. Il n'existe pas de facteur prédictif permettant de différencier les répondeurs des non-répondeurs [5].

2.5. Cas particulier de la grossesse

Le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil sont contre indiqués en cas de grossesse. Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés à doses habituelles, mais une surveillance rapprochée, multidisciplinaire, impliquant le néphrologue, le gynécologue obstétricien et le médecin traitant est requise. La possibilité d'une insuffisance surrénale aiguë chez le nouveau-né requiert la présence d'un pédiatre lors de l'accouchement. La ciclosporine n'est en principe pas indiquée au cours de la grossesse, en raison des cas de prématurité et de faible poids de naissance rapportés chez des nouveau-nés de patientes transplantées. Toutefois, elle ne constitue pas une contre-indication absolue car ce risque apparaît relativement faible et la croissance semble se normaliser dès les premières semaines de vie [5].

3. Perspectives thérapeutiques

L'utilisation de l'anticorps anti-CD20 (rituximab) a permis d'obtenir des rémissions prolongées dans certaines formes de SNLGM, caractérisées par des rechutes fréquentes et une corticodépendance à haut seuil et ce, en dépit de l'arrêt total des corticoïdes. Il semble que les rémissions soient maintenues dans un certain nombre de cas tant que le chiffre des lymphocytes B reste inférieur à 1 %, ce qui correspond en moyenne à une durée de 6 à 9 mois après la dernière injection de l'anti-CD20. Les rechutes réapparaissent lorsque ce taux dépasse 1 %, mais elles peuvent régresser après réintroduction du rituximab. Ces résultats sont intéressants et incitent à réaliser une étude prospective incluant un groupe contrôle. Il est difficile actuellement d'avoir une vision précise de l'efficacité du rituximab dans cette entité, car les échecs sont rarement rapportés. Le mécanisme d'action de l'anti-CD20 reste incompris, mais le rôle des lymphocytes B dans la physiopathologie du SNLGM mérite d'être étudié à la lumière de ces résultats [5].

4. Traitements associés à la prise en charge des syndromes néphrotiques

4.1. Traitement des œdèmes

Le développement d'œdèmes au cours du SN résulte donc de la conjonction d'une rétention anormale de sodium et d'une augmentation de la filtration nette à travers l'endothélium capillaire. Le traitement de l'un ou l'autre de ces dysfonctionnements est théoriquement suffisant pour empêcher le développement des œdèmes. Cependant, le traitement de l'altération capillaire en absence de blocage de la rétention de sodium conduirait à un état d'hypervolémie et d'hypertension artérielle. Les traitements actuels ciblent donc tout le défaut de la balance sodée. Vis-à-vis de ces traitements, il convient de distinguer les traitements préventifs, utiles en cas de protéinurie chronique, dans lesquels il suffit d'inhiber le processus de rétention de sodium, des traitements curatifs où il faut en plus permettre l'excrétion de l'excès hydrosodé accumulé dans les œdèmes [41].

4.1.1. Régime hyposodé

La réduction de la quantité de sodium alimentaire, généralement fixée à 0,5 mmol/kg/j permet d'empêcher l'accumulation de sodium dans l'espace extracellulaire. Cela reste le meilleur traitement préventif des œdèmes en cas de protéinurie chronique [41].

4.1.2. Perfusion d'albumine

Sur la base de la théorie de l'*underfill*, selon laquelle la rétention de sodium serait secondaire à une hypovolémie elle-même secondaire à l'hypoalbuminémie, il a été proposé de traiter les œdèmes néphrotiques par perfusion d'albumine. L'analyse des résultats de quatre études indique que la perfusion d'albumine induit une augmentation du débit urinaire de sodium d'un facteur trois à cinq. Cependant, cette augmentation est insuffisante pour négativer la balance sodée et induire une perte significative du poids. L'effet observé sur l'excrétion de sodium s'explique probablement par le fait que pendant les périodes transitoires de variation de la pression oncotique plasmatique, le gradient de pression oncotique transcapillaire est effectivement augmenté, induisant une augmentation transitoire de la volémie et inhibant la réabsorption de sodium. Cependant, cet effet transitoire est insuffisant pour résorber les œdèmes. Ajoutons que la perfusion d'albumine est potentiellement dangereuse chez les patients dont la volémie est spontanément élevée, et des cas d'œdème aigu pulmonaire et d'insuffisance cardiaque aiguë aboutissant parfois au décès ont été rapportés dans la littérature [41].

4.1.3. Diurétiques

Dans le SN induit par le PAN chez le rat, l'inhibition de la réabsorption de sodium par l'amiloride dans le canal collecteur, le site de la rétention de sodium, est suffisante pour prévenir le développement d'œdèmes. Cependant, la réabsorption de sodium dans le canal collecteur est quantitativement trop modeste pour que son inhibition, même totale, permette l'excrétion rapide de la grande surcharge sodée accumulée dans des œdèmes généralisés. À cette fin, il faut utiliser des agents natriurétiques agissant à des sites où la réabsorption de sodium est plus intense, comme la branche large ascendante de l'anse de Henlé. Cependant, les patients néphrotiques présentent une résistance à l'effet natriurétique du furosémide. Cette résistance n'est pas propre à la mobilisation des œdèmes, mais bien liée à une limitation de l'effet natriurétique du produit.

Elle n'est pas non plus secondaire à une résistance de la branche large de l'anse de Henlé puisque la sensibilité au furosémide de ce segment de néphron in vitro est normale chez les rats néphrotiques [41].

Plusieurs hypothèses pharmacocinétiques ont été avancées, mais aucune n'a reçu de confirmation [41] :

- La vitesse d'élimination du produit n'est pas significativement modifiée et l'absorption digestive est accrue chez les enfants néphrotiques ;

- La biodisponibilité du produit n'est pas altérée par sa liaison à l'albumine dans le fluide intratubulaire, puisque l'utilisation d'inhibiteur de cette liaison a donné des résultats contradictoires mais ne semble finalement pas améliorer significativement le débit urinaire de sodium ;

- Elle n'est pas altérée non plus par l'hypoalbuminémie puisque la perfusion conjointe d'albumine et de furosémide ne potentialise pas l'effet natriurétique du furosémide.

Des hypothèses fonctionnelles ont aussi été proposées, en particulier l'existence d'une compensation de l'inhibition de la réabsorption de sodium dans l'anse de Henlé par une réabsorption accrue dans les segments situés en aval sous l'influence de l'hyperaldostéronémie (toujours la théorie de l'*underfill*). Plusieurs essais avec des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde ont été rapportés. Comme attendu, la spironolactone a un effet natriurétique faible mais significatif chez les malades néphrotiques hypovolémiques dont le système rénine-aldostérone est activé, mais pas chez les malades dont le taux circulant d'aldostérone est normal ou bas, les plus nombreux [41].

Plus judicieusement, des traitements associant le furosémide et un inhibiteur direct de protéines de transport de sodium dans les segments en aval de l'anse de Henlé ont été proposés. Les diurétiques thiazidiques, qui inhibent le cotransport Na-Cl dans le tubule contourné distal, potentialisent l'effet du furosémide sur le débit urinaire de sodium et réduisent les œdèmes. Jusqu'à récemment, l'amiloride avait été étudié pour son effet d'épargne potassique, mais les études portant sur la natriurèse étaient fragmentaires. Dans une étude récente portant sur 13 patients néphrotiques, l'association furosémide-amiloride a induit une forte natriurèse, une négativation de la balance sodée et la résorption progressive et complète des œdèmes, sans complication, chez 12 malades sur 13 [41].

Ces résultats avec les thiazidiques et l'amiloride suggèrent que la résistance rénale au furosémide est liée à la compensation de son effet dans l'anse de Henlé par l'intense réabsorption de sodium en aval, et démontrent l'efficacité des associations entre un diurétique de l'anse et un natriurétique du tube distal pour le traitement des œdèmes néphrotiques [41].

Dans le canal collecteur, la réabsorption de sodium est fonctionnellement couplée à une sécrétion de potassium. En effet, l'entrée apicale de sodium via l'ENaC dépolarise la membrane apicale, favorisant ainsi la sortie de potassium via le canal apical ROMK. Ce couplage rend compte du potentiel effet hyperkaliémiant indésirable de l'amiloride. De façon encore inexpliquée, la réabsorption massive de sodium dans le canal collecteur des animaux néphrotiques n'est pas associée à une augmentation de la sécrétion de potassium, et ces animaux, tout comme les patients néphrotiques, ne présentent pas de signes d'hypokaliémie. Cette particularité renforce l'intérêt du traitement des œdèmes néphrotiques avec l'amiloride puisqu'elle prévient l'effet secondaire majeur de cet agent [41].

4.2. Traitement de la protéinurie

Les médicaments les plus adaptés dans ce but sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, qui permettent une réduction de la protéinurie de 40 à 50 %. Cet effet est majoré par la prescription d'un régime sans sel et l'administration prudente d'un diurétique. La posologie de l'IEC (ou de l'ARA 2) est progressivement augmentée afin de parvenir à l'objectif thérapeutique, c'est-à-dire un rapport protéine/créatinine urinaire inférieur à 1 mg/g.

Le régime restreint en protéines a également été proposé pour diminuer la protéinurie ainsi que pour retarder l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique ; cependant, ces régimes restreints en protéines (< 0,7 g/kg/j) exposent au risque de dénutrition et nécessitent une surveillance nutritionnelle rapprochée pour assurer un apport calorique quotidien suffisant [73].

4.3. Traitement de l'hyperlipémie

Le traitement de l'hyperlipémie fait appel aux inhibiteurs de l'hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-Co-A) réductase (statines) qui ont montré une réduction significative du cholestérol total et du LDL-cholestérol dans le SN.

Ils sont généralement bien tolérés. Les statines sont utilisées à doses progressivement croissantes, jusqu'à la dose maximale, en association avec les règles hygiéno-diététiques habituelles (activité physique, interruption de l'intoxication tabagique). La posologie est augmentée progressivement jusqu'à obtention d'un LDL-cholestérol proche de 1 [73].

❖ La surveillance nécessite le contrôle biologique des créatine-phosphokinases (CPK).

4.4. Traitement des infections

Les complications infectieuses sont traitées par les antibiotiques en fonction des résultats de l'identification du germe responsable et de l'antibiogramme [1].

Sur le plan thérapeutique, il n'existe pas de consensus sur la prévention du risque infectieux. Le vaccin anti-pneumococcique peut être utilisé.

Il a été suggéré, dans une étude non contrôlée, que l'administration d'immunoglobulines polyvalentes pouvait réduire le taux d'infections bactériennes chez les patients ayant un SN [75].

4.5. Prévention du risque thromboembolique

Dans tous les cas, en présence d'un SN, il faut :

- favoriser l'activité physique ;
- prescrire des bas de contention ;
- limiter la perte de poids à 1,5 kg/j lors de la déplétion des œdèmes.

Tant que persiste une hypoalbuminémie sévère < 20 g/l, un traitement anticoagulant à doses efficaces doit être instauré : AVK avec obtention d'un *international normalized ratio* (INR) entre 2 et 3 [73].

5. Surveillance de l'évolution des syndromes néphrotiques

La surveillance clinique et paraclinique, la rythmicité, l'organisation du suivi entre néphrologue et médecin généraliste, dépendent du profil évolutif du SNI très variable d'un patient à l'autre. Le suivi dépend également des pathologies associées et des risques iatrogènes à moyen et long terme [77].

- **Objectifs [77]**

- _ S'assurer que le patient et son entourage ont bien compris les mesures hygiéno-diététiques, le but du traitement et l'importance de sa durée ;

- _ S'assurer de l'observance du traitement ;

- _ Vérifier la tolérance au traitement ;

- _ Surveiller la survenue des rechutes ;

- _ Dépister la survenue des complications du SN ;

- _ Assurer la continuité des soins enfants-adultes. Avant le passage de l'adolescent vers un service adulte, il est souhaitable qu'une consultation puisse être organisée en présence du néphrologue pédiatre ayant pris en charge l'enfant et le néphrologue adulte qui devrait dorénavant poursuivre cette prise en charge ;

- _ Préserver le maintien de la qualité de vie et de l'intégration socioprofessionnelle.

Dans tous les cas, après le traitement initial, une consultation annuelle du néphrologue est recommandée, plus précocement dans le cas de corticorésistance ou de survenue de rechute ou de complications [77].

- **Examens de suivi [77]**

- _ Surveillance clinique : évolution de la courbe pondérale, de la tension artérielle.

- _ Surveillance régulière des urines par bandelettes par le patient et/ou le laboratoire : pendant la poussée 2 à 3 fois par semaine, et ensuite une fois par semaine pendant toute la durée du traitement.

- _ En l'absence de protéinurie à la bandelette urinaire, et en l'absence de circonstances particulières (surveillance de traitements médicamenteux, ou complications), les examens biologiques sanguins ou autres actes techniques ne sont pas justifiés.

- _ En cas de protéinurie persistante, surveillance biologique (au moins tous les 3 mois) : créatininémie, ionogramme sanguin, albuminémie, exploration d'une anomalie lipidique, protéinurie des 24 h, créatininurie, ECBU.

Conclusion

Le SN est un des éléments du syndrome glomérulaire observé lors des néphropathies glomérulaires qui peuvent évoluer en l'absence de prise en charge thérapeutique vers l'insuffisance rénale terminale.

Les néphropathies glomérulaires peuvent selon les cas réaliser un SN, un syndrome néphritique aigu ou un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive.

La compréhension de la physiopathologie du SNI a fait des avancées remarquables au cours de la dernière décennie à travers l'identification de quelques gènes dont les mutations sont associées à certaines formes de HSF corticorésistantes. Les mécanismes de la protéinurie restent néanmoins non élucidés. De même, le rôle du système immunitaire dans la pathogénie des formes corticosensibles et de la récurrence après transplantation n'est pas clairement déterminé. En dépit de ces méconnaissances, la recherche de nouvelles thérapeutiques tend à se développer et il est probable que les stratégies du futur cibleront spécifiquement chaque entité de ce syndrome.

Dans tous les cas, la prise en charge des patients est multidisciplinaire et implique une étroite collaboration entre médecin généraliste, pédiatre, néphrologue, biologiste et diététicien.

RESUME

Titre : Aspects biologiques des syndromes néphrotiques.

Auteur : Elmoujahid ayoub

Mots clés : Syndrome néphrotique ; glomérule ; protéinurie.

Le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie abondante >3g/24H (50 mg/kg/j) et une hypo-albuminémie inférieure à 30 g/L. Les complications aiguës les plus fréquentes sont les infections et les accidents thromboemboliques.

Chez les enfants, le SN est en rapport avec un SN idiopathique dans 90 % des cas, au moins entre l'âge de 2 et 10 ans.

Chez les adultes, le SN peut être primitif et dans ce cas, l'examen histologique permet de différencier trois formes : LGM, HSF et la GEM. Les SN peuvent être secondaires à d'autres pathologies (diabète, HTA,...).

La prise en charge des SN est multidisciplinaire, et le laboratoire de biologie joue un rôle important dans le diagnostic, le suivi de l'évolution et la surveillance des éventuelles rechutes, et ce par la maîtrise de la phase pré-analytique, analytique et post-analytique des différentes analyses réalisées.

ABSTRACT

Title : Biological aspects of nephrotic syndromes.
Author : Elmoujahid ayoub
Keywords : Nephrotic syndrome; glomerular; proteinuria

Nephrotic syndrome is defined by the combination of an abundant protein greater than 3 grams per liter (50 mg / kg / d) and a hypoalbuminemia less than 30 grams per day. The most common acute complications are infections and thromboembolic events.

In children, nephrotic syndrome is related with idiopathic nephrotic syndrome in 90 % of cases, at least between 2 and 10 years.

In adults, nephrotic syndrome can be primitive and in this case, histological examination can differentiate three forms: minimal glomerular lesions, focal and segmental hyalinosis and the extramembranous glomerulonephritis. The nephrotic syndrome may be secondary to other diseases (diabetes, hypertension ...).

The treatment of nephrotic syndrome is multidisciplinary, and biology laboratory plays an important role in the diagnosis, monitoring the evolution and the surveillance for possible relapses, that by the mastery of the preanalytical, analytical and post analytical phase of the different analyzes.

ملخص

العنوان : الجوانب البيولوجية للمتلازمات الكلوية.

من طرف : الموجه أ.ي.أ.ب.

الكلمات الأساسية : المتلازمة الكلوية. الكبيبية. بروتينية بولية.

تعرف المتلازمة الكلوية بالجمع بين بروتينية بولية وافرة أكثر من 3 غرام في اللتر (50 ملغ / كغ / يوم) ونقص في الألبومين أقل من 30 غرام في اليوم. تعد الالتهابات وأحداث الجلطات الدموية من بين المضاعفات الحادة الأكثر شيوعاً. عند الأطفال، المتلازمة الكلوية مرتبطة بسبب مجهول في 90 % من الحالات، للذين تتراوح أعمارهم بين سنتين و10 سنوات.

عند البالغين، قد تكون المتلازمة الكلوية بدائية المنشأ وفي هذه الحالة، الفحص النسيجي يمكن من تمييز ثلاثة أشكال: الشكل ذو الأضرار الكبيبية الصغيرة، التكنس الزجاجي القطاعي والبؤري ثم التهاب الكلي الكبيبي البعد-غشائي. المتلازمات الكلوية قد تكون ثانوية بالنسبة لغيرها من الأمراض (السكري وارتفاع ضغط الدم...).

علاج المتلازمات الكلوية متعدد التخصصات، ومختبر علم الأحياء يلعب دوراً هاماً في تشخيص، تتبع التطور ورصد الانتكاسات المحتملة، وهذا عن طريق التمكن من المرحلة قبل-التحليلية، التحليلية وبعد-التحليلية لمختلف التحاليل المجرية.

REFERENCES

- [1]. **Baudin B.** Syndrome néphrotique, revue francophone des laboratoires 2013 ; 455 : 51-57.
- [2]. **Henry N., Sèbe P.** Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie 2008 ; 18-001- C-10.
- [3]. **Sampaio FJ.** Renal anatomy. Urol Clin N Am 2000 ; 27: 585-607.
- [4]. **Sherwood L.** Appareil urinaire. In : Physiologie humaine.- 2ème édition. Paris : De Boeck université, 2006. Pp 405-442.
- [5]. **Sahali D, Audard V, Rémy P, Lang P.** Syndromes néphrotiques idiopathiques : physiopathologie et prise en charge thérapeutique spécifique chez l'adulte. Néphrologie 8 (2012) : 180-192.
- [6]. **Deschênes G, Martinat L.** Mécanismes moléculaires du syndrome néphrotique idiopathique. Arch Pédiatr 2000 ; 7 : 1318-29.
- [7]. **Lacour B.** Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. Revue francophone des laboratoires. Avril 2013 ; N°451 // 25-37.
- [8]. **Lippert H., Pabst R.** Renal artery. In: Arterial variations in man München: Bergmann; 1985: 7-26.
- [9]. **Gougoux A.** Physiologie des reins et des liquides corporels Québec, Multimondes, 2005.
- [10]. **Marieb E., Lachaine R.** Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie Paris, Paerson, 2008.
- [11]. **Vrtovsnik F., Friedlander G.** Physiologie rénale. EMC-Néphrologie : 1-0 Article 18-004-A-10, 1996.

[12]. **Maddox DA, Brenner BM.** Glomerular ultrafiltration. In: Brenner BM, Rector FC eds. The kidney. Philadelphia : WB Saunders, 1991 ; 205-244.

[13]. **Daroux M, Gaxatte C, Puisieux F, Corman B.** Boulanger et Vieillissement rénal : facteurs de risque et néphroprotection. Presse Med. 2009 ; 38: 1667–1679.

[14]. **Le carrer D, Boucraut J.** Chapitre 1 : Physiopathologie Des Protéinuries. Electrophorèse Immunofixation Des Protéines Urinaires : Interprétation Illustrées/Laboratoires sebia.1999 ; p : 9-16.

[15]. **Dworkin LD, Brenner BM.** Biophysical basis of glomerular filtration. In: Seldin DW, Giebisch G eds. The kidney: physiology and pathophysiology. New York: Raven Press, 1992: 979-1016.

[16]. **Pearson Ed.** Dee Unglaub Silverthorn. Physiologie humaine. Une approche intégrée. 4e édition, 2007.

[17]. **Floege J, Johnsson RJ, Feehally J.** Comprehensive clinical nephrology. Mosby Elsevier. 4e edition, 2010.

[18]. **Blanchard A, Poussou R, Houillier P.** Exploration des fonctions tubulaires rénales. Néphrologie et thérapeutique 2009 ; 5 : 68-83.

[19]. **Christensen E, Devuyst O, Dom G, Nielsen R, Van der Smissen P, Verroust P, et al.** Loss of chloride channel ClC-5 impairs endocytosis by defective trafficking of megalin and cubilin in kidney proximal tubules. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 8472-7.

[20]. **Christensen EI, Birn H.** Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. Nat Rev Mol Cell Biol 2002; 3: 256-66.

[21]. **Zelikovic I.** Hypokalaemic salt-losing tubulopathies: an evolving story. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1696-700.

[22]. **Simon D, Nelson-Williams C, Bia M, Ellison D, Karet F, Molina A, et al.** Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996; 12: 24-30.

[23]. **Zennaro MC, Lombes M.** Mineralocorticoid resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2004 ; 15: 264-70.

[24]. **Pressac M.** La protéine de Tamm-Horsfall. *Annales de Biologie Clinique*. Mars-Avril 2000 ; 2: 167-76.

[25]. **Raidelet L, Le Bricon T.** Exploration de la protéinurie au laboratoire. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - AVRIL 2013 - N°451* : 75-82.

[26]. **Ader JL, Carré F, Dinh-Xuan AT, Duclos M, Kubis N, Mercier J. et al.** Physiologie rénale. In : *Physiologie*.- 2ème édition. Paris : Masson, 2003.- p 181, pp 190-191, pp 182-229.

[27]. **Baudin B.** L'exploration du rein en 2013. *Revue francophone des laboratoires*. Avril 2013 - N°451 : 39-53.

[28]. **Gunning ME, Ingelfinger JR, King AJ, Brenner BM.** Vasoactive peptides and the kidney. In: Brenner BM ed. *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 627-712.

[29]. **Lotersztajn S.** Les endothélines. *Med Sci* 1993; 9: 1084-1093.

[30]. **Schnermann J, Briggs JP.** Function of the juxtaglomerular apparatus. Control of glomerular hemodynamics and renin secretion. In: Seldin DW, Giebisch G eds. *The kidney: physiology and pathophysiology*. New York: Raven Press, 1992: 1249-1289.

[31]. **Breyer MD, Badr KF.** Arachidonic acid metabolites and the kidney. In: Brenner BM eds. *The kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 754-788.

[32]. **Daniel T.** Peptide growth factors and the kidney. In: Seldin DW and Giebisch G eds. *The kidney: physiology and pathophysiology*. New York: Raven Press, 1992: 3135-3155.

[33]. **Lautrette A, Heng A.-E, Jaubert D, Ait Hssain A., Deteix P., Souweine B.** Insuffisance rénale aiguë du sujet âgé. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-059-X-10, 2009.

[34]. **Flayou K., Raqui A., Berrada S., Niya F., Shimi N., Raoundi O., Ouzeddoune N., Rhou H., Bayahia R., Benamar L.** Facteurs de progression de la néphropathie diabétique : expérience de 14 ans. Néphrologie / Néphrologie & Thérapeutique 11 (2015) 338–406.

[35]. **Binaut R., Maisonneuve N., Vanhille P.** Diagnosis of glomerular diseases. EMC-Médecine 1 (2004) 110–120. Doi : 10.1016/S1762-4193(03)00016-X.

[36]. **Gueutin V, Gauthier M, Cazenave M, Izzedine H.** Néphropathie diabétique : traitements émergents. Néphrologie & Thérapeutique 10 (2014) 210–215.

[37]. **Jaccard A., Desport E., Mohty D., Bridoux F.** Amylose AL. La Revue de médecine interne (2014). REVMED-4821 ; No. Of Pages 9.

Doi : 10.1016/j.revmed.2014.08.003.

[38]. **Bziz A, Rouas L, Lamalmi N, Malihy A, Cherradi N, Ouzeddoun N, Bayahia R, Flayou K, Chala S, Bouclouze A, Benomar A, Abouqal R, Alhamany Z.** Amyloses rénales AA : corrélations anatomo-cliniques dans une série marocaine de 30 cas. Néphrologie & Thérapeutique (2015). NEPHRO-812 ; No. Of Pages 8.

Doi : 10.1016/j.nephro.2015.06.007.

[39]. **Kanfer A, Kourilsky O, Peraldi M-N.** Néphrologie et troubles hydro électrolytiques, connaissances et pratiques. Ed Masson 2001 : 9-58.

[40]. **Bouissou F.** 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, 36 ; 2004.

[41]. **Deschenes G., Doucet A.**, Œdèmes généralisées d'origine rénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-026-C-20, 2010.

[42]. **Mahan JD, Mauer SM, Sibley RK, Vernier RL.** Congenital nephrotic syndrome: Evolution of medical management and results of renal transplantation. *J. Pediatr*: 1984; 105: 549-557.

[43]. **Huttunen NP**: Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. study of 75 patients. *Arch of disease in childhood* 1976; 51: 344-8.

[44]. **Niaudet P.** Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles. *Néphrologie & Thérapeutique* 1 (2005) 63–70.

[45]. **Loirat C.** Néphrose. EMC, 18052 I10, 11, 1985.

[46]. **Dussol B.** Méthodes d'exploration de la fonction rénale. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2011) 26 ; 6 -12.

[47]. **Dussol B, Jourde-Chiche N.** Fonction rénale : comment la mesurer ? Comment interpréter les mesures ? EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos* 2009, 1-1224.

[48]. **Hirst A.D., Perry D.E., Chambers R.E.** A critical assessment of current analytical methods for the routine assay of serum total protein and recommendations for their improvement *Ann. Clin. Biochem.* 1991 ; 28 : 556-567.

[49]. **Estepa L.**, Protéines totales. *Biologie clinique* [90-10-0790]. Elsevier Masson SAS, 2006.

[50]. **Doumas B.T., Bayse D.D., Carter R.J., Peters T., Schaffer J.R.** A candidate reference method for determination of total protein in serum I. Development and validation *Clin. Chem.* 1981 ; 27 : 1642-1650.

[51]. **Vassault A., Bienvenu J.** et les membres des commissions Validation de Techniques et Protéines de la Société Française de Biologie Clinique. Proposition d'une technique de validation pour le dosage des protéines totales sériques et plasmatiques *Inf. Sci. Biol.* 1986; 12: 443-450.

[52]. **Maréchal V.** Électrophorèse capillaire. Biologie clinique [90-60-0082] Elsevier Masson SAS. 2007.

[53]. **Emile C.** Électrophorèse des protéines sériques : principes généraux – vérification de méthode – interprétation, Option Bio | lundi 28 janvier 2013 | n° 483 : 20-22.

[54]. **Fauvel J-P, Laville M.** Protéinurie. *Néphrologie & Thérapeutique* 2 (2006) 32–40. Doi:10.1016/j.nephro.2005.12.002.

[55]. **Le carrer D, boucraut J.** Electophorèse, immunofixation des protéines urinaires : interprétations illustrées. Sebia 1999.

[56]. **Herbeth B., Diemert M.C., Galli A.** Total proteins *Drug effects on laboratory test results.* Little-town Massachusetts: PSG Publishing Company; 1988. 375-390.

[57]. **Alyanakian M-A, Vassault A.** Protéinurie. Biologie clinique [90-10-0800]. Elsevier Masson SAS 2003.

[58]. **Yosselson Superstine S, Sinai Y.** Drug interference with urine protein determination. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986 ; 24 : 103-106.

[59]. **Douce P, Burnat P, Edouard B, Emile L, Renaudeau C, Yvert JP.** Influence de quelques pénicillines usuelles sur le dosage des protéinuries. *Ann Biol Clin* 1989 ; 47 : 413-414.

[60]. **Herbeth B.** Protéines totales *Références en biologie clinique.* Paris: Elsevier Option Bio ; 1990. 515-529.

[61]. **Tietz N.W.** *Clinical guide to laboratory tests* Philadelphia: WB Saunders; 1995. (p. 518-22).

[62]. **Blanchard A, Daoud M, Godin M.** Protéinurie : orientation, diagnostic et conduite à tenir. *Rev Prat* 1993; 41: 743-745.

[63]. **Lemann J, Doumas BT.** Proteinuria in health and disease assessed by measuring the urinary protein/creatinin ratio. *Clin Chem* 1987; 33: 297-299.

[64]. **Macart M, Gerbaut L.** More on urinary protein/creatinin index. *Clin Chem* 1987; 33: 199.

[65]. **Shaw AB, Risdon P, Lewis Jackson JD.** Protein/creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Br Med J* 1983 ; 287 : 927-932.

[66]. **Bérard É, Broyer M, Dehennault M, Dumas R, Eckart P, Fischbach M, Loirat C, Martinat L.** Syndrome néphrotique pur (ou néphrose) corticosensible de l'enfant. *Néphrologie & Thérapeutique* 1 (2005) 150–156. Doi : 10.1016/j.nephro.2005.06.003.

[67]. **Maachi M., Fellahi S., Diop M.-E., Capeau J., Rossert J., Regeniter A., Bastard J.-P.** Apport du dosage pondéral par immunonéphélométrie de différentes protéines urinaires pour l'interprétation des protéinuries. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 20 (2005) 315–319. Doi:10.1016/j.immbio.2005.07.005.

[68]. **Ahmed F, Prasad SK, Afroz S, et al.** Low serum IgG level during remission: A predictor of frequent relapse nephrotic syndrome. *DS (child) HJ.* 2011, vol 27: 64-67.

[69]. **Guyen AG, Akman S, Bahat E, et al.** Rapid decline of anti-pneumococcal antibody levels in nephrotic children. *Pediatric nephrology.* 2004, vol. 19: 61-65.

[70]. **Mc Clean RH, Forgensen A, Bjorksten B, et al.** Decreased serum factor B concentration Associated with Decreased Opsonization of E.Coli in the Idiopathic nephrotic syndrome. *Pediat res.* 1977, Vol. 11 : 910-916.

[71]. **Niaudet P.** Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires. EMC-Pédiatrie 2 (2005) 12–30.

Doi : 10.1016/j.emcped.2004.11.003.

[72]. **Lasry F, Badre A, Naim A, Oumlil M, Hadj Khalifa H.** Péritonite primitive de l'enfant dans le syndrome néphrotique. Néphrologie & Thérapeutique 1 (2005) 311–314. Doi : 10.1016/j.nephro.2005.01.010.

[73]. **Maisonneuve N., Binaut R., Vanhille P.** Syndrome néphrotique. EMC-Médecine 1 (2004) 102–109. Doi : 10.1016/S1762-4193(03)00022-5.

[74]. **Furth SL, Arbus GS, Hogg R et al.** Varicelle vaccination in children with Nephrotic syndrome: A Report of the southwest pediatric Nephrology study Group. The journal of pediatrics. 2003, Vol. 142: 145-148.

[75]. **Ducloux D.** Physiopathologie et traitement des complications du syndrome néphrotique. Néphrologie & Thérapeutique 7 (2011) 52–57. Doi:10.1016/j.nephro.2010.03.003.

[76]. **Van Walle JG, Donckerwolcke RAMG, Van Isselt JW, et al.** Volume regulation in children with early relaps of minimal change nephrotic with or without hypovolaemic symptoms. The lancet. 1995, Vol 364 : 148-152.

[77]. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte. Avril 2008 Actualisation Novembre 2014.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/pnds_-_syndrome_nephrotique_idiopathique_de_ladulte.pdf

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحسن بالشر والعتيق

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 17

سنة: 2016

الجوانب البيولوجية للمتلازمات الكلوية

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم

من طرفه

السيد: أيوب الموجهيد
المزداد في 05 فبراير 1991 بالفقيه بن صالح

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: المتلازمة الكلوية - الكبيبة - بروتينية بولية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد : العياشي الشبراوي

أستاذ في علم الكيمياء الحيوية

مشرفة

السيدة : سناء بوحساين

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيد : عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

أعضاء

السيد : عبد الله دامي

أستاذ في علم الكيمياء الحيوية

السيد : إدريس القباح

أستاذ في علم طب الكلي