

Le syndrome néphrotique *corticorésistant*



Un livret pour les patients et leurs proches

Sommaire

Rappels sur le syndrome néphrotique	5
La définition du Syndrome Néphrotique Corticorésistant	5
Que signifie, en pratique, le terme de syndrome néphrotique corticorésistant ?	6
Les complications du syndrome néphrotique corticorésistant	7
• Les troubles de la coagulation du sang	8
• Les infections	8
• Les troubles lipidiques	8
• Autres complications	8
• Dégradation possible de la fonction rénale	9
Traitement du Syndrome Néphrotique Corticorésistant	9
• Le cyclophosphamide (Endoxan®)	11
• La Cyclosporine A (Néoral®, Sandimmun®)	11
• Les autres traitements immunosuppresseurs	11
• Autres traitements	12
Risque d'évolution du Syndrome Néphrotique Corticorésistant	12
• L'insuffisance rénale chronique et la dialyse	12
• La transplantation rénale	13
Mécanismes conduisant au Syndrome néphrotique corticorésistant	15

Le syndrome néphrotique *corticorésistant*

Professeur Jacques Dantal

ITERT Uro-Néphrologie, CHU Nantes



*Ce document a été élaboré par le Centre de Référence du Syndrome Néphrotique,
et relu par l'Association des Malades d'un Syndrome Néphrotique (AMSN)*

Les illustrations de ce livret ont été réalisées par Monsieur Dominique Allain

Ce livret a été réalisé avec le soutien de la Fondation d'Entreprise MACSF

Préface

Les deux premiers livrets de la série des livrets consacrés au syndrome néphrotique, intitulés Le syndrome néphrotique de l'enfant et Le syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte, ont rencontré un énorme succès. Ce succès traduit un grand besoin d'information des malades et de leurs proches.

L'AMSN, dont les objectifs sont de soutenir la Recherche, de faciliter les échanges entre les patients et d'informer sur la maladie, s'efforce de répondre aux besoins et attentes des patients et de leurs proches. Ainsi l'AMSN organise des conférences en association avec les médecins, publie un bulletin, et s'est attachée à compléter cette série de livrets par un livret consacré à une forme complexe de la maladie, le syndrome néphrotique corticorésistant.

En effet, les nombreuses questions relatives au syndrome néphrotique corticorésistant confirment la nécessité d'apporter un éclairage sur ce versant de la maladie.

Aussi nous remercions l'auteur, le Professeur Dantal, d'avoir rédigé ce livret, dont le sujet est très sensible, car dans certains cas le syndrome néphrotique peut conduire à l'insuffisance rénale. Il s'agissait d'informer sans effrayer. Le Professeur Dantal, à la fois chercheur et clinicien, a relevé le défi, et a clarifié cette forme de la maladie si angoissante, car quand le syndrome néphrotique ne répond pas aux corticoïdes, beaucoup d'incertitudes se présentent. Profitons de cette occasion pour remercier les chercheurs pour leur ténacité, et pour les encourager à poursuivre leurs efforts.

Merci aussi à Dominique Allain, qui a réalisé les illustrations du livret, ainsi qu'à la Fondation d'Entreprise MACSF pour son soutien.

Le bureau de l'AMSN

(Association des Malades du Syndrome Néphrotique)

Rappels sur le syndrome néphrotique

La fonction du rein est d'éliminer les déchets de l'organisme provenant en grande partie de l'alimentation. Ainsi le rein élimine entre autres l'eau, le sel, l'urée, la créatinine mais ne laisse pas passer les protéines présentes dans le sang. Le syndrome néphrotique est une anomalie du filtre rénal (nous disons aussi filtre glomérulaire, car le glomérule est la petite structure anatomique où se déroulent la filtration du sang et la formation de l'urine). Cette anomalie est caractérisée par une protéinurie composée en majorité d'albumine (nous parlons d'albuminurie ou de protéinurie sélective). Cette fuite urinaire d'albumine a pour conséquence une diminution du taux d'albumine dans le sang (appelée hypoalbuminémie). Si la suspicion de syndrome néphrotique se fait sur une simple bandelette urinaire, il est important de quantifier le taux de protéinurie sur 12 ou 24 heures. Le syndrome néphrotique répond à une définition strictement biologique avec une quantité de protéinurie supérieure à 3 grammes par jour chez l'adulte ou supérieure à 50 mg/kg/j chez l'enfant accompagnée d'une hypoprotidémie (taux de protéines dans le sang inférieur à 60 grammes/l) et d'une hypoalbuminémie (taux sanguin inférieur à 30 grammes par litre).

Les symptômes du syndrome néphrotique sont dominés par la présence d'œdèmes ou de gonflements. Les œdèmes correspondent à une rétention d'eau et de sel, et donc à une prise de poids parfois importante (plusieurs kilogrammes); il est donc important de se peser régulièrement pour le suivi. Cette accumulation d'eau dans l'organisme est répartie de façon déclive (toujours vers le bas), donc au niveau des jambes en journée et au niveau du visage et des mains au réveil. En fonction de la quantité d'œdèmes, les gonflements peuvent être généralisés et/ou toucher des parties internes du corps comme l'abdomen (ascite) ou la plèvre (épanchement pleural). Sauf situation exceptionnelle, les œdèmes ne sont pas dangereux mais simplement gênants.

La définition du Syndrome Néphrotique Corticorésistant

L'appellation « Syndrome Néphrotique Corticorésistant » est restreinte aux patients ayant un Syndrome Néphrotique Idiopathique (ou sans cause identifiée), qui a résisté à un traitement initial par corticoïdes. Le Syndrome Néphrotique est une maladie rare, avec une incidence (nombre de nouveaux cas par an) de 2 à 7 enfants de moins de 14 ans pour 100 000 (chiffre relativement proche chez

l'adulte). Le traitement de première intention est la corticothérapie qui permet d'obtenir un taux de rémission complète de plus de 80 % en cas de lésions glomérulaires minimales, et 30 à 50 % en cas de lésion de hyalinose (deux aspects histologiques définis par la biopsie rénale). Tant que la maladie répond à un traitement par corticoïdes, le risque d'altération de la fonction rénale est quasi inexistant, mais les formes qui résistent à ce traitement peuvent progresser vers une dégradation définitive de la fonction du rein, nécessitant un recours à des traitements de suppléance comme la dialyse (rein artificiel) et/ou la transplantation rénale.

La résistance est très clairement définie chez l'enfant par la persistance de la maladie rénale (protéinurie, syndrome néphrotique), malgré un traitement bien conduit par corticoïdes. Ce traitement est administré initialement, par voie orale, à la dose initiale de 2 mg/kg/j. Au bout d'un mois, si le Syndrome Néphrotique persiste, le traitement est renforcé par l'administration de bolus de cortisone (fortes doses en intraveineux trois jours de suite). C'est une semaine après le constat d'échec à ce traitement, que l'on parle de Syndrome Néphrotique Corticorésistant. Chez l'adulte, la définition est plus floue car il n'existe pas de consensus sur la durée du traitement par corticoïdes (1 mg/kg/j) nécessaire avant de poser le diagnostic de corticorésistance (entre 8 à 12 semaines, voire à plusieurs mois en cas de hyalinose segmentaire et focale), mais en général la réponse est plus tardive que chez l'enfant, d'où la tendance à allonger la durée de la corticothérapie et à proposer moins fréquemment de traitements par bolus. Le taux de réponse chez l'adulte est aussi légèrement inférieur à celui observé chez l'enfant.

Que signifie, en pratique, le terme de syndrome néphrotique corticorésistant ?

Le terme de corticorésistance signifie d'avoir la proposition d'autres traitements ayant pour but de guérir la maladie. Ces traitements sont des immunosuppresseurs (voir plus loin), avec une approche consensuelle chez l'enfant mais parfois plus discutée chez l'adulte. Néanmoins, l'idée de proposer systématiquement ces immunosuppresseurs a récemment été ébranlée par la découverte d'origines génétiques du syndrome néphrotique (voir le chapitre mécanismes du syndrome néphrotique corticorésistant), car dans ces cas ni les corticoïdes ni les autres traitements ne semblent efficaces. En cas d'absence de maladie génétique, un premier traitement est proposé (Endoxan® par exemple) dont l'efficacité est jugée quelques semaines/mois après le début du traitement. En cas d'échec, un deuxième type de traitement peut être proposé (Cyclosporine A par exemple), et éventuellement un troisième (Cellcept®). Le but principal est d'obtenir avec ces traitements

une rémission complète de la protéinurie et donc l'arrêt de l'agression rénale par la maladie. Globalement trois groupes de patients vont pouvoir être identifiés. Le premier groupe, le plus favorable, est celui des patients répondant aux traitements immunosuppresseurs avec l'obtention d'une rémission complète. Ces patients sont comme ceux corticosensibles, exposés au risque de récurrence du syndrome néphrotique, et en particulier à l'arrêt du traitement immunosuppresseur, mais le pronostic rénal à long terme semble bon. Un deuxième groupe, rare, est celui des patients qui résistent aux différents traitements avec une protéinurie de niveau néphrotique. Dans ce cas il existe un risque d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale, parfois même dans des délais rapides (1 à 2 ans). Entre les deux, se situe un groupe de patients ayant bénéficié des traitements immunosuppresseurs, mais sans obtenir de rémission complète. Toute la difficulté réside à équilibrer le traitement immunosuppresseur au long court, en cherchant à définir la dose minimale, en général grâce à des associations entre les traitements immunosuppresseurs.

La complication principale, dans les situations de réponse incomplète aux traitements immunosuppresseurs, ou pour les syndromes néphrotiques corticorésistants d'origine génétique, est la dégradation progressive de la fonction rénale. Il est indispensable dans ces situations de maîtriser tous les paramètres pouvant influencer cette dégradation, avec au premier rang l'utilisation de traitements capables de diminuer le débit de la protéinurie. Les autres paramètres sont le contrôle de la pression artérielle, celui du profil lipidique et les anomalies éventuelles de la glycémie. Il est aussi nécessaire de diminuer ou d'éliminer les traitements ayant une toxicité directe sur les reins. C'est cet ensemble de mesures que nous appelons néphroprotection.

Les complications du syndrome néphrotique corticorésistant

Les complications du syndrome néphrotique corticorésistant sont d'autant plus fréquentes ou intenses, que le niveau de fuite urinaire d'albumine est important. Les traitements peuvent aussi augmenter le risque ou l'intensité des complications. En cas de syndrome néphrotique corticorésistant, les traitements sont, en général, maintenus à long terme. Cela explique la nécessité de mesures préventives (diététiques en particulier, traitement vitamino-calcique...) ainsi que de la minimisation des toxicités médicamenteuses (minimisation des doses, introduction d'associations). Nous retrouvons donc les complications déjà présentées dans les premiers livrets, mais avec en plus le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique.

Les troubles de la coagulation du sang

Le syndrome néphrotique est responsable d'un état d'hypercoagulabilité, avec le risque accru d'avoir la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins (veines des jambes : phlébite, veines rénales aussi et veines pulmonaires : embolie pulmonaire). Plus la fuite d'albumine et plus l'hypoalbuminémie sont importantes, et plus le risque de caillots est important, faisant recourir à des traitements anticoagulants en particulier si le taux d'albumine sanguin est inférieur à 20 grammes par litre.

Les infections

Le syndrome néphrotique est responsable d'une diminution des défenses de l'organisme, et s'associe donc à un risque accru d'infections. Une des infections, classique mais rare, est la péritonite. Il est important de ne pas prendre de retard diagnostique ni de retard de prise en charge thérapeutique, et de consulter son médecin en cas de tableau pouvant faire évoquer une infection (fièvre, toux, mal à la tête...). D'autre part, les traitements actuellement utilisés dans le syndrome néphrotique sont des immunosuppresseurs, alourdissant ainsi le risque et la gravité des infections. Ainsi, des infections relativement banales peuvent être très graves chez un patient traité pour un syndrome néphrotique (varicelle par exemple).

Les troubles lipidiques

Il s'agit d'une augmentation des taux sanguins du cholestérol et plus rarement des triglycérides. Ces anomalies suivent en général l'évolution du syndrome néphrotique (disparition en cas de rémission), mais sont à prendre en compte par un régime approprié et/ou un traitement spécifique, en particulier dans le cadre d'un syndrome néphrotique corticorésistant.

Autres complications

En fonction de l'importance de la fuite urinaire d'albumine, il peut apparaître des complications de type dénutrition, avec fonte musculaire et déminéralisation osseuse, pouvant conduire à des difficultés de croissance. Ces complications sont surtout observées en cas de syndrome néphrotique persistant malgré les traitements. De plus, les traitements au long cours peuvent aggraver ces problèmes.

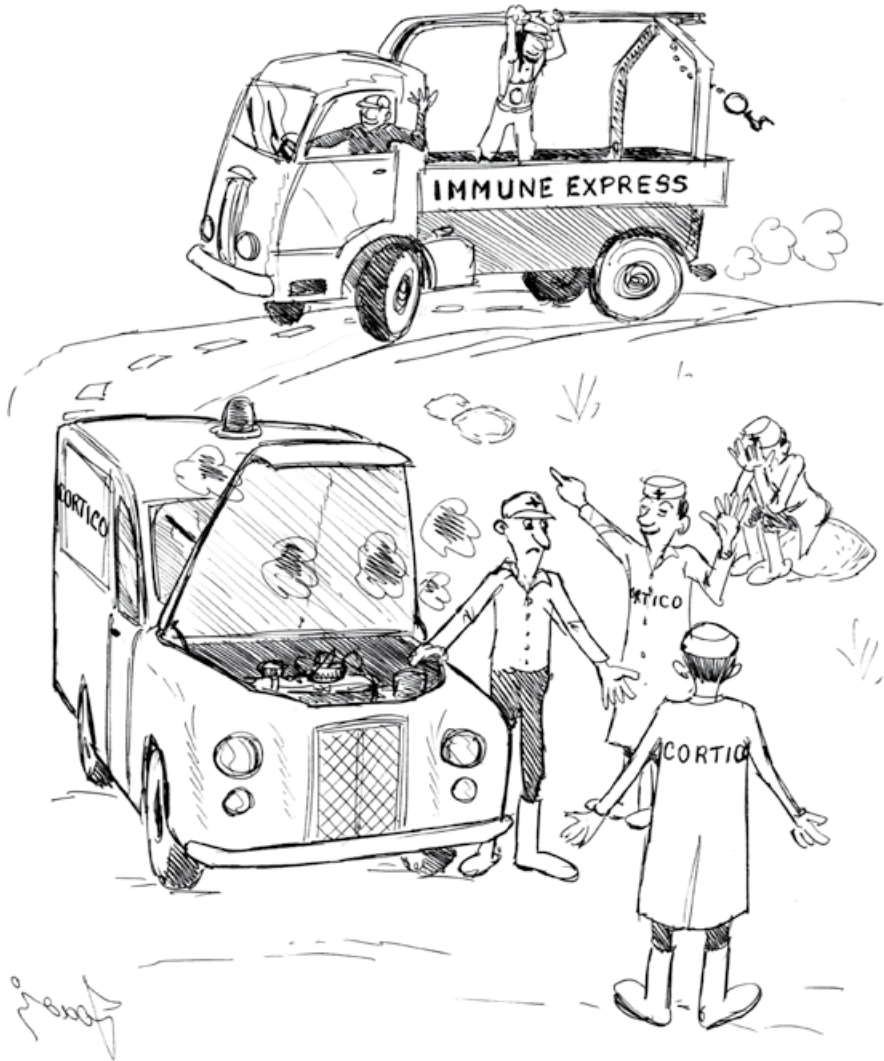
Dégradation possible de la fonction rénale

L'absence de rémission du syndrome néphrotique expose au risque d'usure prématurée des reins, avec une perte des capacités d'épuration dans le temps. Différents paliers d'insuffisance rénale sont décrits, mais l'autonomie rénale n'est plus assurée pour une clairance de la créatinine inférieure à 8-10 ml/mn, obligeant le recours à des techniques de traitement par dialyse et ou à la transplantation rénale. Le type de présentation histologique influence aussi le pronostic rénal, car les patients corticorésistants avec des lésions de hyalinose segmentaire et focale, évoluent plus fréquemment vers l'insuffisance rénale chronique terminale (50 % des patients en dialyse après 6 à 8 années d'évolution). Le niveau de protéinurie résiduelle après ou sous traitement est un élément pronostique du devenir de la fonction des reins. Il est donc fondamental de diminuer au maximum le taux d'albuminurie, et de maîtriser tous les facteurs capables d'entraîner une souffrance rénale supplémentaire, comme l'hypertension artérielle, les troubles du métabolisme des sucres (diabète) et des graisses, et de minimiser la toxicité rénale des médicaments (Cyclosporine par exemple). Ces mesures préventives ou correctives alourdissent les contraintes, et sont mal acceptées, posant le problème de l'adhésion au traitement, mais restent des mesures clés pour préserver la dégradation de la fonction rénale.

Traitement du Syndrome Néphrotique Corticorésistant

Nous ne reprendrons pas ici les règles hygiéno-diététiques, avec en particulier le régime sans sel, qui reste indiqué en cas de syndrome néphrotique corticorésistant tant que les œdèmes persistent, mais aussi en fonction du type de traitement et des résultats de pression artérielle, qui doit être maintenue en dessous de valeurs seuils importantes (inférieure à 120-70 mmHg si protéinurie > à 1 gramme/j par exemple). Il est aussi recommandé de diminuer la consommation de sucres (sucres rapides surtout: sucre, confitures, boissons sucrées...) et d'aliments riches en graisses (graisses d'origine animale: beurre, charcuterie, fromage...).

Il ne faut pas oublier que ce n'est pas parce que le syndrome néphrotique est corticorésistant que ces derniers sont systématiquement arrêtés. Ils peuvent effectivement être maintenus, à faibles doses, en association avec d'autres types de traitements. Ces autres traitements sont des immunosuppresseurs, qui sont d'ailleurs ceux utilisés dans le traitement du syndrome néphrotique corticodépendant, si



la dose de corticoïdes nécessaire pour maintenir la rémission est trop élevée, ou entraîne des effets secondaires importants. Les immunosuppresseurs empêchent les cellules du système immunitaire de fonctionner ou de se multiplier. Tous ces traitements diminuent donc les défenses de l'organisme (risque d'infection accru). Par ailleurs, ce sont les mêmes traitements que l'on utilise après une transplantation rénale pour prévenir le rejet de la transplantation.

Le cyclophosphamide (Endoxan®)

Ce traitement empêche les globules blancs de se multiplier, imposant une surveillance hebdomadaire, et son utilisation reste limitée dans le temps par le risque de complications, en particulier de stérilité. Ce traitement doit être interrompu en cas de chute importante des globules blancs, ou d'infection. Il peut être administré en comprimés, de préférence le matin, car il est éliminé par les urines et peut aggraver la muqueuse de la vessie, ou en bolus mensuels.

La Cyclosporine A (Néoral®, Sandimmun®)

Ce médicament est un immunosuppresseur qui bloque l'action des lymphocytes sans empêcher leur multiplication. Il permet de diminuer, voire même d'arrêter les corticoïdes en cas de syndrome néphrotique corticodépendant. Pour les patients corticorésistants, il est en général administré avec une faible dose de corticoïdes, afin de jouer sur un effet synergique permettant de diminuer les doses de chaque médicament. Ce traitement doit être poursuivi à long terme sur plusieurs mois ou années, car les rechutes à l'arrêt du traitement sont d'autant plus fréquentes que la durée de ce dernier a été courte. Un des problèmes principaux de ce traitement est sa toxicité rénale. Cet impact néfaste sur le rein est observable sur la biopsie rénale, qui est en général proposée dans le cadre de la surveillance de ce traitement au bout de 2 ans. Les autres effets secondaires sont nombreux, et surtout de type cosmétique car il fait pousser les poils (hirsutisme) ou gonfler les gencives. Ce traitement entraîne aussi une augmentation des chiffres de pression artérielle.

Un autre traitement de la même famille que la Cyclosporine est parfois cité, il s'agit du Tacrolimus (Prograf®). Il semble au moins aussi efficace que la Cyclosporine, mais le recul manque encore. Il peut néanmoins être proposé en cas d'intolérance à la Cyclosporine, car les profils d'effets secondaires sont différents (chute des cheveux, démangeaisons...). Malheureusement le problème de la toxicité rénale n'est pas évité par ce traitement.

Les autres traitements immunosuppresseurs

Ils appartiennent à une autre famille d'immunosuppresseurs, bloquant, entre autres, la multiplication des globules blancs. L'Azathioprine (Imurel®) est le plus ancien, mais malgré cela, nous ne disposons actuellement que de petites séries de patients pour lesquels il est difficile d'avoir une bonne évaluation de la place de ce traitement. Le Mycophénolate Mofetil (Cellcept®, Myfortic®) est un médicament d'introduction plus récente en cours d'évaluation. Il semble donner des résultats intéressants qui demandent confirmation, avant d'être utilisé de manière

systematique. Les effets secondaires de ces traitements sont essentiellement la diminution du nombre de globules blancs, et en plus pour le Mycophénolate Mofetil, des problèmes d'intolérance digestive (douleurs abdominales, diarrhée...).

Autres traitements

Les buts de ces traitements sont de faire disparaître ou de minimiser les œdèmes, d'équilibrer la pression artérielle dans les valeurs cibles, et de maîtriser les effets secondaires des traitements, afin de réaliser la meilleure protection rénale possible.

La présence des œdèmes est en général associée à la persistance de la protéinurie à un niveau important, et ce malgré les traitements. Le traitement des œdèmes est basé sur le régime sans sel et la prescription de diurétiques quand cela est nécessaire. D'autres médicaments à visée anti-protéinurique peuvent être proposés, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (famille des IEC), et les antagonistes de l'angiotensine II (famille des sartans). Ces deux familles appartiennent toutes les deux à la classe des anti-hypertenseurs. Si leur efficacité en cas de syndrome néphrotique idiopathique est controversée, ils peuvent participer à la diminution de la protéinurie, et à la néphroprotection, permettant ainsi de reculer l'échéance de la dégradation terminale des reins.

En fonction des traitements nécessaires pour l'entretien de la réponse, de la durée des traitements, et de la prévention d'éventuelles complications, d'autres médicaments peuvent être rajoutés et alourdir les contraintes (traitement vitamino-calcique par exemple pour la prévention de la déminéralisation osseuse...).

Risque d'évolution du Syndrome Néphrotique Corticorésistant

Comme cela a déjà été mentionné plus haut, les formes corticorésistantes exposent au risque de dégradation de la fonction rénale avec, à terme, l'insuffisance rénale terminale nécessitant la prise en charge en dialyse et/ou en transplantation rénale.

L'insuffisance rénale chronique et la dialyse

Les risques d'évolution vers la dégradation de la fonction rénale et l'insuffisance rénale chronique sont d'autant plus importants qu'il existe des lésions histologiques de hyalinose segmentaire et focale sur l'examen histologique, et que

la protéinurie est importante malgré le traitement. Environ 4 % des adultes avec des lésions glomérulaires minimales évoluent vers l'insuffisance rénale chronique. Quand le fonctionnement rénal devient trop perturbé et que les reins n'assurent plus leur rôle de façon suffisante, le recours à l'épuration extra-rénale devient nécessaire (dialyse). En général, la fonction rénale décline progressivement (des années), donnant le temps de la préparation pour la dialyse. L'information sur les différentes techniques d'épuration extra-rénale est très importante à recevoir précocement afin de réfléchir et de choisir la méthode de traitement la plus adaptée. (hémodialyse ou dialyse péritonéale). Le respect du capital veineux est fondamental, avec les prises de sang ou les perfusions évitant de piquer, comme cela est fait habituellement, les veines au pli du coude ou au niveau des avant-bras. Il faut que les prélèvements soient réalisés plutôt sur le dos des mains, ceci est plus désagréable mais très important pour préserver le bon état des veines.

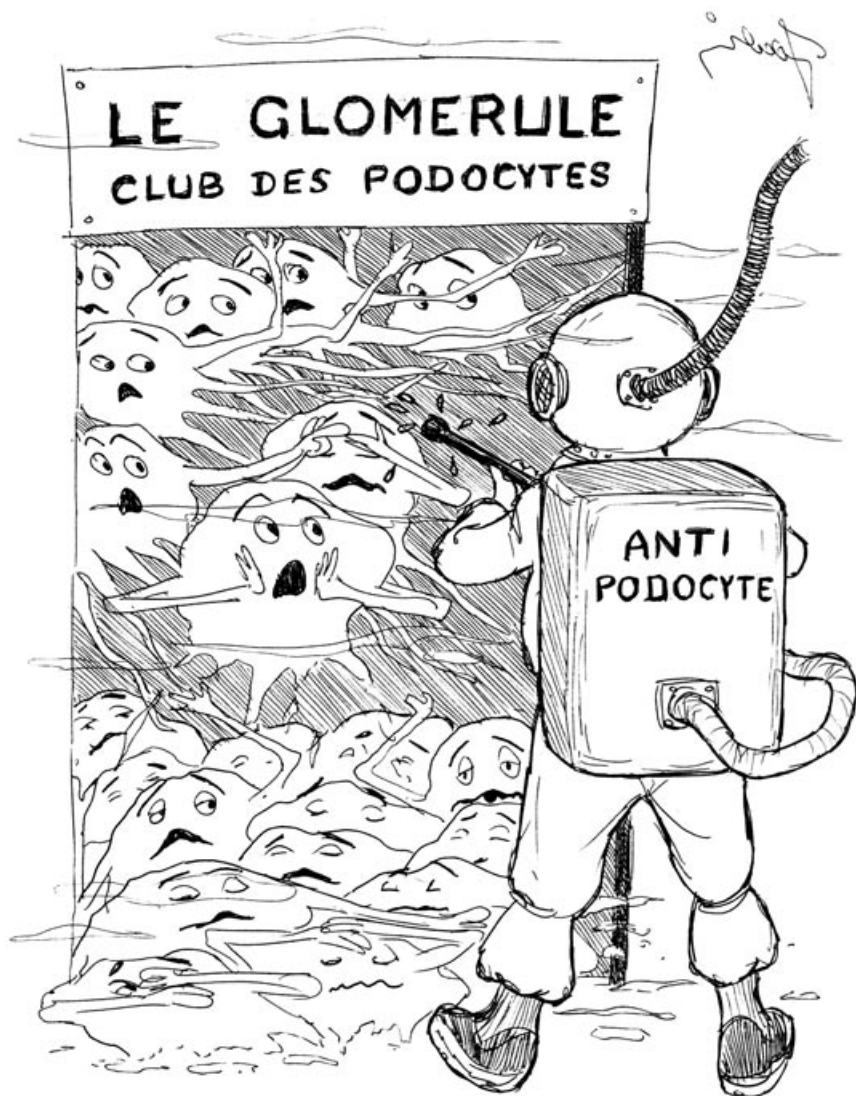
Très brièvement, l'hémodialyse consiste à faire passer le sang sur un filtre à l'extérieur du corps, qui élimine les déchets à la place des reins. Cela demande un accès veineux pour prélever le sang et le retourner au patient. Il est donc indispensable d'avoir une création de fistule artério-veineuse, c'est-à-dire l'abouchement d'une artère (en général au niveau du poignet) à une veine, lors d'une brève intervention chirurgicale, pour que cette veine s'épaississe et augmente de calibre et de débit. Le traitement par hémodialyse est donc un traitement régulier, plusieurs fois par semaine (en général 3 fois sur une durée de 4 heures).

La dialyse péritonéale est d'un principe différent, car le filtre est ici le péritoine de la personne à traiter (la poche qui contient les intestins). Le principe consiste à remplir cette poche avec un liquide de dialyse, qui va se charger en déchets au contact des capillaires du péritoine, le liquide étant ensuite évacué. Pour réaliser ces allées et venues de liquide, il est obligatoire d'avoir accès à la cavité péritonéale par un petit cathéter mis en place lors d'une brève intervention chirurgicale. Il faut donc réaliser des cycles d'injection et de retour de liquide de dialyse. Cette technique se fait à domicile, soit 3 à 4 fois par jour en ambulatoire, ou soit la nuit, pendant le sommeil, grâce à un système automatisé.

La transplantation rénale

La transplantation rénale est une autre façon de traiter l'insuffisance rénale chronique terminale, mais n'est pas un traitement définitif car de nombreuses causes peuvent empêcher le fonctionnement du greffon à long terme. La transplantation est une intervention chirurgicale qui permet de rajouter un rein en fosse iliaque (en bas de l'abdomen). Il est aussi indispensable de prendre un traitement immunosuppresseur pour éviter le rejet de la greffe, et cela, tant que le

greffon fonctionne. Les traitements immunosuppresseurs proposés ici sont en grande partie ceux proposés en cas de syndrome néphrotique corticorésistant avec Cyclosporine A, Prograf®, Cellcept®, Myfortic® et corticoïdes. La transplantation permet d'être libéré des contraintes de la dialyse, mais demande un suivi médical régulier et de respecter une stricte régularité pour la prise des médicaments. Pendant cette période, il faut rester très strict sur l'équilibre de la pression artérielle, des taux de graisses dans le sang et de la glycémie.



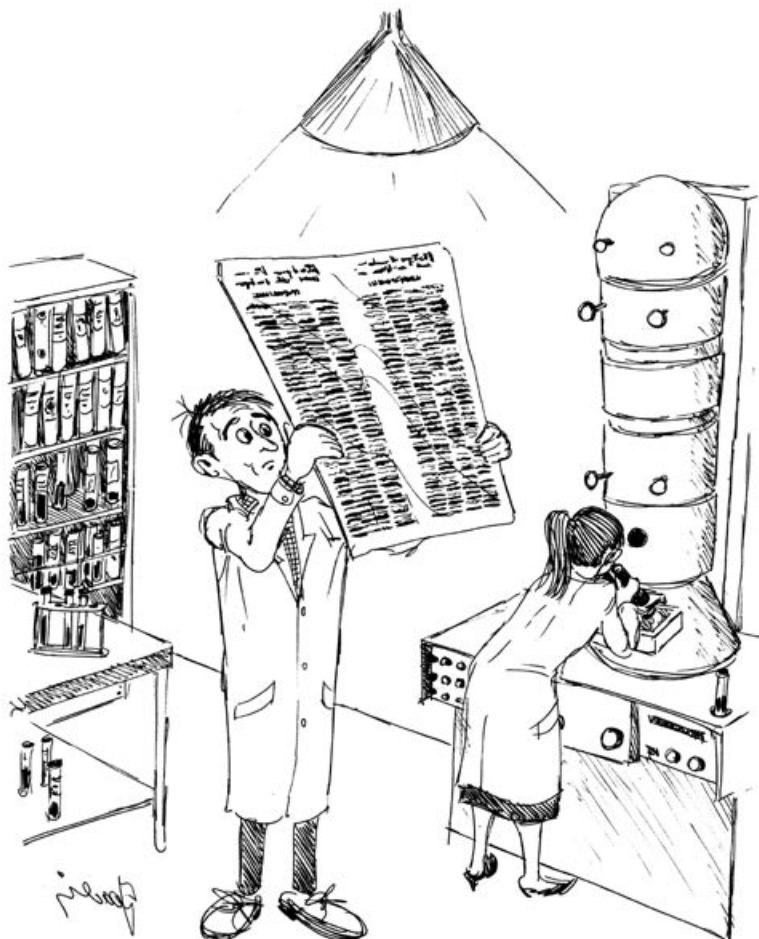
Le problème spécifique posé par le syndrome néphrotique idiopathique en transplantation est celui de la récurrence de la maladie sur le greffon. Cette récurrence, touchant 40 % des patients transplantés pour un syndrome néphrotique corticorésistant, est très particulière, car elle survient dans un délai très bref après l'intervention chirurgicale, quelques heures ou quelques jours, et entraîne la perte du greffon dans 50 % des cas dans des délais très variables (de quelques mois à plusieurs années). Les patients ayant déjà présenté une récurrence lors d'une première transplantation, ont un risque très élevé de récurrence sur une autre transplantation (plus de 85 %). Ces observations de récurrence permettent de définir un groupe de patients particuliers, avec un mécanisme de la maladie dépendant d'un facteur sanguin capable d'altérer le filtre rénal (des « vieux reins » comme du greffon). À l'opposé, les formes de syndrome néphrotique corticorésistant liées à des anomalies génétiques n'exposent pas ou de façon très exceptionnelle au risque de récurrence, car, dans ce cas, le mécanisme de la maladie ne dépend pas d'un facteur extra rénal. La prise en charge de la récurrence reste limitée car le facteur altérant le filtre rénal reste non identifié. Il ne semble pas indispensable de proposer une période obligatoire de dialyse avant la transplantation afin de minimiser le risque de récurrence. Le seul intérêt d'imposer cette période est de voir la quantité d'urine diminuer (voire s'annuler) et en conséquence celle de la protéinurie, ce qui rend le diagnostic de récurrence plus facile. Les traitements de la récurrence sont ceux de la maladie de départ, mais avec la différence de dosages plus forts et d'échanges plasmatiques. L'efficacité du traitement du plasma est liée à l'épuration du sang d'un facteur délétère pour les reins, sans action au niveau de la production de ce facteur, ce qui oblige à des traitements chroniques.

Pour finir, nous devons rester prudents face à la possibilité d'une transplantation à partir d'un donneur vivant, et cela quels que soient les mécanismes de la maladie.

Mécanismes conduisant au Syndrome néphrotique corticorésistant

Le principal responsable du syndrome néphrotique est une cellule que l'on appelle le podocyte, qui n'existe que dans le rein, et qui recouvre les petits vaisseaux sanguins (capillaires) à l'endroit où se déroulent la filtration du sang et la formation de l'urine. La forme de ces cellules ressemble un peu à celle d'une pieuvre entourant de ses tentacules le capillaire sanguin. Des espaces existent entre ces tentacules, et c'est par ces endroits que s'écoule l'urine venant d'une filtration du sang (fentes de filtration). Les parois du vaisseau sanguin empêchent le passage

dans l'urine des globules rouges et les globules blancs, les podocytes contrôlant plus finement la filtration du sang en faisant obstacle, en particulier, au passage de l'albumine. Quand les podocytes sont malades, ils changent de forme avec des tentacules qui se rétractent, et laissent passer l'albumine. À ce stade (lésions glomérulaires minimales) la maladie est réversible, et peut guérir, avec des podocytes qui reprennent leur forme et leurs fonctions initiales. Quand ces podocytes sont trop malades ou que le traitement ne permet pas de les guérir, ils peuvent mourir et se détacher du capillaire glomérulaire, laissant alors des zones très anormales ne filtrant plus ou très mal (hyalinose segmentaire et focale), ouvrant la porte à une dégradation de la fonction rénale et donc à l'insuffisance rénale.



Les patients souffrant d'un syndrome néphrotique corticorésistant ont beaucoup bénéficié des progrès de la génétique médicale. Plusieurs gènes ont été identifiés assez récemment dont les mutations sont responsables d'anomalies au niveau des cellules podocytaires, qui perturbent la stabilité de la fente de filtration. Il faut imaginer ces anomalies comme des malfaçons ou des absences d'éléments d'un échafaudage, responsables en fonction de leur importance (position, nombre), d'un écroulement de l'édifice plus ou moins rapide. Certaines anomalies sont liées à une erreur de localisation pour une pièce donnée. Ces anomalies génétiques expliquent des formes congénitales exceptionnelles (syndrome néphrotique finlandais: mutation de la néphrine) et environ 10 % des formes de syndrome néphrotique corticorésistant de l'enfant (mutation de la podocine en particulier, alpha actinine 4, TCPR6). Les mutations de ces gènes n'expliquent pas tous les syndromes néphrotiques corticorésistants. Il reste probablement d'autres gènes à identifier, directement responsables d'anomalies du podocyte, ou plutôt ayant un rôle de co-facteur agissant en association avec d'autres anomalies génétiques du podocyte (chacune insuffisante en soi pour créer la maladie) ou avec des facteurs extra-rénaux. Les perspectives thérapeutiques ne feront probablement pas appel à de la thérapie génique mais plutôt à l'induction d'éléments entrant dans la composition de la fente de filtration normale, capables de compenser le déficit de structure induit par l'anomalie d'une pièce, ou sa relocalisation à la bonne place. Il est par ailleurs très important face à un syndrome néphrotique de rechercher une anomalie génétique (en particulier chez l'enfant), car bien que cette recherche demande du temps (plusieurs semaines), la confirmation de cette origine a un impact sur la prise en charge avec un arrêt des traitements par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs.

Parmi les formes ne correspondant pas à des anomalies génétiques, il existe un groupe de patients très particulier, identifié après transplantation rénale en raison d'une récurrence immédiate du syndrome néphrotique sur le rein transplanté. La rapidité d'apparition de la récurrence fait suspecter depuis longtemps la présence d'un facteur présent dans le sang de ces patients, capable de perturber les podocytes et d'entraîner la fuite d'albumine. Une dysfonction lymphocytaire pourrait être à l'origine de la production de ce, ou ces facteurs. Cette hypothèse est soutenue par de nombreux arguments venant de l'observation clinique, mais, à ce jour, le ou les facteurs de perméabilité ne sont pas identifiés malgré beaucoup d'efforts de recherche. En attendant une caractérisation du facteur permettant de proposer une prise en charge spécifique, les bases du traitement de la récurrence après transplantation sont de renforcer le traitement immunosuppresseur, et de proposer de retirer le facteur par la réalisation d'échanges plasmatiques (techniques consistant à enlever du plasma chez un patient et à le remplacer par du plasma normal).

La recherche doit nous permettre d'identifier dans un futur proche les différents mécanismes regroupés sous la présentation clinique du syndrome néphrotique corticorésistant. De cette identification viendront les traitements de demain. Des traitements nouveaux commencent à être proposés et testés, en particulier pour certaines anomalies génétiques du podocyte. Il est certain que les syndromes néphrotiques répondant à d'autres mécanismes prendront le même chemin.



Adresses utiles

ITERT Uro-Néphrologie

Hôtel Dieu
Immeuble Jean Monnet
30, Bd Jean Monnet
44093 Nantes Cedex 1

<http://www.ifr26.nantes.inserm.fr/ITERT/>

Centre de Référence du Syndrome Néphrotique idiopathique

Hôpital Henri Mondor
51, av. Du Maréchal de Lattre de Tassigny
94000 Créteil

http://chu-mondor.aphp.fr/usagers/2/consult.php?id_service=19

Association des Malades d'un Syndrome Néphrotique idiopathique (AMSN)

Siège social 11, av. de la roseraie
91440 Bures sur Yvette

<http://asso.orpha.net/AMSN/>



Association des Malades du Syndrome Néphrotique

Association loi 1901 à but non lucratif et reconnue d'intérêt général

**Votre enfant ou vous même est (êtes) atteint
d'un syndrome néphrotique ayant
évolué vers l'insuffisance rénale**



L'AMSN aide un groupe
de patients dialysés ou
greffés qui partagent
des préoccupations
et des souffrances
communes

L'AMSN peut leur
permettre :

- o de se connaître,
- o de s'informer,
- o de s'encourager,
- et de faciliter le
travail des chercheurs.



Pour plus de détails
d'informations,
n'hésitez pas, contacter :
Marine Thalouarn
tél : 02 97 82 99 47
Marine.Thalouarn@ac-rennes.fr

© Béatrice Duhanon

Venez nous rejoindre

**Plus nous serons nombreux
Plus nous pourrons faire progresser
le niveau des soins, des traitements et de la Recherche.**

Mél : syndrome.nephrotique@laposte.net
Site Internet : <http://asso.orpha.net/AMSN/>
Siège social : 11 av de la Roseraie, 91440 Bures s/Yvette



Association des Malades d'un Syndrome Néphrotique primitif ou idiopathique

A.M.S.N. (Association loi 1901 à but non lucratif et reconnue d'intérêt général)

• Mission n°1 : Informer et favoriser les communications entre les malades

- Réunions de rencontre avec les experts du SN:

Depuis 2005, la réunion à l'hôpital Necker avec les Prs Niaudet et Lesavre a restauré la mise en place de réunions nationales. Un système de réunions régionales existe à Nantes, Lyon, Paris, Toulouse...avec beaucoup de succès. Elles permettent une information transparente et claire sur la maladie. Des comptes rendus sont disponibles sur le site de l'AMSN.

- Fêtes, événements sportifs :

Initiées avec les fêtes de Cardesse : *Rire pour Gagner*, différentes occasions de faire la fête, de se rencontrer et de collecter des fonds pour la recherche s'organisent régulièrement. Elles sont de teneurs diverses allant de matchs de rugby, de chorales aux repas festifs... Elles permettent de se rencontrer et de partager nos compréhensions et inquiétudes.

- Site Internet et forum

L'association est née de rencontres sur les forums et nous a amenés à créer et animer le site Internet de l'AMSN, <http://asso.orpha.net/AMSN/> véritable pont d'information continu entre nous. C'est aussi la partie la plus visible de nos actions. Nous remercions Orphanet de nous héberger gratuitement.

Le forum, administré par un adhérent, permet des réactions plus interactives et ouvertes. L'AMSN s'est ainsi inscrite dans un réseau international sur le Syndrome Néphrotique.

- Mails, téléphone...

Les mails sont un des moyens les plus économiques pour correspondre entre nous. Par l'intermédiaire de la boîte mail syndrome.nephrotique@laposte.net chacun peut s'adresser à l'ensemble du Conseil d'administration et des délégués régionaux. Une liste d'adhérents acceptant de dialoguer est aussi envoyée régulièrement à tous les adhérents, permettant ainsi de correspondre directement par mail ou téléphone entre nous.

- Publications sur le Syndrome Néphrotique :

L'AMSN publie sur son site et sous forme d'imprimés des livrets spécifiques sur la maladie, le **SN chez l'enfant**, le **SN chez l'adulte** ... Ceci est rendu possible grâce aux auteurs et aux financements comme celui du Ministère de la Santé ou de la Fondation MACSF.



• Mission n°2 : Représenter et défendre les patients et leurs familles

- L'AMSN adhère aux principales organisations de patients atteints de maladies rares afin que la lutte contre la maladie soit plus visible et que ses actions soient informées et donc plus efficaces.

- Le bureau de l'AMSN participe activement aux actions menées sur ces sujets par l'EMEA, médicaments orphelins, informations des patients via EURORDIS, l'HAS, mise à jour des livrets ALD, le LEEEM, membre du comité permanent des médicaments orphelins, l'INSERM, membre du Comité d'orientation stratégique PNRNU, ou encore des projets européens (Nephrored)...



• Mission n°3 : Stimuler et aider la recherche expérimentale et clinique

- Réunions des adhérents avec les chercheurs.

Sous forme de rencontres informelles de plusieurs adhérents face à un chercheur ou de réunions nationales rassemblant les chercheurs spécialisés dans le Syndrome Néphrotique présentant leurs travaux aux patients venus pour mieux comprendre et soutenir la recherche par des appels à participation à des essais cliniques, nationaux ou internationaux.

- Prix de l'AMSN

C'est un prix de 10 000€ financé par la FMO. Créé sous le double parrainage de la Société de Néphrologie et de la Fondation du Rein, le Prix de l'AMSN 2007 est attribué à un(e) candidat(e) dont les travaux sur Syndrome Néphrotique Idiopathique ou Primitif ont été reconnus et publiés, ou acceptés pour publication, en 2006-2007 dans un journal scientifique international.

- Dons pour la recherche

L'AMSN s'est fixé comme objectif de verser 100% des dons faits spontanément à la recherche. Il est à noter que les dons sont fiscalement déductibles à 66% du fait du statut d'intérêt général attribué à l'AMSN.

Le Syndrome Néphrotique primitif ou idiopathique

Faites un don
Aidez la recherche



Rejoignez, soutenez l'AMSN

L'AMSN est une association à but non lucratif, du type loi 1901 et reconnue d'intérêt général. Elle fonctionne grâce aux cotisations des adhérents et au bénévolat de ses membres. **Les dons sont 100% destinés à la recherche.**

Actuellement l'AMSN se compose de plus de 200 adhérents principalement des adultes, adolescents et enfants atteints d'un syndrome néphrotique primitif ou idiopathique et quelques membres sympathisants.

L'AMSN est dirigée par un conseil d'administration de 10 personnes élues d'où a été désigné un bureau de 4 personnes qui se chargent des actions en vue d'atteindre les objectifs fixés par les adhérents lors de l'Assemblée Générale et de 13 délégués régionaux. Tous sont eux-mêmes malades ou de la famille directe.



Ce livret a été réalisé avec le soutien
de la Fondation d'Entreprise MACSF