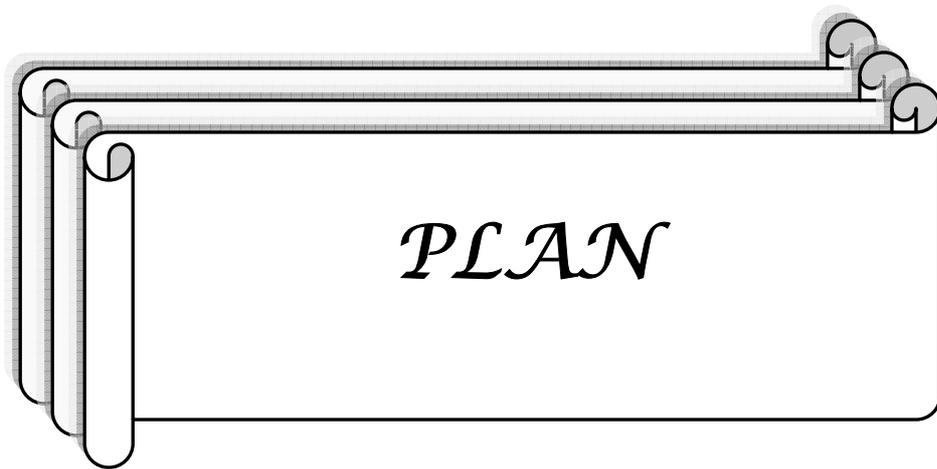


ALB	: albumine
AVK	: anti vitamine K
CD	: corticodépendant
CR	: corticorésistant
CS	: corticosensibile
CTC	: corticothérapie
CYS	: ciclosporine
DMO	: densité minérale osseuse
GEM	: glomérulonéphrite extra membraneuse
GNEC	: glomérulonéphrite extra capillaire
GMP	: glomérulonéphrite membrano-proliférative
HSF	: hyalinose segmentaire et focale
HBPM	: héparine de bas poids moléculaire
IEC	: inhibiteurs enzyme conversion
IF	: immunofluorescence
IR	: insuffisance rénale
IRT	: insuffisance rénale terminale
IRC	: insuffisance rénale chronique
IS	: immunosuppresseurs
LGM	: lésions glomérulaires minimales
LED	: lupus érythémateux disséminé
ME	: microscope électronique
MMF	: mycophénolate mofétil
MP	: méthyl-prédnisone
MI	: membres inférieurs
MO	: microscope optique
NP	: non précis
PMD	: prolifération mésangiale diffuse
PBR	: ponction biopsie rénale
PFC	: plasma frais congelé
PR	: purpura rhumatoïde
RE	: rechutes espacées
RF	: rechute fréquente
RP	: rémission partielle
RT	: rémission totale
RS	: rémission spontanée
SN	: syndrome néphrotique
SNI	: syndrome néphrotique idiopathique
SNP	: société de néphrologie pédiatrique
TA	: tension artérielle
VIT D	: vitamine D

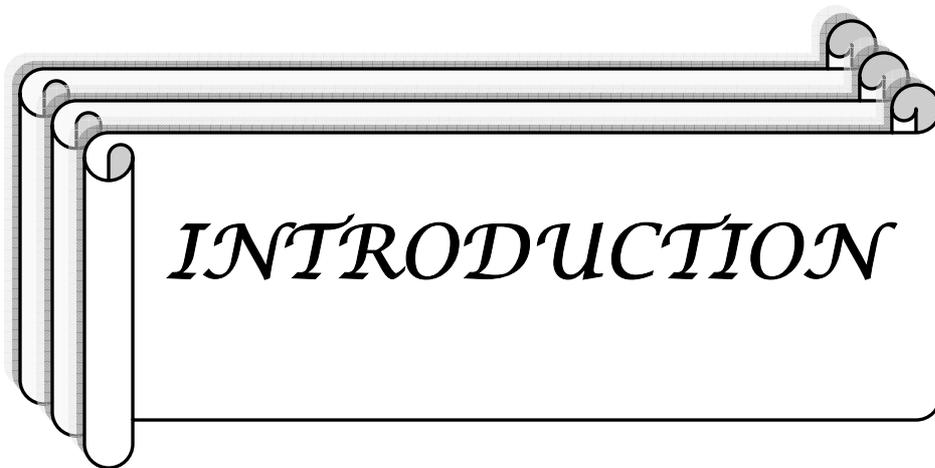


PLAN

Introduction	1
Malades et méthodes	4
I-Description de l'étude	5
II-Caractéristiques des malades et critères d'inclusion.....	5
III-Malades	5
Résultats	7
I-Profil épidémiologique	8
1- Recrutement des malades.....	8
2-Age.....	8
3-Sexe.....	9
4- Origine.....	9
5-Niveau socio-économique.....	9
6-Antécédents.....	10
II-Profil clinique	11
1-âge de début.....	11
2-signes cliniques.....	12
III-Profil Biologique	14
1- dans les urines.....	14
2-Dans le sang.....	14
IV-Etude Anatomopathologique	16
V- Classification	17
VI-Profil thérapeutique	18
1- traitement symptomatique.....	18
2- traitement de fond.....	18
VII-Profil Evolutif	22
1- L'évolution des néphroses corticosensibles.....	22
2- L'évolution des néphroses corticorésistantes.....	24
VIII-Complications du SN	24
1- complications liées à la néphrose.....	24
2- complications liées au traitement.....	26
XI - mortalité	27
Discussion	28
I- Définition	29
II- Etiopathogénie	30
III-Physiopathologie	34
1-Mécanisme de la protéinurie.....	34
2- Mécanismes des perturbations cliniques et biologiques	35

IV–Epidémiologie	38
1– Age.....	38
2–Sexe.....	38
V– Données cliniques.....	39
1–Œdèmes.....	39
2–Diurèse.....	40
VI– Données biologiques.....	40
1– Dans les urines.....	40
2– Dans le sang.....	41
VII– ETUDE HISTOLOGIQUE.....	44
1– indications de la biopsie rénale.....	44
2– description lésionnelle et corrélation anatomo–clinique.....	45
VIII– TRAITEMENT DU SYNDROME NEPHROTIQUE.....	55
1– introduction.....	55
2– mesures thérapeutiques et symptomatiques.....	56
3– traitement de fond.....	63
3-1– corticothérapie.....	63
a– traitement de l'épisode initial.....	63
B– bolus de methyl–prédnisolone.....	64
C–réponse à la corticothérapie.....	64
3-2–Immunosuppresseurs.....	67
a–Lévamisole.....	68
b– Agents alkylants.....	69
c– Inhibiteurs de la calcinurine.....	73
d–Agents antiprolifératifs.....	78
e– Autres traitements épargne de corticoïdes.....	83
IX– Corrélations anatomo–cliniques.....	86
X– Complications du syndrome néphrotique.....	86
1– Complications liées à la néphrose.....	87
1-1– complications infectieuses.....	87
1-2– complications thromboemboliques.....	87
2– Complications liées au traitement.....	89
2-1–complications du traitement corticoïde.....	89
2-2– complications du traitement IS.....	96
XII– Evolution du syndrome néphrotique.....	101
1– Evolution des néphroses corticosensibles.....	101
2– Evolution des néphroses corticorésistantes.....	104

XIII- Pronostic du syndrome néphrotique idiopathique	107
XIV- Modalités de suivi des enfants.....	107
XV- Mortalité	109
Conclusion.....	110
Résumé.....	113
Bibliographie.....	120
Annexe.....	121



INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique de l'enfant est défini par un ensemble de signes biologiques et éventuellement cliniques caractérisés par l'association d'une protéinurie de 24h supérieure ou égale à 50mg/kg/j, d'une protidémie < 60 g/l et une albuminémie < 30g/l et sur le plan clinique par un syndrome œdémateux. [1]

C'est l'une des néphropathies glomérulaires les plus fréquentes survenant chez l'enfant âgé entre 2 et 12 ans. [1]

Sa physiopathologie reste imparfaitement connue, les dernières recherches ont permis non seulement d'identifier des gènes dont les mutations sont responsables de formes héréditaires évoluant vers l'insuffisance rénale mais également de progresser dans la compréhension des mécanismes de la perméabilité glomérulaire aux protéines plasmatiques. [2]

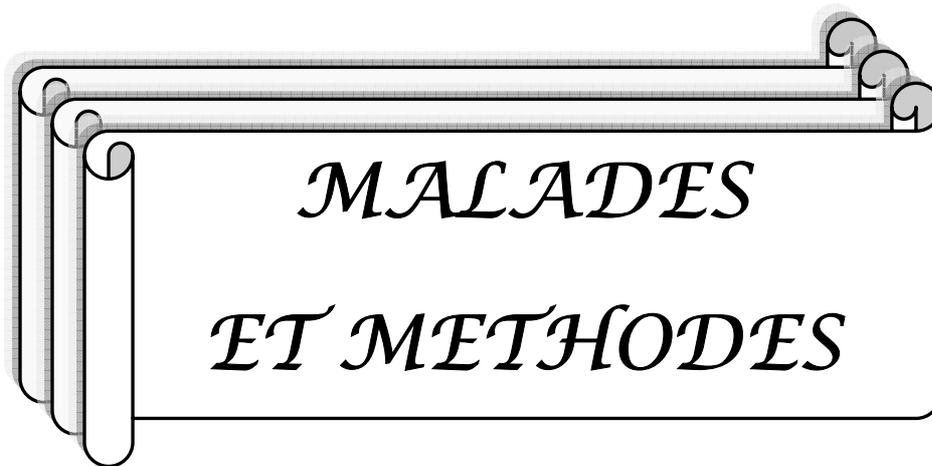
La classification du syndrome néphrotique est proposée selon l'aspect anatomopathologique ou selon le mode de réponse aux corticoïdes. L'aspect histologique le plus souvent observé (80%) est celui de lésions glomérulaires minimes (LGM) [1]. Cependant, la classification selon la réponse à la corticothérapie est la plus intéressante à considérer car elle est mieux corrélée à l'évolution. Un traitement initial par les corticoïdes, bien codifié est donc nécessaire pour caractériser les néphroses corticosensibles des néphroses corticorésistantes.

Des complications liées aux néphroses telles que l'infection et les accidents thromboemboliques peuvent se voir lors des poussées nécessitant un diagnostic précoce et une prise en charge rapide pouvant mettre en jeu le pronostic vital des enfants d'où la nécessité de vacciner tout enfant atteint de néphrose au début de la maladie.

Le pronostic rénal est excellent dans les formes corticosensibles mais la maladie évolue par poussées successives chez deux tiers des enfants pouvant parfois se poursuivre à l'âge adulte.

Cette pathologie chronique évolutive expose les enfants aux risques de rechutes fréquentes et aux toxicités médicamenteuses. Devant toute résistance ou une dépendance avec des signes de cortico-intolérance, le recours à d'autres médications notamment les immunosuppresseurs (IS) est impératif. Il est utile de rappeler que dans notre contexte même si

l'indication des IS est recommandée à certains stades de la maladie, son utilisation reste limitée par le coût élevé qu'elle engendre pour la plupart des familles. On se trouve très souvent donc dans l'obligation de poursuivre le traitement par corticoïdes malgré les effets secondaires encourus. C'est dans cet objectif que nous avons réalisé ce travail pour évaluer les différents aspects thérapeutiques et évolutifs du syndrome néphrotique ainsi que les difficultés de prise en charge des enfants présentant un syndrome néphrotique au service de pédiatrie B de l'hôpital CHU Mohamed VI de Marrakech recrutés sur une période de 9 ans.



*MALADES
ET METHODES*

I. Description de l'étude

Notre travail avait consisté en une étude transversale qui s'étalait de janvier 2000 au mois de septembre 2009. L'étude a concerné 75 enfants âgés de plus de 2 mois suivis au service de pédiatrie B du CHU Mohamed VI à Marrakech pour syndrome néphrotique.

II. Caractéristiques des malades et critères d'inclusion

Critères d'inclusions : Le recueil des données a concerné tout enfant hospitalisé au service de pédiatrie ou suivi en consultation au moment de l'étude.

Nous avons considéré comme syndrome néphrotique tout enfant présentant une protéinurie supérieure à 50 mg/kg/j associée à une hypo albuminémie inférieure à 30 g/l et une hypo protidémie inférieure à 60 g/l.

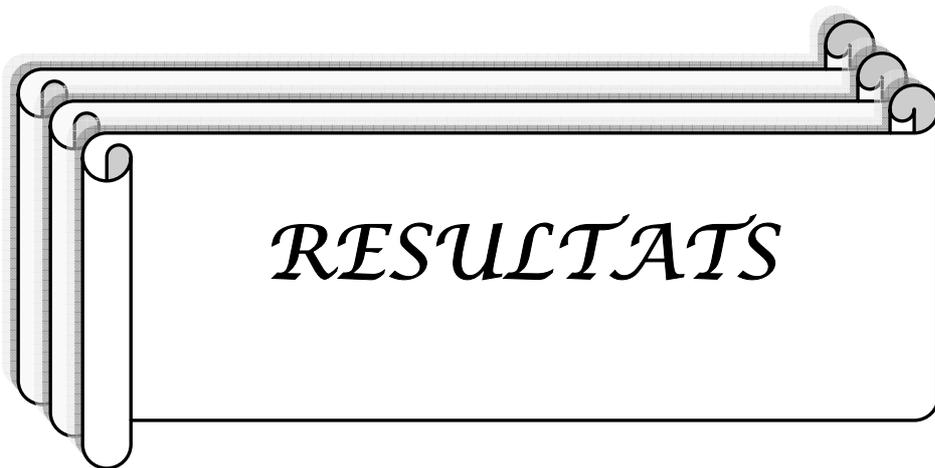
Critères d'exclusion : dossiers des malades qui n'ont pas de suivi.

III. MALADES

L'identification des cas de syndrome néphrotique s'est faite à travers l'exploitation des dossiers des malades hospitalisés ou repérés à partir du registre de consultation du service et pour chaque nouveau malade, une fiche d'exploitation est remplie. Ainsi, les données recueillies sur cette fiche d'exploitation (annexe 1) comportent les items suivants :

- Les éléments cliniques :
 - Age
 - Le sexe
 - L'origine
 - Le niveau socio-économique
 - ATCD pathologiques personnels et familiaux
-

- Age de début et les manifestations cliniques
 - Les éléments para cliniques recherchés ont été les suivants :
 - Dans le sang : protidémie, albuminémie, cholestérol total et triglycérides, la fonction rénale, numération formule sanguine et bilan d'hémostase.
 - Dans les urines : examen par bandelettes urinaires, compte d'addis, protéinurie de 24h et ECBU.
 - sérologie hépatite B, C et HIV, bilan thyroïdien, RX thorax.
 - Les éléments en rapport avec l'étude anatomopathologique :
 - Indication de la ponction biopsie rénale
 - Résultats de la ponction biopsie rénale
 - Les éléments thérapeutiques et évolutifs :
 - Les moyens thérapeutiques
 - Vaccination
 - Posologies et indications de chaque traitement
 - Evolution sous traitement : corticosensibilité, corticodépendance, corticorésistance, rémission, rechutes.
 - Complications à court et à long terme
 - mortalité
-



RESULTATS

I. Profil épidémiologique

1. Recrutement des malades

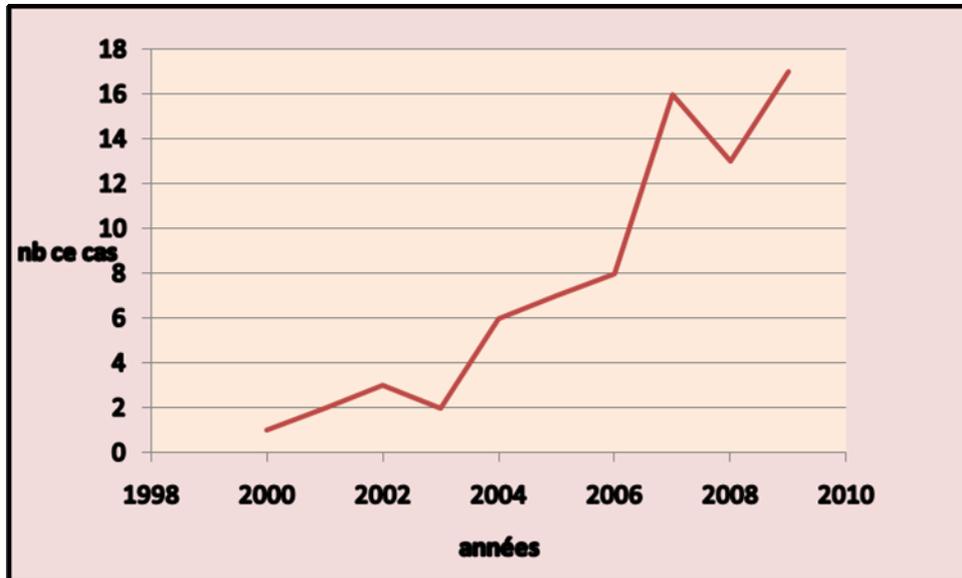


Figure1 : recrutement des malades selon les années

Le nombre des malades recrutés a augmenté durant les quatre dernières années du fait que notre unité de soin est devenue plus qualifiée en matière de structures médicales à prendre en charge les malades atteints de néphrose.

2. Âge

L'âge de nos patients était compris entre 2 mois et 16 ans avec une moyenne de 6,4 ans.

3. Sexe

Les cas de syndrome néphrotique identifiés se composaient de 45 garçons soit 59% des cas et de 30 filles soit 41% des cas avec un sexe ratio de 1,4.

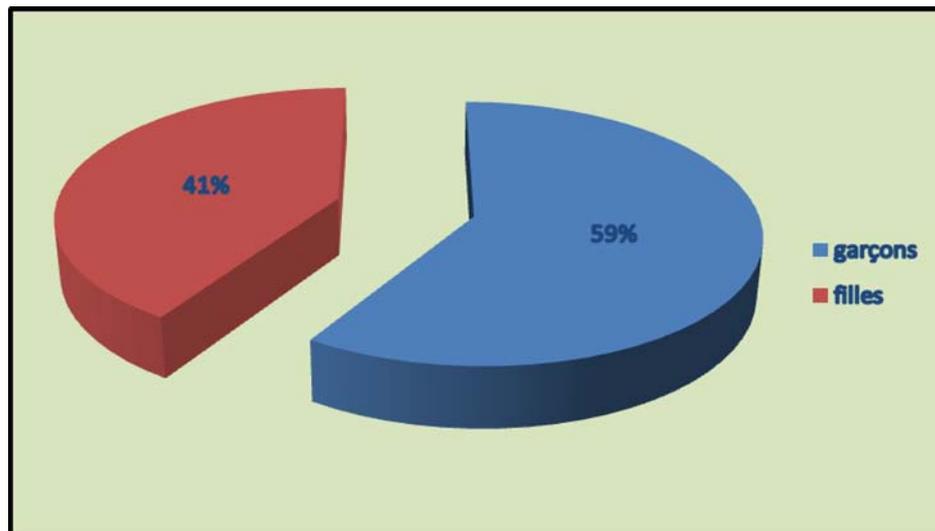


Figure2 : répartition des enfants selon le sexe

4. Origine

Dans notre étude, 40 malades étaient d'origine urbaine soit 53.33%, 20 malades étaient d'origine rurale soit 26% et 15 malades avaient une origine imprécise soit 20%.

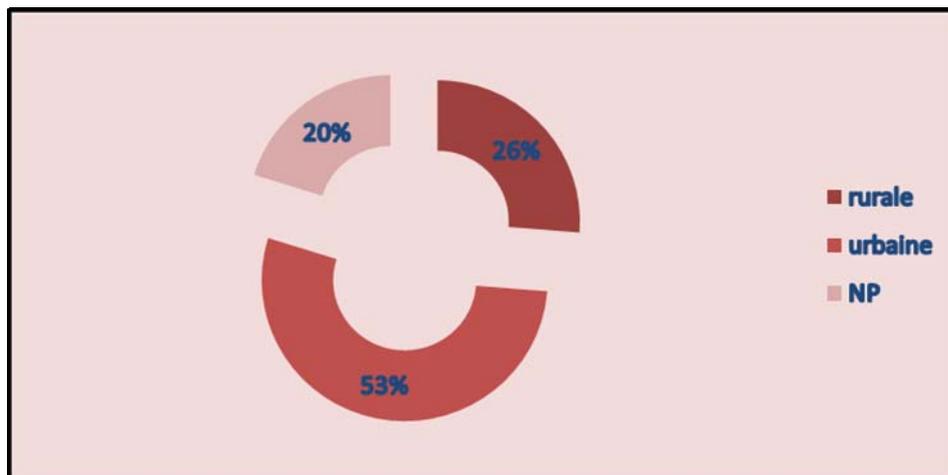


Figure3 : répartition des malades selon l'origine

5. Niveau socio-économique

Il est difficile de cerner avec précision les critères de la notion « niveau socio-économique » mais selon les revenus financiers rapportés par les parents de nos malades, 55% étaient issus d'un niveau socio-économique bas, 32% étaient issus d'un moyen niveau

socio-économique alors que chez 13% des cas, le niveau socio-économique était non précisé. Seulement 26,66% des malades bénéficient d'une couverture médicale.

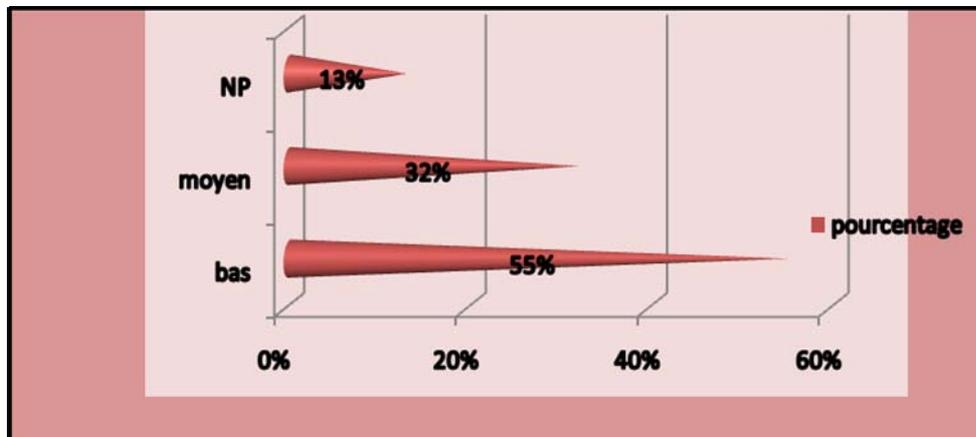


Figure 4 : répartition des malades selon le niveau socio-économique

6. Antécédents

6.1 Personnels

Les antécédents personnels de nos malades étaient répartis selon leurs fréquences dans le tableau (1) ci-dessous :

Tableau 1 : fréquence des ATCD personnels selon les malades

Antécédents	Nombre de cas	%
Consanguinité		
Lupus	6	8
Maladie cœliaque	3	5,33
Sclérodémie	1	1,33
Purpura rhumatoïde	1	1,33
Diabète	5	6,66
Hypothyroïdie et thrombophlébite	4	5,33
	1	1,33
Otites à répétition et hypo-acousie	2	2,66

6-2 Familiaux

- la néphrose familiale est retrouvée chez 5 malades soit 8%.
- Un antécédent de RAA (mère et la sœur suivis pendant 5 ans) pour 1 cas.
- un antécédent de décès d'une sœur par syndrome œdémateux généralisé chez 1 malade.
- une maladie de gaucher chez la sœur d'une lupique retrouvée chez un malade.
- Frère diabétique chez trois malades.

II. Profil Clinique

1. Age de début

Un malade avait débuté sa symptomatologie à l'âge de 2 mois, 4% des malades avaient un âge de début compris entre 3 mois et 1 an, 64% des malades avaient un âge de début compris entre 1 an et 10 ans et 28% des malades avaient un âge de début supérieur à 10 ans. Par ailleurs, pour 6,66% des malades l'âge de début n'était pas précisé.

Tableau 2 : répartition de l'âge de début selon les malades

Age de début	nombre	Pourcentage%
2 mois	1	1,33%
3 mois < < 1 an	3	4%
1 an < <10 ans	48	64%
>10 ans	18	24%
Non précisé	5	6,66%

2. Signes cliniques

2.1 Œdèmes

Tous nos malades soit 75 cas présentaient des œdèmes blancs, mous, indolores gardant le godet au niveau du visage et des membres inférieurs. 32% des malades avaient une ascite, un épanchement pleural était présent chez 1% des malades et un épanchement péricardique chez 4% des malades. L'hydrocèle était présente chez 20% des malades. Certains malades ont présenté un œdème du visage rouge rapporté à tort à un problème allergique.

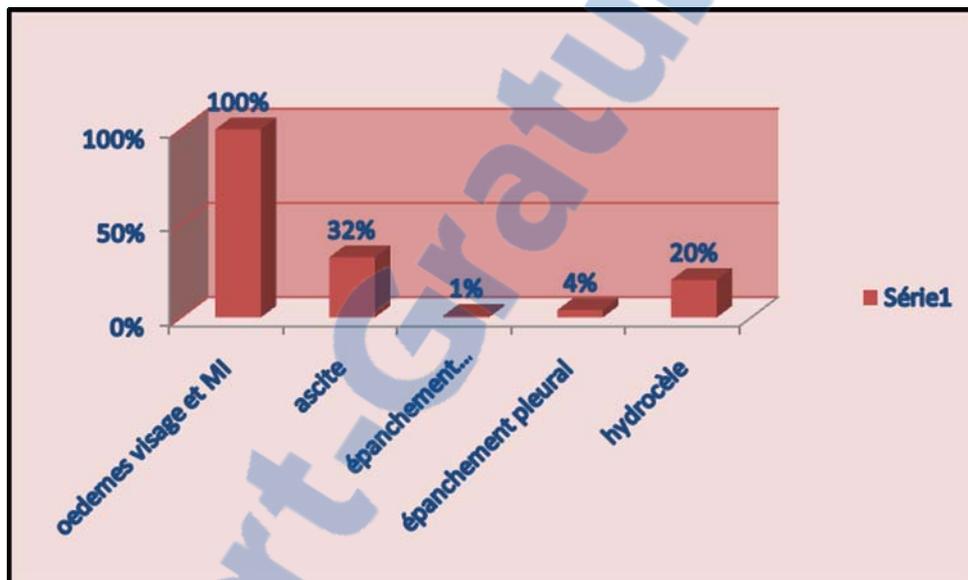


Figure5: répartition des œdèmes

2.2 La tension artérielle

La tension artérielle n'a été mesurée que chez 66% des malades. 88% des enfants dont l'âge était compris entre 5ans et 12ans étaient normo tendus alors que 12% des enfants dont l'âge compris entre 9 ans et 14 ans étaient hypertendus.

2.3 La diurèse

La diurèse n'a été mesurée que chez 53% des malades. Pour 82,5% des malades la diurèse était conservée. 15% des cas avaient une oligurie alors que seulement 2,5% des malades présentaient une anurie.

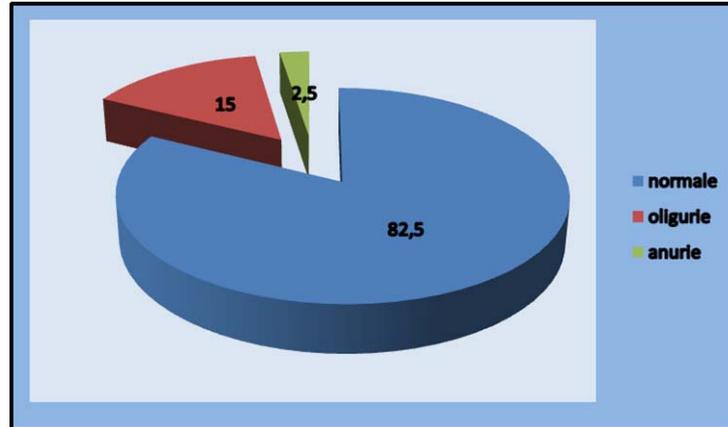


Figure6 : évaluation de la diurèse selon les malades en %

2.4 – Autres signes cliniques

- 6% des malades avaient une infection processive associée.
- 14% des malades avaient une hématurie.

III. Profil biologique

1. Dans les urines

1.1 Examen par bandelettes urinaires

Pour ceux qui ont utilisé les bandelettes urinaires, la majorité avaient trois croix de protéines au moment du diagnostic de la maladie. Certains enfants n'ont pas bénéficié de cet examen vu la non disponibilité de ce dernier dans le milieu hospitalier.

1.2 Protéinurie de 24h

La protéinurie de 24h était comprise entre 50 et 100mg/ kg/j chez 66,63% des malades, 26% des cas avaient une protéinurie de 24h comprise entre 100 et 200mg/kg/j et 4% des cas

présentaient une protéinurie supérieure à 250mg/kg/j. Seulement 2,66% des cas avaient une protéinurie inférieure à 50mg/kg/j.

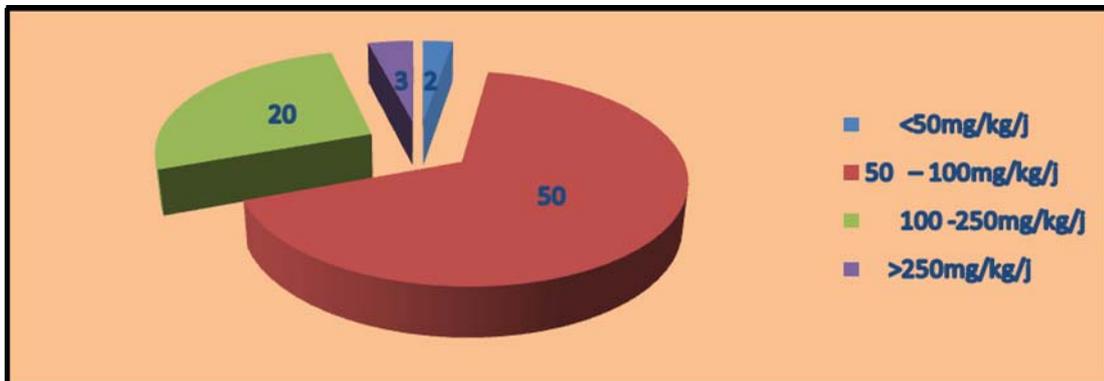


Figure 6 : résultats de la protéinurie de 24H

1.3 Le compte d'addis d'hamburger

Non systématique, le compte d'Addis d'hamburger n'a été effectué que chez 12 malades qui avaient des GR au niveau des BU, confirmant l'hématurie microscopique.

2 Dans le sang

2.1 Albuminémie

Elle a été dosée chez 74,6% des malades. 23,2% des cas avaient un taux d'albuminémie compris entre 10 et 20g/l, 71,4% des cas avaient une albuminémie comprise entre 20 et 30g/l et 5,3% des cas présentaient une hypo-albuminémie sévère inférieure à 10g/l.

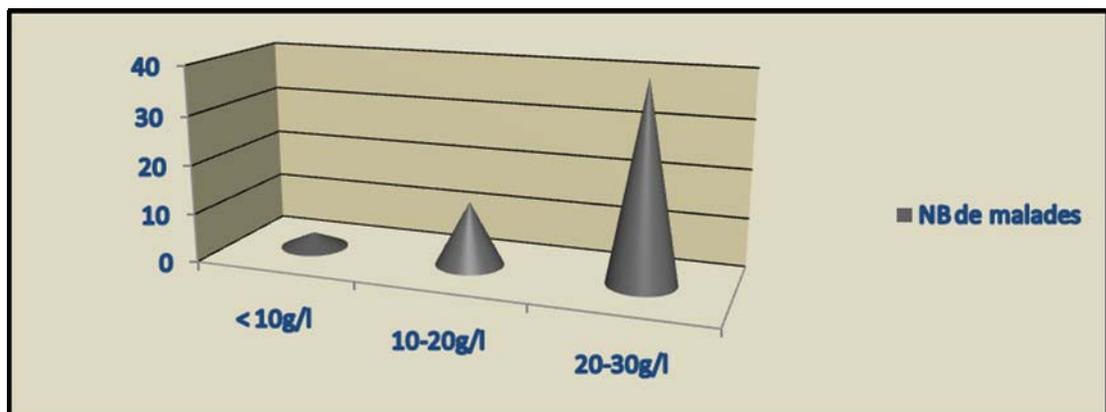


Figure 7 : résultats de l'albuminémie



2.2 Protidémie

Elle n'a été mesurée que chez 54% des malades. 90% des cas présentaient une protidémie comprise entre 40 et 50 g/l, 7% des cas avaient une protidémie comprise entre 50 et 60 g/l et seulement 2% des cas présentaient une hypo-protidémie inférieure à 40 g/l.

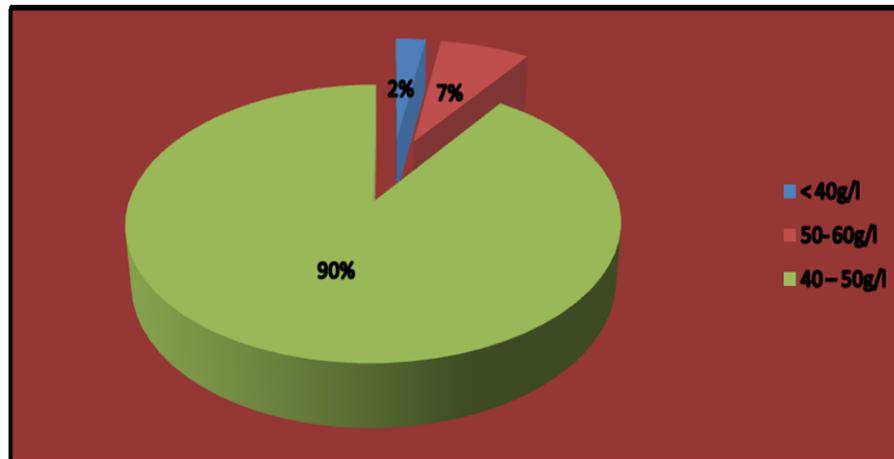


Figure 8 : résultats de la protidémie

2.3 Bilan lipidique

Une hypercholestérolémie et une hypertriglicéridémie ont été observées chez 30% des malades pour ceux où le dosage a été réalisé au moment du diagnostic.

2.4 La fonction rénale

La fonction rénale n'a été appréciée que chez 54% des malades. 95% des cas avaient une fonction rénale normale avec une moyenne de 0,25 g/l pour l'urée et 6 mg/l pour la créatinine. Les perturbations des valeurs de l'urée étaient retrouvées chez 4% des malades objectivant ainsi une insuffisance rénale fonctionnelle.

2.5 L'ionogramme sanguin

Il a été réalisé chez 16% des malades seulement par faute de moyens financiers chez ces derniers. Une hyperkaliémie et une hypocalcémie était présente chez 6 malades alors que l'hyponatrémie était retrouvée chez 66% des malades.

2.6 Bilan infectieux

-Une numération formule sanguine a été réalisée chez 31 malades soit 41,33% et a mis en évidence une anémie hypochrome microcytaire chez 32,2% des cas et une hyperleucocytose chez 64% des cas.

-une hyper-plaquettose a été retrouvée chez 40% des cas.

-Un ECBU a été effectué chez 39 malades soit 52% des cas. Il était positif chez 23% des malades et stérile chez 76,9% des malades.

- Il faut noter que le reste du bilan biologique notamment le bilan d'hémostase n'a pas pu être réalisé en raison des moyens financiers limités des malades et de la non disponibilité de ce dernier au sein du milieu hospitalier.

IV. Étude anatomopathologique

L'indication de la ponction biopsie rénale a été posée chez 62,66% des malades dont :

- 21 cas de syndrome néphrotique corticodépendant à forte dose avec signes d'intoxication stéroïdienne.
- 1 cas de syndrome néphrotique corticorésistant.
- 10 enfants avaient un âge > 10 ans.
- 4 enfants avaient un âge < 1 ans.
- 11 cas de syndrome néphrotique impur.

La ponction biopsie rénale a été réalisée chez 26,66% des malades, les résultats obtenus étaient les suivants :

- 30% des malades biopsiés avaient une LGM et 30% avaient une GMP.
 - 15% des malades biopsiés avaient une HSF.
 - 10% des malades biopsiés avaient une GNEC et 10% avaient une GN à IgA.
 - 5% des malades biopsiés avaient une GNEM.
-

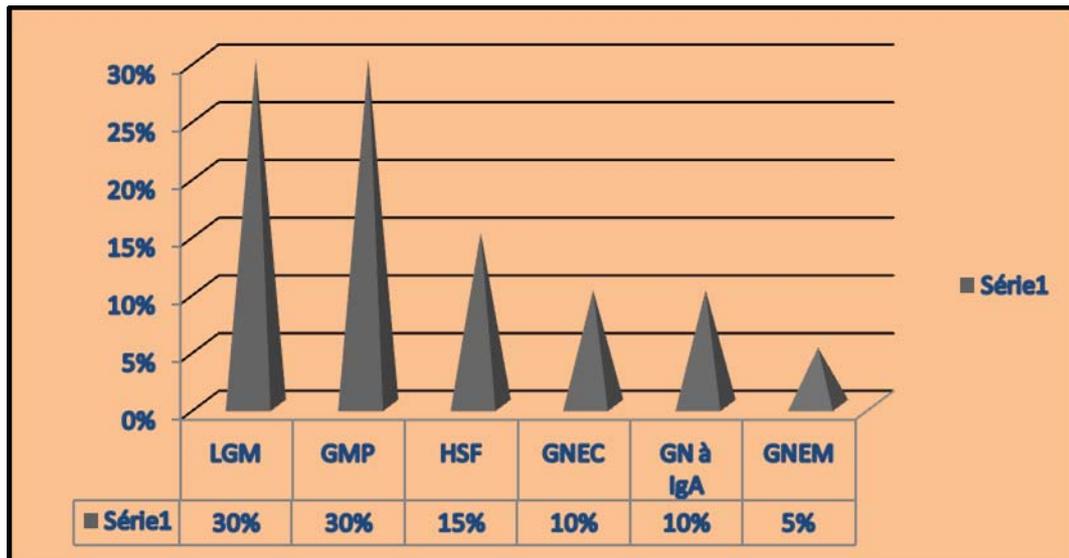


Figure9 : fréquence des lésions retrouvées dans la PBR

V. Classification du SN

Les résultats obtenus ont permis de retenir :

- 85,33% des malades avaient un syndrome néphrotique pur.
 - 14,66% des malades avaient un syndrome néphrotique impur.
- Les étiologies du syndrome néphrotique étaient représentées par :
- La néphrose chez 62 malades (83,29%)
 - SN secondaire chez 13 malades (17,33%) à :
 - LED : 3 cas
 - Purpura rhumatoïde : 5 cas
 - Glomérulonéphrite secondaire au traitement par la D pénicillamine prescrit dans le cadre d'une sclérodémie systémique : 1 cas.
 - SN infantile chez 3 malades.
 - SN congénital chez un malade.

VI. Profil thérapeutique

1. Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique appliqué chez tous les enfants atteints de syndrome néphrotique comportait :

- Un régime sans sel strict pauvre en sucre d'absorption rapide qui a été prescrit chez tous les malades.
- Les diurétiques ont été administrés chez 30,66% des malades. Le produit le plus souvent utilisé était le furosémide (LASILIX*) à posologie de 0,5 à 3 mg/kg/ en cas d'œdèmes intenses. Dans certains cas, l'aldactone a été prescrit chez certains malades.
- Une perfusion d'albumine et de PFC a été faite chez 33% des malades pour hypoalbuminémie sévère et œdèmes intenses.
- Une antibiothérapie adaptée a été prescrite en cas de syndrome infectieux.
- Un traitement adjuvant à base de calcium et de vitamine D a été instauré systématiquement chez tous les malades sous corticothérapie.
- Un traitement antiagrégant plaquettaire à base d'aspégic* à but préventif à la dose de 3 à 5 mg/kg/j jusqu'à rémission a été prescrit chez 13% des malades dont 70% avaient une hypo albuminémie sévère inférieure à 12g/l et 30% avaient un syndrome œdémateux intense avec état d'anasarque ou douleurs abdominales sévères.
- Un traitement anticoagulant à but curatif à base d'HBPM et relais par les AVK avec contrôle de l'INR a été prescrit chez 2 malades présentant une thrombophlébite.
- Seulement 13,33% des malades ont été vaccinés contre le pneumocoque.

2. Traitement de fond

2-1- Corticothérapie

- La corticothérapie par voie orale a été administrée chez tous les malades à type de prédnisone (cortancyl*) à dose de 60mg/m²/j pendant une durée de 4 semaines.
-

- la protéinurie de 24h de contrôle a été dosée chez tous nos malades après instauration du traitement corticoïde, les résultats figurent dans le tableau 4 :
 - 62,6% des malades avaient une protéinurie de 24h de contrôle inférieure à 50mg/kg/j,
 - 9,33% des malades avaient une protéinurie de 24h de contrôle comprise entre 50 et 100mg/kg/j et 4% des malades avaient une protéinurie de 24h comprise entre 100 et 250mg/kg/j alors que 24% des malades avaient une protéinurie de contrôle négative.

Tableau 4: résultats de la protéinurie de 24h après traitement corticoïde

Résultats de la protéinurie de 24h de contrôle	Nombre de malades	Fréquence%
< 5mg/kg/j	18	24%
<50 mg/kg/J	47	62,6%
50-100mg/kg/j	7	9,33%
100-250mg/kg/j	3	4%

Le bolus par méthyl-prédnisolone à dose de 1g/1,73m² a été administré chez 13% des malades.

- la réponse au traitement corticoïde a été marquée par :
 - une corticosensibilité chez 95% des malades.
 - deux cas de corticorésistance.
- Concernant les 95 % des malades corticosensibles on a noté :
 - 28% des malades sont devenus corticodépendants.
 - 68% des malades présentant des rechutes espacées.
 - 2% des malades guéris sans rechutes.

2-2- Traitement immunosuppresseurs

- Le traitement immunosuppresseur a été prescrit chez 25% des malades en deuxième intention.
-

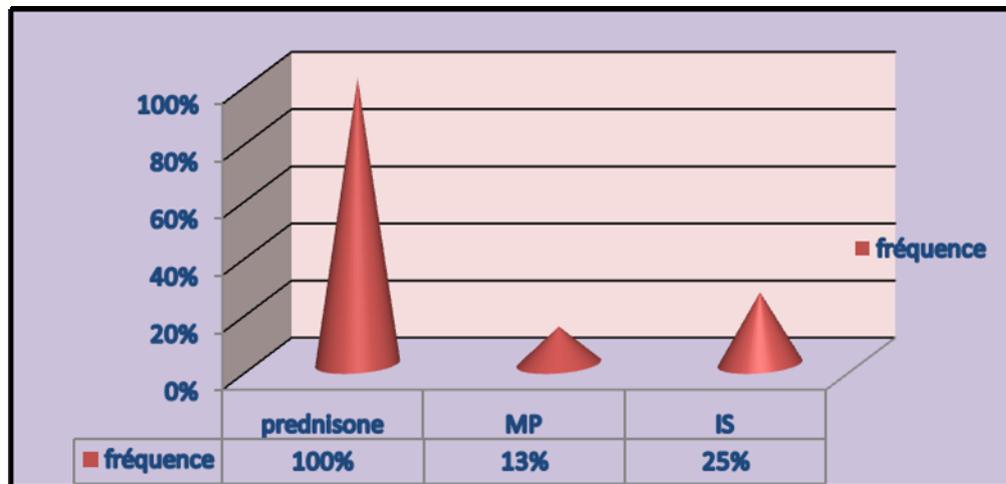


Figure10: répartition des malades selon le traitement de fond

- Les différents traitements immunosuppresseurs utilisés dans notre étude étaient :

- **Le cyclophosphamide**

Utilisé dans notre série chez 52,6% des malades corticodépendants à forte dose et à rechutes fréquentes par voie orale à dose de 2mg/kg/j pour une durée de 10 à 12 semaines sans dépasser une dose cumulée totale de 170mg/kg/j pour . Un seul malade a bénéficié de 6 bolus d'endoxan* mensuels à raison de 700g/m²/ prise.

- **La ciclosporine A**

Utilisée chez 26,3% des malades sous IS par voie orale à dose de 5mg/kg/j dont les indications étaient la corticorésistance dans 1 cas et la corticodépendance à forte dose avec signes d'intoxication stéroïdienne (RSP) (> 0,5 mg/kg/j) et rechutes fréquentes dans 4 cas.

La ciclosporine a été utilisée en association avec la corticothérapie orale à dose dégressive. Elle a été prescrite en première intention chez le malade corticorésistant ainsi que chez 3 malades corticodépendants à forte dose et en deuxième intention chez un malade corticodépendant après échec du traitement par le cellcept pendant une durée de un an.

➤ **Le cellcept**

Il a été utilisé chez 21% des malades sous IS par voie orale à dose de 600mg/m² deux fois par jour :

- Deux malades suivis pour néphropathie lupique.
- Un malade corticodépendant à forte dose avec signes d'intoxication stéroïdienne.
- Un malade corticodépendant traité par cellcept en première intention pendant un an associé à une dose dégressive de corticothérapie mais rechutes fréquentes après 9 mois de traitement.

➤ **Le lévamisole**

Le lévamisole a été utilisé chez un seul malade à la dose de 2,5mg/ kg/1/2 présentant des rechutes fréquentes mais n'a pas donné de résultats satisfaisants.

Tableau5 : répartition des traitements IS selon les malades

Type de traitement IS	NB de malades
Endoxan	52%
Ciclosporine	26%
MMF	21%
Lévamisole	1%

- Les indications du traitement immunosuppresseurs étaient :
 - ❖ La corticorésistance chez un malade. Ce dernier avait une hyalinose segmentaire et focale de type Floride.
 - ❖ La corticodépendance avec signes d'intoxication stéroïdienne chez 10 malades.
 - ❖ Un syndrome néphrotique à rechutes fréquentes avec un nombre de rechutes compris entre 6 à 11 rechutes et dont la corticothérapie à elle seule n'a pas suffi à obtenir une rémission prolongée.
-

VII. Profil évolutif

1. L'évolution des néphroses corticosensibles

- ❖ L'évolution des néphroses corticosensibles a été marquée par la fréquence des rechutes pour 68% des malades. De ce fait, on a objectivé :
 - 21 cas de SN corticodépendants soit 28%.
 - 2 cas ayant fait une poussée unique.
 - 50 cas soit 68% présentant des rechutes, 15 malades soit 30% avaient des rechutes fréquentes et 35 malades soit 70% avaient des rechutes espacées.
- Le nombre de rechutes variaient entre 1 et 11 avec une moyenne de 3,8.

Tableau6 : fréquence des rechutes

rechutes	nombre	Pourcentage%
1	7	14%
2 < - < 5	28	56%
6 < - < 11	9	18%
NP	6	12%

- Les facteurs déclenchant ces rechutes étaient dominées dans notre étude par les épisodes infectieux dans 57% des cas.
- Les autres facteurs déclenchant sont représentés par une dégression de la corticothérapie dans 19% des cas, un arrêt de la corticothérapie dans 9,52% des cas, une mauvaise observance du traitement dans 7,14%. Cette dernière, comme l'a souligné la plupart des parents lors de l'interrogatoire, a pour principales causes :
 - Moyennant la longue durée du traitement, et au vu des premiers signes de régression de la symptomatologie ainsi que l'amélioration de l'état clinique de l'enfant, les parents sont enclins à interrompre le traitement sans avis médical préalable.

- Les parents sont contraints à interrompre le traitement suite à un déficit financier.
- Certains parents pratiquent l'automédication sans respect des durées allouées à chaque type de traitement.

Tableau 7 : fréquence des facteurs déclenchant des rechutes

Facteurs déclenchant	Fréquence des malades
Episodes infectieux	57%
Dégression de la corticothérapie	19%
Arrêt de la corticothérapie	9,52%
Mauvaise observance du traitement	7,14%
Non précisés	7,14%

- ❖ La période de suivi des malades s'étalait de 3 mois à 8 ans.
- ❖ 27% des malades ont évolué favorablement sous corticothérapie seule dont :
 - 60% avaient une rémission avec arrêt de la corticothérapie depuis plus de 4 mois.
 - 20% avaient une rémission avec arrêt de la corticothérapie depuis plus de 8 mois.
 - 20% avaient une rémission avec un arrêt de plus de 1 an
- ❖ 26% des malades sont en rémission partielle, toujours sous une dose dégressive de corticoïde pendant 12 à 18 mois :
 - 2 malades sont toujours sous une dose de 7,5mg/j de corticoïdes.
 - 1 malade est sous une dose de 5 mg/kg/j de corticoïdes.
 - 2 malades sont sous une dose de 2,5mg/j de corticoïdes.
 - 3 malades sont toujours sous une dose de 0,5 mg/j de corticoïdes.
- ❖ 2% des malades étaient guéris sans rechutes.

2. Evolution des néphroses corticorésistantes

Dans notre étude, nous avons noté deux cas de syndrome néphrotique corticorésistant.

- ❖ **Cas n°1:** il s'agit d'un nourrisson âgé de 2 mois présentant un syndrome néphrotique congénital qui n'a pas répondu au traitement. Le nourrisson est sorti contre avis médical et est décédé dans un tableau d'hypo volémie sévère.
- ❖ **Cas n°2:** un malade présentant une hyalinose segmentaire et focale de type Floride traité par ciclosporine associée à la corticothérapie et qui a évolué vers l'insuffisance rénale terminale au stade de dialyse.

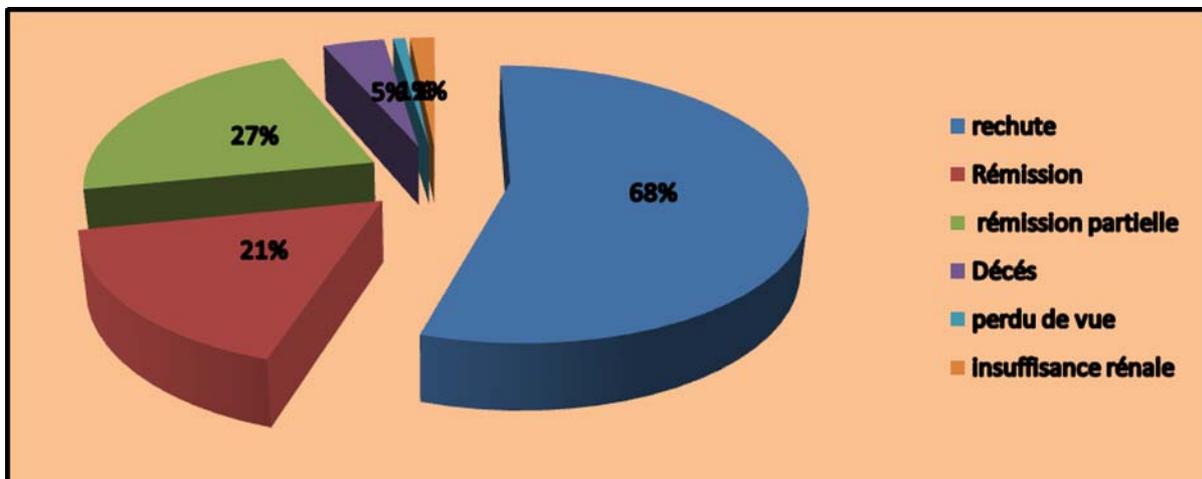


Figure 11 : évolution du syndrome néphrotique

VIII. Complications du syndrome néphrotique

1. Complications liées à la néphrose

Dans notre étude, les complications liées à la néphrose sont dominés par les complications infectieuses et thromboemboliques :

1.1 Complications infectieuses :

-Pour les 75 dossiers étudiés, nous avons trouvé :

- 1 cas de lésions ulcérées au niveau du périnée « herpès de primo-infection »
- 10 cas d'infection urinaire.
- 3 cas de diarrhée.
- 20 cas d'infection broncho-pulmonaire.
- 25 cas d'angines.
- 12 cas d'otite.
- 10 cas de sinusite maxillaire.
- Des infections parasitaires notées dans 15 cas. Le tableau clinique comprenait une diarrhée profuse, douleurs abdominales et prurit anal en rapport le plus souvent avec l'oxyurose.
-Ces infections étaient néanmoins d'évolution favorable.

1.2 Complications thromboemboliques

- On a noté 2 cas de thrombophlébite :
 - ✓ **CAS N°1** : il s'agit d'un malade âgé de 6 ans corticodépendant à forte dose qui a présenté au cours de son évolution une aggravation des œdèmes généralisés au niveau des membres inférieurs avec impotence fonctionnelle.
 - ✓ **CASN°2** : il s'agit d'un enfant âgé de 12 ans suivi pendant 6 ans pour syndrome néphrotique compliqué d'une insuffisance rénale chronique et qui a présenté une fistule artério-veineuse radiale gauche thrombosée puis huméro-céphalique gauche compliquée d'un pseudo-anévrisme.
-

2. Complications liées aux traitements.

2.1 Complications de la corticothérapie

Parmi les complications liées au traitement corticoïde, les signes d'imprégnation stéroïdienne (faciès cushingoïde, prise pondérale) sont habituels lors de la phase d'attaque du traitement mais régressifs. Ils étaient présents chez tous nos malades.

Nous avons noté :

- Un retard staturo-pondéral chez 26 cas soit (34,66%). L'hormone de croissance a été indiquée chez 2 enfants présentant un retard de croissance statural sévère à moins 4 déviations standards, cependant, cette mesure thérapeutique n'a pas pu être utilisée vu le refus de prise en charge par la mutuelle vu l'absence de l'AMM.
- Une cataracte cortisonique chez un malade.
- Un comportement anxieux chez 5 malades.
- Des complications infectieuses à type de lésion herpétique au niveau de la joue traité par cycloviral.

2.2 Complications des IS

Nous avons noté :

- Une leucopénie sévère chez un malade sous endoxan imposant l'arrêt du traitement.
 - L'hypertrophie gingivale et l'hypertrichose chez tous les malades sous ciclosporine.
 - Un malade a présenté des signes de néphrotoxicité à type d'atrophie tubulaire modérée et anomalies vasculaires sous ciclosporine.
 - Des manifestations digestives à type de douleurs abdominales et vomissements chez un malade sous cellcept.
 - Complications infectieuses à type de :
 - ✓ Hypertrophie amygdalienne chez un malade. Une sérologie CMV, EPV et un examen ORL complet ont été demandés chez ce malade qui sont revenus négatifs.
-

- ✓ 2 épisodes de sial-adénites traitées par amoxicilline-acide clavulanique.
- ✓ Infections cutanées à type de lésions verruqueuses au niveau des mains au cours du traitement par endoxan.

IX- Mortalité

Dans notre étude, nous avons déploré 4 décès :

- **Cas 1** : nourrisson âgé de 2 mois présentant un syndrome néphrotique congénital admis dans un tableau de syndrome œdémateux généralisé intense avec un taux de créatinine à 12.8g/l. Ni la PBR ni l'étude génétique n'ont été réalisées par faute de moyens des parents. Le malade est sorti contre avis médical et il est revenu après aggravation de l'état clinique. le malade est décédé dans un tableau d'hypo volémie sévère.

- **CAS 2** : malade âgé de 12 ans suivis pour SN depuis l'âge de 6 ans traité par endoxan et corticothérapie. Le malade s'est compliqué d'une insuffisance rénale chronique nécessitant une prise en charge par l'hémodialyse. Le malade est décédé par une thrombose huméro-céphalique gauche compliquée d'un pseudo-anévrisme.

- **CAS 3** : nourrisson âgé de 7 mois présentant un syndrome néphrotique infantile traité par corticothérapie à forte dose. Le malade est décédé dans un tableau d'insuffisance rénale.

- **CAS 4** : malade âgé de 11ans suivi pour syndrome néphrotique corticorésistant et qui a évolué vers l'insuffisance rénale terminale. Le malade est décédé au cours d'une séance d'hémodialyse.



DISCUSSION

I. DEFINITION [1,2,3]

Le syndrome néphrotique est défini par l'existence d'une protéinurie supérieure à 50mg /kg /j, une hypo protidémie inférieure à 60 g /l et une hypo albuminémie inférieure à 30g/l en rapport avec une augmentation de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire aux protéines plasmatiques. Lorsqu'il s'accompagne d'une hypertension artérielle et/ou d'une hématurie et/ou une insuffisance rénale, on parle de syndrome néphrotique impur. Dans le cas contraire, le syndrome néphrotique est dit pur.

La cause de loin la plus fréquente chez l'enfant est le syndrome néphrotique idiopathique ou néphrose, généralement pur et est responsable de plus de 90% des syndromes néphrotiques entre 3 et 10 ans. Il peut être constitutionnel par anomalie génétique se caractérisant par un début précoce et un pronostic très réservé ou secondaire à une cause infectieuse, une prise médicamenteuse, une maladie de système ou métabolique. Dans ce cas là, il est le plus souvent impur de survenue tardive.

Le diagnostic de la forme corticosensible repose sur un test thérapeutique : rémission complète avec disparition de la protéinurie à l'issue des quatre semaines de traitement corticoïdes par voie orale ou après les perfusions de méthyl-prednisolone. La rémission se définit par une protéinurie inférieure à 3-5 mg /kg par 24h (ou protéinurie/créatinémie inférieure à 0.2g/g) et une albuminémie supérieure à 30g/l. Dans un petit nombre de cas ; il existe une corticosensibilité partielle définie par une protéinurie inférieure à 1g/j et une albuminémie supérieure à 25g/l pour lesquels le traitement reste à discuter ainsi que l'indication d'une ponction biopsie rénale.

La corticorésistance est définie par l'absence de rémission après 4 semaines de traitement et/ou huit jours après les perfusions de méthylprednisolone.

La corticodépendance est définie par la survenue d'une rechute durant la dégression des doses de corticoïdes ou dans les trois mois suivants l'arrêt des corticoïdes.

La rechute est définie par une protéinurie supérieure à 50mg/kg/j s'accompagnant d'une hypo albuminémie inférieure à 30g/l ou d'une protéinurie isolée pendant plus de trois semaines.

Les rechutes espacées se définissent par des rechutes plus d'un mois après l'arrêt de la corticothérapie.

La rémission complète est définie par la négativation de la protéinurie sous l'effet d'un traitement corticoïde ou un traitement immunosuppresseurs.

La rémission partielle est définie par une diminution du débit de protéinurie par rapport au niveau initial avec augmentation de l'albuminémie supérieure à 25g/l.

La guérison est définie par l'absence de rechutes plus de 2ans après l'arrêt de tout traitement.

II. ETIOPATHOGENIE

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est considéré comme une maladie du système immunitaire à expression podocytaire qui se manifeste sur le plan histologique sous 3 formes, les lésions glomérulaires minimales (LGM), la hyalinose segmentaire et focale (HSF) et la prolifération mésangiale. L'atteinte podocytaire dans le SNI peut schématiquement 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. Les études génétiques ont permis une avancée importante dans la compréhension de l'architecture moléculaire de la barrière de filtration glomérulaire grâce à l'identification de plusieurs gènes dont les mutations sont associées à la survenue d'un syndrome néphrotique corticorésistant. A l'inverse des formes génétiques de SNI qui sont rares, la physiopathologie des formes corticosensibles et souvent à rechutes reste incomprise. Des arguments cliniques et expérimentaux suggèrent que ces formes seraient liées

à des perturbations immunologiques responsables secondairement d'une altération podocytaire et d'une désorganisation de la barrière de filtration glomérulaire. [4]

1 – Perturbations immunologiques dans le syndrome néphrotique corticosensible

1.1. Arguments cliniques en faveur d'une origine immune

Dans environ deux tiers des cas, la néphrose survient dans un contexte d'activation du système immunitaire déclenchée par une infection banale (virose) ou une agression (piques d'insectes, vaccination). Un terrain atopique est observé chez environ un tiers des patients ainsi que la rapidité des rémissions après instauration d'un traitement immunosuppresseur. Outre ces éléments, l'origine lymphocytaire T de la maladie est également suspectée sur l'association, plus fréquente que dans d'autres glomérulopathies, des néphroses avec certaines proliférations lymphoïdes malignes comme la maladie d'hodgkin, la leucémie à LGL, des lymphomes T et des thymomes, mais ces situations sont relativement rares. [5]

1.2. Perturbations des fonctions lymphocytaires T dans les néphroses

Lors d'une stimulation antigénique, le système immunitaire développe une réponse qui implique une action coordonnée entre les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T et B. Une altération possible des fonctions lymphocytaires T à l'origine des néphroses a été évoquée il y a une trentaine d'années à la suite de nombreuses observations cliniques et expérimentales. En effet, les patients atteints de SNI expriment souvent un déficit de l'immunité cellulaire qui peut expliquer l'apparente susceptibilité de ces enfants à développer des infections bactériennes. Lors des rechutes, l'analyse par immunophénotypage des sous populations lymphocytaires T périphériques retrouve 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, au cours des poussées, peut refléter une activation des cellules T CD4+ ou bien traduire le recrutement d'une sous-population mineure 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 et une réduction de la capacité des lymphocytes T à proliférer en présence de mitogènes. Le rôle spécifique des lymphocytes T suppresseurs dans les néphroses reste à établir. Cependant, 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. Les lymphocytes T CD8+ semblent également recrutés dans la maladie, particulièrement chez les patients dont l'évolution est émaillée de rechutes fréquentes, où il a été mis en évidence une restriction du répertoire avec une expression sélective de certaines familles de gènes V bêta qui forment la région variable CDR 3 de la chaîne bêta du récepteur. [5]

Les altérations lymphocytaires au cours du SNI ne sont pas limitées au seul compartiment T puisque au cours des poussées, il semble que la différenciation B soit également affectée comme l'atteste la baisse fréquente des taux sériques des immunoglobulines qui ne peut être expliqué par la seule fuite urinaire car elle n'affecte que certaines fractions d'IgG 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. [4].

1.3-Hypothèse d'un facteur circulant

A la suite des premières observations de récurrence du SNI après transplantation rénale, l'hypothèse d'un facteur de perméabilité altérant la barrière de filtration glomérulaire a été postulée. La propriété de certains surnageant de culture de lymphocytes T de patients atteints de SNI d'induire une protéinurie chez le rat, suggère que ce facteur est produit par des cellules du système immunitaire. D'autres arguments cliniques viennent renforcer cette hypothèse :

- ✓ La transmission materno-foetale transitoire du syndrome néphrotique.
- ✓ Les rechutes immédiates du SNI après transplantation et leurs rémissions

obtenues par échanges plasmatiques ou immuno-absorption du plasma (30% de récurrences après une première greffe et 80% de récurrence après la seconde greffe).

L'existence d'un facteur de perméabilité circulant impliqué dans la physiopathologie du SN à LGM et de la forme immune de HSF est admis par de nombreux auteurs, mais ce facteur représente aujourd'hui un véritable challenge scientifique et demeure une énigme quant à son origine, ses propriétés physicochimiques et son mécanisme d'action. [5]

1.4- Altération de la signalisation podocytaire au cours du SNI

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. Le déficit quantitatif ou qualitatif d'une protéine clé du diaphragme de fente comme la néphrine interrompt la transduction des signaux vers l'intérieur du podocyte et entraîne une désorganisation du cytosquelette, une rétraction des pédicelles et un affaissement des podocytes. [5]

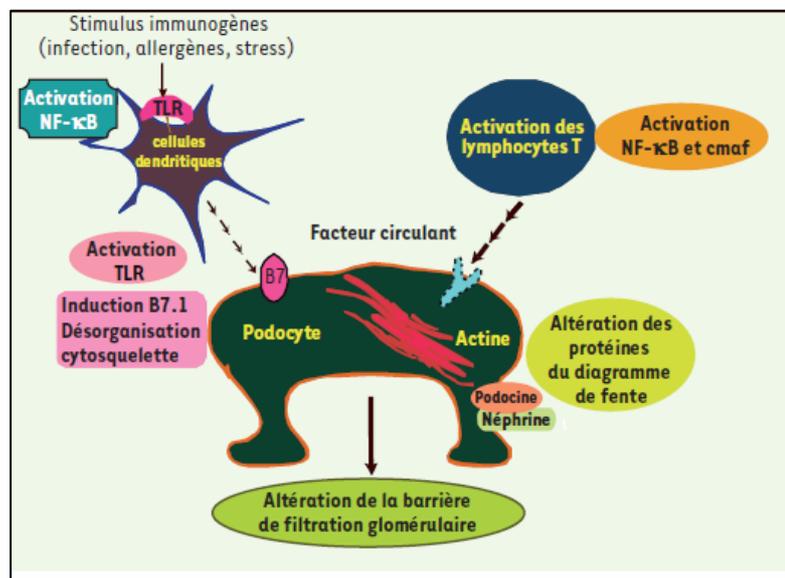


Figure1 : mécanismes potentiels impliqués dans la pathogénie du SN [6]

III. Physiopathologie

L'explication physiopathologique du SN est bien connue. L'augmentation de la perméabilité des parois capillaires glomérulaires serait à l'origine de la protéinurie qui peut être sélective ou non. Cette dernière entraînerait une hypo-protidémie avec diminution de la pression oncotique du plasma et formation d'œdèmes.

La diminution de la masse sanguine plasmatique est à l'origine d'un état d'hyperaldostéronisme qui a pour conséquence l'aggravation des œdèmes.

Par ailleurs, les désordres lipidiques semblent n'être qu'une conséquence de l'hypo protéinémie (stimulation hépatique). [7]

1. Mécanisme de la protéinurie [7]

L'absence de protéinurie chez le sujet normal implique qu'il y a une réabsorption tubulaire au niveau du tubule proximal, puisque dans les conditions physiologiques ; le glomérule laisse passer 30 à 60 g de protéines par jour. Une infime partie pouvant apparaître dans les urines (100mg /m² /j). Il est vraisemblable que tout ou une partie de ces protéines réabsorbées soient catabolisées par les tubes contournés proximaux et restituées à la circulation sous forme de polypeptides.

Les molécules anioniques telles que l'albumine sont filtrés moins librement que les molécules neutres ou chargées positivement et de même taille de ce fait ; le filtrat glomérulaire est peu riche en albumine.

Cette sélectivité due à la charge semble être le fait de glycoprotéines anioniques qui recouvrent la surface des pédicelles et qui contribuent à la structure de la matrice de la membrane basale. Ces glycoprotéines sont anioniques car elles contiennent des acides décarboxylase et de l'acide sialique. Au PH du sang ou de l'urine ; les résidus des acides décarboxylés et de l'acide sialique sont dissociés et ont donc une charge négative. Les parties

chargées négativement des glycoprotéines repoussent celles de l'albumine et empêchent sa filtration à l'état normal.

Des altérations glomérulaires portant sur les glycoprotéines polyanioniques entraineraient la perte des charges négatives de la membrane basale glomérulaire rendant ainsi la filtration libre et sélective des molécules d'albumine.

Dans d'autres cas ; la présence de lésions glomérulaires visibles sur l'examen histologique rénal associées à une perte des charges négatives entraînent la perte d'albumine et des molécules de globulines encore plus grosses.

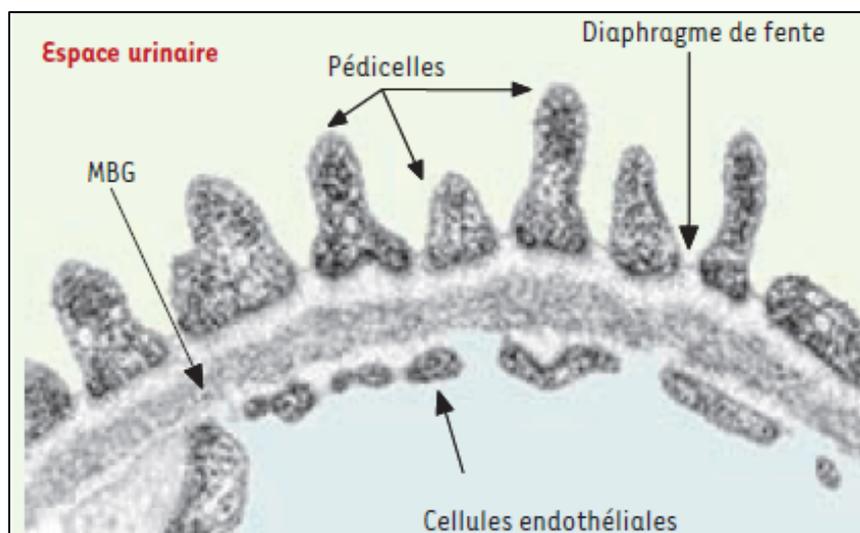


Figure2 : la barrière de filtration glomérulaire en microscopie électronique [6]

2. Mécanismes des perturbations cliniques et biologiques [7]

Les diverses perturbations rencontrées au cours du SN sont directement ou indirectement consécutives à la protéinurie massive.

En effet, une protéinurie importante et prolongée est souvent compliquée d'une hypoalbuminémie, les pertes urinaires excessives s'associent à une augmentation du catabolisme

rénal et à une synthèse hépatique inadaptée d'albumine entraînant une diminution de l'albumine plasmatique.

Ainsi ; le taux d'albumine plasmatique le plus souvent inférieur à 20g /l peut atteindre au cours des SN intenses des taux très bas de 4 à 5 g/l. Bien que peu abondantes dans les urines ; les globulines et les IgG sériques sont très diminués ; alors que les IgM sont élevées ; les globulines sont en revanche toujours augmentées.

-La baisse de la protidémie diminue la pression oncotique. Celle-ci est la loi de Starling, l'élément déterminant du retour de l'eau du secteur interstitiel vers l'extrémité veineuse des capillaires. La baisse de la pression oncotique constitue donc une première explication des œdèmes du SN. L'hypo-volémie perçue par les volorécepteurs est un puissant stimulus de la réabsorption sodée dans le tube contourné proximal, de mécanisme inconnu. Elle entraîne d'autre part une sécrétion de rénine dans l'appareil juxta glomérulaire avec libération d'angiotensine, celle-ci stimule la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale et induit dans le tube distal une réabsorption de sodium et une fuite de potassium. Du fait de la diminution de la pression oncotique du plasma ; l'eau et le sel ne restent pas dans le compartiment circulant, l'hypovolémie persiste et les œdèmes ont tendance à s'aggraver. Les données de la littérature indiquent néanmoins que chez certains sujets ; le volume sanguin est normal ou élevé, l'activité rénine et l'aldostérone plasmatique normales ou basses ; il est donc probable que d'autres facteurs intra-rénaux sont à l'origine de la rétention hydro sodée et des œdèmes.

-L'augmentation de la synthèse des protides par le foie provoquée par l'hypo-protidémie qu'elle vise à compenser, concerne d'autres protéines telles que les lipoprotéines.

Ce sont surtout le cholestérol ; les lipoprotéines de faible densité (LDL) et de très faible densité (VDRL) qui sont élevées car ils sont difficilement excrétés par le rein ; alors que le taux des lipoprotéines de haute densité(HDL) est normal ou diminué. Donc le rein semble jouer un rôle important dans la composition qualitative de l'hyperlipidémie.

-L'état d'hypercoagulabilité observé au cours du SN est du à l'augmentation de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation, à une hyperplaquettose, à une augmentation de

synthèse de la fibrinolyse et à une fuite d'antithrombine III dans les urines. Cette hyperplaquettose explique la tendance à la thrombose veineuse qui peut intéresser tous les territoires.

-Les perturbations ioniques plasmatiques et urinaires sont bien décrites dans la littérature. La natriurèse est effondrée, la kaliurèse est relativement conservée sauf quand il existe une oligurie provoquant une insuffisance rénale fonctionnelle et une rétention du potassium.

-La natrémie est normale ou basse traduisant alors une dilution plasmatique par rétention hydrique excessive. La calcémie est normale ou diminuée. La diminution porte surtout sur la fraction libre liée aux protéines et serait due à la fuite urinaire.

-Des pertes urinaires de protéines plasmatiques autres que l'albumine peuvent être souvent importantes dans le SN :

- La perte de globuline porteuse de la thyroxine peut entraîner des anomalies de la fonction thyroïdienne notamment un abaissement de T4.

- Une fuite de la protéine porteuse du cholécalférol peut entraîner un déficit en vit D ; une hyperparathyroïdie secondaire et des lésions osseuses ont également joué un rôle dans l'hypocalcémie et l'hypocalciurie fréquentes au cours du SN.

- Une excrétion urinaire accrue de transferrine peut entraîner une anémie microcytaire hypochrome réfractaire.

- Un grave déficit en IgG peut se voir ; du en partie aux pertes urinaires et à l'hypercatabolisme. Des fractions du complément de faible poids moléculaire peuvent être éliminées dans les urines et jouer un rôle dans les troubles de l'opsonisation des bactéries expliquant la sensibilité aux infections chez un néphrotique. La perte urinaire d'albumine de plusieurs dizaines de grammes par 24h entraîne un bilan azoté plus au moins négatif.

C'est un facteur de dénutrition qui contribue à la baisse de résistance aux infections et explique chez l'enfant surtout traité par les corticoïdes les troubles de la croissance et l'ostéoporose.

IV. Epidémiologie

1. Age

- La néphrose lipéïdique est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente chez l'enfant. Elle se présente entre 2 et 12 ans avec un pic à l'âge de 3ans.
- 50% des néphroses débutent entre 1 et 4 ans et 75% débutent avant l'âge de 10 ans.
- L'incidence de la pathologie est représentée dans le tableau 1:

Tableau1 : Incidence de la néphrose [2]

Bagga (Inde) (2005)	2-7/100000
Hari (Sirilanka) (2005)	2-7/100000
Broyer (Angleterre) (2004)	2-2,6/100000
Niaudet (France) (2002)	2-3/100000

- La distribution géographique des maladies pré disposantes (ex : schistosomiase en Egypte, paludisme au Nigeria) joue un rôle dans la prévalence de la maladie.

Dans notre série l'âge moyen de nos patients était de 6,4 ans avec des extrêmes de 2 mois et 16ans.

2. Sexe

La néphrose lipéïdique est plus fréquente chez le garçon que chez la fille. Les données de la littérature confirment cette nette prédominance masculine. De même ; notre étude a montré une nette prédominance des garçons avec un sexe ratio de 1,4.

Tableau2 : prédominance masculine au cours du syndrome néphrotique de l'enfant [2]

P. Niaudet (France) (2002)	2
Broyer(Angleterre) (2004)	1,6
Notre étude	1,4

V. DONNEES CLINIQUES

Les œdèmes représentent le signe clinique majeur et presque constant du syndrome néphrotique et attirent l'attention dans 80% des cas.

Il n'est pas rare que le syndrome néphrotique soit découvert lors d'un examen systématique mettant en évidence une protéinurie isolée ou par une complication en particulier infectieuse ou thromboembolique.

La pression artérielle est normale ou discrètement élevée dans certains cas. Il peut exister un collapsus en rapport avec une hypo volémie. Une insuffisance rénale aigue oligo-anurique peut être présente au début habituellement réversible.

Par ailleurs, il n'existe aucun signe extra rénal. L'état général reste longtemps conservé et la température est normale en dehors de tout épisode infectieux.

1. Œdèmes

Le syndrome néphrotique se traduit cliniquement par des œdèmes. Ces derniers deviennent cliniquement détectables lorsque la rétention hydro sodée dépasse 3 à 5 % du poids du corps. Cet œdème se localise au niveau des jambes et des chevilles en position debout et au niveau des lombes en position couchée. Il s'agit d'œdèmes blancs ; mous ; indolores gardant le godet et les plis des draps. Un état d'anasarque peut se développer avec une ascite ; un

épanchement pleural ; un épanchement péricardique. La distension abdominale peut être majeure, mais elle s'accompagne rarement de dyspnée. L'œdème périorbitaire peut limiter l'ouverture des yeux lorsqu' il est important. S'il est plus modéré ; il ne doit pas être rapporté à tort à un problème allergique. L'œdème du scrotum chez le garçon ou des grandes lèvres chez la fille est parfois important. [2]

Dans notre étude ; chez les 75 malades, les œdèmes étaient le signe majeur soit 95% dont le siège principal était le visage et/ou les membres inférieurs.

2. Diurèse

Au cours des poussées de néphrose ; la diurèse est constamment basse pouvant atteindre 250 à 300 cc/24h. Les urines sont concentrées riches en cylindres hyalins et granuleux avec gouttelettes biréfringentes d'ester et de cholestérol ; ceci s'explique par la mise en activité du système rénine angiotensine–aldostérone. [2]

Dans notre série, la diurèse était conservée chez 82,2% des malades.

VI. DONNEES BIOLOGIQUES

1. Dans les urines [2]

- La protéinurie est constante, dépassant en règle 50mg/kg/24, variable d'un jour à l'autre.
 - Presque toujours sélective.
 - Non sélective fait craindre une hyalinose segmentaire et focale et / ou une corticorésistance.
 - La lipurie atteint 0,5 à 1 g /l.
-

- Le culot urinaire contient souvent des cylindres hyalins et graisseux ; parfois granuleux.
- Une hématurie microscopique s'observe dans 15 à 20% des cas tandis qu'une hématurie macroscopique est exceptionnelle. Sa survenue doit faire craindre une thrombose des veines rénales.

2. Dans le sang

2.1 . Troubles protéiques [2]

Alors que de nombreuses études se sont intéressées au métabolisme des lipides au cours du syndrome néphrotique ; peu d'études ont été focalisées sur le métabolisme des protéines.

La masse protéique de l'organisme est chaque jour l'objet d'un catabolisme et d'une synthèse protéique d'environ 250g soit quatre fois l'apport alimentaire quotidien.

La régulation de la synthèse et du catabolisme protéique semble s'effectuer par des voies indépendantes. Au cours du syndrome néphrotique ; ces deux voies sont altérées, pouvant conduire à une perte de la masse protéique des patients et à une dénutrition progressive.

Le remplacement des protéines perdues au cours du syndrome néphrotique n'entraîne ni une correction du pool d'albumine ni une normalisation de l'albumine plasmatique.

L'expérience clinique montre qu'une albuminurie modeste peut s'accompagner d'une grande hypo-albuminémie ; mais aussi qu'une importante albuminurie peut être associée à une albumine plasmatique subnormale. La variabilité de ce paramètre s'explique par l'adaptation de l'organisme à réguler la synthèse hépatique d'albumine et son catabolisme.

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

Dans notre étude, 90% des nos malades avaient une hypo-protidémie entre 40 et 50g/l et 23.2% des malades avaient une hypo-albuminémie comprise entre 10 et 20g/l.

L'électrophorèse des protides montre non seulement une hypo-albuminémie mais également une augmentation des alphas 2 globulines et à un moindre degré des bêta globulines, tandis que le taux des globulines est variable en fonction de la cause du syndrome néphrotique. Par exemple, au cours du syndrome néphrotique idiopathique, le taux des IgG est très diminué celui, des IgA discrètement diminué et celui des IgM augmenté. [2]

2.2 Troubles lipidiques

La fuite protéique entraîne une augmentation de la synthèse hépatique des protéines et des lipoprotéines se traduisant par une hyperlipémie qui peut atteindre 15g ou plus avec augmentation du cholestérol et des triglycérides. [1]

Dans notre série, le dosage du cholestérol total et des triglycérides n'a pas été réalisé chez tous les malades néanmoins, une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridinémie ont été objectivées dans 30 % des cas au moment du diagnostic.

Les différentes anomalies lipidiques retrouvées dans le syndrome néphrotique sont résumées sur la figure 4 :

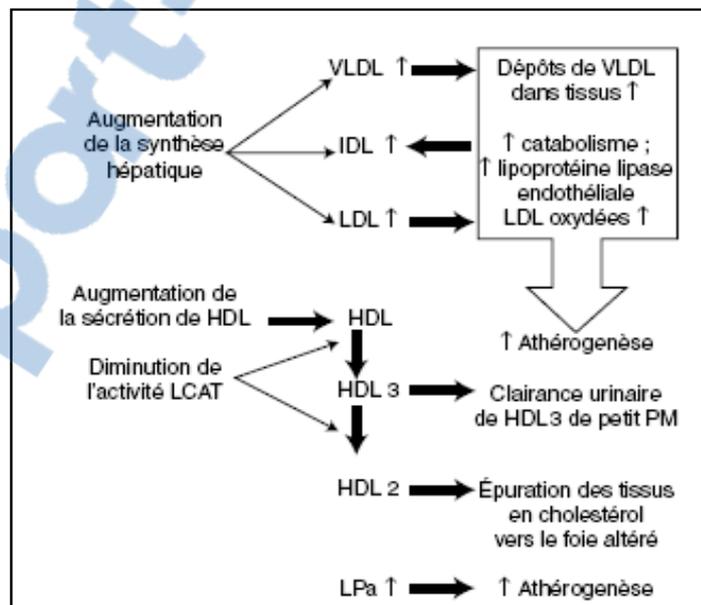


Figure4 : anomalies lipidiques rencontrées dans le SN [1]

2.3 Troubles hématologiques et inflammatoires [2]

Sur le plan hématologique, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite sont augmentés. Cette polyglobulie traduit l'état d'hypo volémie et d'hémoconcentration des malades. A long terme une anémie microcytaire liée à la perte urinaire de sidérophiline est possible.

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

Les taux du complément hémolytique total et des différentes fractions du complément sont normaux à l'exception du facteur B et du facteur D qui peuvent être diminués en raison de leur fuite urinaire.

2.4 Troubles de l'hémostase [2]

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

Les principales anomalies constatées sont résumés dans le tableau3 :

Tableau3 : Principales anomalies de l'hémostase au cours du SN

Principaux facteurs contribuant à l'hypercoagulabilité du syndrome néphrotique
-baisse des facteurs IX et XI -augmentation de facteurs pro coagulants : V et VII -augmentation du fibrinogène -diminution d'inhibiteurs de la coagulation : antithrombine III -altération du système fibrinolytique : augmentation de l'alpha-2 anti plasmine, diminution du plasminogène. -augmentation des capacités d'agrégation plaquettaire : <ul style="list-style-type: none">• Thrombocytose• Augmentation de la libération de certaines substances in vitro (thrombine, collagène...) -augmentation du facteur IV et de bêta-thromboglobuline in vivo -altération des fonctions des cellules endothéliales

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

VII. ETUDE HISTOLOGIQUE

La ponction biopsie rénale permet l'étude histologique du rein et la classification anatomo-clinique des syndromes néphrotiques primitifs et secondaires. A chaque aspect anatomique correspondant des caractères cliniques et évolutifs particuliers. Ce qui permet de prévoir le pronostic et adopter une attitude thérapeutique.

1. Indications

En pédiatrie, dans la majorité des études, les indications de la biopsie rénale sont communes :

- Age de l'enfant inférieur à un an ou supérieur à dix ans.
- Un syndrome néphrotique impur.
- Syndrome néphrotique corticorésistant / corticodépendant.
- Syndrome néphrotique secondaire.
- Avant l'instauration d'un traitement immunosuppresseurs.

Dans notre série, la biopsie rénale a été réalisée chez 26.66% des malades dont les principales indications étaient surtout la corticodépendance, la corticorésistance et l'impureté du syndrome néphrotique.

2. Description lésionnelle et corrélation anatomo -cliniques [8]

2.1 Lésions glomérulaires minimales

a. Etude anatomique

En MO : les glomérules paraissent strictement normaux ou tout au plus de discrètes anomalies : dilatation des capillaires glomérulaires, hypertrophie modérée du mesangium et minime prolifération des cellules mésangiales.

La ME : apporte des renseignements fondamentaux sur la pathogénie de l'affection. Elle confirme l'absence de dépôts et met en évidence la seule lésion décelée, qui porte la cellule épithéliale du flocculus (podocyte) avec une disparition de ces pieds (pédicelles) qui sont étalés ; et la formation d'une lamelle cytoplasmique continue ; qui recouvre la face externe de la membrane basale avec disparition de la membrane inter pédicellaire (slit membrane). Ces anomalies ultra structurales sont la conséquence de la protéinurie massive et ne sont pas spécifiques des néphroses. Elles sont réversibles lorsque la maladie est en rémission.

Le fait marquant réside dans l'absence de dépôt d'immunoglobulines ; de fraction de complément de produits apparentés au fibrinogène en immunofluorescence ; si ce n'est parfois des filaments d'IgM dans les axes mésangiaux.

b. Corrélations anatomo- cliniques

Parmi les néphropathies glomérulaires chroniques primitives ; le SN à LGM est le type de SN idiopathique le plus fréquent ; il représente plus de 90% des SN de l'enfant avant l'âge de 10 ans. Dans la série de Royer ce type représente 51.5% des cas.

2.2 Lésions glomérulaires focales

Ne touchent qu'un certain pourcentage des glomérules ; elles sont présentes chez environ 5 à 10% des enfants. Dans la série de Kleinknecht, elles se voient dans 12% des cas.

a- Hyalinose segmentaire et focale

Elle se présente par une atteinte focale n'affectant qu'un certain pourcentage de glomérules et au sein du glomérule ; seule une partie du flocculus est affectée.

EN MO : on observe une obstruction d'une ou de plusieurs anses capillaires par des dépôts amorphes dits hyalins. La lésion segmentaire est entourée par un matériel lâche qui donne un aspect de halo clair et fait adhérer les anses entre elles et essentiellement à la capsule de Bowman. Des cellules spumeuses et des vacuoles lipidiques peuvent également être présentes.

Les lésions prédominent toujours sur les glomérules profonds à la jonction cortico-médullaire. La lésion segmentaire intéresse les anses périphériques libres dans l'espace de Bowman, elle est entourée par une couche continue de podocytes fusionnés reposant directement sur le halo.

En ME : les lésions précédentes sont confirmées ; en outre il existe une fusion importante de pédicelles surtout dans les segments altérés.

En IF : on observe la fixation du sérum anti IgM et antiC3 uniquement sur les foyers de hyalinose.

b- Fibrose glomérulaire globale et focale

Il s'agit d'une lésion rare ; caractérisée par la coexistence de glomérules normaux et de glomérules totalement scléreux en pain à cacheter. La proportion des glomérules atteints dépasse 15 à 20% et est associée à des lésions tubulo-interstitielles ce qui la différencie chez le jeune enfant de la glomérulosclérose congénitale.

c- Corrélations anatomo- cliniques

Si le début apparent du SN est souvent explosif ; il n'est pas rare de trouver dans les mois ou années précédentes des antécédents de protéinurie décelée à un examen systématique.

Cette protéinurie est souvent intermittente et la variation brutale des taux enregistrés est assez caractéristique de la hyalinose.

Les complications intercurrentes sont fréquentes et graves ; les complications liées à la corticothérapie sont plus fréquentes et plus sévères que dans les syndromes néphrotiques avec LGM. Enfin ; si les évolutions défavorables sont aussi fréquentes dans les deux types de lésions glomérulaires focales, l'apparition d'une insuffisance rénale est plus précoce chez les malades présentant des lésions de hyalinose segmentaire et focale que dans les fibroses globales et focales des glomérules.

2.3 Glomérulonéphrite avec dépôts extra-membraneux

a- Lésions anatomiques

Elle est ainsi nommée d'après l'aspect de ses lésions histologiques qui affectent le versant externe sous épithélial de la MB glomérulaire. Les glomérules sont touchés de façon uniforme.

EN MO : Le contour externe des parois au contact des cellules épithéliales apparaît souvent irrégulièrement ondulé contrairement à leur contour interne rectiligne. En dehors de la membrane basale, ils existent des dépôts amorphes mal limités répartis le long des anses capillaires réalisant l'aspect caractéristique en « palissade ».

L'IF : visualise de façon constante les dépôts extra membraneux qui prennent de façon très intense le sérum anti IgG bêta1C globuline donnant une fixation granuleuse tout à fait caractéristique.

b- Corrélation anatomo -clinique

Ce type lésionnel représente 3% dans la série de kleinknecht. Le début peut survenir à tout âge et même dans la première année de vie, atteignant le plus souvent les garçons. Le début est le plus souvent insidieux. Ici le SN n'est jamais très intense, souvent transitoire et la protéinurie est peu sélective. Presque toujours ; elle s'associe à une hématurie le plus souvent microscopique et qui tend à diminuer voir à disparaître au cours de l'évolution. Au stade de début, la fonction rénale et la tension artérielle sont le plus souvent normales de même pour la

fraction C3 du complément. Enfin l'importance et la persistance du SN ainsi que de l'hématurie paraissent des éléments de facteur pronostic.

2.4 SN des glomérulonéphrites prolifératives

a-Glomérulonéphrite proliférative endo capillaire

Ce type de lésion est caractérisé par une prolifération des cellules mésangiales et une hypertrophie du tissu inter-capillaire sans épaissement des parois des capillaires glomérulaires.

b- Glomérulonéphrite proliférative extra capillaire

Ce groupe est divisé en 3 types selon l'intensité et la diffusion de la prolifération extra-capillaire.

c- Corrélations anatomo -cliniques

Dans la série de Royer ; les filles sont plus atteintes que les garçons et tous les malades ont plus de six ans. L'hématurie est constante et souvent macroscopique.

Lorsque la prolifération extra capillaire est peu marquée (type1 et 2) le SN est discret et transitoire et s'associe rarement à une insuffisance rénale initiale, l'évolution est en général favorable.

Par contre lorsque la prolifération extra-capillaire est diffuse (type3) le SN est souvent intense durable et se constitue dès le début de la maladie avec l'apparition constante d'une insuffisance rénale dont l'évolution se fait constamment vers l'hémodialyse le plus souvent en moins d'un an.

2.5-Glomérulonéphrite membrano- proliférative et lobulaire

a- Glomérulonéphrite membrano- proliférative

Les lésions glomérulaires sont mixtes, elles associent un épaissement important des parois des capillaires glomérulaires et une prolifération cellulaire de type endo-capillaire concernant les cellules mésangiales.

c- Glomérulonéphrite lobulaire

La microscopie optique révèle les mêmes lésions que dans le cas précédent ; elle s'en distingue par l'existence d'une accumulation de substance membranaires dans les axes inter capillaires formant des nodules Centro-lobulaires réguliers qui donnent au flocculus un aspect lobulé.

L'IF donne les mêmes résultats que dans la GNMP.

d-Corrélations anatomo-cliniques

Il existe une grande similitude des caractères cliniques des glomérulonéphrites membrano- proliférative et lobulaire. Le début peut être parfois brutal évoquant une GNA et ce début de la maladie n'apparaît jamais avant 2 ans.

Le SN est rarement intense. La protéinurie est peu sélective l'hématurie est pratiquement constante ; macroscopique dans presque la moitié des cas ; plus importante au début de la maladie et disparaît avec l'évolution. Une insuffisance rénale initiale est fréquente et disparaît en 2 à 4 mois. De même pour la tension artérielle. A ces anomalies cliniques s'associe dans 1 /3 des cas environ une chute du complément sérique portant sur la fraction C3. Celle-ci a une importante valeur diagnostique.

Les évolutions sont moins défavorables et à survie plus prolongée dans la glomérulonéphrite lobulaire que dans la GNMP. La présence d'une prolifération épithéliale coïncide toujours avec une évolution rapidement mortelle. Et l'existence de « dépôts au sein des basales » est également de pronostic fâcheux et conduit à la mort ou à l'insuffisance rénale chronique.

Dans notre étude, les résultats des lésions retrouvées sur la PBR étaient représentées par : 30% de LGM, 15% de HSF, 30% de GMP, 10% de GMEC, 5% de GNEM et 10% de glomérulonéphrite avec dépôt d'IgA. Il est à noter que ces résultats sont discordants avec ceux de la littérature (surtout les résultats en rapport avec les LGM) du fait qu'on a biopsié dans notre service que les malades présentant des difficultés de prise en charge thérapeutiques.

2.6 -Formes particulières du syndrome néphrotique

a- Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles [9]

Le terme de syndrome néphrotique congénital s'applique aux patients dont la maladie est présente à la naissance ou apparaît au cours des trois premiers mois de vie. Lorsque le syndrome néphrotique débute entre le troisième et le douzième mois, il s'agit d'un syndrome néphrotique infantile. Dans la majorité des cas, le pronostic est sévère, l'évolution se faisant vers l'insuffisance rénale terminale. Le diagnostic précis repose sur des critères cliniques et histologiques. Le syndrome néphrotique congénital de type finlandais et la sclérose mésangiale diffuse représentent les deux principales étiologies. Cependant, il existe des causes plus rares et éventuellement curables, comme le syndrome néphrotique congénital secondaire à la syphilis ou à la toxoplasmose.

b- Syndrome néphrotique congénital de type finlandais [9.10.11.12]

Ce type de syndrome néphrotique est plus fréquent en Finlande, avec une incidence de 1,2 pour 10000 naissances. Il a également été observé dans différents groupes ethniques à travers le monde. La maladie est transmise selon le mode autosomique récessif et atteint donc aussi bien les garçons que les filles. Le gène dont les mutations sont responsables de la maladie a été localisé sur le chromosome 19, aussi bien dans les familles finlandaises que les familles d'autres origines, et il ne semble pas exister d'hétérogénéité génétique de la maladie.

Les enfants atteints sont prématurés avec un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Le placenta est augmenté de volume, pesant plus de 25% du poids de naissance. Une détresse néonatale est fréquente. L'œdème est présent dès la naissance ou apparaît au cours des premiers jours de vie. Le syndrome néphrotique est massif avec une ascite importante, déformant l'abdomen. La protéinurie est très sélective, massive, et l'hypo albuminémie profonde. Le taux des IG est effondré. L'ensemble de ces perturbations explique que ces enfants sont très susceptibles aux infections bactériennes et aux complications thromboemboliques.

La localisation du gène sur le chromosome 19 et sa récente identification a permis d'établir un diagnostic anténatal dans les familles à risque.

Le SN congénital finlandais est toujours résistant à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs. Seul un traitement conservateur est de mise. Ce traitement consiste en des perfusions quotidiennes d'albumines ou tous les deux jours des perfusions de gamma – globulines, une alimentation riche en protides et pauvre en sel et la prévention des complications infectieuses et thromboemboliques. En dépit de ces mesures, les complications intercurrentes sont fréquentes et cela conduit fréquemment à un retard de croissance en taille et un retard des acquisitions. Chez certains patients on peut être amené à proposer une bi néphrectomie avant le stade d'insuffisance rénale afin de prévenir les fuites protidiques massives. Un traitement par dialyse est alors nécessaire jusqu' à ce que le poids de l'enfant ait atteint 8 à 9 kg et que les perturbations plasmatiques du syndrome néphrotique se soient améliorées avant qu'une transplantation rénale soit proposée. La maladie ne récidive pas sur le greffon.

c-Sclérose mésangiale diffuse [9.10.11.12]

La sclérose mésangiale diffuse est la seconde cause de syndrome néphrotique précoce conduisant à l'insuffisance rénale. Elle s'observe exclusivement chez le jeune enfant. Des cas familiaux ont été décrits suggérant la possibilité pour certains enfants d'une transmission autosomique récessive. La sclérose mésangiale diffuse peut être isolée ou observée en association avec un pseudohermaphrodisme masculin et un néphroblastome, cette association définissant le syndrome de Denys –drach.

c-1- Etude anatomopathologique

Caractérisée par une atteinte diffuse des glomérules sans hypercellularité.

En MO : les glomérules apparaissent comme « solidifiés » en raison de l'accumulation de matériels membranaires au sein du flocculus qui prend l'aspect de boules scléreux. Les podocytes hypertrophiques forment une couronne autour de ce glomérule scléreux.

La ME : révèle des anomalies de la MB caractérisées par un épaississement irrégulier lié à l'apposition sous épithéliale de strates de fines lames basales.

En IF : on observe des dépôts mésangiaux d'IgM et de C3 dans les glomérules les moins lésés tandis que ceux-ci dessinent les parois périphériques en « guirlande » dans les glomérules scléro-hyalins.

c-2- Etude clinique

Contrairement aux enfants atteints de syndrome néphrotique finlandais, ceux atteints de SMD n'ont en règle aucun symptôme à la naissance avec un poids de naissance normal et sans anomalies du placenta. Néanmoins, la protéinurie peut être présente très tôt ou même apparaître in utero avec une élévation du taux d'alphafoetoprotéine dans le liquide amniotique. L'évolution de la maladie se fait toujours vers l'insuffisance rénale terminale avec fréquemment une hypertension artérielle sévère. Cette évolution est rapide, en quelques mois, souvent avant l'âge de quatre ans, parfois après. Des formes très sévères de la maladie ont été rapportées avec une évolution en quelques semaines après la naissance vers l'insuffisance rénale terminale.

Plusieurs anomalies associées ont été rapportées : nystagmus, cataracte, retard mental, microcéphalie, myopie et dystrophie musculaire.

Le tableau (3) ci-joint résume l'ensemble des caractéristiques du syndrome néphrotique congénital finlandais et de la sclérose mésangiale diffuse.

Tableau 3 : caractéristiques du syndrome néphrotique congénital finlandais et de la sclérose mésangiale diffuse [9]

	Sn de type finlandais	Sclérose mésangiale diffuse
Début de la protéinurie	anténatal	Parfois à la naissance, plus souvent au cours des premières années de vie.
Alphafoetoprotéine dans le liquide amniotique.	Toujours augmenté	Habituellement normal
Placenta	>25% du poids de naissance	Habituellement normal
protéinurie	Massive (>20g /l avec une albuminémie <15g/l)	Habituellement moins sévère
Fonction rénale	Peut être normale pendant la première année	Insuffisance rénale dans les mois suivant le début
Histologie	Dilatation des tubes proximaux	Sclérose mésangiale
génétique	Mutations du gène NPHS1	Mutations du gène WT1 dans le syndrome de Denys-Drach et certains cas de sclérose mésangiale diffuse isolée

2.7 - Autres causes [10.11]

-La syphilis congénitale peut être responsable d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse. Les lésions histologiques associent des dépôts extra-membraneux et une prolifération mésangiale. Le traitement par pénicilline s'accompagne d'une régression du syndrome néphrotique.

-La toxoplasmose congénitale est une cause possible de syndrome néphrotique. La protéinurie est présente à la naissance ou apparaît au cours des trois premiers mois, associés à des signes oculaires ou neurologiques. La biopsie rénale montre une prolifération mésangiale et parfois une hyalinose segmentaire et focale. Le traitement de la toxoplasmose ou la corticothérapie entraîne en règle une régression de la protéinurie. Un syndrome néphrotique peut survenir dans un contexte d'infection de CMV ou par le virus HIV.

-Le syndrome de Galloway est caractérisé par une microcéphalie, un retard mental, une hernie hiatale et un syndrome néphrotique. Il est habituellement sévère, corticorésistant. La biopsie montre des lésions de hyalinose segmentaire et focale.

2.8 -Le syndrome néphrotique secondaire [9]

Le syndrome néphrotique est généralement impur, de survenu tardive et généralement secondaire à plusieurs affections (plus rares en pédiatrie) :

- **Métaboliques** : diabète sucré, amylose
 - **Immunologique** : lupus érythémateux disséminés, purpura rhumatoïde, drépanocytose...
 - **Néoplasique** : leucémies, lymphomes maladie de hodgkin, myélome multiple, mélanome...
 - **Néphrotoxiques ou médicamenteuses** : pénicilline, AINS, Dpénicillamine, lithium, héroïne des toxicomanes.
 - **Allergènes** : piqûres d'insectes, venins de serpents, antitoxines
 - **Infections** : bactériennes : glomérulonéphrites post-streptococciques, néphrite des prothèses vasculaires, endocardite bactérienne, syphilis
-

Virales : hépatite B, mononucléose infectieuse, varicelle, HIV.

parasitaires : forme très particulière nommée la néphropathie quartane en rapport avec une infection à plasmodium malariae. Très répandue en Afrique noir avec un pic d'incidence à l'âge de 5ans. Caractérisée par un fort taux de corticorésistance avec une relative rareté des formes à LGM. [13]

✓ **Héréditaires et familiales** : syndrome d'Alport, ostéochondrodysplasie...

2.9 Le syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant familial [14]

Le syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant représente 10% des syndromes néphrotiques idiopathiques. Il s'agit en fait d'une entité hétérogène et des études récentes permettent d'affirmer que sous le même terme sont classés des patients ayant des maladies totalement différentes. Plusieurs publications récentes font état de formes familiales de syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant transmis sur le mode autosomique dominant. La sévérité de la maladie est variable dans la mesure où certains patients développent un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale avant 40 ans tandis que d'autres ont uniquement une protéinurie modérée. Le gène dont des mutations sont responsables de la maladie est localisé sur le chromosome 19. Ce gène a été identifié récemment. Il s'agit du gène ACTN4 codant pour l'a-actinine-4 qui est fortement exprimé dans le podocyte et on observe une sur expression au cours du syndrome néphrotique. Cliniquement les patients débutent leur maladie tôt dans l'enfance progressant constamment vers l'insuffisance rénale et le syndrome néphrotique ne récidive pas après transplantation rénale.

Dans notre étude, nous avons objectivé 9 cas de syndrome néphrotique secondaire, 1 cas de syndrome néphrotique congénital et 3 cas de syndrome néphrotique infantile.

➤ **En conclusion**

Le syndrome néphrotique de l'enfant est représenté par trois grands groupes :

- **La néphrose** qui englobe trois grands types lésionnels : LGM, LGF, et la PMD.
- **Les syndromes néphrotiques secondaires**

▪ **Les syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles**

-L'analyse de ces groupes montre à l'évidence que les caractères cliniques de la néphropathie varient avec le type anatomique. Ainsi nous pouvons conclure qu'en cas d'impossibilité d'avoir un examen anatomopathologique une connaissance approfondie des corrélations anatomo-cliniques confrontés aux données cliniques et biologiques permet de prévoir le type lésionnel dans la plupart des cas sans toutefois l'affirmer.

-La néphrose lipoidique est la plus fréquente des néphropathies glomérulaires de l'enfant. La néphrose est définie par l'association d'un SN et histologiquement des LGM. Dans certains cas ; l'examen histologique met en évidence des lésions de hyalinose segmentaire et focale ou une prolifération mésangiale diffuse.

-La majorité des enfants ont des lésions glomérulaires minimales et répondent à la corticothérapie ce qui a amené de nombreux auteurs à considérer la néphrose à lésions minimales comme une entité distincte, d'autant plus qu'une proportion plus importante de néphrose avec lésions de HSF ou avec une PMD ne répondent pas à la corticothérapie et évoluent dans certains cas vers l'insuffisance rénale terminale.

-Néanmoins, il existe un chevauchement entre les variétés histologiques et il est préférable de distinguer deux entités de néphrose en fonction de la réponse au traitement :

➤ Les néphroses corticosensibles représentent plus de 4/5 des cas. Malgré les rechutes fréquentes, elles évoluent rarement vers l'insuffisance rénale.

➤ Les néphroses corticorésistantes moins fréquentes mais avec un pronostic plus réservé et dont la gravité est liée surtout aux complications et au risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale dans la moitié des cas.

XI-TRAITEMENT DU SYNDROME NEPHROTIQUE

1. Introduction

On ne peut en aucun cas nier les progrès de la thérapeutique dans l'amélioration du pronostic du syndrome néphrotique même si le traitement reste encore difficile et souvent

décevant pour la prise en charge de certains cas. De ce fait les principaux objectifs de notre prise en charge thérapeutique repose essentiellement sur :

- ❖ Traiter les complications aiguës du syndrome néphrotique.
- ❖ Obtenir une rémission complète du syndrome néphrotique.
- ❖ Prévenir les rechutes.
- ❖ 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 développent des rechutes fréquentes.

Il est à noter que dans la néphrose idiopathique, des protocoles thérapeutiques basés sur l'expression clinique et biologique ont été élaborés sans préjuger initialement de son type histologique car l'expérience a prouvé que la réponse au traitement initial a beaucoup plus de valeur pour le pronostic que l'aspect morphologique observé sur la biopsie rénale initiale. Ce propos introductif permet de comprendre la raison pour laquelle il est possible de faire l'économie d'une biopsie rénale au départ dans certains cas typiques.

2. Mesures thérapeutiques symptomatiques

2.1 Education thérapeutique [3]

Elle débute dès la première visite par la remise d'un livret d'informations sur le SN idiopathique rédigé à l'intention des enfants (et leurs parents). L'objectif est de permettre au patient de bien comprendre sa maladie et de dialoguer ; lors des consultations futures avec le médecin en particulier sur certains aspects liés à la prise en charge thérapeutique tels que :

- Les traitements (corticoïdes, immunosuppresseurs ; anticoagulants ; diurétiques).
 - La place capitale de la diététique (importance du régime dans le cadre d'une corticothérapie à forte dose.)
 - La nécessité du traitement complémentaire (calcium, vitamine D).
 - Le risque de complications du syndrome néphrotique et de complications liées au traitement.
-

- L'observance doit être surveillée et améliorée en particulier chez les adolescents. En cas de non observance ; l'utilité des différentes thérapeutiques doit être clarifiée. Les causes de non observance doivent être recherchées. De ce fait ; une prise en charge psychologique doit être envisagée.

- Les vaccinations doivent être discutées avec le néphrologue pédiatre car la vaccination peut déclencher une poussée de SN notamment chez les enfants ayant des rechutes fréquentes.

- Les parents seront informés de la nécessité de surveiller la présence ou l'absence de protéinurie deux fois par semaine au moyen de bandelettes réactives. Le résultat sera consigné dans un cahier de surveillance où sera également noté le traitement que reçoit l'enfant.

2.2 Hygiène de vie [3]

- Réduction au maximum des facteurs allergisants.
- La fréquentation scolaire doit être maintenue aussi normale que possible. L'hospitalisation doit être réduite au maximum ; elle n'est habituellement pas nécessaire à l'exception de poussées d'œdèmes importants ou en cas de suspicion d'une complication thromboembolique.

- L'activité physique souvent interdite à tort à ces malades n'a aucune interférence avec l'évolution générale de la maladie. La pratique d'une activité physique est au contraire indiquée pour limiter les effets secondaires de la corticothérapie.

2.3 .Traitement symptomatique

Il doit être initié à la phase aigue de la prise en charge et maintenue jusqu' à l'obtention de la rémission du syndrome néphrotique. En cas d'échec partiel ou total du traitement spécifique du syndrome néphrotique ; les mesures symptomatiques s'avèrent indispensables pour prévenir les complications en rapport avec la protéinurie afin de ralentir la dégradation de la fonction rénale.[16]

a- Régime

Une restriction sodée (0.3mEq /kg/j de sodium) est nécessaire pour diminuer le syndrome œdémateux et à cause de la corticothérapie à forte dose. Une restriction hydrique peut être nécessaire en cas d'hyponatrémie importante. Un régime sans sucre d'absorption rapide doit accompagner la corticothérapie. Par ailleurs ; l'alimentation doit être équilibrée : les apports protidiques seront normaux ou augmentés ; 1 à 2 g/kg ; pas de modifications dans les apports lipidiques malgré l'hyperlipidémie. Certains auteurs proposent l'utilisation de graisses polyinsaturées en cas d'évolution prolongée. Dans notre série, tous les patients ont été soumis systématiquement à un régime sans sel strict dès lors hospitalisation. [17]

b-Traitement adjuvant

- ✓ Un supplément orale de vitamine D (dose normale/jour : 400 à 800 u/j) est nécessaire pour compenser la déperdition urinaire et limiter la déminéralisation.
- ✓ Une calcithérapie à la dose de 1g/m²/j.
- ✓ La supplémentation en potassium n'est pas systématique.
- ✓ Pas de protecteur gastrique systématique.

Dans notre série, tous les patients ont reçu une supplémentation vitamino-calcique comme traitement adjuvant à la corticothérapie. Généralement, on préconise la dose de charge pour réduire les problèmes d'observance encourus ainsi que le coût de la prise en charge médicamenteuse. [17]

c- Perfusions d'albumine

Les indications sont rares et sont essentiellement constituées par une hypo volémie symptomatique avec tachycardie et hypotension artérielle. La perfusion à la dose de 1 g/kg doit être lente sous contrôle de la pression artérielle. Dans notre étude, une perfusion d'albumine et de PFC a été faite chez 33% des malades pour hypo-albuminémie sévère et œdèmes intenses. [17]

d- Les diurétiques

Les diurétiques doivent être utilisés avec prudence seulement en cas d'œdèmes. Ils augmentent le risque thromboembolique (l'anti coagulation doit être bien équilibrée avant tout traitement par diurétiques.). On utilise du furosémide (2à5 mg/kg/j en une prise) +/- amiloride (0.5 à 0.7mg/kg/j pour certains) +/-spironolactone (5mg/kg/j). L'efficacité du traitement par diurétique doit être monitorée par la mesure de la natriurèse et la perte de poids du patient. La volémie doit être monitorée obligatoirement (hématocrite ; tension artérielle ; fréquence cardiaque). Les diurétiques ont été administrés chez 30.66% des malades de notre étude, le produit utilisé était le furosémide (LASILIX*) à posologie de 0.5 à 3 mg/kg par prise en cas d'œdèmes intenses et souvent après transfusion d'ALB ou de PFC. [15,18]

e -Prévention et traitement des thromboses

e-1- Mesures générales

- Mobilisation et éviter le repos au lit.
- Corriger une hypo volémie.
- Proscrire les ponctions artérielles ou de veines profondes.
- Proscrire les cathéters centraux.
- Eviter les perfusions inutiles.

e-2-Traitements anticoagulants:

Il n'existe pas de consensus. Pour certains, seuls les syndromes néphrotiques majeurs avec anasarque justifient un traitement préventif anticoagulant alors que les formes modérées justifient un traitement antiagrégant par aspirine. Pour d'autres ; la présence d'une des anomalies suivantes est un facteur de risque de complications thromboemboliques justifiant un traitement anticoagulant :

- Albuminémie <20g/L.
 - Fibrinogène >6g/l.
 - antithrombine III <70%.
-

- D-dimères > 1000ng/ml.

Il est recommandé initialement de débiter le traitement par AVK en association avec un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) jusqu' à obtention de l'INR souhaité. Le taux d'INR doit être maintenu entre 2 et 3 jusqu' à obtention d'une albuminémie supérieure à 20gr/l. Une surveillance INR accrue est nécessaire en début de traitement.

En cas de thrombose; le traitement par héparine est mis en route avec relais par antivitamine K. Dans les services spécialisés ; l'utilisation de l'activateur tissulaire de plasminogène est discutée dans les thromboses profondes et extensives. [18,20]

Dans notre étude, un traitement antiagrégant plaquettaire préventif à base d'aspirine a été prescrit chez 13% des malades dont 70% avaient une hypo albuminémie sévère inférieure à 12g/l et 30% avaient un syndrome œdémateux intense avec état d'anasarque par ailleurs, un traitement anticoagulant à but curatif à base d'HBPM et relais par les AVK avec contrôle de l'INR a été prescrit chez 2 malades présentant une thrombophlébite.

f- Hypolipidémiant

Bien qu'il n'existe pas d'études contrôlées montrant la bonne tolérance et les effets bénéfiques d'un traitement hypolipidémiant par statines chez l'enfant ayant un syndrome néphrotique persistant ; les données disponibles chez l'adulte suggèrent qu'un tel traitement peut être envisagé chez l'enfant présentant un syndrome néphrotique persistant en cas d'hyperlipidémies.

Un bilan hépatique et un dosage des enzymes musculaires (CPK) sera réalisé lors de la mise en route du traitement et au cours du suivi. [3, 18, 19,20]

g-Prévention et traitement des infections

Les infections sont des complications fréquentes du SN. La réduction de la morbidité et la mortalité de ces infections se base sur le diagnostic précoce et la prise en charge thérapeutique adéquate. Devant ce risque infectieux plus particulièrement pneumonique ; les auteurs se sont interrogés sur une stratégie à adopter visant à prévenir ces infections. Il existe deux

possibilités ; d'une part l'antibioprophylaxie et d'autre par la vaccination pneumococcique. [19.20]

➤ **Mcintyre et Graig [15]** ont proposé l'usage quotidien de phenoxy-méthyl pénicilline à titre préventif chez :

- Les enfants âgés moins de 2 ans.
- Les enfants corticorésistants et à rechutes fréquentes.
- Les enfants ayant des antécédents d'infection à pneumocoque.

Pour certains auteurs l'antibiothérapie prophylactique n'est pas systématique. [15]

➤ **La protection pneumococcique [21.22.23.24]**

-Les patients atteints d'un syndrome néphrotique idiopathique sont à risque d'infections graves à pneumocoque, comme la péritonite, la pneumonie/ pleurésie, la méningite. Le vaccin anti-pneumococcique à 23valences protège contre des infections pneumococciques invasives.

-Une récente étude a été réalisée par Tim Ulinski [22] en 2008 dont l'objectif a été de démontrer que la fréquence des rechutes diminue chez les enfants vaccinés contre le pneumocoque au début de la maladie et traités à forte dose par corticothérapie. En effet, l'étude a porté sur trois groupes d'enfants. Le premier groupe comportait 30 enfants chez qui on a administré le vaccin dès l'instauration du traitement corticoïde, le deuxième groupe comportait 13 enfants qui ont reçu le vaccin au cours de la rémission et enfin le troisième groupe comportait des enfants atteints de néphrose non vacciné contre le pneumocoque. Les résultats de cette étude ont montré que la réponse vaccinale en cas de vaccination au début de la maladie (en poussée sous forte dose de corticothérapie) est meilleure comparée à celle en rémission sous faible corticothérapie. Une vaccination au début du syndrome néphrotique est plus facile à organiser, ne peut pas être responsable d'une rechute et le patient obtient des taux d'anticorps anti-pneumococciques élevés au moment de la décroissance des corticoïdes et restent en augmentation un an après la vaccination. La gravité du SNI à court, moyen et long terme n'est pas influencée par une telle stratégie. Cette stratégie est également envisageable pour les nourrissons ayant reçu du Prévenar* précédemment.

En conclusion, l'administration du vaccin pneumococcique chez les enfants atteints de syndrome néphrotique au stade de début de la maladie en poussée sous forte corticothérapie permet de diminuer considérablement le risque de survenue de complications infectieuses essentiellement la péritonite à pneumocoque et donc de diminuer la fréquence des rechutes.

Dans l'attente d'études ayant suffisamment du recul ; tous les auteurs semblent s'accorder pour reconnaître que la vaccination peut avoir un effet bénéfique surtout depuis que les 23 stéréotypes les plus fréquents rencontrés sont inclus dans le vaccin.

Dans notre série, le traitement antibiotique à base de C3G n'est utilisé que chez les patients présentant un foyer infectieux. La vaccination anti-pneumococcique a été réalisée seulement chez quelques malades par faute de moyens financiers de ces derniers.

Il est à noter que la varicelle peut mettre en jeu le pronostic vital chez les enfants recevant un traitement immunosuppresseur. En cas de contagion varicelleuse ; il est recommandé d'administrer des immunoglobulines spécifiques à la dose de 0.3 à 0.5mg/kg par voie intramusculaire en 2 injections à 24h d'intervalle. En cas de varicelle déclarée, le traitement de principe est l'acyclovir à la dose de 500mg/m² toutes les 8 h. [25]

h- Vaccins

Le rôle de la vaccination comme promoteur de rechutes est discuté. Néanmoins ; il faut estimer le rapport bénéfices/risques individuellement pour chaque patient et pour chaque vaccin. De façon générale ; les vaccins inactivés obligatoirement sont à faire sans tarder car le risque de rechutes est minime et les bénéfices largement supérieurs aux risques (exp : tétanos ou polio). Un vaccin antigrippal peut être proposé car une grippe est une situation à haut risque de rechute et peut être potentiellement très grave au cours d'une rechute ou sous immunosuppression et il ne faut pas hésiter à donner de l'oseltamivir (Tamiflu*) dans les 2 à 3 jours après le début des symptômes. Les vaccins vivants (BCG, ROR, fièvre jaune) ne doivent pas être donnés si le patient est immunodéprimé. Le risque de déclencher une rechute est plus important pour les vaccins vivants que pour les vaccins inactivés. [26]

3- Traitement de fond

3.1 . Corticothérapie

Les corticostéroïdes constituent le traitement principal du SN ; leur emploi remonte à une trentaine d'années ; ils ont considérablement modifié l'allure évolutive et le pronostic de nombreuses affections ; malheureusement ; leur toxicité propre en limite l'emploi. Différents modes d'administration ont été proposés et les protocoles ont changé au cours des années aussi bien en nature qu'en durée.

a-Traitement de l'épisode initial

-Le traitement de l'épisode initial influe sur l'évolution ultérieure de la maladie. Un traitement d'une durée trop courte augmente le risque de rechute. Il est donc très important de suivre le même schéma thérapeutique pour tous les enfants ; quelle que soit la rapidité de la réponse à la corticothérapie. [3]

-Il est nécessaire de traiter une infection avant de débiter la corticothérapie.

-lorsque le tableau clinique est modéré ; il est possible de retarder de quelques jours le début de la corticothérapie en espérant une rémission spontanée de la protéinurie.

-le schéma thérapeutique adopté par la société de néphrologie pédiatrique consiste en l'administration de prédnisone par voie orale. Elle est donnée à la dose de 60mg/m²/j en 2 prises avec un maximum de 60mg/j. Une seule prise par jour est possible. La corticosensibilité est définie par une protéinurie inférieure à 3-5 mg/kg/j ou un rapport protéinurie/créatinurie inférieure à 0.2 en g /g ou à 0.02g/mmol. La protéinurie disparaît généralement entre le 8ème et le 15ème jour de traitement. La prédnisone à même dose est poursuivie pendant 30 jours et ensuite passée en mode discontinu un jour sur deux en une prise matinale à la dose de 60mg/m² pendant deux mois. Par la suite la dose est diminuée de 15mg/m² tous les 15 jours. La durée totale du traitement de la première poussée est ainsi de quatre mois et demi et la dose

cumulée de prédnisone est de 3990mg/m². Chez les enfants de moins de 5 ans qui ont des difficultés à avaler les comprimés, la prednisone peut être remplacée par la prednisolone. [3.27]

Dans notre étude, La corticothérapie par voie orale a été administrée chez tous les malades selon le protocole de la SNP. En cas de persistance de la protéinurie à l'issue du premier mois de traitement, la corticothérapie sous formes d'emboles intraveineux de méthyl-prédnisolone est utilisée.

b- Bolus de méthyl prédnisolone (MP)

La principale indication des bolus de méthyl prédnisolone est la persistance de la protéinurie après 4 semaines de traitement d'attaque. Les bolus sont effectués en milieu hospitalier, sous forme de trois perfusions de méthyl prédnisolone (solumédrol) à la dose de 1g/1.73m² tous les 2 jours. Cette alternative thérapeutique a été utilisée dans notre étude chez 10 malades présentant une protéinurie de contrôle positive après 1 mois de corticothérapie orale. Les effets secondaires de ces perfusions sont moins importants que l'augmentation des doses de prednisone per os. La persistance de la protéinurie à l'issue de ce traitement définit le syndrome néphrotique corticorésistant. Dans cette situation ; la biopsie rénale permettra de rattacher le syndrome néphrotique à la néphrose idiopathique ou à une autre néphropathie glomérulaire. [28,29]

c-Réponse à la corticothérapie [30.31]

Deux types de néphroses peuvent être distinguées selon la réponse au traitement corticoïde initial : les néphroses corticosensibles et les néphroses corticorésistantes.

c-1- Néphroses corticosensibles :

Sont les plus fréquentes, le traitement entraîne une crise diurétique et la disparition de la protéinurie au bout d'une dizaine de jours, rarement plus tard. L'absence de la protéinurie doit être retrouvée à deux examens consécutifs à une semaine d'intervalle. Dans l'enquête de l'ISKD (international society of kidney diseases of children) 15% des cas étaient en rémission en moins

d'une semaine, 75% en moins de deux semaines, 85% en moins de trois semaines et seulement 7 % après plus de quatre semaines de traitement. La corticosensibilité s'obtient généralement dans de larges proportions : 84% dans la série de Niaudet, 78% dans une série faite à casa et 95% dans notre étude.

La poussée initiale peut demeurer la seule. C'est le cas de 20-30%. On parle alors de guérison si cette rémission est maintenue au delà de 2 ans. [2] Les autres vont rechuter et c'est le traitement de ces formes récidivantes qui constituent le principal souci des néphrologues pédiatres.

Dans le cas des rechutes espacées ; le même schéma thérapeutique peut être utilisé. Les rechutes peuvent être fréquentes survenant pendant la diminution des doses ou dès l'arrêt du traitement. Ces formes sont dites corticodépendantes et nécessitent le maintien d'une corticothérapie prolongée discontinuée à dose minimale efficace ($\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ mg /kg) réalisant en quelque sorte un traitement préventif des rechutes. [31]

c-2- Néphroses corticorésistantes

Si le SN persiste après un mois de corticothérapie continue à dose suffisante (2mg/kg/j) et après une 5^{ème} semaine à plus forte dose de bolus continue comme il a été cité ci-dessus, ce traitement doit être rapidement interrompu.

En effet, les chances d'obtenir une rémission en le poursuivant sont faibles et les risques thérapeutiques deviennent importants.

Ainsi le plus souvent dans cette situation ; on a recourt aux immunosuppresseurs après étude histologique du rein. La constatation d'une résistance au traitement impose la recherche d'un foyer infectieux latent. Le traitement de l'infection peut suffire à lui seul pour supprimer cette résistance, si cette recherche s'avère négative ; la PBR devient alors indispensable même si le SN est apparemment pur.

c-3- Traitement des néphroses corticosensibles à rechutes

Les rechutes constituent le problème majeur des néphroses corticosensibles et font d'affection apparemment bénigne une maladie chronique difficile à supporter par le jeune patient.

Une rechute est définie par une protéinurie s'accompagnant d'un SN clinique et/ ou biologique ou par la persistance d'une protéinurie isolée plus de trois semaines. Par réciprocity avec le taux de rémission définitive après la première poussée, une rechute est observée chez 60 à 80% des malades, soit au cours de la décroissance soit après plus de trois mois de l'arrêt du traitement par prédnisone.[27]

L'incidence annuelle des rechutes décroît avec l'âge. L'extinction complète de la maladie à l'âge de 20 ans partage les malades corticodépendants en deux groupes évolutifs, celui où la maladie s'arrête après la puberté, avant l'âge de 20ans, et celui où la maladie reste active à l'âge adulte. La diminution progressive de l'activité de la maladie a une incidence majeure sur les essais concernant les traitements préventifs des rechutes : seules les études prospectives randomisées avec des groupes égaux en âge et en durée d'évolution préalable apportent une information fiable. [27]

▪ Corticothérapie discontinuée prolongée

La SNP préconise d'essayer systématiquement un traitement glucocorticoïde alterne prolongé. L'idée de ce traitement est ancienne mais les premiers essais comportaient des doses très élevées de prédnisone. Le seuil de prévention des rechutes qui doit être essayé est de 15 mg/m² donné un jour sur deux pendant 12 à 18 mois soit une dose cumulée de 2750mg/m² par an. Son intérêt par rapport à l'approche du « coup par coup » repose sur un petit nombre de travaux rétrospectifs non randomisés qui ont permis d'établir que :

- L'incidence annuelle des rechutes est divisée par quatre.
 - Selon deux séries 30 et 80% des malades ne représentent aucune rechute sous ce traitement. [27]
 - La vitesse de croissance staturale est stabilisée chez les enfants de moins de 15 ans mais un phénomène de rattrapage est rarement observé.
-

- La prise excessive de poids est limitée même si elle est significative.
- Le faciès cushingnoïde disparaît progressivement en quelques semaines.
- Le traitement alterne prévient l'apparition d'une cataracte et la déminéralisation osseuse. [27]

Aucune comparaison entre la quantité de prednisone reçue par des malades traités à la demande à chaque rechute et ceux traités par une corticothérapie alterne prolongée ne figure dans ces essais rétrospectifs non comparatifs, mais la reprise d'une croissance staturale régulière sans nouvelle dégradation est convaincante chez ces derniers. L'arrêt du traitement après 18 mois s'est traduit par une rémission prolongée ou définitive chez 24 % des malades ayant reçu préalablement un traitement cytotoxique. Cette approche est parfaitement adaptée aux malades qui rechutent pour des doses inférieures à 20mg/m² un jour sur deux, ainsi que pour tous ceux qui rechutent moins de deux mois après l'arrêt de la corticothérapie. Les récurrences de la protéinurie au cours de cette corticothérapie prolongée sont traitées de manière abrégée : 40 à 60 mg/m² par jour jusqu' à la négativation de la protéinurie avec une prolongation d'une semaine (sans dépasser quatre semaines) puis 40mg/m² un jour sur deux pendant deux semaines : la dose est abaissée en quatre semaines jusqu' au seuil antérieur de 15mg/ m² un jour sur deux. Certains augmentent la dose-seuil après chaque rechute jusqu'à l'apparition d'une intoxication stéroïdienne avant de poser l'indication des traitements d'épargne corticoïdes. L'oxazoline (deflazacort*) a la même efficacité que la prédnisone dans le traitement glucocorticoïde alterne prolongé avec une dose de 0,7 mg un jour sur deux (60% d'enfants sans rechutes pendant un an) mais a des effets toxiques atténués par rapport à ceux de la prédnisone. [27 .32,33]

3.2- Traitement immunosuppresseurs

Les indications des IS sont limitées aux seuls cas de SN corticorésistants ou à rechutes fréquentes surtout les SN corticodépendants où le maintien de la corticothérapie risque de donner des complications. Les cas de néphroses répondant à ces critères sont peu nombreux.

La durée de rémission obtenue est corrélée à la durée du traitement IS ; la préférence est donnée aux cures courtes (2 mois) pour limiter les risques de stérilité et les risques oncologiques.

Parmi les nombreuses drogues existantes ; le problème du choix est difficile car chacune a ses avantages et inconvénients.

a- Le lévamisole [27]

Ce traitement a fait la preuve de son efficacité (50 à 60% des cas) dans les formes cortico-dépendantes ou chez les malades à rechutes fréquentes. C'est un produit antihelminthique qui a une action immunostimulante et potentialise les phénomènes chimiotactiques et phagocytaires des monocytes de ce fait il engendre une réponse proliférative des cellules mononuclées en présence de mitogènes. Le lévamisole a été utilisé chez l'homme en particulier en rhumatologie et en cancérologie. Son utilité en néphrologie a été démontrée en 1980.

Trois études prospectives ont été réalisées et ont démontré d'une façon globale l'efficacité du lévamisole à maintenir une rémission après l'arrêt de la prednisone chez 25 à 40% des malades avec une dose de 2-3 mg/kg deux ou trois fois par semaine.

- Dans l'étude de la « british association for paediatric nephrology, 1991 », la prednisone a été arrêtée 56 jours après le début du traitement par lévamisole et le groupe traité a été comparé à un groupe placebo. Le lévamisole a été poursuivi pendant tout le temps de la surveillance. Les résultats montrent 50% de rémission deux mois après l'arrêt de la prédnisone dans le groupe traité et 10% dans le groupe placebo.

- Dans l'étude de Dayal et al, le traitement a été donné pendant une période d'un an. La prédnisone a été arrêtée entre huit et 15 semaines après le début du traitement par lévamisole. Les résultats montrent 50% de rémission stable sous lévamisole seul et 35% six mois après l'arrêt du traitement, 18% des malades du groupe témoin étaient en rémission 12 mois après l'arrêt des glucocorticoïdes.

- Une autre étude réalisée par donia et all ; la prédnisone a été arrêtée deux mois et demi après le début du traitement par le lévamisole. La durée du traitement était de six mois. les résultats montrent 50 % de rémission après six mois de traitement par lévamisole seul et 25% des enfants sont toujours en rémission six mois après l'arrêt du lévamisole.
- Une étude randomisée effectuée dans le département de néphrologie pédiatrique en 2004 sur 34 enfants a permis de démontrer que le lévamisole réduit la fréquence des rechutes et les doses cumulatives de corticoïdes aussi bien pour les enfants ayant un SN à rechutes fréquentes que pour les enfants ayant un SN CD .

A l'instar de ces études, les résultats du traitement par lévamisole dans le cadre des néphroses à rechutes sont prometteurs.

Par contre, peu d'études se sont intéressées à la place du lévamisole dans le traitement des néphroses corticorésistantes. Cependant, il ne présente aucun bénéfice thérapeutique dans le cadre de ces néphroses.

Le lévamisole est classiquement proposé lorsque la corticodépendance a un seuil supérieur à 0.5mg/kg un jour sur deux. La dose est de 2,5 mg/ kg un jour sur deux en une prise. Après 2 à 4 mois ; il doit permettre de diminuer progressivement la corticothérapie. En l'absence de rechute la durée du traitement est de 24 mois voir plus. Concernant notre étude, le lévamisol n'a pas été utilisé chez nos malades vu sa non disponibilité sur le marché pharmaceutique au Maroc à l'exception d'un seul malade, mais ce dernier n'a pas donné de résultats satisfaisants.

Notons que des drogues telles, les agents alkylants et la ciclosporine à action plus spécifique font du lévamisole un agent secondaire dans la panoplie des traitements réservés aux néphroses.

b- Les agents alkylants

Selon les méthodes et les équipes, trois produits parmi les agents alkylants ont été principalement employés : le cyclophosphamide (endoxan), le chlorambucil (chloraminophène) et la chlorméthine (caryolysine).

L'efficacité de ces agents alkylants est prouvée de longue date.

Cyclophosphamide

La première publication faisant état des résultats favorables obtenu avec le cyclophosphamide date de 1963.

La réponse au cyclophosphamide est également liée à la réponse à la corticothérapie.

➤ Au cours des néphroses corticosensibles

Le cyclophosphamide est très utilisé dans les pays anglo-saxons et son efficacité sur les syndromes néphrotiques corticodépendants a été démontrée.

La durée de rémission induite par le cyclophosphamide varie selon les patients et peut être de courte durée. Les données de la littérature montrent un taux de rémission de 67% à 93% à 1 an et de 36 à 66 % à 5 ans après une cure de cyclophosphamide. L'effet thérapeutique est lié directement à la durée du traitement. Dans une étude allemande, 67% des enfants corticodépendants étaient en rémission 2ans après un traitement de 12semaines par cyclophosphamide contre 30% après une cure de 8 semaines. La dose journalière du cyclophosphamide est de 2 à 25 mg/kg/j et la durée doit être adaptée au degré de corticosensibilité. Ainsi ; un traitement pendant 12 semaines est réservé aux patients à haut seuil de corticodépendance. Les malades qui présentent des rechutes espacées bénéficieraient d'un traitement d'une durée de 8 semaines ; soit une dose cumulative totale de 150mg/ kg. [2]

Dans notre série, l'endoxan a été prescrit chez 52,6% des malades corticodépendants à forte dose et à rechutes fréquentes par voie orale à la dose de 2mg/kg/j pour une durée de 10 à 12 semaines sans dépasser une dose cumulée totale de 170mg/kg/j pour.

➤ Au cours des néphroses corticorésistantes

Les agents alkylants ne semblent pas avoir un effet bénéfique concernant les néphroses corticorésistantes [34]. En dépit de cette absence d'efficacité démontrée ; ces traitements sont encore largement prescrits.

- Cyclophosphamide oral

Le cyclophosphamide par voie orale à la dose de 2 à 2,5 mg/kg par jour sans dépasser une dose cumulative totale de 180mg/kg au delà de laquelle il serait gonadotoxique ; était

surtout utilisé dans le traitement du SNICR du à des LGM avec des résultats variables. Le taux de rémission partielle ou complète est plus élevé en cas de corticorésistance partielle ou secondaire et chez les patients présentant des LGM à la biopsie rénale par rapport à ceux ayant une HSF. [35,36]

- **Cyclophosphamide intraveineux**

Comparé à la voie orale ; l'intérêt du cyclophosphamide administré sous forme de bolus intraveineux 1g/24h pendant 6 mois a été rapporté comme nettement supérieur dans l'induction d'une rémission des SNICR et les syndromes néphrotiques secondaires. Cependant ; la revue de la littérature montre qu'une rémission complète s'observe plus souvent avec les patients ayant une corticorésistance secondaire (74.2%) qu'avec ceux ayant une corticorésistance initiale (39.1%) Des différences de résultats sont également observées en fonction du type de lésions histologiques : 6 cas sur 18 (33,3%) dans le groupe des PMD et 24 cas sur 52 (46,1%) dans le groupe des HSF contre 20 cas sur 32 (62.5%) dans celui des LGM. [37,38]

 **Chlorambucil**

Comme pour le cyclophosphamide ; l'efficacité du chlorambucil a été également démontrée dans le cadre des néphroses.

Le chlorambucil utilisé surtout en France est mieux toléré dans l'immédiat. Son action est plus lente que celle du cyclophosphamide.

Des essais thérapeutiques conduits en Allemagne ont ainsi comparé l'efficacité du cyclophosphamide (2mg/kg /j) et du chlorambucil (0,15mg/kg/j) chez des enfants ayant une néphrose à rechutes espacées ou corticodépendante. Les deux substances ont été administrées pendant 8 semaines après induction de la rémission par la corticothérapie. En association à une corticothérapie dégressive, la dose cumulée de cyclophosphamide était de 112mg/kg inférieure au seuil toxique pour les gonades (>200mg/kg), celle du chlorambucil était de 8,4 mg/kg/j proche du seuil toxique pour les gonades (8-10 mg/kg). Il a été montré que ces doses des deux agents alkylants avaient une efficacité équivalente. [27]

Une autre étude britannique a comparé en 1982 l'effet d'un traitement par cyclophosphamide ou chlorambucil : l'effet thérapeutique est équivalent ; meilleur en cas de syndrome néphrotique à rechutes fréquentes (70% de rémission à deux ans et demi de la fin du traitement) qu'en cas de corticodépendance (30% de rémission à six mois après le traitement).[42]

Le chlorambucil est utilisé à la dose de 0,2mg/kg/j dans les syndromes néphrotiques corticodépendants de préférence en association à la corticothérapie pour induire une rémission rapide. La durée doit être limitée à 8 semaines chez les garçons alors que chez les filles un traitement de 12 semaines peut être autorisé.

Dans le cas des néphroses corticorésistantes ; les résultats sont variables : l'efficacité du chlorambucil rapportée par certains n'a pas été retrouvée par d'autres. [27,38,39]

Chlorméthine[30]

La chlormétine a été l'une des premières drogues utilisées dans le traitement des néphroses en 1958. Depuis ; elle a été progressivement abandonnée suite à l'introduction de nouveaux traitements.

La chlormétine (0,8mg/kg par cure intraveineuse) a l'intérêt de pouvoir induire une rémission rapide de la néphrose sans renforcement de la corticothérapie dans un délai de 5 à 7 jours. Le taux des malades en rémission après une cure de chlormétine est de l'ordre de 60% au bout d 6 mois ; 45% au bout d'un an et 15 % après 3 ans chez des enfants corticodépendants.

Ce traitement est utilisé à la dose de 0.1 mg/kg/j par injection ; on donne également 2 cures de 4 injections espacées de 1 mois.

Cependant, la veinotoxicité et la très mauvaise tolérance digestive du produit rendent son utilisation très rare actuellement.

Azathioprine

L'azathioprine est le prologue de la 6- mercaptopurine qui inhibe la synthèse des purines et de ce fait la division cellulaire.

Il est utilisé à la dose de 2–3 mg/kg pendant 6 à 12 mois cependant son effet oncogène à long terme a rendu son utilisation proscrite.

Deux études prospectives réalisées depuis les années 1970 avaient conclu à l'inefficacité de l'Azathioprine dans la prévention des rechutes ainsi que dans le traitement des SNICR de l'enfant.

Par contre d'autres auteurs : Baratt et al ont démontré dans une étude randomisée en 1999 que l'azathioprine administré pendant 6 mois pouvait induire des rémissions complètes chez l'adulte. [40]

c- Les inhibiteurs de la calcineurine

La calcineurine ou phosphatase 2B est une enzyme qui induit la translocation nucléaire du facteur de transcription NFAT. Les inhibiteurs de la calcineurine sont représentés par deux produits : la ciclosporine A et le tacrolimus.[38]

c-1- Ciclosporine A

Au cours de la néphrose idiopathique ; la ciclosporine agit par le biais d'une action immunomodulatrice et par des effets hémodynamiques. Elle intervient dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire par une action spécifique sur le lymphocyte en inhibant la production d'interleukine 2 par les cellules T helper et en diminuant l'expression des récepteurs de l'IL2 à la surface des lymphocytes T cytotoxiques.[38]

Par ailleurs ; la ciclosporine possède des effets hémodynamiques sur la vascularisation rénale. Elle diminue le débit de perfusion rénale et augmente les résistances vasculaires rénales.

C'est sur ces bases théoriques qu'en 1986 ont été entrepris les premiers essais sur l'utilisation de la ciclosporine dans le traitement de la néphrose.

Ultérieurement les études ont permis de mieux préciser l'intérêt de la ciclosporine selon le type de réponse à la corticothérapie.[38]

➤ ***Au cours des néphroses corticosensibles :***

La ciclosporine est indiquée dans les néphroses corticodépendantes et que lorsque des signes d'intoxication stéroïdienne sont apparus et que l'utilisation des agents alkylants a été inefficace.

La ciclosporine est administrée à une dose initiale de 6 mg/kg/J en deux prises. Cette dose sera ajustée de façon à obtenir une ciclosporinémie résiduelle sur sang total comprise entre 100 et 200 mg/ml. La ciclosporine est associée à une corticothérapie quotidienne de 30 mg/m²/J durant 1 mois puis dégraissée à 30mg/ m² un jour sur deux durant les 5 mois suivants. En cas de rémission, la prédnisone est dégraissée à partir du septième mois à raison de 10mg /m² tous les mois jusqu' à son arrêt. La dégression de la ciclosporine est débutée au dixième mois à raison de 2 mg/kg tous les mois jusqu' à son arrêt. [41,42]

La ciclosporine ainsi administrée est efficace dans 85 % sur les néphroses corticodépendantes permettant le maintien de la rémission du syndrome néphrotique après l'arrêt des corticoïdes. La ciclosporine n'ayant aucune action différée ; une rechute est notée dès son arrêt dans 70 à 90 % des cas. Ces rechutes imposent de maintenir l'administration de la ciclosporine ; ainsi une ciclosporinodépendance aura remplacé la corticodépendance. Le maintien d'une faible dose de ciclosporine (2.5mg/kg/j) durant 1 à 2 ans permet d'éviter les rechutes tout en minimisant les effets toxiques de la ciclosporine et de se passer des corticoïdes. [43]

Certains auteurs rapportent dans des études récentes l'efficacité de la cyclosporine associée au kétoconazole pour réduire le cout du traitement par cyclosporine et améliorer son efficacité dans le traitement des néphroses corticodépendantes et corticorésistantes. Une étude a été réalisé par Sabry A sur 49 enfants égyptiens, 31 était corticodépendants et 17 était corticorésistants. 38 patients répondaient à la ciclosporine associée à une dose dégressive de corticothérapie ,10 étaient ciclosporinorésistants. 15 patients recevaient uniquement de ciclosporine et 33 recevaient de la ciclosporine associée au kétoconazole. Une autre étude réalisée sur 102 enfants dont 64 avaient un SN à HSF et 36 avaient un SN à LGM. 78 patients

étaient sous kétoconazole à dose de 50 mg en association à la ciclosporine pour une durée de 22 mois. Les résultats de ces deux études se sont accordés et ont montré que le kétoconazole a permis de réduire significativement le coût du traitement par ciclosporine de 47,4% pour la première étude et de 48% pour la deuxième étude après un an de traitement chez les enfants atteints de syndrome néphrotique corticodépendants, ainsi la réponse à la ciclosporine a été nettement améliorée.[44,45]

Cependant, ces conclusions ne reposent à l'heure actuelle que sur des données d'études ouvertes avec un recul limité concernant l'efficacité de ce traitement. Des études prospectives ainsi qu'un registre au long cours doivent être mis en place afin d'évaluer plus précisément la balance bénéfique / risque de ce traitement.

➤ **Au cours des néphroses corticorésistantes :**

Les premiers essais de la ciclosporine A dans les SNICR ont fournis des résultats très divergents avec des taux de succès allant de 0 à 77%. Cela est dû essentiellement à l'hétérogénéité des protocoles d'administrations de la ciclosporine et l'association inconstante à une corticothérapie.[38]

Actuellement le protocole de la société française de néphrologie pédiatrique est le plus communément utilisé. Ce protocole prospectif a inclus 65 enfants atteints de SNICR ; traités par une association de ciclosporine A (150 à 200 mg/m² par jour) et de prédnisone (30mg/m² par jour pendant 1 mois puis 1j /2 pendant 5 mois). La biopsie rénale avait montré des LGM dans 45 cas et une HSF dans 20 cas. Les résultats étaient une rémission complète dans 27 cas (42%) une rémission partielle dans 4 cas (6%) et un échec thérapeutique dans 34 cas (52%). La rémission complète était rapidement obtenue au cours des deux premiers mois de traitement dans plus de la moitié des cas ; ce qui rend vraisemblable la relation de cause à effet entre le traitement et la rémission. Le taux de rémission est plus élevé chez les patients ayant des LGM (48%) que chez ceux ayant des HSF (30%). Le taux de réponse est également plus élevé chez les patients secondairement corticorésistants (71%) par rapport à ceux qui sont d'emblé corticorésistants (33%). Parmi les patients qui étaient entrés en rémission complète, 8 avaient rechuté à l'arrêt de

la ciclosporine mais ils avaient tous répondu à la reprise de la corticothérapie. Ainsi, certains patients initialement corticorésistants sont devenus corticosensibles après traitement par ciclosporine A et prednisone. Une progression vers l'IRC ou IRT n'était observée que chez les patients ayant présenté une rémission partielle (1 patient sur les 4) et chez ceux qui n'avaient pas répondu au traitement.[38,47]

Gregory et al ont traité 15 enfants ayant un syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant avec une association de doses modérées de ciclosporine et de prednisone et ont observé une rémission chez 13 d'entre eux après une durée moyenne de traitement de 2 mois . Lieberman et Tejani ont rapporté dans un essai contrôlé, l'effet bénéfique de la ciclosporine par rapport à un placebo.[38]

Les études contrôlées randomisées montrent que le taux de rémission de la protéinurie est de 45 à 60 % dans les LGM contre 30 à 45 % dans les HSF. Le taux de réponse passe de 30 % avec la ciclosporine seule à 50% lorsque celle-ci est administrée en association avec les corticoïdes.[47]

A l'instar de ces études, la ciclosporine A apparaît donc actuellement comme un traitement capable d'induire une rémission dans les néphroses corticodépendantes ainsi que dans les néphroses corticorésistantes. [38]

Au total ; la ciclosporine occupe une place de plus en plus importante dans le traitement de la néphrose idiopathique grave de l'enfant. Par conséquent ; il est utile d'observer certaines recommandations :

- ✓ La dose initiale de la ciclosporine devrait être de l'ordre de 6 mg/kg/j
 - ✓ La ciclosporine est contre indiquée en cas d'infections mal contrôlées ; d'antécédents d'affections malignes et en cas d'hypersensibilité connue à la ciclosporine.
 - ✓ Pour prévenir les rechutes ; la dose initiale devrait être diminuée très progressivement.
 - ✓ Si le patient reste réfractaire au bout de 3 mois de traitement ; la ciclosporine devrait être stoppée.
-

✓ Quand le taux de créatinine augmente de 30% par rapport aux valeurs normales ; l'administration de la ciclosporine devrait être réduite ou carrément arrêtée si ce taux reste augmenté malgré cette réduction.

✓ Les patients sous ciclosporine devraient subir des contrôles mensuels de protéinurie ; de la créatinine ; de la ciclosporinémie et de la tension artérielle.

La ciclosporine a été utilisée dans notre étude chez 26.3% des malades sous IS par voie orale à dose de 6mg/kg/j et en association à une dose dégressive de corticothérapie dont les indications étaient la corticorésistance dans 1 cas et la corticodépendance dans 4 cas. Elle a été prescrite en première intention chez le malade corticorésistant ainsi que chez 3 malades corticodépendants à forte dose et en deuxième intention chez un malade corticodépendant après échec du traitement par le cellcept pendant une durée de un an.

c-2Tacrolimus(FK506)

Le tacrolimus est un macrolide immunosuppresseur dérivant d'un germe fongique ; streptomyces tsukubaensis. Il se lie à la protéine (fkbp12) et inhibe comme la ciclosporine A la calcineurine-phosphatase. Cela interfère avec la production des cytokines LI2 IL3 IL4 et interféron gamma et inhibe la prolifération des lymphocytes T. [49]

Le rationnel de son utilisation repose là encore sur les données de la transplantation et notamment sur son action immunosuppressive potentiellement supérieure à celle de la ciclosporine démontrée in vitro et suggérée in vivo par une incidence moindre du nombre de rejet aigu.

Le tacrolimus a été testé par quelques équipes chez des patients présentant un SNICR ou un syndrome néphrotique après transplantation rénale à des doses allant de 0.5 à 1.5 mg/kg par jour administrés en 2 prises. Les résultats sont variables mais globalement proches voire légèrement meilleurs que ceux rapportés avec la ciclosporine A. [49]

Dans un travail rétrospectif, Loeffler et al ont rapporté le cas de 16 enfants présentant des SNI corticorésistants (13 HSF ,3LGM) traités par tacrolimus. Plusieurs traitements avaient été essayés sans succès chez ces enfants : ciclosporine n=15, chlorambucil n=5, MMF n=5,

lévamisole n=3, endoxan n=2. Treize patients 80% ont présenté une rémission complète de leur syndrome néphrotique avec un délai moyen de 2 mois, et les 3 autres patients ont présenté une rémission partielle. [50]

Dans les mêmes indications, Sinha et al ont traité 10 enfants (9 LGM et 1HSF) présentant une néphrose corticodépendante en échec de traitement par cyclophosphamide, puis par ciclosporine. La ciclosporine est prescrite à la dose de 5mg/kg/ j avec des objectifs de taux résiduels entre 50 et 100ng /ml. Le tacrolimus est prescrit à la dose de 0,1mg/kg/j avec des objectifs de taux résiduels entre 5 et 10 ng/ml. Les auteurs ont alors comparé les réponses successives aux traitements par ciclosporine puis par tacrolimus en termes de taux de rechute, de dose de corticoïdes, de protéinurie, de fonctions rénales et de toxicité histologique des anticalcineurines. Dans cette étude longitudinale, la réponse au tacrolimus est significativement supérieure à celle obtenue précédemment avec la ciclosporine. [51]

En résumé, le tacrolimus semble avoir un intérêt dans les mêmes indications de corticodépendance ou de corticorésistance que la ciclosporine, mais la supériorité de l'un par rapport à l'autre dans ces indications se doit d'être démontrée par d'autres études prospectives et randomisées.

Dans notre série le tacrolimus n'a été utilisé chez aucun de nos malades.

d- Les agents antiprolifératifs

d-1Mycophénolate mofétil

Le MMF est un inhibiteur spécifique de l'iosine monophosphatase désydrégénase qui intervient dans la synthèse de novo des bases puriques, voie métabolique préférentiellement utilisée par des cellules mononuclées [38]. Le MMF inhibe par conséquent la prolifération des lymphocytes T et B. A l'inverse des inhibiteurs de la calcineurine, il est dénué d'effets néphrotoxiques et à ce titre, offre un intérêt théorique de choix dans le traitement du SNI. Les premières publications sur le traitement du SNI par MMF émergent en 1998, largement utilisé dans le domaine de la transplantation rénale. [52]Les cohortes portent sur un faible nombre de patients, essentiellement dépendants ou résistants aux corticoïdes ou la ciclosporine. L'épargne

cortisonique est franche avec un sevrage et un arrêt rapide des corticoïdes et la possibilité de son utilisation en monothérapie. Une étude prospective ouverte chez 19 enfants a confirmé ces résultats en montrant une baisse du taux de rechutes de 6,6 à deux rechutes par an et une baisse de la corticothérapie de 0.7 à 0.3mg/ kg par jour au terme d'un an de traitement. La même étude mentionne, cependant trois échecs du traitement sur 19 patients et par ailleurs, un échappement à l'arrêt du MMF. Ces résultats encourageants ont conduits les cliniciens à proposer le MMF en alternative à la ciclosporine dans les néphroses. [52,55,56]

Braga et al montrent que ce traitement permet de diminuer le nombre de rechutes de 6.6 à 2 par an avec là encore, une réduction des doses de corticoïdes (de 0.7mg/kg/J à 0.3mg/kg/J) associée à une bonne tolérance du traitement. L'arrêt des corticoïdes était néanmoins associé à des rechutes chez 68.4% des patients. [35,57]

Ulinski et al ont rapporté un suivi prospectif d'une cohorte de neuf patients sous CyS avec un retentissement sur la fonction rénale. Le remplacement de CyS par MMF a amélioré leur fonction rénale rapidement, sans effets secondaires et avec une efficacité équivalente en terme de nombre de rechutes et de corticothérapie associée au bout d'un an. Les auteurs ont conclu que le MMF était associée à une amélioration de la fonction rénale en rapport avec l'arrêt de la ciclosporine au prix de peu d'effets secondaires. [35,58,59]

L'analyse de la littérature montre que six autres publications font état d'une efficacité du MMF dans cette indication précise (LGM et corticodépendance) avec des durées variables. Ces travaux sont d'interprétation délicate en raison de la variabilité des objectifs recherchés. Néanmoins, tous les auteurs s'accordent sur l'efficacité pour prévenir les rechutes et diminuent les doses de corticoïdes. [35.53]

Enfin, tout récemment, une équipe indienne a confirmé l'intérêt de la molécule dans les formes corticodépendantes en montrant chez 42 enfants qu'une association MMF- corticoïdes permettait de réduire de moitié le nombre de rechutes chez plus des deux tiers des patients et une réduction de moitié le nombre de rechutes chez plus des tiers des patients en rémission de 50% chez la moitié des patients traités avec une excellente tolérance hématologique.[35.54]

Il est évident que d'après les différentes études réalisées au fil des années que l'utilisation du MMF chez les enfants atteints d'un SN à rechutes fréquentes ou SNCD est potentiellement intéressante et a réalisé des succès à des degrés très variés.[58.59]

Dorénavant, il semble raisonnable de conclure que la prescription du MMF est une option valable pour les néphrologues pédiatres dans le cadre des néphroses corticodépendantes et ciclosporinodépendantes avec rechutes multiples et des signes de néphrotoxicité.

Néanmoins, il existe chez certains patients en rémission sous MMF une dépendance à ce traitement, tant qu'il n'y a pas d'effets secondaires et que le médicament est bien toléré par le malade ; l'arrêt du traitement ne se fait qu'après 2 ans suivant son introduction. [38.60]

En revanche ; l'expérience dans le traitement du SNCR de l'enfant est très réduite et les résultats de l'utilisation de ce médicament dans cette indication sont variables et peu encourageants. Les rares études réalisées chez l'enfant concernant un nombre très réduit de patients et rapportent dans certains cas une rémission partielle ou occasionnellement complète. La durée du traitement par le MMF est variable selon les études. Cependant une durée de plus de 6 mois paraît plus efficace en terme de maintien ou de prolongement de la rémission après l'arrêt du traitement. [53]

Menzibbal et al ont préconisé une durée de traitement de 12 mois si une réponse favorable était obtenue au cours des 3 derniers mois. [35]

Dans notre étude, le cellcept a été utilisé chez 4 malades sous IS par voie orale à dose de 600mg/m² deux fois par jour :

- Deux malades suivis pour néphropathie lupique, un malade corticodépendant à forte dose avec signes d'intoxication stéroïdienne et un malade corticodépendant traité par cellcept en première intention pendant un an associé à une dose dégressive de corticothérapie mais sans amélioration clinique.
-

d-2 Mizoribine

Il s'agit d'un nouvel immunosuppresseur initialement développé au Japon. Il exerce une inhibition sélective de l'ionise monophosphatase déshydrogénase et de la guanine mono phosphatase synthétase entraînant une inhibition de la prolifération des lymphocytes T et B. Utilisé à des doses allant de 5 à 10 mg/kg par jour ; le MZB est considéré comme un immunosuppresseur relativement anodin avec une toxicité moindre. Des études récentes sur un nombre limité de patients ont montré l'efficacité de ce médicament aussi bien dans le SNCD que dans le SNCR de l'enfant. Cependant ; des études larges et contrôlées sont nécessaires pour mieux définir l'intérêt de ce traitement dans le traitement du SN de l'enfant. [61, 62]

d-3 Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20 spécifique des lymphocytes B. L'administration intraveineuse de RTX aboutit par plusieurs mécanismes complémentaires à la lyse complète des lymphocytes B circulants ; entraînant de ce fait une lymphopénie B. [63]

La première indication du RTX a été le traitement des pathologies hématologiques associées à une prolifération de lymphocytes B. Rapidement, il s'est avéré que le RTX pouvait être efficace dans les pathologies auto immunes : une AMM existe aujourd'hui pour la polyarthrite rhumatoïde et des données se multiplient concernant l'efficacité dans d'autres maladies (lupus, vascularite...) et ce n'est que fortuitement qu'un effet potentiellement bénéfique sur le syndrome néphrotique a été retrouvé. [63]

a) Indication actuelle au sein de la SNP

Compte tenu du nombre de patients traités par le RTX encore très limité ; de l'absence de données prospectives et du manque de recul au long cours sur l'efficacité et la tolérance du RTX ; l'indication de ce traitement au long court du SN reste exceptionnelle. A l'heure actuelle cette indication est généralement le fruit d'une décision collégienne au sein d'une équipe voir plusieurs équipes de néphrologie pédiatrique. Les critères de prescription du RTX sont :

- ❖ Un SNI sévère et sensible aux immunosuppresseurs.
- ❖ L'échec du mycophénolate mofétil.
- ❖ Echech des agents alkylants.
- ❖ La dépendance aux anticalcineurines ou la présence d'un effet secondaire sévère (néphrotoxicité).

Il s'agit des critères actuels servant de base à la discussion. Il ne pourrait s'agir de critères définitifs et « opposables » compte tenu des données limitées concernant ce traitement dans cette indication. L'administration du rituximab reste à ce jour hors AMM.[64]

Malgré ces critères restrictifs, au 1 janvier 2009 ; 90 enfants avaient été traités par RTX pour SNI au sein de la SNP. Parmi ces 90 enfants ; des donnés avec un recul de plus de 6 mois étaient disponibles pour 60 d' entre eux.

La population traitée avait une moyenne d'âge de 12.8 ans à l'administration du RTX après une durée d'évolution moyenne de la maladie de 8.9 ans. La quasi-totalité (92%) avaient déjà reçu antérieurement des traitements par les stéroïdes et immunosuppresseurs.

Le RXT a été administré en période protéinurique pour 22 enfants ; en rémission pour les autres. Le plus souvent le RTX a été administré en association avec un ou d'autres traitements immunosuppresseurs. Le traitement a consisté en 1 à 4 injections intraveineuses hebdomadaires de 375 mg/ m². Le recul moyen après l'administration du RTX est de 15.4 mois.[63]

b) Résultats de l'étude

Le traitement par RXT a permis d'obtenir une lymphopénie B complète chez tous les patients testés quelle que soit la dose administrée (de 375 à 1500mg/m² en cumulatif) ou la situation du patient. La durée de lymphopénie B a été de 6.3 mois en moyenne. Cependant, il est rapidement apparu que l'effet du RTX restait limité dans le temps et que des rechutes survenaient fréquemment à distance des dernières injections, aboutissant à des stratégies de réinjections répétées de RTX chez beaucoup de ces patients.[63]

c) En conclusion

Les premières données concernant l'utilisation du rituximab au cours du SNI de l'enfant semblent prometteuses et permettent d'envisager un traitement alternatif au traitement « conventionnels » lorsque ceux-ci sont devenus toxiques ou ont montrés leurs limites. La place à venir du rituximab dans le SNI et plus particulièrement dans le cas de corticodépendance et de corticorésistance reste à définir par des études plus conséquentes. [64.65.66]

f- Autres traitements d'épargne de corticoïdes

f-1Vincristine

Il s'agit d'un alcaloïde végétal qui bloque les mitoses cellulaires et arrête les métaphases. Elle se fixe au niveau de la tubuline (protéine du cytosquelette ovocytaire) ce qui empêcherait la poursuite du processus de perte des pédicelles dans les lésions glomérulaires minimes. Elle est administrée en association à une corticothérapie orale, par voie intraveineuse et à raison de 1.5 mg/ m² par semaine pendant 8 sem. L'efficacité de la vincristine dans le traitement des SNICR a été évaluée à partir de quelques études rétrospectives intéressant un nombre limité de patients. Ainsi ; dans 2 études rétrospectives le taux de rémission complète observée était de 2 cas sur 7 et de 2 cas sur 8. La place réelle de ce médicament dans le traitement du SNICR reste à préciser par la réalisation d'autres études à plus large échelle. [38]

f-2Plasmaphérèse et immuno absorption

A la suite des premières observations de récurrences du SN après transplantation rénale ; l'hypothèse d'un facteur circulant modifiant la perméabilité glomérulaire a été soulevée ; ce qui a conduit par la suite à l'utilisation des techniques de plasmaphérèse et d'immunoabsorption aussi bien dans le SNCR lié à une HSF que dans les récurrences post greffes. Selon les études rapportées, le taux de réponse se situe entre 12 à 55%. La meilleure réponse est observée en utilisant un protocole combinant plasmaphérèse corticoïdes et cyclophosphamide ce qui rend difficile dans ce cas l'attribution de la réponse complète à la plasmaphérèse seule. Actuellement la plasmaphérèse et l'immunoabsorption sont considérées comme étant une thérapeutique de

secours des HSF multi résistantes mais il s'agit d'une procédure invasive avec un risque significatif d'infections d'hypocalcémies et de saignement. [38]

f-3Bloqueurs du système rénine- angiotensine

Ce type de traitement à savoir les inhibiteurs de conversion (IEC) et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine2 (ARA II) peuvent être utilisés dans l'objectif de réduire le niveau de protéinurie. [38]

L'effet antiprotéinurique des IEC est à la fois dose et durée dépendant. Dans une étude randomisée une dose élevée d'Enalapril (0.6mg/kg/par jour) était plus efficace qu'une dose standard (0.2mg/kg/par jour) dans la réduction de la protéinurie. La revue des résultats de plusieurs études chez l'enfant et l'adulte montre que l'administration des IEC permet la réduction de la protéinurie de 40 à 50% sans effet secondaires significatifs. La réduction de la protéinurie est significative après 2 à 3 mois de traitement mais probablement maximale seulement après 6 mois [38]. Un traitement par IEC et des ARA II bloque l'effet de l'antagoniste 2 en diminuant sa synthèse et ayant un effet antagoniste au niveau du récepteur AT1. L'essai « cooperate » a démontré l'efficacité d'une telle approche de combinaison par rapport à une monothérapie à dose maximale par IEC ou ARAII [38].

F-4Péfloxacin

La péfloxacin est un antibiotique de la famille des fluoroquinolones ayant des propriétés immun modulatrices.

Ce produit est utilisé en cas de SNICD ou de SNICR à la dose de 400 à 800mg/j pendant 8 semaines. Son efficacité est très controversée. Certaines études ont montré en effet l'efficacité de ce produit dans le SNICS. La place de ce médicament dans le traitement du SNICR est moins claire [38]

G - Prise en charge du syndrome néphrotique corticorésistant d'origine « familiale » ou « génétique ».

Bien que leur prévalence soit imparfaitement connue ; les formes héréditaires de syndrome néphrotique sont rares. Néanmoins, 3 à 6 % des cas sont familiaux et 2/3 des patients avec un SN diagnostiqué dans la première année de vie ont une cause génétique. La détection des mutations par l'étude génétique revêt une importance clinique puisque la plupart des patients sont résistants aux différents traitements immunosuppresseurs et la transplantation rénale reste la seule alternative.

Lorsque le SNICR est lié à une anomalie structurale du podocyte ; il ne peut théoriquement pas récidiver sur le rein transplanté contrairement aux patients qui sont porteurs de mutations ou variant dans les gènes NPHS1 et NPHS2. [38]

Dans 3 séries de la littérature recensant 69 transplantations rénales chez des patients ayant 1 ou plusieurs variant du gène NPHS2 11 récurrences du SN ont été décrites. Dans l'étude rapportée par RUF et al, seulement 8 % des patients ayant une mutation du gène à l'état homozygote ou hétérozygote composite avaient récidivé leur maladie après transplantation rénale contre 35% chez les patients sans mutations du NPHS2. La disparition du SN après plasmaphérèse et cyclophosphamide suggère un rôle prépondérant pour un facteur circulant chez ces patients, mais à l'heure actuelle, ce facteur n'est pas encore identifié. Ainsi le risque de récurrence du SN après transplantation rénale est clairement inférieur chez les patients ayant une mutation ou un variant de NPHS2 comparé au risque chez ces les patients sans anomalies de ce gène. [38]

Concernant le traitement des récurrences du SN sur rein transplanté plusieurs auteurs préconisent la prescription de la ciclosporine par voie intra veineuse continue à dose de 3mg/kg par jour comme traitement de première intention ; les échanges plasmatiques éventuellement associés à une augmentation du traitement immunosuppresseur s'accompagnent souvent d'une rémission partielle ou complète de la protéinurie. Un traitement par cyclophosphamide ou IEC peut être également utilisé. [38]

Il est à noter que les IS les plus utilisés dans notre étude étaient l'endoxan, la ciclosporine ainsi que le MMF. Cependant, même si l'indication de ces traitements est recommandée comme il a été souligné auparavant à certains stades de la maladie, son utilisation reste limitée par le coût élevé qu'elle engendre pour la plus part des familles. On se trouve très souvent donc dans l'obligation de poursuivre le traitement corticoïde malgré les effets secondaires encourus.

IX- CORRELATION ANATOMO-CLINIQUE

Les anomalies histologiques ont effectivement une valeur pronostique certaine, mais c'est surtout la réponse à la corticothérapie initiale qui a beaucoup plus de valeur pronostique que l'aspect morphologique observé sur la biopsie rénale.

Néanmoins ; l'expérience prouve qu'il est possible de corréler chaque type de lésion histologique à un type de réponse au traitement corticoïde.

En effet, la néphrose à LGM est corticosensible dans de très larges proportions ; 80 à 90% selon les auteurs. Les 30% de LGM retrouvées dans notre série étaient corticosensibles. Par ailleurs, la présence de prolifération mésangiale diffuse est associée à une corticorésistance dans 45 à 70% des cas. Le mauvais pronostic attaché aux lésions de HSF est indiscutable. Selon les séries 70% des néphroses avec HSF sont corticorésistantes de même pour notre étude, le malade corticorésistant avait une néphrose à HSF de type Floride.

X- COMPLICATIONS DU SYNDROME NEPHROTIQUE

Elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Elles doivent être prévenues et diagnostiquées précocement car elles impliquent des mesures thérapeutiques à prendre sans délai. Elles sont généralement secondaires aux profondes modifications subies par les protéines et à la thérapeutique immunosuppressive.

1. Complications liées à la néphrose

1.1 - Complications infectieuses

a- Infections bactériennes

Elles étaient autrefois les principales causes de mortalité des enfants atteints de néphrose. Le pronostic a été transformé grâce aux différentes thérapeutiques qui permettent de réduire la durée de l'œdème et la fréquence des rechutes. Actuellement, on a rapporté une incidence de 1.5% de mortalité par infection. [15.67]. Il s'agit généralement d'infections à germes encapsulés principalement le streptococcus pneumonie dans 50 à 60% et les bacilles gram négatives spécialement Escherichia coli. [2]

Cliniquement ; les infections rencontrées au cours de la néphrose sont principalement :

➤ Les péritonites primitives [68.69]

La péritonite primitive est une complication certes rare du syndrome néphrotique mais grave, ne devant souffrir d'aucun retard diagnostique. Elle est favorisée par l'immunodépression secondaire à la fuite des immunoglobulines et à la corticothérapie. Les germes le plus souvent incriminés sont le pneumocoque et l'Escherichia coli. Une étude rétrospective a été réalisée à l'hôpital Ibn-Rochd sur 25 enfants présentant une péritonite primitive compliquant ou révélant un syndrome néphrotique. L'âge moyen de ces enfants était de sept ans avec une nette prédominance masculine. Dans 16% des cas, la PP a révélé le SN. La ponction péritonéale a été réalisée dans 92% des cas, les germes retrouvés étaient :

- E. coli : cinq cas (45 ,5%)
 - Pneumocoque : quatre cas (36%)
 - Streptocoque D : un cas (9%)
 - Un klebsiella oxytoca : un cas (9%)
-

Tableau5 : fréquence des germes isolés au cours des PP du SN selon les auteurs [70]

Auteurs	Nb de patients	Streptocoque pneumonia	Escherichia coli
Krensky(1982)	19	12	16
Gorensek(1988)	37	13	1
Tapaneya(1991)	35	14	7
Adhikari(1993)	19	5	6
Liponsky(1993)	32	8	1
lasry(2005)	25	4	5

L'utilisation précoce d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre a permis l'évolution favorable avec un taux de mortalité nul dans cette série de cas.

Sur le plan clinique, les péritonites primitives se manifestent par des douleurs abdominales ; trouble du transit type diarrhée ; vomissement ; fièvre avec souvent une défense généralisée de l'abdomen. Parfois une simple sensibilité diffuse peut être objectivée.

Le traitement des péritonites n'est jamais chirurgical, une antibiothérapie probabiliste à large spectre doit être préconisée dès la suspicion du diagnostic. Cependant, le retard diagnostique et l'intervention chirurgicale inutile peuvent être des causes de mortalité. Généralement, l'évolution est favorable. [69]

Dans notre série on n'a objectivé aucun cas de péritonite.

b- Les infections urinaires

Leur fréquence est plus remarquée dans une série indienne composée de 280 patients. 74 parmi eux ont fait environ 115 épisodes infectieux ; dont 49 épisodes étaient des infections urinaires [15]. Pour notre série, on a noté 10 cas d'infection urinaire.

c- La tuberculose

Dans une étude faite en Inde ; 28 patients parmi 300 enfants se sont compliqués par une tuberculose. On n'a signalé aucun cas de tuberculose dans notre série. [70]

1.2 . Complications thromboemboliques

Les sujets atteints de syndrome néphrotique ont un risque élevé de présenter des accidents de thromboses. Dans la majorité de ces études ; l'incidence de ces complications thromboemboliques est de 1.8% à 5.3%. De même que, dans notre étude cette incidence était de 2%. Une fréquence plus élevée peut être remarquée chez l'adulte et en cas de syndrome néphrotique secondaire.[2]

Devant certains signes respiratoires ou cardiaques ; il faut suspecter une embolie pulmonaire. De même que devant une hématurie macroscopique survenant brusquement ; accompagnée de douleurs lombaires ; une thrombose des veines rénales est suspectée. Les thromboses peuvent également toucher : les veines cérébrales, les vaisseaux mésentériques ; axillaires et fémoraux.[2]

2. Complications liées au traitement

Au cours du syndrome néphrotique, les patients ne sont pas exposés aux seules complications de la maladie, mais d'autres complications peuvent apparaître en rapport avec les traitements instaurés.

2.1 . Complications du traitement corticoïde

Les effets secondaires du traitement par corticoïdes dépendent d'une part de la susceptibilité de chaque enfant et d'autre part de la dose et de la durée du traitement. On note deux types d'accidents :

- Les accidents d' hypercorticisme.
 - Les accidents d'hypocorticisme.
-

Les accidents d'hypercorticisme:

a- Complications digestives

Elles sont dues à la diminution de la mucosecrétion pariétale et à une augmentation de la sécrétion acide gastrique.

L'UGD est la complication la plus importante qui peut se révéler à l'occasion d'une hémorragie digestive ou d'une perforation, d'où l'intérêt de prendre en compte dans la décision de la surveillance du traitement des épigastralgies, une intolérance alimentaire et des saignements occultes. Les traitements antiulcéreux ont diminué la gravité et permettent de ne pas interrompre obligatoirement la corticothérapie en cas d'alerte. Des ulcérations coliques ou du grêle, de pancréatites ont été également signalées. [2]

b- Complications cutanées

Elles sont dues à une activité androgène, qui bien que faible, peut entraîner une séborrhée avec acné, une tendance à la folliculite, voire un hirsutisme facial et une virilisation relative. Elles dépendent également de l'hyper catabolisme protidique responsable d'une atrophie cutanée, de vergetures et de la fragilisation capillaire responsable de télangiectasies et de taches purpuriques.

L'acné cortisonique et l'hirsutisme, n'apparaissent habituellement qu'aux fortes doses et s'estompent dès l'arrêt du traitement. La fragilisation capillaire et l'atrophie cutanée s'observent après les longues cures de corticothérapies et volontiers chez les sujets âgés. [15]

c- Complications métaboliques

Les corticoïdes entraînent une néoglucogénèse hépatique et une réduction de l'utilisation périphérique du glucose responsable d'un diabète. Ils élèvent le taux de cholestérolémie et entraînent une accumulation des graisses au niveau du visage et du tronc responsable de l'aspect cushingoïde. Le diabète Cortisonique n'est habituellement préoccupant que s'il existe un antécédent de diabète et il justifie alors un traitement, il en est de même pour l'hyperlipidémie. Le faciès cushingoïde régresse à l'arrêt du traitement. [2]



d- Désordre hydro- électrolytique

Leur activité minéral-corticoïde entraîne une fuite urinaire du potassium et une rétention de sodium et de l'eau. Lorsque la posologie est élevée, on peut voire apparaître des œdèmes, une prise de poids et une hypertension artérielle qui sont réversibles.

La prescription d'un régime désodé doit être systématique ainsi qu'un apport potassique car si la kaliémie reste normale, le pool potassique intracellulaire est souvent diminué.

Un traitement antihypertenseur peut s'avérer nécessaire au cours d'une corticothérapie prolongée. [15]

e- Complications neuro – psychiques

Les corticoïdes diminuent le seuil d'excitabilité cérébrale, ce qui favorise l'apparition de convulsions. Le mécanisme des troubles psychiatriques n'es pas connu. Une insomnie ou une tendance à l'euphorie et à l'excitation sont fréquentes et peu graves, l'effet sthénique est même favorable. Plus sérieuses ; mais plus rares sont les décompensations de tendance psychiatrique (accès maniaque ; état confusion-onirique ; syndrome dépressif) pouvant imposer l'arrêt du traitement. Elles se rencontrent surtout chez les sujets prédisposés de même que les convulsions. [71.72.73] Dans notre étude, un trouble anxieux a été retrouvé chez 5 malades.

f- Complications musculaires

Elles sont liées à l'hyper catabolisme protéidique. Une amyotrophie peut apparaître dans les traitements prolongés, responsable de fatigabilité musculaire. Parfois les patients signalent des tendino-myalgies.

g- Complications osseuses

L'impact des corticoïdes sur l'os mérite une attention toute particulière chez l'enfant exposé à un traitement prolongé. Les glucocorticoïdes entraînent une diminution de la formation osseuse ; essentiellement par inhibition ostéoblastique au niveau de l'os trabéculaire.[74.75]

Au cours du SN, sans que la fonction rénale soit altérée ; l'enfant peut avoir 2 types d'atteintes osseuses : une ostéomalacie liée plutôt au SN (sans qu'une explication physiopathologique évidente puisse être avancée.) et une altération de la formation osseuse ou ostéopathie adynamique liée à la corticothérapie. Ainsi il a été décrit que chez l'enfant atteint de SN ; il y a une diminution du calcium total et ionisé ; une hyperparathyroïdie modérée et une diminution de la 25-OH et de 1-25-OH₂vitamine D3. [76.77.78]

Plusieurs cohortes prospectives d'effectifs suffisants avec de nombreuses années d'observation ont essayé d'apprécier le degré de l'atteinte osseuse sur des critères clinique (fractures et ostéonécrose aseptique) et sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie bi photonique (DXA). Ils ont conclu que l'ostéoporose cortisonique avec un taux de 22% est la principale affection qui puisse atteindre un enfant au cours de son traitement par corticothérapie à long court du SN à rechutes fréquentes. [78]

En analyse multi-variée ; trois facteurs de risque de DMO basse étaient identifiés :

- Un âge de début tardif du syndrome néphrotique.
- Une dose cumulée élevée de corticoïdes.
- Des apports calciques faibles.

Afin de prévenir le risque osseux plus particulièrement l'ostéoporose cortisonique, une méta-analyse comportant plusieurs essais randomisés a été effectuée pour démontrer

l'efficacité de la supplémentation vitamino-calcique ainsi que la place d'autres traitements (biphosphanates ; hormone de croissance ; calcitonine) dans la prévention de l'ostéoporose cortisonique [78.79.80]. Les caractéristiques et les résultats de l'étude sont résumés dans le tableau (5) suivant :

Tableau(5) : caractéristiques des études de prévention de l'atteinte osseuse chez les enfants traités par corticoïdes [78.79]

Références	Schéma D'études	Nb	Population	Interventions	Suivi (5)	Résultats
Bak (2006)	Essai randomisé	40	SN	Calcium 1000mg/j+ vitD3 400UI/J	2	Diminution de la DMO dans le groupe supplémenté de 4.6%
GULATI (2005)	Cohorte prospective	88	SN	Calcium 500mg/j+ vitmD3 200ui/j	8	DMO lombaire améliorée chez 61% et stable chez 31% des cas
LOKE (1997)	Cohorte prospective	8	SNCD	RHGH 0.32mg/kg/s	2	DMO au col fémoral et lombaire ont augmenté de 20 et 30% après 1an de traitement
NISHIOKA (1991)	Cohorte prospective	9	SNRF	Calcitonine intranasale 100ui/2J+ 1alpha hydrox vitamine D 3	6	DMO stable. pas de résultats concluants.
KIM(2006)	Essai non randomisé	44	Gn	Pamidronate 125mg/j+calcium 500mg/j vs calcium 500mg/j	3	DMO stable dans le groupe traité par biphosphanates et supplm calcique et diminuée dans le groupe traité que par du calcium.

A la lumière des résultats des différentes études réalisées ; il semble évident que la supplémentation vitamino-calcique pourrait apporter un bénéfice osseux à l'enfant atteint de

SN sous corticothérapie à long court ; probablement dès la première poussée et tant que la corticothérapie est maintenue. De ce fait on peut proposer :

- D'associer à la corticothérapie une supplémentation régulière en vit D tous les 3 à 6 mois en fonction de la saison ; des comorbidités et des facteurs de risque individuels.
- D'adopter quelle que soit la pathologie initiale ; des protocoles d'épargne des corticoïdes en discutant par exemple ; l'introduction rapide du cellcept chez un enfant atteint de SNCD de haut niveau.
- D'insister sur la prévention générale du risque osseux des apports calciques adaptés dans l'alimentation ; une exposition solaire suffisante et la pratique régulière d'une activité sportive.
- Un suivi systématique de DXA ne semble pas nécessaire du fait des limitations techniques de cet examen en pédiatrie. Néanmoins ; il faut le réaliser en cas de symptomatologie clinique « fracture » et de manière systématique à la fin de la puberté d'autant plus que la corticothérapie a été importante en dose cumulée et en durée.[78]

Plusieurs études réalisées par différents auteurs ont démontré que chez l'enfant traité pour un syndrome néphrotique corticodépendant ou à rechutes fréquentes, la corticothérapie entraîne au cours de la phase pubertaire un ralentissement de la croissance staturale, de degré variable, réversible à l'arrêt du traitement. La diminution de la dose de corticoïdes associée à un traitement immunosuppresseurs permet de limiter significativement le risque de retard de croissance statural chez ces enfants. La prise d'hormone de croissance peut être la réponse à ce problème. Mais actuellement, les autorités de santé ne donnent pas l'autorisation de prescrire l'hormone de croissance chez les enfants ayant un retard de croissance en rapport avec la corticothérapie [81.82.83]. Dans notre étude, le retard de croissance staturo-pondéral a été retrouvé chez 34% des malades. Une ostéodensitométrie a été réalisée chez deux malades accusant de douleurs osseuses avec impotence fonctionnelle des membres inférieurs qui s'est révélée normale.

h- Complications oculaires

La réduction de l'élimination de l'humeur aqueuse de l'œil peut favoriser un glaucome et les modifications du catabolisme protidique peuvent entraîner une cataracte. Les risques de glaucome sont rares et il s'agit plus souvent d'exacerbation de glaucomes préexistants. Les cataractes cortisoniques ne se rencontrent qu'au cours des traitements prolongés et à doses élevées [84.85.86]. Dans notre étude, la cataracte cortisonique a été objectivée chez un seul malade coticodépendant à forte dose.

i - Complications rénales

Une lithiase peut-être favorisée par l'augmentation de l'élimination urinaire phosphocalcique. Les modifications hydro électrolytiques (Na⁺ et K⁺) peuvent majorer une insuffisance rénale préexistante. Ces complications sont exceptionnelles et la lithiase rénale ne se rencontre que chez les patients à antécédents lithiasiques. [15]

j- Complications hématologiques

Il est fréquent de constater une hyperleucocytose, une éosinophilie et une Lymphopénie. L'hyperleucocytose peut être trompeuse si on suspecte une surinfection bactérienne.[2]

- **Les accidents d'hypocorticisme**

Les corticoïdes par un mécanisme de feed-back sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, freinent la sécrétion hypophysaire d'ACTH, ce qui entraîne dans les traitements au long cours une certaine atrophie surrénalienne et donc un risque d'insuffisance surrénale en général latente qui ne porte que sur la sécrétion des glucocorticoïdes.

Ainsi, une insuffisance surrénale peut apparaître, immédiatement ou habituellement latente mais peut s'extérioriser à l'occasion d'un « stress » quelconque infectieux, chirurgical ou traumatique. Elle se traduit par une asthénie, une tendance dépressive, une hypotension, une susceptibilité aux infections, et une tendance à l'hypoglycémie. C'est entre autre ce risque qui impose l'interruption progressive d'une corticothérapie prolongée et à doses élevées. Il ne se voit pas lors des traitements brefs.[15]

➤ **CONCLUSION**

Afin d'éviter la survenue de toutes les complications décrites au paravent ; il est utile d'observer certaines recommandations :

1. Utilisation rationnée des corticoïdes en optant la dose et la durée du traitement en fonction de la maladie et de l'enfant.
2. Un régime désodé riche en protéines, pauvre en sucres d'absorption rapide.
3. Traitement rapide de toute infection évolutive.
4. Correction ou la prévention de toute complication métabolique (hypokaliémie ; diabète).
5. Contrôle de la tension artérielle.
6. Traitement symptomatique des troubles dyspeptiques et éventuellement une prévention primaire des lésions duodénales.
7. Traitement neuroleptique ou anti dépresseur ainsi qu'une prise en charge psychologique de l'enfant en cas de troubles neuropsychique.
8. Prévention de l'ostéoporose cortisonique par une supplémentation vitamino-calcique et par les biphosphatates.
9. Encourager l'enfant à une activité physique en cas de traitement prolongé.
10. Une surveillance ophtalmologique en cas de cataracte ou de glaucome.

2.2 Complications liés aux traitements immunosuppresseurs

a- Effets indésirables du cyclophosphamide

▪ **A court terme :**

Le cyclophosphamide peut entrainer une insuffisance médullaire à type de leucopénie et de thrombopénie. Une anomalie hématologique : $PN < 2000$; lymphocyte < 800 ; plaquette < 100000 impose l'arrêt du traitement. C'est pour cela une numération sanguine de control mensuelle devrait être effectuée afin de détecter précocement une toxicité médullaire.

Des cystites hémorragiques parfois préoccupantes mais rares peuvent survenir au cours de traitement. Elles peuvent toutefois être épargnées par des cures de diurèse. Une alopecie de degré variable se répare généralement dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

Des troubles digestifs à type de nausées et vomissements sont fréquents. Enfin des infections bactériennes et surtout virales peuvent survenir au cours du traitement par cyclophosphamide imposant un arrêt du traitement.[15]

▪ ***A long terme***

Le cyclophosphamide expose à long terme au risque tératogène et de stérilité qui survient après une dose cumulée variable selon l'âge et le sexe de l'enfant. La toxicité gonadique est plus importante chez le garçon que chez la fille et une azoospermie peut apparaître si le seuil de gonadotoxicité se situe au dessus d'une dose cumulative de 200mg/kg. Par ailleurs le risque de lymphome et de cancers surtout de la vessie est aussi lié à la dose cumulative si celle-ci est supérieure à 15g. Dans notre étude, un malade a présenté une leucopénie sévère secondaire au traitement par endoxan imposant l'arrêt immédiat du traitement.[38]

b-Effets indésirables du chlorambucil

Comparé au cyclophosphamide ; le chlorambucil est moins toxique. Des complications hématologiques secondaires à une déplétion médullaire sont observées. Elles justifient un contrôle hématologique hebdomadaire. Des infections bactériennes et virales ont été constatées de même que des anomalies neurologiques à type de convulsions. Les effets toxiques développés lors de l'utilisation du chlorambucil au long court sont marqués par le risque de survenue de cancers et de leucémies. La gonadotoxicité est plus fréquente chez le garçon pour des doses cumulatives supérieures à 10 mg/kg.[15]

c-Effets indésirables de la chlorméthine

Plusieurs types d'effets secondaires sont possibles. On a rapporté des vomissements malgré la prescription d'antiémétisants par voie parentale, des réactions veineuses locales qui

sont généralement prévenues par l'injection strictement intraveineuse et un lavage veineux abondant. Le chlormétine favorise également la survenue d'accidents infectieux bactériens ou viraux. Enfin il n'existe pas de données sur l'effet gonadotoxique de la chlormétine aux doses utilisées dans la néphrose.[38]

d-Effets indésirables de l'azathioprine

▪ ***Effet à court terme :***

Le principal effet secondaire de l'azathioprine est de l'ordre hématologique ; on retrouve une déplétion médullaire réversible à type de leucopénie ; de thrombocytopénie et plus rarement une anémie. Par ailleurs des manifestations digestives de gravité variable sont observées, ainsi on retrouve des incidents mineurs à types d'embarras gastriques fréquents (nausées, vomissements) et incidents plus graves tels une pancréatite aigue, des ulcères gastro-duodénaux et des hémorragies intestinales. L'azathioprine peut également entraîner une cholestase hépatique.[40]

▪ ***A long terme***

L'azathioprine possède un effet carcinogène. En effet ; la survenue de cancers cutanés et de lymphomes non hodgkiniens a été décrite chez des transplantés rénaux traités par l'azathioprine. Des cas uniques d'insuffisance rénale ; d'anémie hémolytique et de méningite inexplicée sont survenues chez des transplantés rénaux mais l'implication de l'azathioprine dans la survenue de ces complications n'a pas été objectivement démontré. Enfin ; l'azathioprine est dénuée de tout effet gonadotoxique.[40]

e- Effet indésirable du lévamisole

La prescription du lévamisole peut occasionner des incidents aigus et parfaitement réversibles tels : nausées vomissements ; douleurs abdominales céphalées et rash cutané.

Le plus important effet indésirable est de l'ordre hématologique. On a observé une neutropénie ; une thrombopénie et surtout une agranulocytose toutes réversibles à l'arrêt du traitement. [27].

f- Effets indésirables de la ciclosporine

Le traitement par ciclosporine A peut être à l'origine de plusieurs effets secondaires en particuliers la néphrotoxicité. Les effets secondaires mineurs comportent une hypertrichose (13 à 70%), des troubles digestifs à type de nausées et vomissements ; des troubles neurologiques à type de céphalées, paresthésies et tremblements et une hyperplasie gingivale (22 à 32%). D'autres effets plus sévères sont également possibles : infections sévères (23%) ; HTA (10 à 36%) ; hyperkaliémie et une insuffisance rénale aiguë habituellement réversible [87.88.89]. Cependant l'effet secondaire le plus redouté de la ciclosporine A reste sa néphrotoxicité (6 à 41 %). Le risque est élevé chez les patients qui continuent à présenter une protéinurie massive (>30jours) malgré un traitement par ciclosporine A dépassant 24 mois. Histologiquement ; il s'agit surtout de lésions tubulo- interstitielles contenant des tubes atrophiques à parois épaissies tandis que les glomérules ne sont pas affectés. Des lésions d'artériopathie sont également possibles. La créatinémie particulièrement chez l'enfant ne traduit pas exactement le degré de sévérité des lésions histologiques liées à l'effet néphrotoxique de la ciclosporine. Il est souvent difficile de distinguer les lésions de néphrotoxicité de celles qui peuvent être associées à une HSF [89].

Le risque de néphrotoxicité augmente avec la durée, ce qui justifie le contrôle de la biopsie rénale tous les 2 à 3 ans après le début du traitement surtout si les taux de ciclosporinémie ne sont pas régulièrement surveillés. [89.90]

Il est à noter que le contrôle du taux sanguin résiduel de ciclosporine et de la fonction rénale permet de repérer les surdosages évidents mais des lésions histologiques peuvent être présentes même si le taux de créatinine sanguine reste normal.[89,90,91]

Dans notre étude, les cinq malades traités par ciclosporine présentaient tous de l'hypertrichose et une hypertrophie gingivale. 1 cas de néphrotoxicité a été retrouvé.

g- Effets indésirables du tacrolimus (fk506)

Les effets secondaires du tacrolimus sont comparables à ceux de la ciclosporine A mais avec une incidence plus faible d' HTA, d'hirsutisme et d'hyperplasie gingivale. En revanche, il

peut provoquer un diabète sucré ; une hypomagnésémie, une diarrhée et des signes de neurotoxicose. Le risque de néphrotoxicité est probablement identique à celui de la CsA.[38]

h- Effets indésirables du mycophénolate mofétil

Généralement le MMF ne présente pas beaucoup d'effets indésirables comparé aux autres traitements. Il est important de connaître les effets secondaires les plus fréquents ; diarrhée, vomissements ; asthénie et leucopénie d'où la nécessité de faire une NFS de contrôle mensuelle. Au total le MMF est bien toléré par les malades et a certainement révolutionné le traitement du SNI cortico dépendant [38]. Dans notre étude, un malade a présenté des manifestations digestives à type de douleurs abdominales et vomissements.

i- Effets indésirables du rituximab

Au cours de la première perfusion du rituximab, quelques effets secondaires modérés et transitoires dans la majorité des cas ont été enregistrés tels que : malaise ; fièvre ; frissons ; céphalées. Ces symptômes s'améliorent en ralentissant la perfusion et tendent à disparaître lors des perfusions ultérieures. Des réactions allergiques sont possibles ; soit immédiates (anaphylactiques) soit retardées mais elles sont très rares.

Cependant des effets secondaires sévères sont à déplorer et rendent encore plus nécessaire les précautions entourant les indications et les modalités d'administration. Parmi ces effets sévères ont été rapportés : arythmie par fibrillation auriculaire, hypotension symptomatique, neutropénie transitoire et infections. Un décès par fibrose pulmonaire a eu lieu à la suite de la première injection de RTX chez une patiente ayant présenté un SNI particulièrement sévère et qui avait été traité en pleine poussée dans un contexte d'altérations préexistante de l'état général. On note aussi la présence d'une hypogamaglobulinémie dans certain cas.

XII – EVOLUTION DU SYNDROME NEPHROTIQUE[92,93,94]

Un des plus grands problèmes posés par le syndrome néphrotique chez l'enfant est celui de son devenir à long terme.

Une rémission spontanée peut s'observer au début de la maladie dans quelques cas. LOIRAT a rapporté dans son étude un taux de rémission de 4 % alors qu'il est de 4.34% pour TROUDI et de 5% pour NIAUDET. [2] Cependant, si les signes cliniques et biologiques sont manifestes ; le traitement est commencé sans trop attendre compte tenu du risque de complications. Ainsi l'évolution et le pronostic sont étroitement corrélés à la réponse initiale au traitement corticoïde.

1. Evolution des néphroses corticosensibles

L'évolution des néphroses corticosensibles est caractérisée par la grande fréquence des rechutes. Environ 30% des enfants présentent uniquement une poussée et sont ensuite définitivement guéris à la suite de la corticothérapie. 10 à 20% des enfants rechutent plusieurs mois après l'arrêt du traitement, et la guérison survient en général après deux ou trois épisodes, qui répondent à chaque fois à une cure standard de corticothérapie de quatre mois et demi. Dans 40 à 50% des cas, les enfants présentent des rechutes fréquentes soit dès que la corticothérapie est arrêtée, soit lorsque la corticothérapie est diminuée. Ces patients dit corticodépendants posent souvent des problèmes thérapeutiques délicats.

Dans notre étude, l'évolution était marquée par la fréquence des rechutes pour 68% des malades dont 56% des cas ont eu plus de 3 rechutes au cours de leur suivi. Ces rechutes étaient déclenchées principalement par des épisodes infectieux dans 57% des cas, une dégression de la corticothérapie dans 19% des cas, un arrêt de la corticothérapie dans 9.52% des cas et enfin par une mauvaise observance du traitement dans 7.14% des cas. Une rémission avec arrêt des corticoïdes était obtenue chez 27% des cas. Une rémission partielle a été objectivée chez 21%.

Le tableau ci-joint compare l'évolution de nos malades avec d'autres séries de cas :

Tableau 6 : profil évolutif des néphroses corticosensibles selon les séries

	Rémission totale	rechutes	Rémission partielle	Perdue de vue	décès
Série Rabat[95]	19%	48%	-	8%	-
Série Casa[96]	22,4%	44,1%	-	36,4%	0,8%
Série Libanaise[97]	11%	55%	18%	-	-
Série Cango[98]	5,5%	27%	-	-	11%
Série Troudi[2]	4,34%	-	-	-	2,8%
Notre Etude	27%	68%	21%	1%	5,33%

Les néphroses corticodépendantes sont caractérisées par une durée d'évolution imprévisible mais toujours prolongée : le plus souvent 5 à 10 ans mais éventuellement 15 à 20 ans.

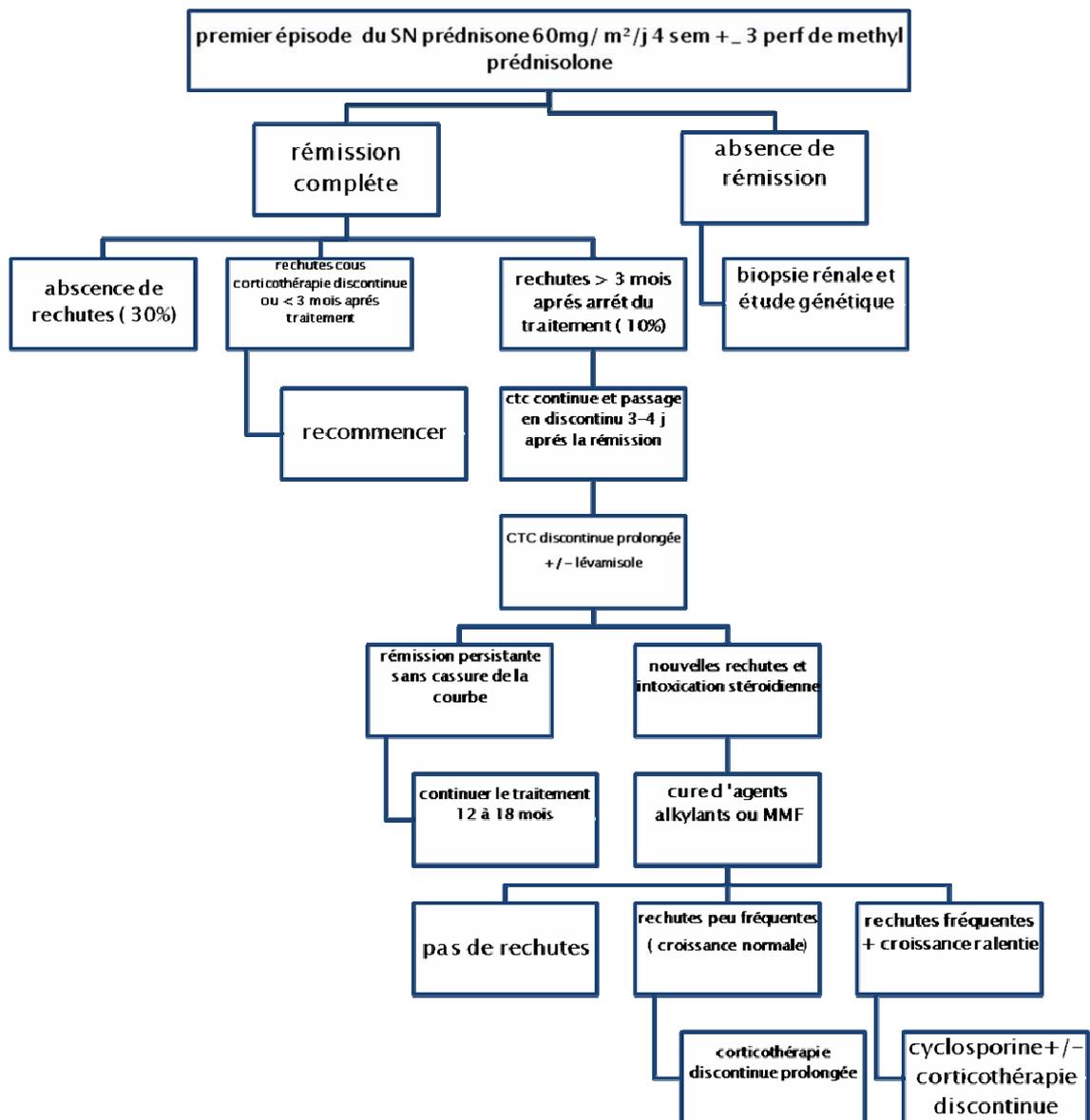
En dépit de la longueur de l'évolution ; le pronostic des néphroses corticodépendantes est bon. Dans la plupart des cas, les rechutes peuvent être prévenues par la corticothérapie discontinuée prolongée. Des complications graves peuvent survenir lors des rechutes si celles-ci sont massives et brutales et dans les cas mal surveillés. L'évolution vers l'insuffisance rénale est par contre absolument exceptionnelle sauf dans le cas où une néphrose corticodépendante est devenue corticorésistante après une période d'évolution.

Au total le pronostic des néphroses corticodépendantes est bon malgré l'évolution très prolongée puisque dans la majorité des cas ; les rechutes restent sensibles au traitement corticoïde et le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est très faible.

Néanmoins la situation est plus confuse chez certains malades corticodépendants qui ne répondent plus à la corticothérapie discontinuée prolongée ou le malade présente des signes d'intoxication stéroïdienne, dès-lors l'utilisation des traitements d'épargne de corticoïde est indiscutable et leur performance est incontestable pour induire une disparition rapide de la protéinurie et obtenir des rémissions définitives ou prolongées lorsque les doses sont

strictement respectées. Cependant, leurs effets secondaires notamment la néphrotoxicité engendrée par la ciclosporine plus particulièrement aggravent le pronostic rénal ainsi que l'évolution de la maladie. Il est donc impératif d'arrêter le traitement ou le changer par d'autres molécules dès la moindre atteinte rénale.

-Un algorithme(1) de décision résume l'ensemble de la démarche thérapeutique ainsi que l'évolution du syndrome néphrotique corticosensible de l'enfant.



Algorithme1 : traitement et évolution des néphroses corticosensibles [2]

2. Evolution des néphroses corticorésistantes

Le syndrome néphrotique constitue en réalité un cadre nosologique hétérogène. Actuellement au sein du SNICR on distingue 2 formes très différentes : les formes dites « immunologiques » ou sporadiques qui peuvent être améliorées par les immunosuppresseurs et les formes génétiques ou familiale qui ne répondent habituellement à aucune thérapeutique immunosuppressive et évoluent en règle vers l'insuffisance rénale terminale. Le SNICR ne représente que 10 % des néphroses de l'enfant.[38]

Le pronostic à long terme des SNICR est étroitement lié à la réponse thérapeutique. Plusieurs paramètres doivent être considérés : la forme clinique du SNICR, le protocole thérapeutique utilisé et la forme anatomopathologique. [38]

Les SNICR liées à une anomalie génétique ne répondent à aucune thérapeutique immunosuppressive et sont donc en règle de très mauvais pronostic et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est imminente. La seule alternative reste dans ce cas la transplantation rénale. [38]

Concernant les formes sporadiques ; la forme anatomopathologique et le protocole thérapeutique instauré constituent des paramètres importants pour évaluer l'évolution du SNCR.

En effet ; le type de la lésion histologique constitue un facteur pronostique important. Parmi toutes les formes anatomopathologiques observées dans les SNICR, les LGM détiennent le meilleur pronostic. Les différents protocoles thérapeutiques montrent en effet une meilleure réponse concernant le taux de rémissions dans ce cas. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les bolus intraveineux de cyclophosphamide et avec la ciclosporine A en association aux corticoïdes avec des taux respectifs de rémission complète allant 60 à 65% et de 45 à 60% des cas. Les autres formes essentiellement la HSF ou la PMD ont une réponse thérapeutique moins bonne que les LGM et par conséquent un pronostic plus réservé.[38]

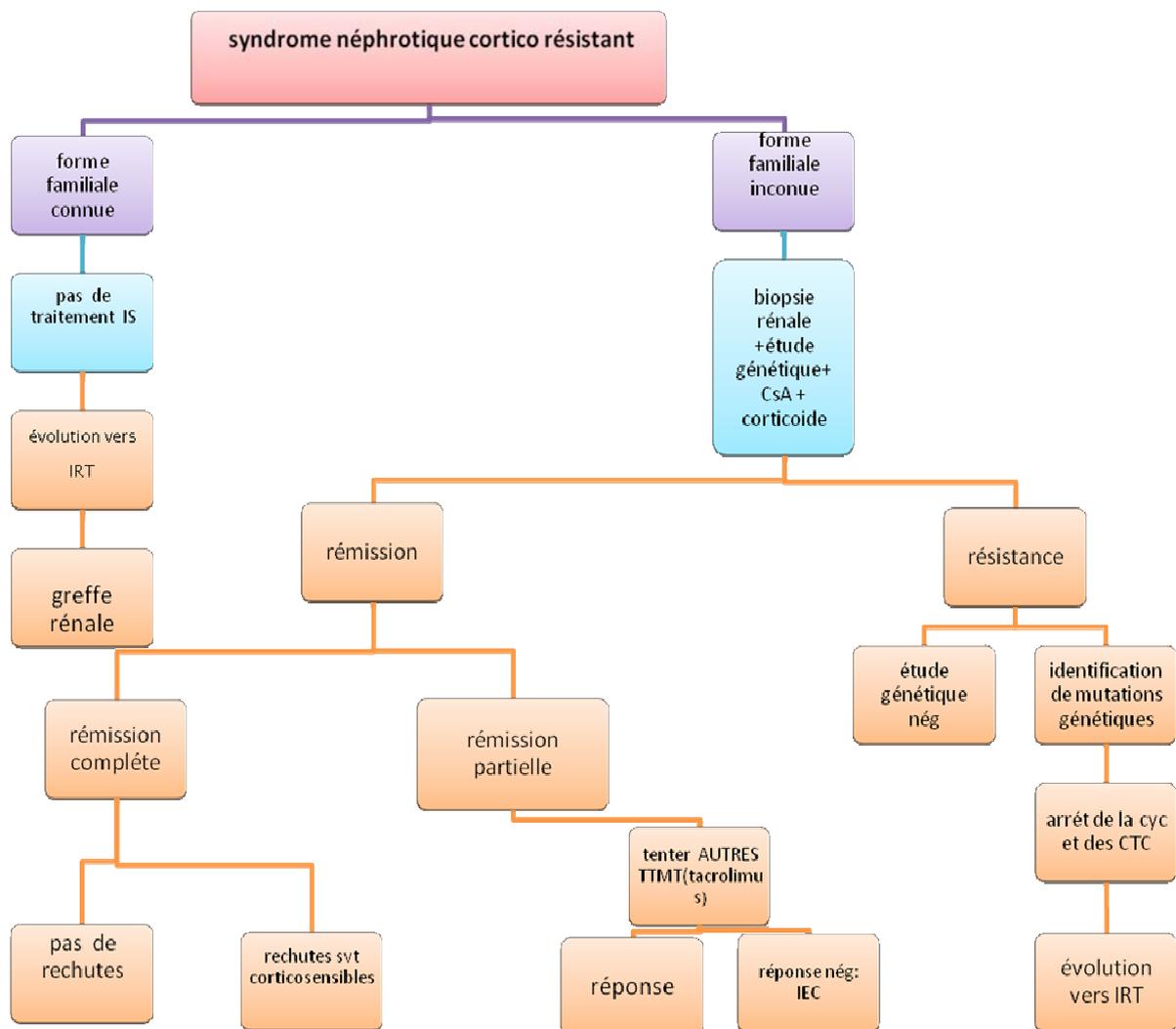
D'après certains auteurs ; INGULLI et TEJANI ont trouvé dans une population de 57 enfants un taux d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale de 50% à 3 ans et de 95% à 6 ans. [15]

Dans notre étude, deux cas corticorésistants ont été objectivé et qui ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale. Le tableau ci-joint compare l'évolution de nos malades avec d'autres séries de cas :

Tableau 7 : profil évolutif des néphroses corticorésistantes selon les séries

séries	corticorésistance	Rémission partielle	Insuffisance rénale chronique
Casa[96]	16%	-	16,7%
Rabat[95]	11%	-	-
Cango[96]	-	-	27%
Liban[97]	2%	-	11%
France [2]	-	40%	50%
Notre Etude	1,33%	-	4%

- Une stratégie de prise en charge du SNICR est présentée dans l'algorithme(2)



Algorithme(2) : stratégie de prise en charge du syndrome néphrotique corticorésistant [38]

XIII– PRONOSTIC DU SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE

En général ; le pronostic du SN dépend étroitement à la réponse au traitement corticoïde et du type histologique de la néphrose. Le SN à lésions glomérulaires minimales est corticosensible à 90% et de très bon pronostic malgré la fréquence des rechutes.

A l'inverse les SN secondaires aux glomérulonéphrites primitives ou secondaires sont de mauvais pronostic et leur corticorésistance est habituelle. Ceci confirme l'importance de la biopsie rénale qui reste le meilleur critère pronostic et le meilleur guide thérapeutique en dehors de la néphrose lipoïdique ou le SN est pur et la corticothérapie est d'emblée indiquée sans recours à une étude histologique préalable.

En ce qui concerne notre étude, il est utile de rappeler que la majorité des malades recrutés dans notre service posaient un problème de prise en charge thérapeutique par ailleurs, le pronostic de ces derniers était favorable vu que la majorité des cas étaient corticosensibles et avaient répondu aux traitements établis malgré la fréquence des rechutes et les difficultés thérapeutiques concernant certains cas. Cependant, le pronostic de nos deux cas corticorésistants était réservé du fait qu'ils ont évolué vers l'insuffisance rénale chronique.

XIV– MODALITES DE SUIVI DES ENFANTS AVEC UN SNI

La surveillance clinique et para-clinique, la rythmicité et l'organisation du suivi entre néphrologue pédiatre et médecin généraliste dépend du profil évolutif du syndrome néphrotique qui est variable d'un enfant à l'autre. Le suivi dépend également des risques iatrogènes à moyen et à long terme.

1. Objectifs [3]

- S'assurer que les mesures hygiéno-diététiques ; le but du traitement et l'importance de sa durée ont été bien compris.

- S'assurer de l'observance du traitement.
- Vérifier la tolérance au traitement.
- Dépister la survenue des complications du traitement.
- Eviter les rechutes.
- Dépister la survenue des complications liées au syndrome néphrotique.
- Veiller au respect du calendrier vaccinal. La vaccination contre la grippe doit être encouragée chaque année selon ces modalités.

- Assurer la continuité des soins enfants-adultes.
- Amener l'enfant à l'âge adulte avec une taille et un cursus scolaire satisfaisants.
- Pour remédier dans la mesure du possible à la déscolarisation des enfants sujets à hospitalisations fréquentes et/ou présentant des effets secondaires handicapants tels que le retard de croissance statural et les troubles anxieux ; le recours à une prise psychologique s'avère judicieux. A cet effet, il ressort de notre étude que 5 enfants sont suivis par le pédopsychiatre.

2. Examens de suivi [3]

- Surveillance clinique : évolution de la courbe pondérale et staturale et de la tension artérielle.

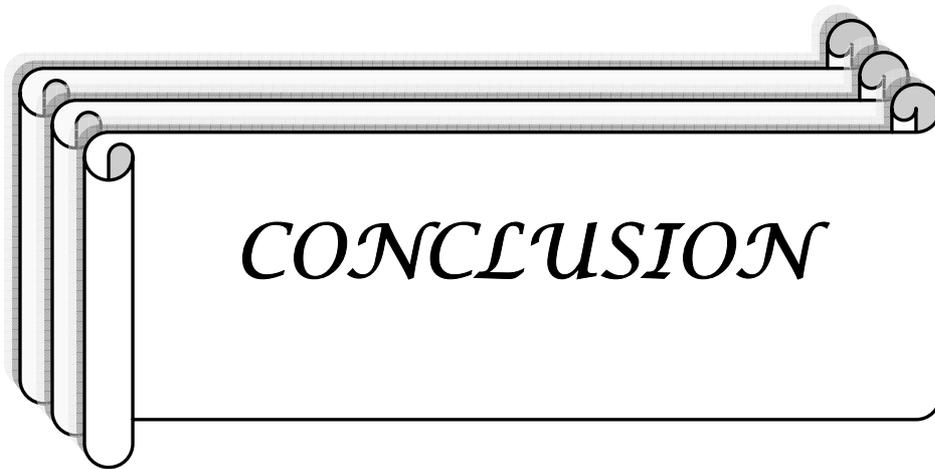
- Surveillance régulière des urines par bandelettes urinaires au domicile pendant la poussée 2 à 3 fois par semaine ensuite pendant toute la durée du traitement.

- En cas de protéinurie persistante surveillance biologique au mois tous les 3 mois : créatinémie ; ionogramme sanguin albuminémie ; protéinurie de 24 h ; créatinurie et ECBU

XV- MORTALITE

Dans une étude réalisée par PALCOUX ; 3 décès sont notés sur un total de 90 patients soit 3.33%. 2 décès étaient secondaires à une insuffisance rénale chronique chez des enfants présentant un syndrome néphrotique corticorésistant et l'autre décès était en rapport avec une complication infectieuse chez un malade corticosensible [15]. De même, TROUDI a rapporté dans son étude 2 décès sur un total de 69 patients soit 2.9% dont 1 est secondaire à une insuffisance rénale chronique chez un enfant corticorésistant et l'autre en rapport avec une phlébite du membre inférieur droit avec hémorragie digestive. [15]

Dans notre série, nous avons déploré 5.33% de décès, pourcentage élevé à celui retrouvé dans la littérature. 3 décès étaient secondaires à une insuffisance rénale chronique d'une part chez 2 enfants portant un syndrome néphrotique congénital et infantile et par faute de moyens financiers la greffe rénale n'a pas pu être réalisée et d'autre part chez un malade corticorésistant. Le 4ème décès était en rapport avec une complication thromboembolique chez un enfant qui a évolué vers l'insuffisance rénale terminale au stade de dialyse.



CONCLUSION

Le syndrome néphrotique se révèle être une affection relativement fréquente et chronique chez l'enfant. Elle revêt un intérêt particulier par la fréquence des néphroses, les rechutes multiples, les difficultés de la prise en charge et le retentissement psychologique et scolaire sur l'enfant.

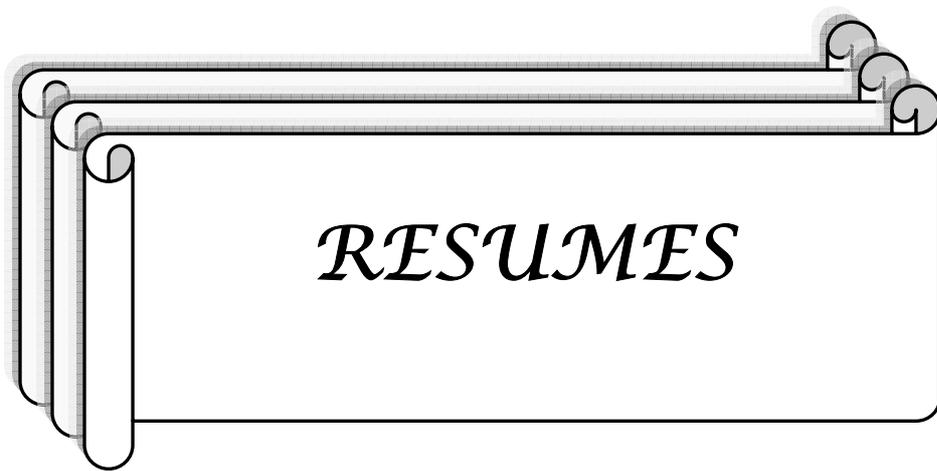
Les complications liées à la néphrose notamment l'infection et les accidents thromboemboliques nécessitent un diagnostic précoce et une prise en charge adéquate car elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital des enfants. Actuellement, la vaccination pneumococcique a permis de réduire considérablement le risque infectieux chez ces malades, d'où la nécessité de vacciner tout enfant atteint de néphrose.

La stratégie thérapeutique repose essentiellement sur la corticothérapie orale associée à des mesures thérapeutiques symptomatiques permettant ainsi de distinguer les néphroses corticosensibles généralement de bon pronostic de celles qui sont corticorésistantes avec un pronostic réservé dans la moitié des cas. Néanmoins, l'existence d'une corticodépendance avec des signes d'intoxication stéroïdienne et une corticorésistance requièrent l'adjonction d'immunosuppresseurs.

L'évolution du syndrome néphrotique idiopathique tient à la chronicité de la maladie et expose les enfants aux risques de rechutes fréquentes et aux toxicités médicamenteuses. La corticothérapie à long terme expose au risque d'ostéoporose cortisonique et au retard staturo-pondéral. La ciclosporine permet une épargne cortisonique au prix d'une dépendance exposant les patients au risque de néphrotoxicité. Le cyclophosphamide permet d'obtenir des rémissions durables pour les formes multi récidivantes mais expose les enfants à des risques de cancer, de fibrose pulmonaire et de stérilité. Enfin le mycophénolate mofétil a montré son efficacité dans la prise en charge des néphroses corticodépendants mais les données à long terme concernant son utilisation restent limitées. Ces données qui résument les principaux résultats obtenus avec des traitements conventionnels permettent donc de percevoir la nature des difficultés rencontrées dans la prise en charge thérapeutique du SNI :

- Il n'existe aujourd'hui aucun traitement de référence de première intention susceptible de substituer à une corticothérapie initiale souvent prolongée
- De nombreux patients corticorésistants sont en échec thérapeutique avec les traitements IS et près de la moitié de ces patients évoluent vers l'insuffisance rénale terminale
- Les complications iatrogènes des traitements en particulier chez les enfants en rechutes fréquentes dépendants aux stéroïdes ou à la ciclosporine sont loin d'être négligeables.
- Dans notre contexte, la majorité des malades sont issus d'un bas niveau socio-économique et ne disposent pas donc de ressources financières suffisantes pour se procurer à la fois les vaccins anti-pneumococciques visant à réduire le risque d'infections et le traitement par IS ayant pour objectif de diminuer la fréquence des rechutes et des effets secondaires à long terme engendrés par la corticothérapie expliquant ainsi les différents problèmes d'observance rencontrés au cours de la prise en charge thérapeutique des malades.

Rapport-Grafiati.com



RESUMES

RESUME

Notre travail est une étude transversale portant sur tous les malades hospitalisés ou suivis en consultation et porteurs d'un syndrome néphrotique, durant la période allant de janvier 2000 au mois de septembre 2009. L'objectif de notre étude est d'analyser les différents aspects thérapeutiques et évolutifs du syndrome néphrotique chez des enfants hospitalisés au service de pédiatrie B du CHU Mohamed VI de Marrakech.

Nous avons colligés 75 cas, l'âge de ces enfants variait entre 3 mois et 16 ans, le sexe ratio était de 1.4 avec une nette prédominance masculine. Plus de 55% des malades était issus d'un milieu socioéconomique bas. La fréquence de la consanguinité était de 8% dans notre série, de même pour la néphropathie familiale qui représentait 6.6% des antécédents familiaux. 60% de nos patients n'avaient aucun ATCD pathologiques particuliers Le syndrome néphrotique pur était retrouvé chez 64(85.33%) malades contre 11(14.66%) malades porteurs de syndrome néphrotique impur. La cause du syndrome néphrotique dans notre série était la néphrose chez 83.2%, par ailleurs 14.66% des cas avaient un SN secondaire (3cas de lupus, 5cas de purpura rhumatoïde, 1cas de cas de glomérulonéphrite secondaire au traitement par le D penicillamine prescrit dans le cadre d'une sclérodémie systémique) ,3cas de SN infantile et 1cas de SN congénital.la PBR a été réalisée chez 26.66% des malades, les lésions retrouvées étaient 30% de lésions glomérulaires minimales(LGM),15% de hyalinose segmentaire et focale(HSF) ,30% de glomérulonéphrite membrano-proliférative (GMP),10% de glomérulonéphrite extra-capillaire(GNEC),5% de glomérulonéphrite extra membraneuse(GNEM) et 10% de glomérulonéphrite avec dépôt d'IgA.

Le traitement reposait essentiellement sur la corticothérapie orale. 95% des malades étaient corticosensibles dont 28% sont devenus corticodépendants alors que deux cas étaient corticorésistants et qui ont évolué vers l'insuffisance rénale. Les immunosuppresseurs étaient prescrits chez 19 malades : 10 cas sous endoxan, 5 cas sous ciclosporine et 4 sous MMF. La période de suivi s'étale de 3 mois à 8 ans. La période de suivi s'étalait de 3mois à 8ans. L'évolution était marquée par la survenue des rechutes pour 68.4% des malades dont 56% des

cas ont eu plus de 3 rechutes au cours de leur suivi, déclenchées principalement par des épisodes infectieux dans 57% des cas. 27% des malades ont évolué favorablement sous corticothérapie seule, une rémission avec arrêt des corticoïdes plus de 4mois était retrouvée chez 60% des cas et chez 20% des cas pour un arrêt des corticoïdes de 8 mois alors que 20% des malades étaient en rémission depuis plus de un an. 26% sont en rémission partielle sous dose dégressive de corticothérapie. Dans notre étude, on a déploré 4 décès et un seul malade était perdu de vue.

Les complications au cours de l'évolution de la maladie étaient dominées par le retard de croissance staturo-pondéral retrouvé chez 34.66% des malades sous corticothérapie, une cataracte cortisonique chez un malade et des complications infectieuses cutanées chez 4% des malades. Les malades sous ciclosporine ont tous présenté une hypertrophie gingivale et une hypertrichose alors que des signes de néphrotoxicité ont été rapportés chez un seul malade. On a noté des troubles digestifs chez un malade mis sous MMF et une leucopénie sévère chez un malade traité par endoxan imposant l'arrêt du traitement. Le pronostic était favorable pour les formes corticosensibles et réservé pour la forme corticorésistante.

ABSTRAT

The nephrotic syndrome is the most common glomerular nephropathy occurring in children aged between 2 and 12 years. Its definition is clinical and biological and combines massive proteinuria > 50mg/kg/j, hypoprotidemia and hypoalbuminemia and manifests clinically by edematous syndrome.

Our work is a cross-sectional study on all patients hospitalized or followed by consultation and who carried a nephrotic syndrome, during the period from January 2000 to September 2009. The aim of our study is to analyze the different evolutionary and therapeutic aspects of nephrotic syndrome in children hospitalized in the pediatric B CHU Mohamed VI Marrakech.

We collected 75 cases, the age of children ranged between 3 months and 16 years, the sex ratio was 1.4 with a marked male predominance. Over 55% of patients were from a low socioeconomic background. The frequency of consanguinity was 8% in our series, nephropathy family also was representing 8% of family history. 60% of our patients had no particular pathological antecedent. The pure nephrotic syndrome was found in 64 patients (85.33%) while 11 carriers impure nephrotic syndrome (basically related to hematuria). Histologically, PBR was prescribed for 47 patients: 21 cases of NS corticodependant, 2 cases of NS corticoresistant, 10 cases whose age exceeded 10 years and 4 cases whose age was less than one year, and 11 cases for impure nephrotic syndrome. The renal needle biopsy has been performed for 26% of the patients, the lesions found were minimal changes disease in 30% of cases, HSF in 15% of cases, 30% of GMP, 5% of NEC and 10% of IgA nephropathy. The cause of nephrotic syndrome in our series was nephrosis in 62 children (83.29%). In addition, for 13 cases, there was a secondary nephrotic syndrome (3 cases of lupus glomerulonephritis, 5 cases of glomerulonephritis purpura rheumatoid and a case of glomerulonephritis derived from the treatment of D penicillamine prescribed for systemic scleroderma). We have also found 3 cases of infantile nephrotic syndrome and 1 case of congenital nephrotic syndrome.

The treatment was based mainly on oral route corticosteroids. In our series, 95% of patients were steroid sensitive, 28% among them became corticodépendant while only two cases were corticorésistant and evolved to end stage renal failure.

The immunosuppressive therapy was initiated in 25% of patients. The cyclophosphamide (endoxan) by oral route was prescribed for 10 patients, among them one case has received intravenous bolus. Cyclosporine was initiated in 5 patients while 4 children were initially placed under MMF, only one continued to take the cellcept.

The follow-up period ranges from 3 months to 8 years. The evolution was characterized by the occurrence of relapse for 68% of patients, started by infectious episodes in 57% of cases. They were also the result of a regression of corticosteroids for 8 patients, and a stop of corticosteroids for 4 patients and no treatment compliance for 3 patients. 27% of patients had good evolution under corticosteroids alone. A case of remission with stop of corticotherapy for over 4 months was observed in 12 children and with a stop for over 8 months was reported in 4 patients. Furthermore, 26% of cases are still under a small dose of corticosteroid (0.5mg/kg/j). Two cases were reported corticorésistant and evolved to end stage renal failure. In our study, we deplored 4 deaths and we lose sight of one patient.

Regarding complications resulting from corticosteroid treatment, signs of steroid impregnation (cushinoïde facies, obesity, striae) are common during the attack phase of treatment and were present in most children. But complications during the course of the disease were mainly dominated by undergrowth pondostatural in 34% of patients, a steroid cataract in one patient and infectious skin complications in 4% of children. The patients on cyclosporine have all presented gingival hypertrophy and hypertrichosis, while signs of nephrotoxicity were reported in one patient. Digestive disorders were noticed in a patient placed under MMF and severe leukopenia in one patient treated with endoxan requiring immediate stop of treatment.

ملخص

تعتبر المتلازمة الثلاثية الاعتلال الكلاني الأكثر انتشارا عند الطفل في سن ما بين 2 و 12 سنة. تعرف على المستوى البيولوجي ببيلة بروتينية تفوق 50 ملغم/ 24 ساعة مصاحبة بالبومين الدم أثل من 30 غ/ل وبروتيد الدم أقل من 60 غ/ل وعلى المستوى السريري بمتلازمة وذوية. يعد هذا العمل دراسة عرضية تتعلق بجميع المرضى الذين تم استشفائهم أو متابعة حالتهم أثناء المعالجة الطبية وحاملين للمتلازمة الكلانية خلال مدة 9 سنوات للفترة الممتدة من يناير 2000 إلى شتنبر 2009. الهدف من هذه الدراسة هي تقييم مختلف المظاهر العلاجية والتطورية للمتلازمة الكلانية عند أطفال تم استشفائهم في مصلحة طب الأطفال بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس. تم احصاء 75 حالة سن الأطفال يتراوح ما بين شهرين و 16 سنة. مسبة الذكور بالنسبة للإناث 1,4 مع غالبية الذكور. أغلبية مرضانا ينتمون إلى مستوى اقتصادي منخفض. 60% من المرضى ليس لديهم ماضي مرضي معين. كانت المتلازمة الكلانية نقية عند 85,33% من المرضى وغير نقية عند 14% من المرضى (تعود أساسا إلى بول الدم).

على المستوى الاستولوجي، طلب إنجاز الحزعة الكلانية بالإبرة عند 47% مريض: 21 مري خاضع للقشريات، حالتين مقاومة للقشريات، 10 حالة يفوق سنهم 10 سنوات و 4 يقل سنهم عن سنة و 11 حالة خاملة للمتلازمة الكلانية الغير النقية. تم القيام بالخزعة الكلية بالإبرة عند 26% من المرضى وهذا مكن من تحديد تردد الآفات الكبيدية الصغرى بنسبة 30%، التنكس الهيايني القطعي والبوري بنسبة 15%، تكاثر مسراق الكبيدية المنتشر بنسبة 30%، اعتلال كبيبات الكلوي خارج الغشاء بنسبة 5% بالإضافة إلى اعتلال كبيبات الكلبة خارج الشعيرات بنسبة 10%.

تعود المتلازمة الكرائية في دراستنا إلى الكلاء عند 83% من المرضى بالمقارنة مع 14% من المرضى يتعلق الأمر بالمتلازمة الكلانية الثانوية (3 حالات من اعتلال كلوي ذنب، 5 حالات من اعتلال كلوي الناجم عن الفرفرية الروماتويدية وحالة الناجمة عن استعمال د-بينيسيلمين في معالج نصلب الجلد) وقد لاحظنا أيضا 3 حالات من المتلازمة الكلانية طفلية وحالة من المتلازمة الكلانية الفطرية.

يرتكز العلاج أساسا عن المعالجة بالقشريات المأخوذة عن طريق الفم. 95% من المرضى كانوا حساسين بالقشريات ومن بينهم 25% أصبحوا خاضعين للقشريات بينما حالتين فقط كانت مقاومة للقشريات وتطورت نحو القصور الكلوي النهائي.

استعمل العلاج بكابت المناعة عند 25% من المرضى. اعتمد على السيكلوفوسفاميد مأخوذ عن طريق الفم عند 10 حالات، السيكلوسبورين عند 5 حالات و MMF عند 4 حالات.

متوسط مدة التطور امتدت من 3 أشهر إلى 8 سنوات. تتميز مدة التطور بتردد التناكسات عند 68% من المرضى بسبب أمراض عدائية عند 57% من المرضى، اختصار نسبة العلاج القشري عند 8 من المرضى توقف العلاج القشري عند 4 حالات وعدم مطاوعة العلاج عند 3 حالات.

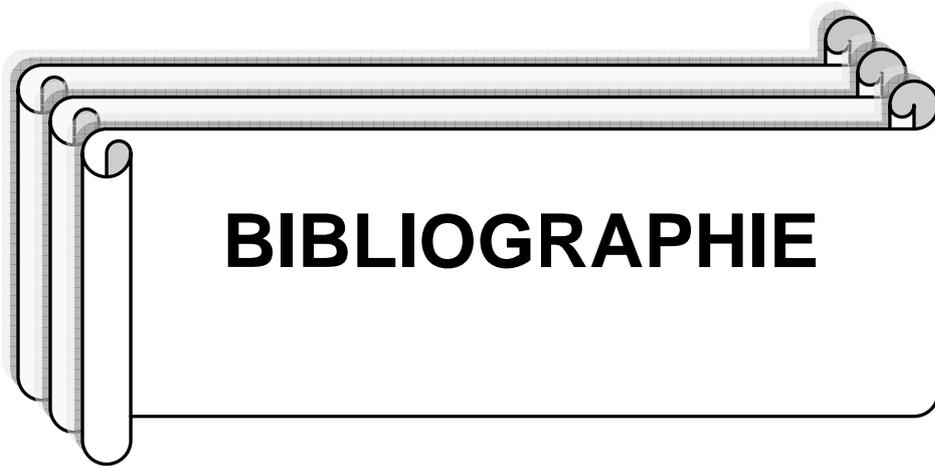
27% من المرضى تطوروا بصفة ملائمة بسبب المعالجة القشرية. لاحظنا هدأة مع توقف العلاج القشري لمدة تفوق 4 أشهر عند 60% من المرضى ولمدة تفوق 8 أشهر عند 20% من المرضى.

كما لاحظنا هدأة مع توقف العلاج القشري لمدة تفوق سنة عند 20% من المرضى بينما 26% من المرضى لا زالوا تحت كمية قليلة من العلاج القشري.

لاحظنا حالتين مقاومة للقشريات وتطورت نحو القصور الكلوي النهائي. 4 أطفال توفوا وطفل واحد غاب عن المراقبة الطبية. في ما يخص المضاعفات الثانوية بالقشريات، صفات النفخ القشري مألوفة ومتواجدة عند كل الأطفال خلال مرحلة المقاومة بالعلاج القشري أما بالنسبة للمضاعفات أثناء تطور المرض، لاحظنا نسبة عالية من التأخر القاني الوزني، كاتاركت القشرية عند مريض واحد ومضاعفات عدائية جلدية عند 4% من المرضى.

عرف جميع المرضى الخاضعين للعلاج بالسيكلوسبورين إلى تضخم في نمو اللثة وفرط الإشعار. ولوحظ صفة السمية الكلية عند مريض واحد.

لقد لاحظنا أيضا اضطرابات هضمية عند مريض خاضع للعلاج ب MMF وقلّة الكريات البيضاء عند مريض معالج بالأندوكسون أجبرنا على الإيقاف الفوري للعلاج.



BIBLIOGRAPHIE

1. **N.Maisonneuve , R.Binaut**
Syndrome néphrotique
EMC-Médecine 1 (2004) 102-109.
 2. **P. Niaudet**
Syndrome néphrotique chez l'enfant.
EMC 18-039-D-10, pédiatrie 4-084-C-25.
 3. **Haute autorité de santé**
Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant.
www.has-santé.fr avril 2008
 4. **V.Audard, V.Orly**
Données récentes sur la physiopathologie du syndrome néphrotique idiopathique.
Arch pédiatr 2009,16 : 793-795.
 5. **D.Sahali, P. Grimbart**
Mécanismes moléculaires impliqués dans l'activation lymphocytaire T au cours du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.
Flammarion médecine-sciences-actualités néphrologiques 2003.
 6. **Vincent Audard, Philippe Lang**
Pathogénie du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.
Médecine-science2008, 24 :853-8.
 7. **G.Deschenes , L.Martinat**
Mécanismes moléculaires du syndrome néphrotique idiopathique.
Arch pédiatr 2000,7 :1318-29.
 8. **MR Moumen Jamaï Tajedine**
Syndrome néphrotique de l'enfant : a propos de 108 cas.
Thèse doctorat médecine, rabat, 1999, n°21 90 pages.
 9. **Patrick niaudet**
Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles.
Néphrologie et thérapeutique1(2005) 63_70.
 10. **E.V.Badoa, R.Kumoji**
Congenital nephrotic syndrome of the finnish type.
Ghana medical journal, march2008 vol42 n°1.
-

11. Hassan Otukesh, Behzad Ghazanfari

NPHS2 mutations in children with steroid-resistant nephrotic syndrome.
IJKD 2009, 3:99-102.

12. Beyer, E.Machuca

Notions récentes sur la génétique du syndrome néphrotique cortico-résistant.
Arch pédiatr 2009,16 :796-798.

13. A.D.Gbadoe, G.napo-koura

Le syndrome néphrotique Primitif de l'enfant en Afrique noire.
Arch pédiatr 1999, 6 :985-9.

14. P.Niaudet, C.Antignac

Actualités du syndrome néphrotique.
Arch pédiatr 2001 :8 suppl2 :311-3.

15. Ahlam ait ray

Néphrose lipoprotéique de l'enfant
Thèse doctorat médecine, casa, 2004 n°220 120 pages

16. Sophie de seigneux, Pierre- yves martin

Management of patients with nephrotic syndrome.
Swiss med wkly 2009, 139 (29-30): 416-422.

17. Patrik.Niaudet

Traitement du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant.
Médecine thérapeutique/pédiatrie vol2,n° 6 :451-6 DEC1999.

18. Etienne Berard, Michel Broyer

Syndrome néphrotique pur corticosensible de l'enfant.
Néphrologie et thérapeutique 2005 :150-156.

19. Anke Schwartz

NEW aspect of the treatment of nephrotic syndrome.
J Am nephrol 12:s44-S47, 2001.

20. Hodson Em, Wilis Ns

Non-corticoid treatment for nephritic syndrome in children.
Cochrane database sys review 2008 JAN23 :1-2.

21. Campins Martini M, Rodrigo Anoro Mj

Immunogenicity of the 23-valent pneumococcal vaccine in children with chronic renal disease.

Arch pediatr span 2000 MAR,52(3):220-4.

22. Tim Ulinski

High serological response to pneumococcal vaccine in nephritic children at disease onset on high-dose prednisone

Pediatr nephrol 2008;23:1107-1113.

23. GUVEN AG, AKMAN S

Rapid decline of anti-pneumococcal antibody levels in nephrotic syndrome.

Pediatr nephrol 2004 JAN ,19(1):61-5.

24. WILKES JC, NELSON JD

Response to pneumococcal vaccination in children with nephrotic syndrome.

Am J kidney dis 1982 JUL,2(1):43-6.

25. Aplay H, Yidiz N

Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephritic syndrome.

Pediatr nephrol 2002 MAR ,17(3): 181-3.

26. BARRIL G, TERUEL JL

Vaccination scheme in advanced chronic kidney disease.

Nefrologia 2008, 28 SUPP3: 95-9.

27. P.Frange, M.A.Frey

Immunité cellulaire et traitement immunosuppresseur du syndrome néphrotique idiopathique corticosensible.

Arch pédiatr 12(2005) 305-315.

28. BAHAT E, AKKAYA BK

Comparison of pulse and oral steroid in childhood membranoproliferative glomerulonephritis.

J nephrol 2007MAR 20(2): 234-45.

29. HARI P ,BAGGA.A

Short term efficacy of intravenous dexamethasone and methylprednisone therapy in steroid resistant nephrotic syndrome.

Indian pediatr 2004 OCT,41:993-1000.

30. Laube .Gf, Leumann Ep

Children with steroid –sensitive nephrotic syndrome come of age: long term outcome.
J pediatr 2005 AUG, 147(2):202–7.

31. Ashton Chen , Rachel Frank

Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long–term outcome.
BMC nephrology, 2007, 8:11

32. BAHAT E, AKKAYA BK

Comparison of pulse and oral steroid in childhood membranoproliferative glomerulonephritis.
J nephrol 2007 Mar 20(2): 234–45.

33. QUAGLIA M, STRATTA P

Idiopathic membranous nephropathy : management strategies.
Drugs 2009,69 (10) : 1303 –17.

34. Z.Brican, M.Soran

The effect of alternate–day low dose, prednisone on bone age in children with steroid dependant nephritic syndrome.
International urol nephrol 29(3):357–361.

35. Ph.Grimbert, K.Dahan

Nouveaux traitements des syndromes néphrotiques idiopathiques.
Flammarion médecine–sciences–actualités néphrologiques 2008.

36. T.Ulinski, B.Aoum

Le syndrome néphrotique idiopathique: stratégies thérapeutiques–notions récentes.
Arch pédiatr 2009, 16 :799–801.

37. Mantan.M, Sriram.Cs

Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral combination cyclophosphamide treatment in steroid –resistant nephrotic syndrome.
Pediatr nephrol 2008 SEP, 23(9):1495–502.

38. J.Chemli, A.Harbi

Traitement du syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant.
Arch pédiatr 2009,16 :260–268.

39. Fakhouri F , Bocquet N

Steroid-sensitive nephrotic syndrome : from childhood to adulthood.
Am J kidney dis 2003 MAR 41(3):550-7.

40. Masahiro Hiraoko

Efficacy of long-term Azathioprine for relapsing nephrotic syndrome.
Pediatr nephrol 2000, 14 :776-778.

41. Ihab Mahmoud, Fathi Basuni

Single center experience with cyclosporine in 106 children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis.
Nephrol dial transplant 2005,20: 735- 742.

42. Hussein Sheashaa

Does cyclosporine achieve a real advantage for treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children? A long term efficacy and safety study.
Int urol nephrol 2007,39:923-928.

43. Sabry A, El-Husseini A

Single - center experience with cyclosporine for treatment of idiopathic minimal change nephrotic syndrome in children.
Iran J kidney dis 2009 JUL 3:127-35.

44. Webb Nj, Coulthard Mg

Correlation between finger-prick and venous ciclosporin levels: association with gingival overgrowth and hypertrichosis.
Pediatr nephrol 2007 DEC, 22(12): 2111-8.

45. El Hussein A, Mahmoud I

Impact of the cyclosporine-ketoconazole interaction in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome.
EUR J CLIN Pharmacol. 2006 JAN,62(1): 3-8.

46. El Hussein.A, El-Basuony F

Concomitant administration of cyclosporine and ketoconazole in idiopathic nephritic syndrome.
Nephrol transplant 2004,SEP,19:2266-71.

47. Drube J, Geerlings C

Fifteen years remission of a steroid-resistant nephrotic syndrome sustained by cyclosporineA

Pediatr nephrol 2007 APR 22(4):600-2.

48. Amr El Hussein, Ihab Mahmoud

Long term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single - centre experience.

Nephrol dial transplant 2005, 20: 2433-2438.

49. Sanjeev Gulati, Narayan Prasad

Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children.

Nephrol dial transplant (2008)23:910-913.

50. Choudhry S, Bagga A

Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial.

Am J kidney dis: 2009 MAY,53:760-9.

51. LAVJAY BUTANI, RAJENDRA RAMSAMOO

Experience with tacrolimus in children with steroid-resistant nephritic syndrome.

Pediatr nephrol 2009,24:1517-1523.

52. Mathilde Cailliez, Daniel Bruno, Laurent Daniel

Le mycophénolate mofétil améliore la fonction rénale et l'imprégnation cortisonique au cours du syndrome néphrotique corticodépendante de l'enfant. Etude de cohorte.

Néphrol thérapeutique(2008) 4, 15-20.

53. Clara J.Day, Paul Cockwell

Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephritic syndrome.

Nephrol dial transplant 2002, 17 : 2011-2013.

54. Lakshmanan Senthil, Anirban Ganguli

Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study.

Nephrol dial transplant 2008, 23:1926-1930.

55. Lix, Tian J, Wu J

A comparison of a standard-dose prednisone regimen and mycophenolate mofetil combined with a lower prednisone dose in Chinese adults with idiopathic nephrotic syndrome who were carriers of hepatitis B surface antigen : a prospective cohort study. Clin ther 2009 APR 31(4): 741-50.

56. Michael J.Choi, Joseph A

Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. Kidney int vol 61,2002, 1098-1114.

57. Saime Paydas, Cemal Kurt

The effect of mycophenolate mofetil on primary and secondary treatment of primary glomerulonephritis and lupus nephritis. Int urol nephrol 2009,41:145-152.

58. Eiske M.Dorresteijn, Joana E.Kist-Van Holth

Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephritic syndrome. Pediatr nephrol 2008,23: 2013-2020.

59. FUJINAGA S, OHTOMO Y

Mycophenolate mofetil therapy for childhood-onset steroid dependent nephrotic syndrome after long-term cyclosporine: extended experience in a single center. Clin nephrol 2009 OCT 72(4):268-73.

60. RONALD J. LISA FITZGIBBONS

Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephritic syndrome: A report from the southwest pediatric nephrology study group. Clin J Am nephrol 1: 1173-1178, 2006

61. YUKIHIKO KAWASAKI , MITSUAKI HOSOYA

Oral mizoribine pulse therapy for patients with steroid-resistant and frequently relapsing steroid-dependent nephritic syndrome. Nephro dial transplant 2005, 20: 2243-2247.

62. OHTOMO Y, FUJINAGA S

High-dose mizoribine therapy for childhood-onset frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome with cyclosporine nephrotoxicity. Pediatr nephrol 2005 DEC,20(12): 1744-9.

63. V.guignosis

Nouveaux traitements dans le syndrome néphrotique idiopathique.
Arch pédiatr 2009,16 :802–804.

64. Noritomo Kurosu

Successful use of single -dose rituximab for the maintenance of remission in a patient with steroid -resistant nephrotic syndrome.
Intern med 48:1901–1904.2009.

65. Dieter Haffner, Dagmar–Christiane Fischer

Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives.
Pediatr nephrol 2009,24:1433–1438.

66. Koichi Kamei, Shuichi Ito

Single dose of rituximab for refractory steroid- dependent nephrotic syndrome in children.
Pediatr nephrol 2009, 24: 1321–1328.

67. Chen Yi, Chen Jh

Approach of influence factors on infectious complications in patients with primary nephrotic syndrome.
J pediatr 2003 APR, 32(2):145–8.

68. Uncun.N, Noyan A

Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome :results of a 5–years multicenter study.
J pediatr : MAY 2009,169(1):73–6.

69. Fatine Lasry, Amal Badre

Péritonite primitive de l'enfant dans le syndrome néphrotique.
Néphrologie et thérapeutique1, 2005 :311–314.

70. S. Gulatti, V Kher

Tuberculosis in childhood nephrotic syndrome in India.
Pediatr nephrol 1997 DEC, 11(6): 695–8.

71. KENJI ISHIKURA, MASAHIRO IKEDA

Nephrotic state a risk factor for developing posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric patients with nephrotic syndrome.
Nephrol dis transplant 2008, 23: 2531–2536.

72. KUZMA-MROCZKOWSKA E

Neurological symptoms in patient with focal segmental glomerulosclerosis treated with cyclosporin A – case report.

J pediatr 2009 APR, 26(154): 337–9.

73. RODRIGEZ HERNANDEZ PJ, GARCIA NIETO V

Psychopathology associated with idiopathic nephrotic syndrome in the pediatric age group.

J pediatr 2007 SEP 67(3): 231–5.

74. A.S.Hall , G.Thorley

The effects of corticosteroid on behavior in children with nephrotic syndrome.

Pediatr nephrol (2003) 18: 1220–1223.

75. Mustapha Bak , Erkin Serdaroglu.

Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid –treated children with nephrotic syndrome.

Pediatr nephrol(2006) 21: 350–354.

76. Karl Scharer, Franz Schaefer

Body growth of children with steroid –resistant nephrotic syndrome.

Pediatr nephrol (1999) 13:828–834.

77. Sanjeev Gulati, RAJ K. Sharma

Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements.

Nephrol dial transplant (2005) 20:1598–1603.

78. J.Bacchetta, J.Harambat

Corticothérapie prolongée chez l'enfant : quelle place pour un traitement adjuvant dans le syndrome néphrotique.

Arch pédiatr 2008,15, 1685–1692.

79. Jon M Burham, Justine Shults

Altérations in proximal femur geometry in children treated with glucocorticoids for chronic disease or nephrotic syndrome : impact of underlying disease.

J of bone and mineral research: vol 22, n°4 2007.

80. Mary B. Leonard

Glucocorticoid – induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease.

J pediatr 2007, 119, S166–S174.

81. Motoyama.O, Litaka.K

Final height dose in children with steroid –sensitive nephrotic syndrome.
Pediatrics 2007 OCT 49(5): 623–5.

82. Teresinha L.Donatti

Growth in steroid–responsive nephrotic syndrome: a study of 85 pediatric patients.
Pediatr nephrol 2003,18:789–795.

83. Yeh–Ting Hung, Ling–Yu–Yang

Follow–up of linear growth of body height in children with nephrotic syndrome.
J microbiologie immunologie infectieuse 2006,39:422–425.

84. Ng Js , Wong W, Law Rw

Ocular complications of paediatric patients with nephritic syndrome.
Clin exp ophtalm 2001 AUG,29(4): 239–43.

85. Ozaltin F, Heeringa S

Eye involvement in children with primary focal segmental glomerulosclerosis.
Pediatr nephrol 2008 MAR,23(3):421–7.

86. H.Damane, F.Lasry

A propos d'un strabisme convergent et d'un syndrome néphrotique.
Arch pédiatr 11,2004 257–260.

87. Kazumoto Ijima, Kiyoshi Hamahira

Risk factors for cyclosporine–induced tubulointestistial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome.
Kidney inter, vol 61(2002) pp: 1801–1805.

88. S.Fujinaga , K.Kaneko

Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephritic syndrome.
Arch dis child 2006, 91: 666–670.

89. Brigitta Kranz, Udo Vester

Cyclosporine–A–induced nephrotoxicity in children with minimal –change nephritic syndrome: long term treatment up to years.
Pediatr nephrol (2008) 23: 581–586.

90. Letavernier .B, Leroy S

Prediction of high - degree steroid dependency in pediatric idiopathic nephrotic syndrome.

Pediatr nephrol 2008 DEC 23(12): 2221-6.

91. Kay Latta

A meta analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children.

Pediatr nephrol (2001) 16: 271-282.

92. Bourquia, S. Louahlia

Le syndrome néphrotique chez l'enfant : Analyse rétrospective de 104 observations.

Médecine du magreb 1997 N°65.

93. Antonia Pena, Juane Bravo

Steroid-resistant nephrotic syndrome: long term evolution after sequential therapy.

Pediatr nephrol 2007, 22: 1875-1880.

94. Jameela A.Kari, Manal Halawani

Pattern of steroid sensitive resistant nephrotic syndrome in children living in the kingdom of Saudi Arabia: a single center study.

Saudi J kidney transplant 2009, 20(5):854-857.

95. F.Z Suilmi, A.Bentahila

La néphrose de l'enfant : unité de néphrologie pédiatrique de Rabat

Unité de néphrologie pédiatrique, service PIV-HCR

96. F.Lasry, S.Bichri

Syndrome néphrotique de l'enfant : expérience d'unité pédiatrique.

Unité de néphrologie pédiatrique, pédiatrie 3, hopital d'enfants, CHU Ibn ROCHD.

97. Tomy El Mury, Elie Ghayed

Biopsie rénale : corrélation clinico-pathologique, expérience libanaise.

Leb med j 2005, 53(4) : 213-219.

98. G.Moyen, C.Assambo

Syndrome néphrotique de l'enfant au CHU de brazzaville : a propos de 36 cas

Médecine d'afrique noire : 1993,40(6)
