



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+ⴰⵔⴻⵎⴰⵏⴰⵢⴰⵏⴰ | +ⴱⴰⵔⴻⵎⴰⵏⴰⵢⴰⵏⴰ | +ⴱⴰⵔⴻⵎⴰⵏⴰⵢⴰⵏⴰ  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

# Syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant de l'enfant (a propos 22 cas)

MEMOIRE PRESENTE PAR :  
Docteur IBALANKY LUFUNGULA AXEL  
Né le 03 Juin 1985 à Kinshasa - RDC-

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
OPTION : NÉPHROLOGIE

Sous la direction de :

Professeur : FATIMA ZOHRA SOUILMI

Session Mai 2018

## DEDICACES

*A toi ma tendre sœur, Lyly IBALANKY, tu aurai voulu voir ce jour arrivé et je sais que tu aurai fait mieux que moi en allant beaucoup plus loin. Soit honorée.*

## REMERCIEMENTS

*Mes remerciements vont à l'endroit de :*

*Mes chers Maitres et professeurs, Monsieur SQALLI HOUSSAINI*

*Tarik, Monsieur ARRAYHANI Mohamed,*

*Madame KABBALI Nadia*

*Madame Fatima Zohra SOUILMI*

*Vous m'avez accueilli chaleureusement et fait confiance tout au long de ce parcours. Vous avez été disponibles malgré vos multiples obligations. Vos qualités humaines et scientifiques, votre dévouement et rigueur au travail forcent notre admiration. Votre sens du travail bien fait nous accompagnera toute notre vie scientifique. Permettez-nous de vous dire ici notre profonde gratitude.*

*A ma tendre mère, maman Odette BAKWI AYIBIA,  
A mon très cher père Denis IBALANKY TSHUNA,  
A ma chère et tendre épouse, Irène KONA KAUT  
Pour votre amour et soutien inconditionnel. Profonde gratitude.*

*A mes amis Gaël, Tony, Eric, Sidibé, Jean Paul, Guelord  
Nous avons partagés tant de moments ensemble durant ces années au Maroc.  
Toute ma gratitude.*

*A mes amies et consœurs Khadija Belghiti, FZ Harrat, Hanae Tazi,  
Pour vos encouragements et votre soutien. Trouvez ici toute ma  
reconnaissance.*

*A toute l'équipe de néphrologie du CHU Hassan II de Fès.*

*A tous ceux qui de loin ou de près ont participé à l'aboutissement de ce travail.*

# SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	8
GENERALITES SUR LE SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE .....	10
A. DEFINITION .....	11
B. EPIDEMIOLOGIE .....	13
C. CLASSIFICATION .....	14
D. CLINIQUE.....	15
E. HISTOLOGIE.....	18
F. PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME NEPHROTIQUE .....	22
G. ETIOLOGIE DU SYNDROME NEPHROTIQUE.....	37
H. TRAITEMENT DU SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE. ....	39
MATERIEL ET METHODE.....	49
A. Type d'études .....	50
B. Critères d'inclusion : .....	50
C. Critères d'exclusion : .....	50
D. Méthode de recueil.....	51
E. Données clinico – biologique .....	51
F. Analyse statistique .....	52
RESULTATS.....	53
DISCUSSION.....	61
CONCLUSION.....	66
Résumé.....	68
BIBLIOGRAPHIE .....	71

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACE	: Angiotensin – converting enzyme
ARB	: Angiotensin – receptor blocker
ARN	: Acide ribonucléique
ASP	: Wiskott Aldrich syndrom protein
AVK	: Anti vitamine K
BCR, TCR	: B-cell receptor, T-cell receptor
CD2AP	: CD2-associated protein
CLCF-1	: Cardiotrophin-like cytokine factor-1
c-mip	: C-maf inducing protein
CNI	: Calcineurin inhibitor
CPK	: Créatine phosphokynase
HIVAN	: HIV associated nephropathy
HSF	: Hyalinose segmentaire et focale
IFN	: Interféron
Ig A	: Immunoglobuline a
Ig G	: Immunoglobuline g
Ig M	: Immunoglobuline m
IL	: Interleukine
INF2	: Inverted formin 2
INR	: International normalized ratio
IRC	: Insuffisance rénale chronique
IV	: Intra veineux
LGM	: Lésions glomérulaires minimes
MBG	: Membrane basale glomérulaire
MMF	: Mycophenolate mofetil
NCK	: Non-catalytic region of tyrosin kinase adaptor protein
NF- $\kappa$ B	: nuclear factor $\kappa$ B
PBR	: Ponction biopsie rénale
PI3K	: Phosphatidyl-inositol-3-kinase
PLC $\epsilon$ 1	: phospholipase C epsilon 1
PO	: Per os

## Syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant de l'enfant

---

PV – 1	: Plasmalemmal Vesicle – associated protien
SMD	: Sclérose mésangiale diffuse
SNCR	: Syndrome néphrotique corticoréistant
SNI	: Syndrome néphrotique idiopathique
SPDML	: Sphingomielin phosphodiesterase acide – like 3b protein
SRNS	: Steroid – resistant nephrotic syndrom
SuPAR	: soluble urokinase Plasminogen activator receptor
Tc – mip	: Truncate c- maf inducing protein
TLR	: Toll-like receptor
TNF	: Tumor necrosis factor
VEGF	: Vascular epithelial growth factor
VPF	: Vascular permeability factor

# INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est une maladie ayant pour siège le glomérule rénal. C'est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente en Pédiatrie bien que son épidémiologie soit encore mal connue. Elle se définit par une fuite massive de protéines dans les urines, supérieure à 50 mg/kg par jour, associée à une hypoalbuminémie inférieure à 30 grammes par litre et est caractérisé par une altération des podocytes par divers mécanismes pouvant aboutir à terme par une insuffisance rénale terminale.

L'incidence de la pathologie est estimée à 1 et 3 cas pour 100 000 enfants par an dans les pays anglo - saxons (1), elle est plus élevée dans certains groupes et paraît stable aux cours des dix dernières années. Le SNI est donc selon la définition européenne une maladie rare (moins de 1 cas pour 2000 habitants) (2).

Le syndrome néphrotique idiopathique répond habituellement rapidement à la corticothérapie avec une disparition de la protéinurie dans 90% des cas. Cette corticothérapie peut être responsable d'effets secondaires sérieux obligeant à recourir à d'autres traitements. Tant que les traitements maintiennent le patient en rémission, le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est très faible. Environ 10 % des enfants ne répondent pas à la corticothérapie, on parle alors de corticorésistance. Le Syndrome néphrotique corticorésistant (SNCR) englobe 2 formes différentes sur le plan thérapeutique et pronostique:

- Formes immunologiques qui répondent au traitement immunosuppresseur.
- Formes génétiques: où l'on note réponse habituellement une non réponse aux immunosuppresseurs.

Dans ce cas, en l'absence de rémission sous traitement, la maladie évolue dans 50% des cas vers l'insuffisance rénale terminale et le risque de récurrence après transplantation rénale est de 30 à 50% des cas (3).

# GENERALITES SUR LE SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT

## I. QUELQUES DEFINITION

Le syndrome néphrotique est défini (3) par l'association :

- D'une protéinurie abondante avec un rapport protéinurie/créatininurie supérieur à 0,2g/mmol (ou 2g/g, ou 200mg/mmol) ou une protéinurie sur recueil supérieure à 50 mg/kg/j
- Et d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l.
- Il s'y associe habituellement des œdèmes.

La protéinurie peut être isolée, on parle alors de syndrome néphrotique pur ou typique. A l'inverse, on parle de syndrome néphrotique impur ou atypique lorsqu'elle s'accompagne d'une hématurie, d'une hypertension artérielle ou d'une insuffisance rénale aiguë organique.

Tableau 1 : critères de différenciation entre le SN typique et atypique

Critères	SN Typique	SN atypique
Age (années)	1 - 11	< 1, > 10 - 12
Fonction rénale	Normale	Altérée
Hématurie	Microscopique (possible dans 25% des cas)	Macroscopique
Pression artérielle	Normale	Elevée
Antécédent familiaux de SN	Absent (le plus souvent)	Présence possible
Signes systémique	Absents	Présence possible

A l'issue du traitement, 3 situations sont possibles :

- Une rémission complète : définie par un rapport protéinurie/créatininurie inférieur à 0,02 g/mmol (ou 0,2 g/g) ou une protéinurie inférieure à 5 mg/kg/j. Cela définit la corticosensibilité du syndrome néphrotique.
- Une rémission partielle : définie par une diminution franche du débit de protéinurie par rapport au niveau initial avec une albuminémie supérieure à 30 g/l.
- Une corticorésistance : définie par la persistance d'un rapport protéinurie/créatininurie supérieur à 0,2 g/mmol/l (ou 2 g/g) ou une protéinurie supérieure à 50mg/kg/j, associée à une albuminémie inférieure à 30g/l, 8 jours après les 3 perfusions de Methylprednisolone à la dose de 1g/1.73 m<sup>2</sup> faisant suite aux 4 semaines de corticothérapie per os à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup>.

La Société de Néphrologie Pédiatrique Française propose d'introduire la terminologie suivante pour graduer les rechutes afin de moduler la réponse thérapeutique :

- La rechute complète : définie par un rapport protéinurie/créatininurie supérieur à 0,2 g/mmol (ou 2 g/g) ou d'une protéinurie supérieure à 50 mg/kg/j et s'accompagne d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l. Elle nécessite toujours une adaptation thérapeutique.
- La rechute modérée : définie par un rapport protéinurie/créatininurie supérieure à 0,2 g/mmol (ou 2 g/g) et une albuminémie supérieure à 30g/l, sans œdèmes ni prise de poids.
- La protéinurie non néphrotique : elle est définie par un rapport protéinurie/créatininurie inférieure à 0,2 g/mmol (ou 2 g/g) et une albuminémie supérieure à 30g/l, sans œdème ni prise de poids.

Il faut distinguer deux types de syndrome néphrotique à rechutes selon le délai de survenue par rapport à la corticothérapie :

- Les rechutes espacées : survenant plus de trois mois après l'arrêt de la corticothérapie (syndrome néphrotique à rechutes espacées)
- La corticodépendance : elle se définit par une rechute survenant lors de la décroissance de la corticothérapie ou moins de trois mois après l'arrêt de celle-ci (syndrome néphrotique corticodépendant).
- On parle de rechutes fréquentes si deux rechutes complètes en 6 mois sont constatées.

On considère la guérison si aucune rechute n'a eu lieu pendant 2 ans après arrêt de tout traitement spécifique. Cela n'exclue pas néanmoins une rechute tardive.

## II. EPIDEMIOLOGIE

Le syndrome néphrotique idiopathique représente près de 90% des néphropathies d'origine glomérulaire de l'enfant et 15 à 30% de celles de l'adulte (4), avec une prédominance masculine (deux garçons/ une fille). Il s'agit cependant d'une maladie rare avec une incidence variable dans le monde, entre 1 cas pour 33 000 et 1 cas pour 20 000 habitants (incidence universelle estimée à 2 - 7 par 100 000 enfants par an) et une prévalence de 16 cas par 100 000 enfants par an. Il se répartit dans le monde de manière inégale, avec un gradient nord- sud lié aux traits génétiques et environnementaux impliqués dans sa physiopathologie.

### III. CLASSIFICATION

Il est convient de resituer le SNI au sein de la classification des syndromes néphrotique, ils existent ainsi :

- Les syndromes néphrotiques primaires ou primitifs, qui renvoient à tous les syndromes néphrotiques qui n'ont pas des causes identifiables au niveau systémique
- Les syndromes néphrotiques secondaires à une ou plusieurs d'ordre systémique
- Les syndromes néphrotiques congénitaux qui apparaissent dans les trois premiers moi de la vie, d'origine génétique et de mauvais pronostic.

Chez l'enfant, le syndrome néphrotique est en rapport avec un syndrome néphrotique idiopathique dans 90% des cas, au moins entre les âges de 2 et 10 ans.

#### IV. CLINIQUE

Le tableau clinique initial est essentiellement marqué par la présence d'œdèmes (principal mode de révélation) décrits comme mous, blancs, indolores, prenant le godet. Ils prédominent dans les territoires déclives et dans les régions où la pression extravasculaire est moindre (zone périorbitaire). Il s'associe parfois à ces œdèmes des épanchements des séreuses pouvant aller jusqu'à un tableau d'anasarque. Les œdèmes s'accompagnent d'une prise de poids.

Ce syndrome œdémateux est secondaire à une expansion anormale du secteur extracellulaire par rétention hydrosodée au niveau rénal qui réside dans l'activation aspécifique et inadaptée de la pompe Na-K-ATPase au pôle basal de la cellule principale du tube collecteur cortical. Il en résulte une baisse de la concentration urinaire de sodium et donc un déséquilibre positif de la balance sodée (5). La formation des œdèmes se fait par une distribution de l'expansion volémique au profit du secteur interstitiel plus que du secteur vasculaire par majoration du débit d'eau transcapillaire. Cette augmentation du débit transcapillaire n'est pas en rapport exclusivement avec la baisse de la pression oncotique. Il s'y ajoute probablement un trouble primaire de la perméabilité endothéliale par modification des jonctions intercellulaires qui ont des caractéristiques moléculaires communes avec le podocyte, entraînant des modifications de la conductivité hydraulique de la barrière endothéliale (5).

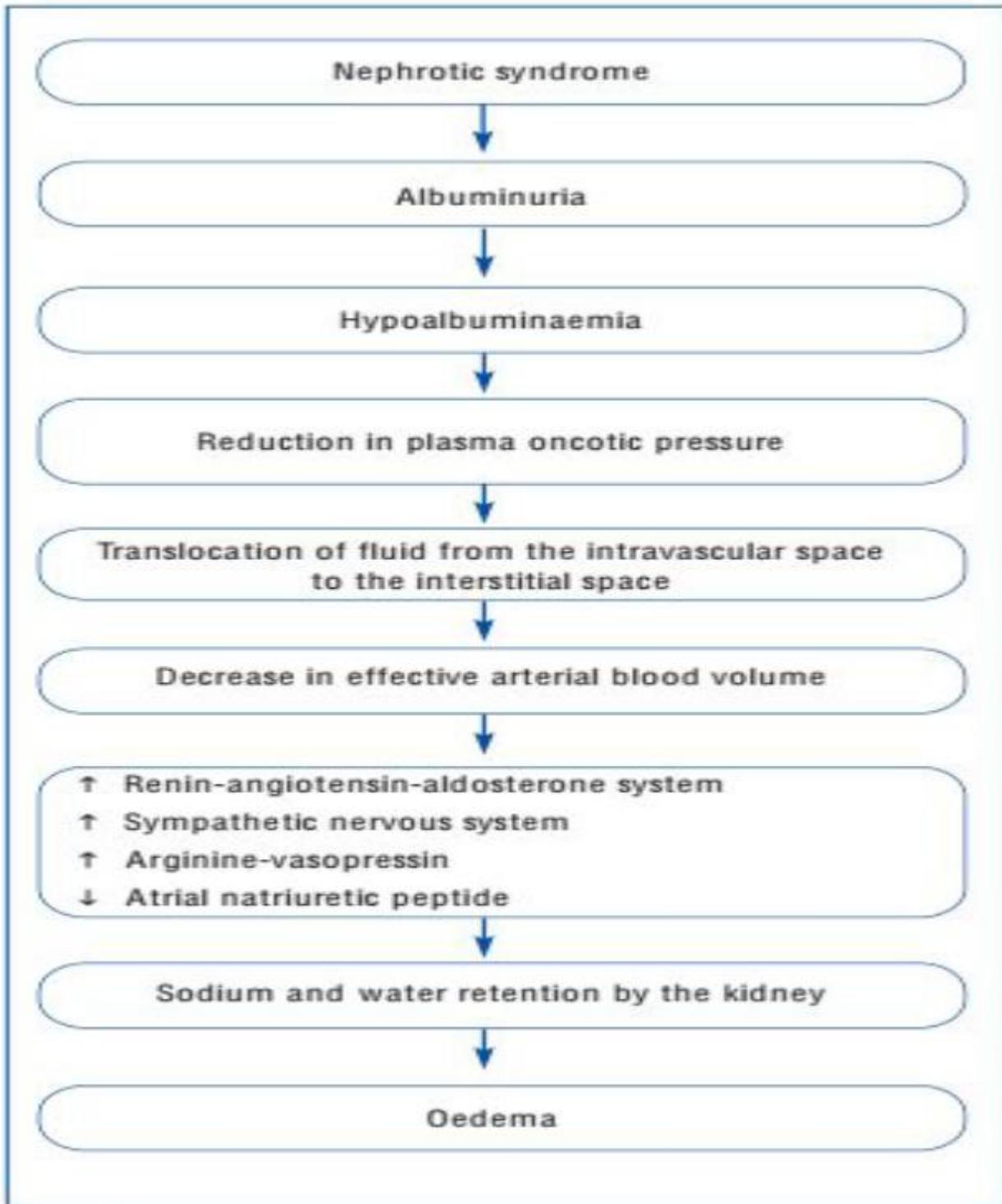


Fig 1 : mécanisme des œdèmes dans le SNI

Le syndrome néphrotique peut également se révéler par des complications aiguës. L'insuffisance rénale aiguë au cours du syndrome néphrotique peut relever de trois mécanismes : fonctionnel par hypovolémie efficace, nécrose tubulaire aiguë par hypovolémie sévère, thrombose uni ou bilatérale des veines rénales. L'incidence des accidents thromboemboliques prédomine aux veines rénales et varie, tout site confondu, entre 10 et 40% selon les séries (6). Des thromboses artérielles sont également rapportées. Cette complication résulte de modifications de l'hémostase pouvant survenir à plusieurs niveaux : augmentation de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation, consommation intravasculaire du facteur XII, hypercoagulabilité plaquettaire. Un épisode infectieux peut aussi révéler le syndrome néphrotique idiopathique, en particulier une infection à germe encapsulé favorisée par l'hypogammaglobulinémie.

L'existence de signes extra-rénaux (articulaires, cutanés, ophtalmologiques) associés peut orienter vers un syndrome néphrotique secondaire à une maladie systémique, infectieuse ou néoplasique.

## V. HISTOLOGIE

Le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant englobe plusieurs entités sur le plan histologique : lésions glomérulaires minimes, hyalinose segmentaire et focale et prolifération mésangiale diffuse.

### *Lésions glomérulaires minimes*

Les lésions glomérulaires minimes (LGM) correspondent à une absence d'anomalie morphologique en microscopie optique, sans dépôt en immunofluorescence, avec un effacement des pédicelles en microscopie électronique. Cet effacement des pédicelles est secondaire à un événement initial aboutissant à une désorganisation du diaphragme de fente et du cytosquelette podocytaire.

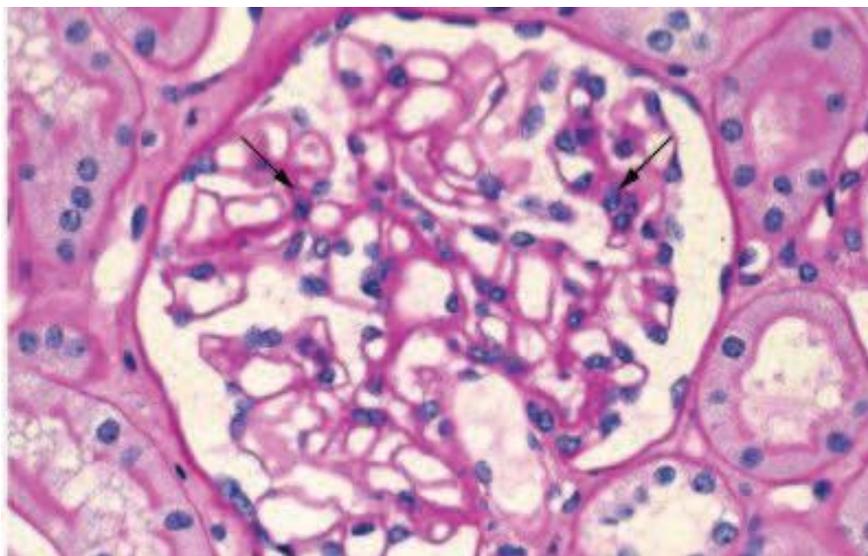


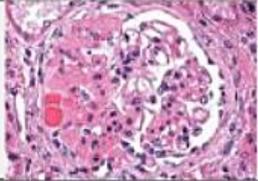
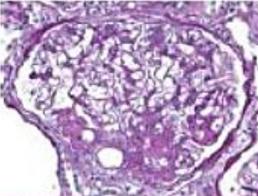
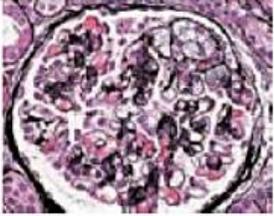
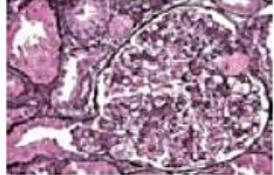
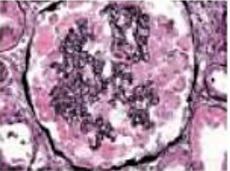
Figure 2 : glomérule en LGM ©H.Rennke

*Hyalinose segmentaire et focale*

La hyalinose segmentaire et focale (HSF) se définit par une expansion mésangiale segmentaire, une oblitération des capillaires, une sclérose et des dépôts hyalins de topographie focale et segmentaire. En immunofluorescence, il existe des dépôts segmentaires d'IgM et de C3. Cette entité histologique a été décrite pour la première fois en 1957 (7). Plusieurs formes de HSF ont été individualisées et classifiées en fonction de leur topographie et de la nature des altérations capillaires associées (8–10). On distingue ainsi HSF non spécifique (NOS), périhilare, cellulaire, du pôle tubulaire (tip lesions) et avec collapsus (Tableau 2).

## Syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant de l'enfant

**Tableau 2 : Variantes histologiques de la hyalinose segmentaire et focale, issu de (10).**

Histologic Subtype	Glomerular Lesion	Defining Features	Associations	Clinical Features
NOS		The usual generic form of FSGS. FSGS(NOS) does not meet defining criteria for any other variant. Foot-process effacement is variable.	Primary or secondary (including genetic forms and other diverse secondary causes). Cross-sectional studies suggest this is the most common subtype. Other variants can evolve into FSGS (NOS) over time.	May present with the nephrotic syndrome or subnephrotic proteinuria.
Perihilar		Perihilar hyalinosis and sclerosis involving the majority of glomeruli with segmental lesions. Perihilar lesions are located at the glomerular vascular pole. In adaptive FSGS, there is usually glomerular hypertrophy (glomerulomegaly). Foot-process effacement is relatively mild and focal, which probably reflects the heterogeneous adaptive responses of glomeruli.	Common in adaptive FSGS associated with obesity, elevated lean body mass, reflux nephropathy, hypertensive nephrosclerosis, sickle cell anemia, and renal agenesis. Predisposition for vascular pole is probably due to normally increased filtration pressures at the proximal afferent end of glomerular capillary bed, which are heightened under conditions of compensatory demand and vasodilatation of the afferent arteriole.	In adaptive FSGS, patients are more likely to present with subnephrotic proteinuria and normal serum albumin levels.
Cellular		Expansile segmental lesion with endocapillary hypercellularity, often including foam cells and infiltrating leukocytes, with variable glomerular epithelial-cell hyperplasia. There is usually severe foot-process effacement.	Usually primary, but also seen in a variety of secondary forms. This is the least common variant. It is thought to represent an early stage in the evolution of sclerotic lesions.	Usually presents with the nephrotic syndrome.
Tip		Segmental lesion involving the tubular pole, with either adhesion to tubular outlet or confluence of podocytes and tubular epithelial cells. Compared with other variants, it has the least tubular atrophy and interstitial fibrosis. There is usually severe foot-process effacement.	Usually primary. Probably mediated by physical stresses on the paratubular segment owing to the convergence of protein-rich filtrate on the tubular pole, causing shear stress and possible prolapse.	Usually presents with abrupt onset of the nephrotic syndrome. More common in white race. Best prognosis, with highest rate of responsiveness to glucocorticoids and lowest risk of progression.
Collapse		Implosive glomerular-tuft collapse with hypertrophy and hyperplasia of the overlying visceral epithelial cells. Hyperplastic glomerular epithelial cells may fill the urinary space, resembling crescents. Severe tubular injury and tubular microcysts are common. There is usually severe foot-process effacement.	Primary or secondary to Viruses: HIV-1, parvovirus B19, SV40, EBV, CMV, hemophagocytic syndrome Drugs: pamidronate and interferon Vaso-occlusive disease: athero-emboli, calcineurin inhibitor nephrotoxicity, and chronic allograft nephropathy	Most aggressive variant of primary FSGS with black racial predominance and severe nephrotic syndrome. Worst prognosis, with poor responsiveness to glucocorticoids and rapid course to renal failure.

La classification de Columbia associe à chaque forme histologique un pronostic en termes de rémission et d'évolution vers la maladie rénale chronique (Tableau 2).

Tableau 3 : classifications morphologique des HSF et corrélation pronostic, issu de  
(11)

Classification des hyalinoses segmentaires et focales (Columbia)	Rémission (%)	Evolution vers l'insuffisance rénale chronique (%)
Hyalinose segmentaire et focale avec collapsus glomérulaire	13	66
Hyalinose segmentaire et focale du pole tubulaire	76	6
Hyalinose segmentaire et focale avec prolifération cellulaire	44	28
Hyalinose segmentaire et focale perihilaire	Non déterminé	Non déterminé
Hyalinose segmentaire et focale non spécifique	39	35

#### Prolifération mésangiale diffuse

La prolifération mésangiale diffuse (SMD) est la forme la moins répandue. Elle est due à une mutation du gène WT1, qui code pour un facteur de transcription ayant un rôle dans la différenciation podocytaire au cours de la néphrogénèse. Le WT1 contrôle également un l'expression d'un certains nombres de gènes dans le podocytes matures, comme ceux de la nephrine et de la podocalyxine. Les mutations de ce gène sont à l'origine de deux principaux phénotypes regroupés en syndrome : le syndrome de Denys Drash (sclérose mésangiale diffuse, pseudohermaphrodisme masculin, tumeur de Wilms) et le syndrome de Frasier (HSF, pseudohermaphrodisme masculin, gonadoblastome) (12).

## VI. PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME NEPHROTIQUE

La fuite protéique résulte d'une hyperperméabilité de la barrière de filtration glomérulaire qui est constituée de trois éléments :

- Les cellules endothéliales glomérulaires forment l'endothélium fenestré du capillaire glomérulaire, d'une épaisseur de 200 nm. Les pores, ou fenestrations, mesurent 60 à 80 nm de diamètre et couvrent 20% de la surface endothéliale. La fenestration est sous la dépendance du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) synthétisé et sécrété par les podocytes. Une seconde protéine est impliquée dans la formation des fenestrations : plasmalemmal vesicle-associated protein-1 (PV-1). PV-1 est recrutée par le récepteur au VEGF et s'assemble en multimères pour participer à la formation des fenestrations, avant de disparaître une fois la fenestration mature (13). Au sein des fenestrations, il existe un pore non spécifique aux cellules endothéliales glomérulaires. La particularité de ce pore réside dans son organisation "en rayon de roue" qui lui confère des caractéristiques de sélectivité. Par ailleurs, la surface endothéliale est chargée négativement par la présence de glycosaminoglycanes, permettant ainsi de réduire la quantité de protéines qui traverse l'endothélium.
- La membrane basale glomérulaire (MBG), matrice extracellulaire, se compose essentiellement de laminine 11 ( $\alpha 5$ ,  $\beta 2$ ,  $\gamma 1$ ), de perlecan, de collagène de type IV, de nidogène et de protéoglycanes (14). Elle possède trois feuillets visibles en microscopie électronique : la lamina rara interne sur laquelle repose l'endothélium, la lamina rara externe sur laquelle reposent les prolongements des podocytes, et entre les deux la lamina densa qui forme la couche la plus épaisse. Son épaisseur globale est de 300 nm, variable selon l'âge et le sexe.

Cette membrane est complètement imperméable aux protéines de grands poids moléculaire comme les IgM (900 kDa).

- Les cellules épithéliales viscérales différenciées appelées podocytes. Les podocytes sont des cellules polarisées caractérisées par un corps cellulaire volumineux situé dans la chambre urinaire et des expansions cytoplasmiques appelées pédicelles reposant sur la face externe de la membrane basale. L'espace entre deux pédicelles forme un espace optiquement vide de 40 nm appelé fente de filtration ou diaphragme de fente. Cet espace est occupé par un complexe multi-protéique s'apparentant à une structure jonctionnelle. Ce complexe lutte contre le passage des protéines dans la chambre urinaire (15,16).

a) Rôle du podocyte et de l'ultrastructure du diaphragme de fente

Le maintien des caractéristiques de filtration de la barrière glomérulaire est dépendant de l'intégrité du diaphragme de fente, du domaine basal d'ancrage du podocyte sur la membrane basale glomérulaire par le biais des intégrines et du cytosquelette podocytaire. Tout processus qui altère les connexions dynamiques existant entre ces trois structures est susceptible d'entraîner une dysfonction de la barrière de filtration glomérulaire et donc une protéinurie de rang néphrotique.

Le syndrome néphrotique est donc une maladie du podocyte qui peut être de deux ordres : une altération des signaux intracellulaires ou une anomalie de structure. Dans les deux cas, il en résulte une perte de l'intégrité fonctionnelle du podocyte qui peut être réversible et donc sensible au traitement, ou irréversible et par conséquent résistante au traitement.

Les études génétiques menées sur les cas familiaux ou congénitaux de syndromes néphrotiques ont permis l'identification de plusieurs gènes impliqués dans le développement d'un syndrome néphrotique corticorésistant. Ces gènes codent pour les principales protéines qui structurent le diaphragme de fente (Figure 2).

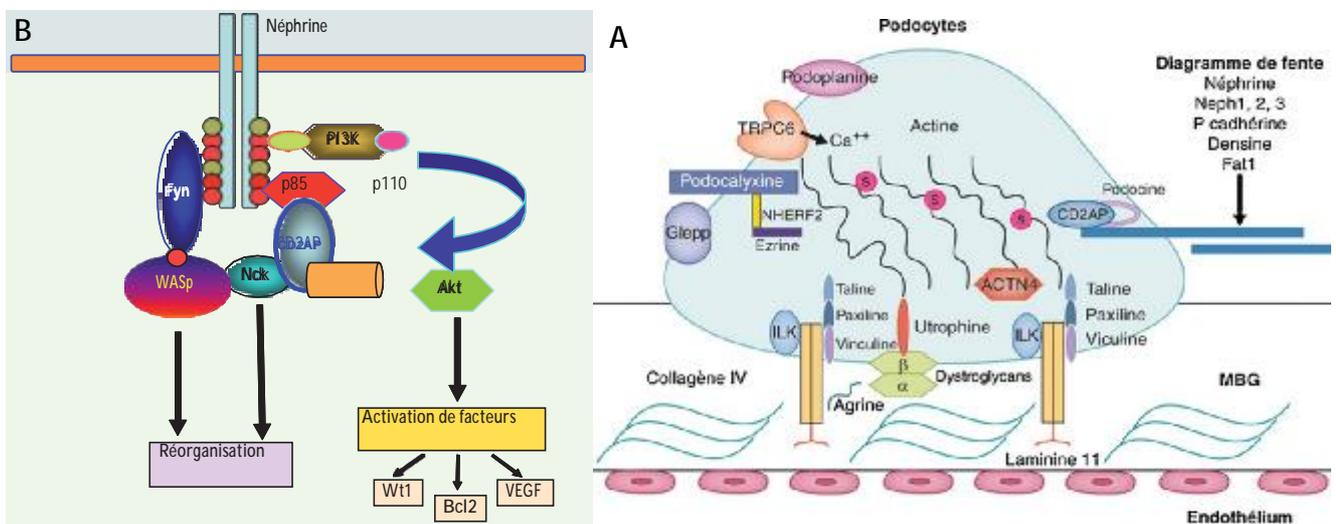


Figure 3 : Le podocyte et le diaphragme de fente, issue de (11).

(A) Vue schématique du podocyte et des protéines impliquées dans la barrière de filtration glomérulaire. (B) Les voies de signalisation de la néphrine.

La néphrine est la protéine fondamentale du diaphragme de fente. Cette protéine transmembranaire de 180 kDa (1241 acides aminés) présente trois domaines : un domaine extracellulaire constitué de résidus immunoglobuline-like lui conférant un rôle de récepteur dont la liaison à son ligand (encore inconnu à ce jour) initierait une cascade d'activations ; un domaine transmembranaire de type fibronectine de type 3 ; un court domaine intracellulaire interagissant directement ou indirectement avec les différentes protéines du diaphragme de fente et le cytosquelette. La protéine Fyn, membre de la famille des Src kinases, induit une phosphorylation de la néphrine au niveau de son extrémité carboxy-terminale intracytoplasmique (17). A l'état basal, la néphrine phosphorylée par Fyn va activer la phosphatidyl-inositol-3-kinase (PI3K), activant la sérine-thréonine kinase Akt qui joue un rôle essentiel dans la survie du podocyte. La phosphorylation de la néphrine permet aussi de stabiliser le complexe fonctionnel néphrine-podocine (18). La déphosphorylation de la néphrine entraîne l'interruption de la voie de signalisation par son détachement de la podocine et sa liaison à la  $\beta$ -arrestine-2, suivie de son endocytose et de sa dégradation (19).

La podocine est une protéine membranaire de 42 kDa de la famille des stomatines, exprimée exclusivement dans les podocytes au niveau du diaphragme de fente. Elle présente une structure en épingle à cheveu avec une partie centrale ancrée dans la membrane plasmique et deux extrémités cytosoliques amino et carboxy-terminales (-NH<sub>2</sub> et -COOH). La podocine et CD2AP (CD2-associated protein) constituent avec la néphrine un complexe interagissant avec l' $\alpha$ -actinine-4, protéine impliquée dans la formation du cytosquelette d'actine.

CD2AP est une protéine adaptatrice qui intervient dans la survie cellulaire et l'organisation du cytosquelette. Il s'agit d'une molécule de 80 kDa constituée d'une partie -NH<sub>2</sub>, site de liaison à l'actine, d'une région riche en proline, et d'une partie

C-terminale avec 3 domaines -SH3 (Src Homology), l'un d'entre eux interagissant avec le cluster CD2 des lymphocytes T. CD2AP interagit directement avec p85 (sous-unité régulatrice de la PI3K) au contact du complexe néphrine-podocine et renforce les signaux anti-apoptotiques émis (20).

La protéine N-WASP (pour Wiskott Aldrich syndrom protein), autre protéine du diaphragme de fente également phosphorylée par Fyn, entraîne le recrutement et l'ancrage de NCK aux microdomaines lipidiques (21,22). Les protéines de la famille NCK (non-catalytic region of tyrosine kinase adaptor protein) sont des protéines cytoplasmiques de 47 kDa : NCK1 et NCK2. Chacune possède un domaine -SH3 qui joue un rôle dans le remodelage du cytosquelette d'actine et un domaine -SH2 qui permet de connecter le complexe protéique podocytaire dont la néphrine phosphorylée au cytosquelette d'actine (23).

La perte d'intégrité de structure ou de fonction de chacune de ces protéines peut être à l'origine d'un syndrome néphrotique.

#### b) Rôle de l'endothélium glomérulaire

Le rôle de l'endothélium glomérulaire dans la genèse et le développement du syndrome néphrotique reste à préciser. La coopération cellulaire entre les cellules endothéliales et les podocytes est fondamentale dans le maintien des caractéristiques de filtration de la barrière glomérulaire (24). En effet, l'inactivation de l'expression du récepteur du VEGF (VEGFR2) induit le développement d'un syndrome néphrotique par effacement des pédicelles. Les inhibiteurs des récepteurs du VEGF peuvent également induire des syndromes néphrotiques (25).

c) Rôle du facteur circulant de perméabilité

L'existence d'un facteur circulant de perméabilité glomérulaire est suggérée depuis plusieurs décennies, reposant sur plusieurs descriptions :

- La disparition du syndrome néphrotique en quelques semaines après une greffe rénale lorsque le patient receveur est sain et que le patient donneur présente un syndrome néphrotique idiopathique (26–28).
- L'obtention d'une rémission ponctuelle avec l'utilisation de techniques d'échanges plasmatiques et d'immunoabsorption, que ce soit sur rein propre (29,30) ou sur greffon rénal (31–33).
- La transmission materno-fœtale transitoire du syndrome néphrotique (34).
- L'induction d'une protéinurie chez le rat par injection de sérum de patient en poussée de SNI secondaire à une HSF (35–37) ou par injection de surnageant de lymphocytes T de patient avec SNI à LGM (38).

Ce facteur circulant n'a pas été identifié à ce jour. Le spectre d'analyse immunochimique des colonnes d'immunoabsorption de patients traités pour récurrence de la maladie sur le greffon rénal oriente la recherche vers une protéine de poids moléculaire entre 30 et 50 kDa ayant la capacité de se lier à la protéine A (39,40). Plusieurs protéines ont fait l'objet d'études dans ce sens sans atteindre un niveau de preuve suffisant.

Pour les LGM, plusieurs candidats ont été évalués : le facteur de perméabilité vasculaire VPF, l'interleukine 13, l'hémopexine.

- VPF (vascular permeability factor) est une lymphokine sécrétée par les lymphocytes T qui agit sur les capillaires systémiques et glomérulaires en augmentant leur perméabilité (38).
- La production spontanée d'interleukine 13 par les lymphocytes T a été mise en évidence chez des sujets présentant un SNI à LGM, avec une augmentation significative de l'expression de l'ARN messager de l'IL-13 en contexte de rechute du syndrome néphrotique (41,42). Un modèle murin a renforcé

l'hypothèse de l'implication de l'IL-13 en induisant une albuminurie chez des rats transfectés pour le gène de l'IL-13 (43). Dans ce modèle, l'albuminurie était associée à une surexpression de certains gènes dont celui du CD80. CD80, aussi appelé B7-1, est une protéine transmembranaire présente à la surface des lymphocytes B et des cellules présentatrices d'antigènes, ainsi qu'à la surface des podocytes. Il a par la suite été démontré une augmentation du CD80 urinaire chez les sujets atteints de SNI à LGM. Cette excrétion régressait avec la rémission de la protéinurie. Le CD80 urinaire a ainsi été proposé comme un marqueur de diagnostic différentiel entre LGM et HSF. Cependant, la distribution des valeurs du CD80 ne permettent finalement pas de discriminer les deux formes histologiques avec précision (44).

- L'hémopexine est une protéase qui active la protéine kinase B et Rho A, induisant une réorganisation du cytosquelette d'actine sur des cultures podocytaires, de manière réversible et dépendante de la néphrine. Elle induit aussi une réduction du glycocalyx endothélial avec une augmentation de la diffusion de l'albumine (45).

Pour l'HSF, Königshausen et *al.* décrit dans sa revue les trois principales pistes évoquées : suPAR, CLCF-1, auto-anticorps anti-CD40 (46).

- suPAR est la forme soluble libérée après clivage de la protéine membranaire à ancre- GPI uPAR (urokinase Plasminogen Activator Receptor). Elle se compose de trois domaines et est hautement glycosylée. De manière physiologique, suPAR est présente à faible taux dans le sang et les urines. suPAR régule la mobilisation des polynucléaires neutrophiles et des cellules souches. Son taux augmente en condition inflammatoire. Elle a été récemment identifiée comme un biomarqueur de risque notamment cardiovasculaire dans la population générale puis chez l'insuffisant rénal chronique. Wei et *al.* a mis en évidence le rôle de suPAR dans la pathologie podocytaire et a fortiori dans l'HSF avec des taux élevés (valeur supérieure à 3000 pg/mL) dans une étude de cohorte

(47,48). Cependant, ce taux de suPAR n'était pas significativement augmenté dans les LGM ni dans les GEM. Il ne permettait pas de discriminer le syndrome néphrotique idiopathique secondaire à une HSF des autres podocytopathies. Enfin, suPAR ne s'avère pas spécifique des podocytopathies puisqu'une élévation de son taux sérique est retrouvée dans certains processus néoplasiques (49). Il existe néanmoins une corrélation inverse entre les taux de suPAR et la progression de la maladie rénale chronique. Les mécanismes d'élimination rénale du suPAR sont probablement impliqués dans cette observation, mais le comportement tubulaire de cette protéine reste inconnu. Le rôle de suPAR dans l'HSF reste très controversé (50).

- CLCF-1 (Cardiotrophin-Like Cytokine Factor-1) est une cytokine de la famille de l'IL-6. Savin et *al.* ont identifié cette protéine comme facteur de perméabilité potentiel à partir du plasma de sujets porteurs d'HSF, avec des concentrations jusqu'à 100 fois plus élevées que dans les groupes contrôles (51).
- La présence d'auto-anticorps anti-CD40 a été mise en évidence avant transplantation rénale par Deville et *al.* chez des patients avec HSF récidivant sur le greffon (52). Le CD40 est une molécule de co-stimulation membre de la superfamille du TNF récepteur exprimée sur les cellules présentatrices d'antigènes, monocytes- macrophages, cellules dendritiques et dans divers tissus spécialisés comme l'endothélium. Sa liaison à son ligand CD40 ligand active l'endothélium et induit l'augmentation de l'expression de cytokines dont suPAR.

L'identification du facteur de perméabilité circulant reste à ce jour un enjeu majeur dont l'étude pourrait permettre de développer de nouvelles pistes thérapeutiques notamment pour les formes corticorésistantes ou les récurrences sur greffon rénal.

d) Rôle de la réponse immunitaire

Plusieurs arguments orientent vers une origine immunologique du syndrome néphrotique idiopathique corticosensible. On peut notamment induire une protéinurie chez le rat par administration de surnageant de lymphocytes T prélevés dans le sang périphérique ou de plasma de patients atteints de syndrome néphrotique idiopathique (38,39). Cependant, la compréhension des mécanismes impliqués reste encore limitée.

1) Lymphocytes T

Le rôle du système immunitaire T dans la pathogénie du SNI, en particulier pour les LGM, est décrit depuis une quarantaine d'années (53). Cependant, la description exacte des modifications de la signalisation lymphocytaire T et la place des différentes sous-populations lymphocytaires restent encore à préciser. Il semble en fait coexister lors d'une poussée de SNI des marqueurs d'activation lymphocytaire de type Th1 (Interféron- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-8) et de type Th2 (IL-13, IL-10) par activation de voies transcriptionnelles antagonistes comme NF- $\kappa$ B, c-maf, AP1, T-bet (Figure 2). Au niveau lymphocytaire, cet environnement cytokinique particulier entrainerait un déséquilibre de l'immunité adaptative avec une dérégulation des interactions cellulaires B/T et diminution de la différenciation en lymphocytes T régulateurs (54). De plus, au niveau podocytaire, cet environnement cytokinique aurait des propriétés de modification directe de l'ultrastructure cellulaire (55).

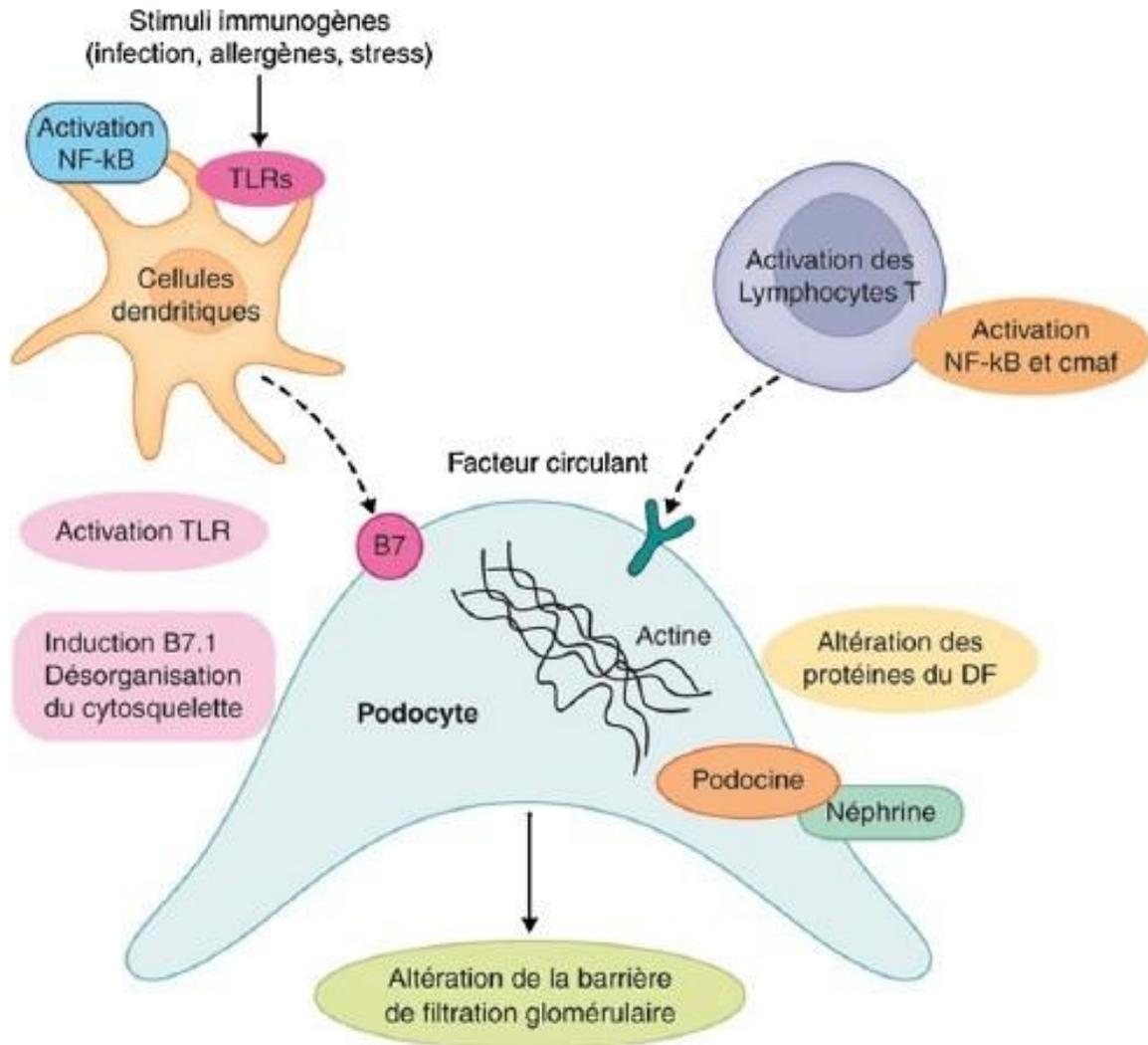


Figure 4 : Mécanismes immunologiques impliqués dans la pathogénie du SNi, issue de (11).

## 2) C-mip

Les études fondamentales sur cette dysfonction lymphocytaire T ont permis de mettre en évidence le rôle de c-maf dans les voies de signalisation T au cours du syndrome néphrotique. Il s'agit d'un facteur de transcription connu pour promouvoir les lymphocytes T de type Th2 et atténuer la différenciation Th1. Parmi les transcrits identifiés comme surexprimés à la phase aiguë de la maladie (56), c-mip s'est avéré être un candidat potentiel, initialement sous sa forme tronquée Tc-mip (Truncated c-maf inducing protein) (57). C-mip est fortement exprimé par les cellules lymphocytaires T en phase aiguë de la maladie. Il entraîne une forte expression de c-maf, majore la transcription de l'IL-4, freine l'expression d'IFN $\gamma$ , entraîne une redistribution de certaines protéines du cytosquelette par une voie indépendante de PI3- kinase.

La différence structurelle entre Tc-mip et son isoforme naturelle c-mip réside dans leur extrémité N-terminale. En effet, le domaine N-terminal de c-mip se caractérise par son domaine PH, Popleckstrin Homology. Il s'agit d'un domaine commun à des protéines impliquées dans la signalisation intracellulaire et l'organisation du cytosquelette. En revanche, Tc-mip ne présente pas ce domaine dans sa partie N-terminale et comporte donc 29 acides aminés de moins que son isoforme. L'analyse de l'expression de ces deux isoformes dans les cellules mononucléées de sang circulant périphérique humain en contexte physiologique et en contexte pathologique de syndrome néphrotique a permis d'émettre l'hypothèse d'un blocage de la voie de régulation de c-maf par c-mip.

Les recherches sur le mode d'action de ce couple de transcrits Tc-mip/c-mip ont permis d'identifier la filamine-A comme un partenaire essentiel à leur action sur le cytosquelette (58).

D'autres facteurs de transcription ont été identifiés comme cible potentielle de c-mip. Parmi eux, la famille NF- $\kappa$ B, qui joue un rôle essentiel dans la régulation de gènes impliqués dans la réponse immunitaire et inflammatoire, la prolifération et la différenciation cellulaires et l'apoptose. Trois principales voies sont connues pour activer NF- $\kappa$ B : les Toll-like receptors de l'immunité innée ; les B et T cell receptors de l'immunité adaptative ; la superfamille du TNF. A l'état basal, NF- $\kappa$ B est régulé par des protéines inhibitrices I- $\kappa$ B qui empêchent sa translocation nucléaire et donc son activité de facteur de transcription. En situation d'activation, I- $\kappa$ B est phosphorylée, ce qui permet son ubiquitination et sa dégradation par le protéasome.

Les études sur ces voies de signalisation ont permis de démontrer, au niveau des cellules mononucléées du sang périphérique, le rôle inhibiteur de c-mip sur la voie NF- $\kappa$ B. En effet, c-mip bloque la transformation de I- $\kappa$ B $\alpha$  et la translocation nucléaire de RelA, membre de la famille NF- $\kappa$ B (59). De la même manière, au niveau podocytaire, il a pu être montré que c-mip inhibe NF- $\kappa$ B par inhibition de RelA. Il s'y associe une élévation des taux de caspase-3 et une baisse d'expression de Bcl2, suggérant un rôle pro-apoptotique de c-mip dans des modèles d'HSF *in vitro* et *in vivo* (60).

C-mip joue donc un rôle crucial dans l'organisation du cytosquelette podocytaire et dans l'initiation et l'amplification de la réponse immunitaire. Le parfait exemple physiopathologique du lien qui peut exister entre dysfonction podocytaire et dysfonction lymphocytaire est celui du lymphome de Hodgkin. Il s'agit d'un lymphome malin caractérisé par la présence de cellules de Reed-Sternberg, dérivées à plus de 98% des cellules B et à moins de 2% des cellules T. Il s'avère que le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales est fréquemment associé aux lymphomes de Hodgkin, avec une fréquence de 42% (61).

L'analyse de l'expression de c-mip au cours de cette maladie a permis de mettre en évidence une expression sélective de cette protéine dans les podocytes et les cellules de Reed- Sternberg chez les patients associant lymphome de Hodgkin et LGM, mais pas en cas de lymphome de Hodgkin seul. Cette surexpression semble associée à un défaut de Fyn. Pour rappel, Fyn est une protéine essentielle dans la survie podocytaire et dans l'architecture du cytosquelette d'actine. Ainsi, une surexpression de c-mip semble être à l'origine d'une dérégulation des voies de signalisation du cytosquelette. Dans ce modèle, c-mip est principalement exprimé au niveau des zones de transition des tissus hématopoïétiques entre follicules lymphoïdes et cellules lymphoïdes B, suggérant un rôle dans la fonction lymphocytaire B.

La question de la spécificité de l'expression de c-mip se pose alors, puisqu'il s'agit d'une protéine impliquée dans de multiples voies de signalisation cellulaire. Des travaux ont ainsi comparé les biopsies rénales de patients atteints de glomérulopathies diverses : LGM, HSF, IgA, HIVAN, diabète (62). Dans les cas de LGM en poussée, il a pu être démontré en hybridation *in situ* et en immunohistochimie que l'expression de c-mip était importante et restreinte aux podocytes. Cette expression régresse en période de rémission. Les cas de HSF ont montré une répartition identique de c-mip, mais une surexpression limitée à certains cas seulement. Les néphropathies à IgA, HIVAN et diabétiques ne présentaient pas de surexpression de c-mip.

Il a également été démontré une surexpression de c-mip dans le contexte de LGM et HSF associées aux traitements anti-cancéreux ciblant le VEGF, en particulier les inhibiteurs du récepteur du VEGF. Cette surexpression est associée à une faible expression de RelA. Cette diminution d'expression de RelA est associée *in vivo* et *in vitro* à une levée de la répression de la transcription de c-mip.

Ainsi, c-mip est un gène quiescent en conditions basales, surexprimé en situation pathologique de manière spécifique et réversible à la fois au niveau podocytaire et au niveau lymphocytaire. Il représente donc un acteur dans le lien entre dysfonction podocytaire et dysimmunité au cours du syndrome néphrotique idiopathique.

### 3) Lymphocytes B

A l'activation lymphocytaire T, s'associe une altération des populations lymphocytaires B. Cette atteinte est attestée par la baisse fréquente des taux sériques d'immunoglobulines. Cette baisse n'est pas uniquement liée à la fuite protéique urinaire, puisqu'elle est spécifique de certains sous-types d'immunoglobulines : IgG1 et IgG2 (63). Elle a été suspectée initialement devant l'efficacité du rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20 qui bloque la prolifération et la différenciation cellulaire B) dans les LGM corticodépendantes (64). Il a également été mis en évidence l'interaction directe du rituximab avec la sphingomyélin phosphodiesterase acid-like 3bprotein (SMPDL), exprimée à la surface de lymphocytes Th17 et des podocytes. Le rituximab en se fixant directement sur cette protéine induirait un remodelage direct du cytosquelette d'actine, expliquant son efficacité dans cette podocytopathie (65).

Ainsi, la dysfonction lymphocytaire B reste encore partiellement incomprise à ce jour, mais il semble bien exister une anomalie de coopération lymphocytaire B / T à la phase aiguë du syndrome néphrotique idiopathique.

## VII. ETIOLOGIE DU SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE

### a) Syndrome néphrotique d'origine génétique

A côté des formes immunologiques en rapport avec un facteur circulant, il existe des formes génétiques soit isolé soit retrouvé dans le cadre d'un syndrome qui nécessitent un diagnostic précoce. A ce jour, l'approche génétique par clonage positionnel a permis d'identifier les principaux gènes responsables de la majorité des cas de SNI génétiques. Ils sont résumés dans le Tableau 4 et décrits dans les paragraphes ci-dessous.

La recherche génétique sera orientée selon la présentation clinique, l'intégration dans un tableau syndromique, l'âge d'apparition du syndrome néphrotique. Ainsi, on orientera plutôt les recherches selon le contexte vers INF2, TRPC6, ACTN4 devant un mode de transmission autosomique dominant, NPHS2 devant un mode de transmission autosomique récessif, WT1 en cas de corticorésistance sans contexte familial évident.

Tableau 4 : Syndromes néphrotiques d'origine génétique, issu de (11)

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

**b) Syndrome néphrotique secondaire**

Le syndrome néphrotique peut être secondaire à une maladie de système, une infection, une prise de toxique (66).

### /III. PRISE EN CHARGE DU SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE CORTICORESISTANT.

Elle s'articule en deux volets : une prise en charge symptomatique et un traitement de fond.

#### 1. Objectifs :

Ils sont multiples :

- Obtenir une rémission complète et durable
- Prévenir les rechutes
- Prévenir et traiter les complications aiguës
- Prévenir et traiter les complications à long terme liées aux effets secondaires des médicaments afin d'assurer le meilleur confort possible des patients
- Apprendre aux patients et/ou leur entourage la surveillance de la maladie et du traitement.

#### 2. Prise en charge diététique

Le régime restreint en sel, correspondant à un apport en sel (NaCl) inférieur à 35 mg/kg/j soit 1 mmol/kg/j de Sodium sans dépasser 30 – 40 mmol/j, doit être initié à ma phase aiguë et accompagnera le traitement de fond jusqu'à obtention de la rémission du SNI. Il sera repris lors des poussées.

En parallèle, un apport protidique entre 1 à 2 g/kg/j doit être préconisé. Un apport suffisant en Calcium et vitamine D doit être assuré. Il est recommandé de faire une évaluation des apports calcique selon les habitudes alimentaires.

### 3. Traitement symptomatique

Il permet d'améliorer la qualité de vie des patients, et d'éviter les manifestations thromboemboliques pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

#### a) Perfusion d'Albumine

##### ▼ Indications :

Elles sont exceptionnelles et essentiellement constituées par :

- Une hypovolémie symptomatique (d'autant plus si tachycardie et hypotension artérielle). Des signes tels que céphalées, douleurs abdominale et/ou des signes biologique tels que hyponatrémie  $< 120$  mEq/l, hyper-urémie, augmentation de l'hématocrite sont évocateurs d'hypovolémie.
- La présence d'œdèmes ou d'épanchement ayant un retentissement sur les fonctions vitales.

##### ▼ Risque :

Il s'agit d'un substitut du plasma et de fraction protéique du plasma. Risque d'HTA et de réaction allergique.

##### ▼ Administration et surveillance :

En cas d'hypovolémie avec choc hypovolémique, un remplissage à l'Albumine à 4% (1g/Kg) peut être indiqué. Dans les autres cas, la perfusion à la dose de 1g/kg d'albumine à 20%, doit être lente (3-4h) sous contrôle de la pression artérielle.

En cas d'inflation hydrique menaçante (mais pas en cas d'hypovolémie), la perfusion d'albumine peut être suivie de l'administration de diurétiques au milieu et/ou à la fin de la perfusion d'albumine.

b) Diurétiques

▼ Indication :

Ils doivent être utilisés avec prudence en cas d'œdèmes et/ou d'épanchements très importants ayant un retentissement clinique. Ils doivent être manipulés par des praticiens entraînés.

▼ Risque :

En aggravant l'hypovolémie, ils peuvent exposer aux complications thrombo-emboliques.

▼ Administration et surveillance :

Les diurétiques utilisés sont le furosémide (1 à 2 mg/kg), l'amiloride (0,5 à 0,7 mg/kg), l'aldactone (5 mg/kg). Leur administration doit faire surveiller la kaliémie, l'apparition de signes cliniques et/ou biologiques d'hypovolémie. L'utilisation de l'amiloride ou de l'aldactone est contre-indiquée en cas d'altération de la fonction rénale.

Il est indiqué d'hospitaliser l'enfant et de corriger une éventuelle hypovolémie par perfusion d'albumine avant d'utiliser les diurétiques.

c) Antihypertenseurs

En cas d'HTA, toutes les classes d'antihypertenseurs sont utilisables à condition de veiller à leurs contre-indications respectives.

d) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagoniste de récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2)

Ils sont utilisés pour diminuer le débit de la protéinurie en cas d'échec des traitements spécifiques (corticothérapie, immunosuppresseurs).

e) Hypolipémiant

Dans le cadre d'un syndrome néphrotique réfractaire, il n'existe pas d'étude contrôlée démontrant la tolérance et les effets bénéfiques d'un traitement hypolipidémiant par statines. Les données disponibles chez l'adulte suggèrent néanmoins qu'un tel traitement peut être envisagé chez l'enfant présentant une hyperlipidémie. Un bilan hépatique et un dosage des enzymes musculaires (CPK) seront réalisés lors de la mise en route du traitement et au cours du suivi. Dans tous les cas, la prévention des facteurs de risque cardiovasculaires généraux (obésité, tabagisme, etc) devra être réalisée chez les enfants et adolescents avec syndrome néphrotique réfractaire.

f) Préventions et traitements des thromboses

Ø Mesures générales :

- Favoriser la mobilisation quotidienne et éviter le repos au lit
- Corriger une hypovolémie
- Proscrire les ponctions artérielles ou des veines profondes
- Eviter de laisser en place des perfusions veineuses même périphériques y compris les cathéters obturés
- Proscrire les cathéters centraux
- Eviter les perfusions inutiles
- Limiter l'usage des diurétiques
- Prescrire les bas de contentions chez les patients pubères.

Ø Traitement antiagrégant et anticoagulant

▼ Indication :

Il n'existe à ce jour aucun consensus basé sur la littérature ou sur avis d'expert.

Pour certains, seuls les syndromes néphrotiques majeurs avec anasarque justifient un traitement préventif anticoagulant. Pour les formes modérées, il peut être proposé un traitement antiagrégant par aspirine voire même une abstention thérapeutique sous surveillance clinique attentive.

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

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

Administration et surveillance (à titre indicatif) :

Antiagrégant (acétylsalicylate de lysine) : 3 à 5 mg/kg/j

Anticoagulant :

- Dans une forme classique de SNI (rémission attendue en 8 à 15 jours) le traitement AVK n'est pas indiqué. Une HBPM avec monitoring de l'antiXa peut être justifié avec un objectif d'anticoagulation forte (antiXa : 0.3 – 0.5).
- Secondairement, en l'absence de rémission, un relais progressif par AVK peut être institué jusqu'à obtenir l'INR souhaité (2 – 3) à poursuivre jusqu'à l'obtention d'une albuminémie supérieure à 20 g/l. Une surveillance accrue est nécessaire en début de traitement.

g) Infection et vaccination

Ø Infection bactérienne

Lors des poussées, les complications bactériennes fréquentes du SNI sont les péritonites, les ostéomyélites et les méningites (à pneumocoque et à germes encapsulés).

Il n'y a pas d'indication à une antibiothérapie systématique en cas de poussée. La prescription d'une antibiothérapie doit se faire uniquement en cas d'infection déclarée.

Ø Infection virale

Varicelle

En l'absence d'antécédent de varicelle maladie, il est nécessaire de contrôler le taux des anticorps anti-varicelle. La vaccination n'est pas recommandée sous corticoïde à forte dose ou autres immunosuppresseurs.

Alternative : la vaccination de l'entourage proche peut être proposée en l'absence de varicelle maladie.

Contage :

Au vu de la littérature, il est recommandé en cas de contage chez un enfant non protégé, de prescrire de l'aciclovir per os, 10 mg/kg 3 fois par jour à débiter 7 jours après le contage pour une durée de 7 à 10 jours.

Varicelle maladie :

En cas de varicelle déclarée, on discutera en fonction de la gravité et du degré d'immunosuppression, l'aciclovir PO (faible absorption) ou IV.

Herpès

En cas de poussées sous immunosuppresseur, traitement par aciclovir per os.

Ø Vaccination

Le respect du calendrier vaccinal doit être la règle dans la mesure du possible. Les vaccinations (hors vaccins vivants) seront proposées préférentiellement pendant les périodes de rémission stable sans traitement.

Il faut prendre en compte néanmoins les points suivants :

- Le risque accru des infections grave à pneumocoque
- Le risque accru d'infection grave sous immunosuppresseur
- La limitation liée aux immunosuppresseurs et à la corticothérapie pleine dose pour les vaccins vivants atténués

#### 4. Traitement spécifique ou de fond

La prise en charge est bien résumée dans les recommandations de KDIGO publié en 2012 dont en voici l'extrait :

Treatment of the initial episode of SSNS:

1: We recommend that corticosteroid therapy (prednisone or prednisolone)\* be given for at least 12 weeks. (1B)

1.1: We recommend that oral prednisone be administered as a single daily dose (1B) starting at 60 mg/m<sup>2</sup>/d or 2 mg/kg/d to a maximum 60 mg/d. (1D)

1.2: We recommend that daily oral prednisone be given for 4–6 weeks (1C) followed by alternate-day medication as a single daily dose starting at 40 mg/m<sup>2</sup> or 1.5 mg/kg (maximum 40 mg on alternate days) (1D) and continued for 2–5 months with tapering of the dose. (1B).

Treatment recommendations for SRNS

1: We recommend using a calcineurin inhibitor (CNI) as initial therapy for children with SRNS. (1B)

1.1: We suggest that CNI therapy be continued for a minimum of 6 months and then stopped if a partial or complete remission of proteinuria is not achieved. (2C)

1.2: We suggest CNIs be continued for a minimum of 12 months when at least a partial remission is achieved by 6 months. (2C)

1.3: We suggest that low-dose corticosteroid therapy be combined with CNI therapy. (2D)

2: We recommend treatment with ACE-I or ARBs for children with SRNS. (1B)

3: In children who fail to achieve remission with CNI therapy:

3.1: We suggest that mycophenolate mofetil (2D), high-dose corticosteroids (2D), or a combination of these agents (2D) be considered in children who fail to achieve complete or partial remission with CNIs and corticosteroids.

3.2: We suggest that cyclophosphamide not be given to children with SRNS. (2B)

4: In patients with a relapse of nephrotic syndrome after complete remission, we suggest that therapy be restarted using any one of the following options:

- (2C) oral corticosteroids (2D);
- return to previous successful immunosuppressive agent (2D);
- an alternative immunosuppressive agent to minimize potential cumulative toxicity (2D).

Dans le cadre du SN corticorésistant, une PBR est indiquée pour confirmer qu'il s'agit bien d'un SNI et non secondaire ou résultant d'une autre maladie glomérulaire.

Une étude génétique sera réalisée à la recherche de mutations de certains gènes, ceci d'autant plus qu'il existe une consanguinité chez les parents. Si une anomalie génétique est retrouvée, seul un traitement symptomatique à visée antiprotéinurique est indiqué car les immunosuppresseurs n'ont pas d'effets bénéfiques.

Si aucune anomalie génétique n'est retrouvée, un traitement immunosuppresseurs sera donc proposé comme le suggère les recommandations citées ci-haut.

La ciclosporine est le traitement de choix en cas d'échec des corticoïdes, prescrite à la dose initiale de 150 mg/m<sup>2</sup>/jour en deux prises matin et soir à heures régulières, en dehors des heures de repas. Du fait d'une grande variabilité interindividuelle, la dose sera à adapter en fonction des dosages sanguins.

A titre indicatif, des taux résiduels de 140 à 200 µg/L peuvent être proposés en début de traitement puis une décroissance progressive pour essayer de garder le patient en rémission avec des résiduels inférieurs à 100 µg/L une surveillance du T2 peut aussi être réalisée. Ce traitement est associé à une corticothérapie à 0.15 mg/kg/j.

Le tacrolimus donne des résultats comparables à la Ciclosporine, prescrit à la dose initiale de 0,2 mg/kg/jour en deux prises matin et soir à heures régulières et en dehors des heures de repas. Du fait d'une grande variabilité interindividuelle, la dose sera à adapter en fonction des dosages sanguins.

A titre indicatif, en début de traitement un taux résiduel de 6 à 10  $\mu\text{g/l}$  est recherché puis un taux plus bas entre 3 et 6  $\mu\text{g/l}$  peut être proposé en phase d'entretien.

D'usage plus récent dans la néphrose corticodépendante dont il augmente la durée de rémission, la place du Rituximab dans l'arsenal thérapeutique reste encore à définir. Initialement proposé en dernière ligne thérapeutique après échec des autres prises en charge, il semble au vu d'études récentes qu'on puisse le proposer plus précocement dans l'escalade thérapeutique et notamment comme alternative aux anticalcineurines utilisées de façon prolongée. Des études supplémentaires sont requises. La prescription et l'administration se fait en milieu hospitalier. La dose de 375  $\text{mg/m}^2$  de surface corporelle est la plus usitée, à administrer par une perfusion à débit progressif.

Le nombre de dose et leur fréquence ne sont pas définis de manière consensuelle.

# MATERIEL ET METHODE

## A. Type d'études

Il s'agit d'une étude rétrospective, mono centrique et descriptive portant sur 22 patients hospitalisés ou ayant consultés dans l'unité de néphrologie – pédiatrique du service de Pédiatrie du CHU Hassan II de Fès entre le janvier 2012 et décembre 2017 (cinq ans).

## B. Critères d'inclusion :

Etait inclus, tous patients :

- âgé de 1 à 16 ans
- présentant un syndrome néphrotique idiopathique n'ayant pas répondu à la corticothérapie initiale soit 4 semaines de dose pleine à 2 mg/kg/j suivis de 3 Bolus de Methylprédnisolone à 48 d'heures d'intervalle.

## C. Critères d'exclusion :

Ont été exclus, tout patient :

- âgé de moins de 1 an (syndrome néphrotique infantile et congénitaux)
- présentant un syndrome néphrotique secondaire corticorésistant.
- présentant un syndrome néphrotique corticodépendant

## **D. Méthode de recueil**

Les patients étaient répertoriés à partir des registres d'hospitalisation et d'anatomie pathologique. Le recueil des données relatives aux différents aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, histologiques et évolutifs était réalisé au moyen d'un questionnaire pré établi comportant les différents items. Les dossiers médicaux et l'historique personnel de chaque patient sur le système intranet « Hosix » du CHU Hassan II de Fès avaient servi de sources de données. Les données recueillies étaient saisies dans une table Microsoft Excel 2013.

## **E. Données clinico – biologique**

Différentes données épidémiologiques ont été recueillies : âge lors de la première poussée, tableau clinique initial, antécédents personnels et familiaux, évolution de la fonction rénale, réponse au traitement, traitements reçus (molécules, doses, durées), rechutes, recherche de facteur génétique, morbi-mortalité globale, durée du suivi.

Nous avons recueilli des données biologiques : fonction rénale par le dosage de la créatinine, protéinurie, albuminémie, NFS, CRP, sérologies virales, complément, bilan immunologique, bilan lipidique.

Nous avons également recueilli des données cliniques durant le suivi : taille, poids, tension artérielle, diurèse, bandelette urinaire.

Enfin, les différentes lignes de traitements étaient colligées : molécules, dose initiale, durée d'exposition, réponse.

## F. Analyse statistique

A partir de ces données, nous avons réalisé une analyse d'épidémiologie descriptive à l'aide du Logiciel IBM SPSS 20.

Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type. Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage. La comparaison de deux moyennes était faite avec le test de Student et la comparaison des pourcentages était réalisée par le test de Chi<sup>2</sup>.

# RESULTATS

Dans un esprit de clarté, nous présentons successivement les résultats suivant :

Tableau 5 : Répartitions des patients selon la tranche d'âge

Tranches d'âge	Effectifs	Pourcentage
Nourrisson	7	31.8
Petit enfance	6	27.3
Seconde enfance	6	27.3
Adolescence	3	13.6
Total	22	100

\* Nourrisson : 1 - 20 mois ; Petit enfance : 2 - 4 ans, Seconde enfance : 5 - 10 ans et Adolescence : 11 - 17 ans.

Nous avons objectivés un fort taux chez les nourrissons en dépit du moins grand nombre d'année qui s'y trouve (1 an) en excluant tous ceux ayant moins d'une année non inclus dans notre cohorte. La prévalence du syndrome néphrotique idiopathique et de plus corticorésistant diminue avec l'âge.

L'âge moyen de survenu était de  $6.7 \pm 4.5$  ans

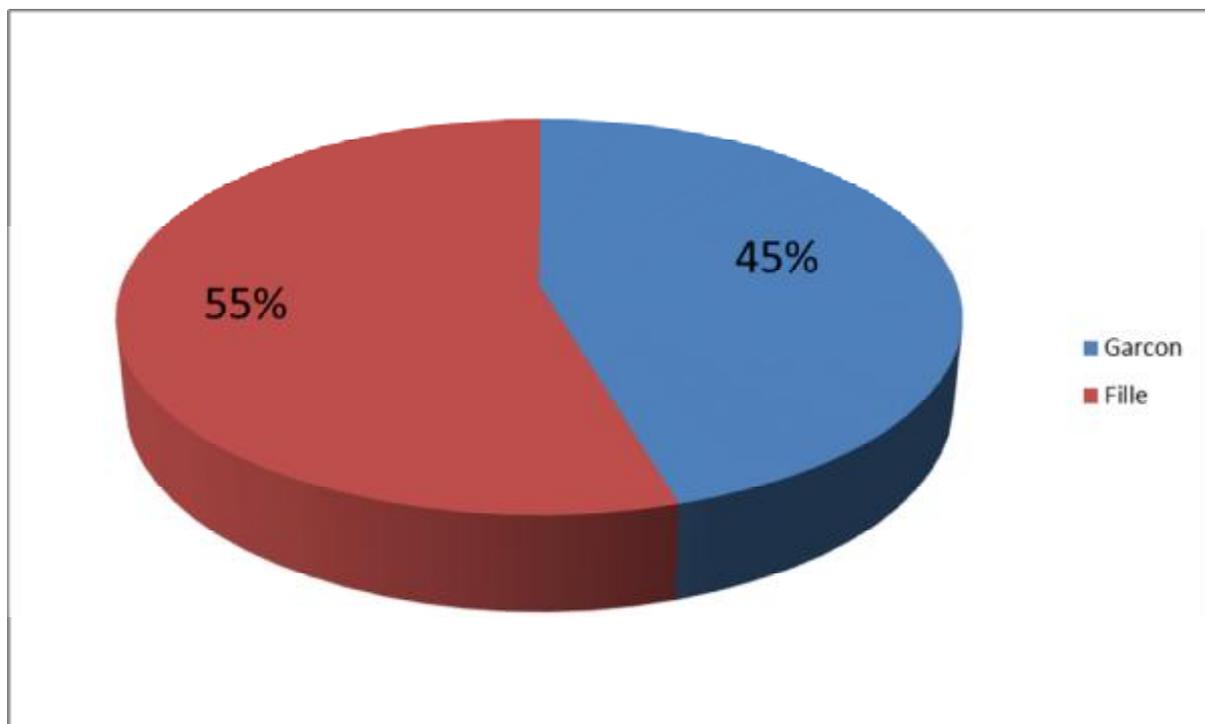


Fig 5 : Répartition des patients selon le sexe

Tableau 6 : Répartition des patients selon la notion de consanguinité

Notion de consanguinité	Effectifs	Pourcentage
1 <sup>er</sup> degré	5	22.8
2 <sup>ème</sup> degré	2	9
3 <sup>ème</sup> degré	0	0
Aucune	15	61.2
Total	22	100

La majorité des enfants n'avaient pas de notion de consanguinité

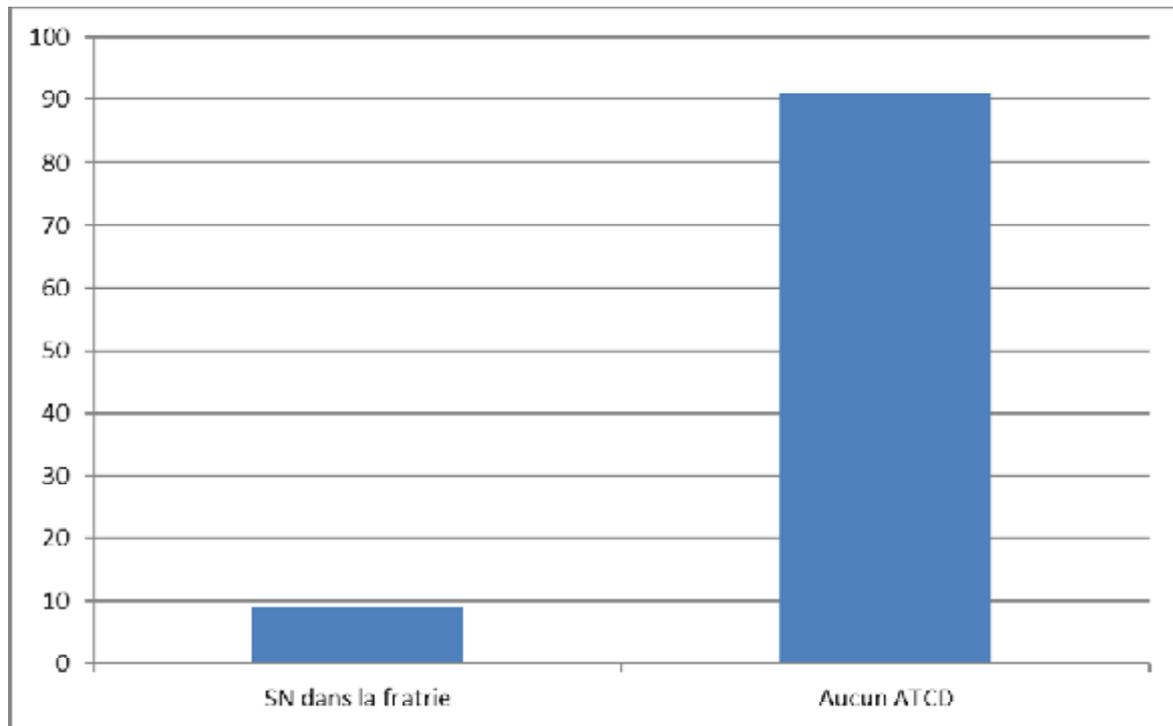


Fig 6 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de syndrome néphrotique

Tableau 7 : Répartition des patients selon le mode de révélation du syndrome néphrotique

Mode de révélation	Effectifs	Pourcentage
Anasarque	13	59.1
OMI seul	5	22.7
Œdème palpébral	4	18.2
Total	22	100

\*OMI : œdème des membres inférieurs

L'anasarque a été le mode révélateur le plus fréquent et ayant poussé les parents à consulter un médecin.

Tableau 8 : Profil clinique des patients

Paramètre clinique	Effectifs	Pourcentage
HTA	8	36.4
Hématurie	9	40.9
Epanchement séreux	14	63.6
Signe extra rénal	2	9
Oligurie	4	18.2

\* HTA : hypertension artérielle

Les signes extra rénaux étaient moins retrouvés dans notre échantillon faites essentiellement des arthralgies non spécifiques. Par contre l'épanchement des séreuses était au premier plan essentiellement représenté par une ascite puis un épanchement pleural à moindre fréquence.

Tableau 9 : Profil Biologique des patients

Paramètre clinique	Effectifs	Pourcentage
IR	4	18.2
Dyslipidémie	18	81.8
Complément abaissé	3	13.6

\*IR : Insuffisance rénale

Les troubles lipidiques ont dominés le tableau biologique lors des premières poussées.

Tableau 10 : Répartitions des patients selon le type de syndrome néphrotique

Type de SN	Effectifs	Pourcentage
Pur	6	27.3
Impur	16	72.7
Total	22	100

\*SN : Syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique atypique était majoritaire dans notre échantillon.

Tableau 11 : Caractéristique du syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant

Caractéristiques (unités)	Moyenne et écart -type
Albuminémie (g/l)	17 ± 4.8
Protidémie (g/l)	46.3 ± 5.5
Protéinurie de 24 heures (mg/kg/j)	144.8 ± 77.4

Ce tableau illustre que le syndrome néphrotique était profond dans notre cohorte

Tableau 12 : Classification du syndrome néphrotique selon le type histologique retrouvé

Types Histologique	Effectifs	Pourcentage
LGM	7	31.8
HSF	5	22.7
LGM/HSF	5	22.7
Prolifération mésangiale et diffuse	2	9
GN proliférative	1	4.6
GNMP	1	4.6
GNC	1	4.6
Total	22	100

La LGM était le type histologique le plus fréquemment rencontré à la biopsie rénale après corticorésistance avérée.

Tableau 13 : Répartition des patients selon le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

Type de traitement	Effectifs	Pourcentage
Ciclosporine	15	72.7
MMF	0	0
Cyclophosphamide	5	22.7
Conservateur	1	4.6
Total	22	100

\*MMF : Mycophénolate Mofetil

La Ciclosporine était le premier choix en traitement immunosuppresseur après corticorésistance déclarée. Le traitement conservateur était à base d'un inhibiteur du SRAA associé ou pas aux diurétiques selon l'état clinique du patient.

Tableau 14 : Répartitions des patients selon la réponse au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

Type de traitement et réponse	Effectifs	Pourcentage
Ciclosporine :		
- RC	5	31.3
- RP	2	12.5
- R	6	40
- PDV	2	12.5
Cyclophosphamide :		
- RC	3	60
- RP	0	0
- R	2	40
- PDV	0	0

\* RC : rémission complète ; RP : rémission partielle ; R : résistance ; PDV : perdu de vue

Le Cyclophosphamide après une dose cumulée de 160 mg/kg n'a pas démontré une efficacité thérapeutique en première intention. En ce qui concerne la Ciclosporine, les résultats exprimés équivalent à une évaluation après 12 mois de traitement bien conduit. La figure ci-dessous définit de façon claire la courbe de réponse selon la période de suivi.

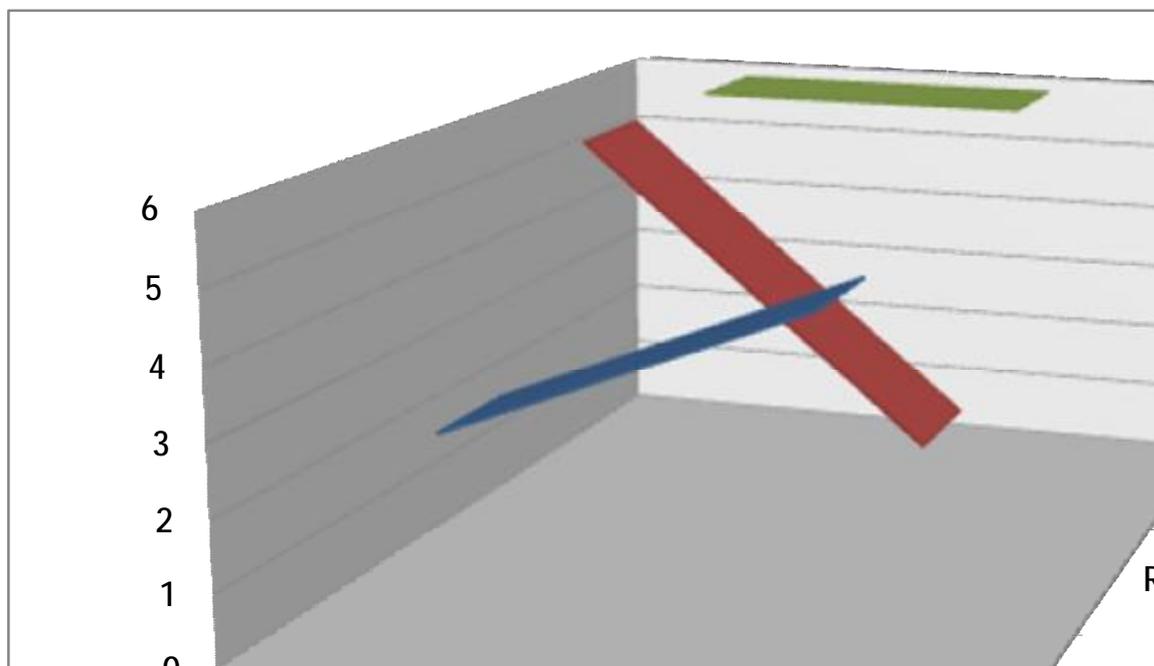


Fig 7 : Courbe d'évolution sous ciclosporine à 6 et 12 mois d'évaluation.

\*R : Resistance ; RP : rémission partielle et RC : rémission complète.

A 6 mois d'évaluation de traitement bien conduite par la Ciclosporine avec une moyenne de T0 de  $122.25 \pm 35.75$  ng/ml, la réponse était peu satisfaisante dans la majorité des cas et à 12 mois d'évaluation, une rémission complète n'avait pu être obtenue que chez 5 patients soit 31.3% des cas.

Tableau 15 : Répartition des patients selon la recherche génétique

Mutation	Effectifs	Pourcentage
NPHS2	4	100
WT1	1	25

4 des 5 patients n'ayant pas répondu à la Ciclosporine avaient bénéficiés d'une étude génétique, la mutation NPHS2 étant la seule disponible dans notre milieu (un seul patients a pu bénéficier et de la NPHS2 et de la WT1). Dans tous les cas, aucune mutation n'a été observée chez nos patients, n'excluant pas une origine génétique de leur SNI corticorésistant.

Tableau 16 : Pronostic des patients durant la période de suivie

Devenir	Effectifs	Pourcentage
IRC	4	18
IRC stade 3 – 4	2	9
IRC stade 5 – 5d	2	9
Décès	0	0
PDV	2	9

\*IRC : Insuffisance rénale chronique ; PDV : perdu de vue

Aucun décès n'a été enregistré, 2 patients avaient évolué vers le stade d'insuffisance rénale terminale requérant la mise en dialyse. Le temps moyen d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale était de  $7.5 \pm 4.75$  ans en générale et de  $9 \pm 4.8$  ans pour ceux mise en dialyse.

# DISCUSSION

Le syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant renferme un certain nombre des pathologies, un devenir rénal sombre et n'as pas encore de traitement optimal jusqu'à ce jour. Nous présentons notre expérience mono centrique dans la gestion de cette entité nosologique.

L'âge moyen de survenu du syndrome néphrotique était de  $6.7 \pm 4.5$  ans dans notre cohorte, plus basse que dans la plupart des études (67, 68, 70) mais comparable avec une série Saoudienne (69) qui rapporte un âge plus jeune de  $7.03 \pm 4.0$  ans. Ceci pourrait être expliqué par la forte prévalence de la LGM (susceptibilité de développement accrue chez les moins âgées) dans notre cohorte et la cohorte Saoudienne.

Les filles étaient prédominantes dans notre échantillon à 55% contre 45% pour les garçons. Une étude Soudanaise rapporte une prédominance masculine à 60% (71) et la série Saoudienne renchérie avec 61.9% des garçons. La littérature générale ne décrit pas de façon consensuelle la prédominance d'un sexe par rapport à l'autre, cela dépend fortement des courbes de natalité dans chaque région par rapport au sexe à la naissance.

La notion de consanguinité a été fortement retrouvée dans une série Algérienne (95% des cas) (72), elle n'était présente que dans un tiers de cas soit 36.4% dans notre cohorte. Cette forte différence relève du fait que le recensement de la série Algérienne s'était effectué exclusivement auprès des familles avec antécédent de syndrome néphrotique corticorésistant et que sa population comprenait aussi bien les enfants que les adultes. Notre série n'a comporté que 9% des patients avec antécédent de syndrome néphrotique et elle ne comprenait exclusivement que des enfants comme population d'étude.

L'état d'anasarque a été le mode de révélation et/ou le motif de consultation le plus marqué dans notre série loin devant les OMI seuls tandis que la littérature s'accorde sur le fait que les OMI seuls constituent le motif principal de consultation. Cela pourrait être lié au fait du retard diagnostique et/ou de consultation dans notre milieu associé au manque de vulgarisation de la maladie dans notre région. Signalons ici que la grande majorité de nos patients étaient en provenance des communes rurales de la région de Fès.

La proportion d'hématurie, d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale au moment du diagnostic était comparable à ceux des autres études (68, 70, 73-76). Ce qui positionne logiquement le syndrome néphrotique de type impur au devant de la scène au dépend du type pur.

Le degré élevé de la protéinurie de 24 heures a été reconnu comme facteur prédictif de la mortalité cardiovasculaire, indépendamment de la filtration glomérulaire et d'autres facteurs cardiovasculaires (77), et constituera donc un facteur de mauvais pronostic pour l'évolution du syndrome néphrotique vers la corticodépendance ou la corticorésistance. Notre série en témoigne les faits avec une protéinurie moyenne élevée à près de 150 mg/kg/j.

Des études récentes ont montrées une prévalence de l'HSF à des taux variable (30 - 60%) (67 - 70, 78 - 81), qui sont compatibles avec notre conclusion (en y incorporant la tranche LGM/HSF). La cohorte soudanaise rapporte des taux relativement élevés de GNMP (16.9%) par rapport à l'ensemble des publications, y compris le notre aussi, et explique cela par le fait qu'il avait beaucoup plus des glomérulonéphrites liées aux infections communes aux pays tropicaux et subtropicaux.

Tableau 17 : Comparaison des lésions histopathologique de notre étude avec d'autre série (exprimés en pourcentage)

Type Histopathologique	Notre étude	Olowu et al <sup>(70)</sup>	Kari et al <sup>(69)</sup>	Gulati et al <sup>(68)</sup>	Azhar et al <sup>(89)</sup>
HSF	45.2	39.1	39	58.8	28.8
LGM	31.8	4.3	8	17.6	13.3
PMD	9	4.3	-	1.4	13.3
GNMP	4.6	43.5	-	1.6	11.5

La réponse thérapeutique du syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant varie avec le profil histopathologique et le schéma thérapeutique utilisé. La Ciclosporine A est efficace mais le taux élevé de rechute, de néphrotoxicité et de dépendance sont des facteurs limitant (81 – 83). Des taux variable de rémission ont été rapportés dans plusieurs études (67, 78, 80 – 87). Dans cette étude, nous rapportons des taux de rémission relativement plus faible [rémission complète (31.5%) et rémission partielle (12.5%)]. Cela pourrait être dû à la proportion non négligeable du syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant non lié à la LGM dans notre cohorte, à la mauvaise observance thérapeutique souvent rencontrée dans notre milieu mais aussi à des difficultés d'établir un monitoring optimal du suivi de traitement chez certains patients à niveau socio – économique bas.

Les non répondeurs progressent habituellement vers l'insuffisance rénale terminale avec des taux bien élevé avoisinant les 50% (1). Dans notre série, 33.4% des non répondeurs ont progressés vers l'insuffisance rénale terminale. Plus de la moitié de ceux-ci avaient de formes agressives de syndrome néphrotique idiopathique (3 sur 4 dont 2 soit 50% une HSF et 25% de PMD).

La non disponibilité des autres lignes thérapeutique peut aussi être un facteur de risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale car tous nos patients n'avaient pas eu accès à ces thérapies en l'occurrence le Tacrolimus et le Rituximab.

Notre temps moyen de survenu de l'insuffisance rénale terminale nécessitant la dialyse ( $9 \pm 4.89$  ans) était bien meilleur que la plupart des pays en développement :  $4.45 \pm 2.95$  pour la série Soudanaise et  $4.9 \pm 3.7$  ans pour la série Iranienne (89).

# CONCLUSION

Dans une série d'enfants marocains avec syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant, les caractéristiques communes de présentation étaient l'âge jeune, l'hypertension, l'hématurie et le retard diagnostique avec ses conséquences. La LGM et l'HSF étaient les lésions histopathologiques les plus représentées.

Un faible taux de rémission complète et une prévalence non négligeable d'insuffisance rénale terminale observés peuvent être dus à la prédominance des lésions histopathologiques de mauvais pronostic mais aussi liées à la non accessibilité des autres lignes de traitement.

Nous profitons donc de cette occasion pour faire un plaidoyer auprès des autorités de santé afin de rendre accessible ce traitement, que nous savons coûteux, qui nous l'espérons améliorera de façon significative le devenir de ces enfants atteints de cette entité nosologique et de promouvoir des campagnes de sensibilisation sur la maladie afin d'améliorer l'accessibilité aux soins de santé dans les communes rurales.

# RESUME

### Introduction

Le syndrome néphrotique se définit par une protéinurie abondante (supérieure à 50 mg/kg/j sur un recueil ou par un rapport protéinurie sur créatinurie supérieur à 2g/g sur un échantillon) associé à une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l. Environ 10% des enfants ne répondent pas à la corticothérapie, on parle alors d'une corticorésistance. Le Syndrome néphrotique corticorésistant (SNCR) englobe 2 formes différentes sur le plan thérapeutique et pronostique: une formes immunologiques qui répondent au traitement immunosuppresseur et une formes génétiques où l'on note habituellement une non réponse aux immunosuppresseurs. Dans ce cas, en l'absence de rémission sous traitement, la maladie évolue dans 50% des cas vers l'insuffisance rénale.

### Patients et méthodes

La corticorésistance a été définie par la persistance d'une protéinurie supérieure à 50 mg/kg/j (ou un rapport protéinurie/créatinurie supérieure à 2g/g) associée à une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l, 8 jours après les perfusions de Solumedrol faisant suite aux 4 semaines de corticothérapie pleine dose per os.

Nous rapportons les résultats d'une étude observationnelle rétrospective et mono centrique de type descriptive réalisée dans le service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire HASSAN II de FES. Elle inclue tous patients âgés de 1 à 16 ans présentant un syndrome néphrotique idiopathique n'ayant pas répondu à la corticothérapie initiale entre le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et le 31 janvier 2017. Ont été exclus, tous les patients corticorésistant de moins de 1 an (syndrome néphrotique congénital et infantile) et les formes secondaires.

### Résultats

Au total, 22 patients ont été enregistrés durant cette période. La moyenne d'âge était de  $6.7 \pm 4.5$  ans avec un sexe ratio de 1.3 pour les filles. Un antécédent de syndrome néphrotique familial était retrouvé chez 9% des patients et 91% des patients n'avaient aucuns antécédents particuliers. La notion de consanguinité était retrouvée chez 31.8% des cas majoritairement de premier degré à 22.8%. Le syndrome néphrotique était révélé dans 59.1 % des cas par un tableau d'anasarque, et était dans l'ensemble profond avec une Albuminémie moyenne à  $17 \pm 4.8$  g/dl, une Protidémie moyenne à  $46.3 \pm 5.5$  g/l et une Protéinurie moyenne à  $144.8 \pm 77.4$  mg/kg/j. Le type de syndrome néphrotique était dans plus de la moitié de cas, soit 72.7%, impur dont 22.7% d'entre eux avaient bénéficiés d'une ponction biopsie rénale initiale avant initiation de la corticothérapie. Une rémission partielle sous corticoïdes a été observée dans 26.1% des cas et 9.1% des complications infectieuses liée à la corticothérapie (Pneumonie et Zona) ont été enregistrées. Tous les patients avaient bénéficiés d'une ponction biopsie rénale après corticorésistance avérée révélant une LGM dans 31.8% des cas avec un délai de réalisation moyen de 4.1 semaines. Un traitement immunosuppresseur a été initié dans 95.4% des cas dont la Ciclosporine en première intention dans 72.7% avec une rémission complète observée dans 31.3% des cas. Le pronostic d'IRC a été observé chez 4 patients soit 18 % de la cohorte dont 2 soit 9% ont été misent en dialyse chronique, et les 2 autres patients au stade 3 et 4 de leur IRC. Aucun décès n'a été enregistré durant le suivi.

### Conclusion

Le syndrome néphrotique corticorésistant de l'enfant reste une maladie lourde avec un pronostic assez sévère nécessitant un suivi rigoureux et une prise en charge multidisciplinaire.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Niaudet, P. Néphroses lipéoïdes de l'enfant. *Rév Prat* 2003, vol. 53, pp 2027 – 32.
2. Ophanet
3. Protocole Nationale de Diagnostic et des Soins : Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. 04/2008 actualisé en 04/2016.
4. Audard V, Lang P, Sahali D. Pathogénie du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. *médecine/sciences*. 2008 Oct ; 24(10) : 853–8.
5. Ducloux D. Physiopathology and treatment of nephrotic syndrome complications. *Néphrologie Thérapeutique*. 2011 Feb ; 7(1):52–7.
6. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron*. 1993 ; 63(3) : 249–54.
7. Rich AR. A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipid nephrosis. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1957 Apr ; 100(4) : 173–86.
8. Das P, Sharma A, Gupta R, Agarwal SK, Bagga A, Dinda AK, et al. Histomorphological classification of focal segmental glomerulosclerosis: A critical evaluation of clinical, histologic and morphometric features. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2012 ; 23 (5): 1008.
9. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis*. 2004 Feb ; 43(2) : 368– 82.
10. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 365(25): 2398–411.
11. Sahali D, Audard V, Rémy P, Lang P. Syndromes néphrotiques idiopathiques: physiopathologie et prise en charge thérapeutique spécifique chez l'adulte. *Néphrologie Thérapeutique*. 2012; 8(3): 180–92.

12. Ahn YH, Park EJ, Kang HG, Kim SH, Cho HY, Shin JI, et al. Genotype-phenotype analysis of pediatric patients with WT1 glomerulopathy. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2016 Jun 14;
13. Satchell SC, Braet F. Glomerular endothelial cell fenestrations: an integral component of the glomerular filtration barrier. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009 May; 296(5): F947-56.
14. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med*. 2006 Mar 30; 354(13): 1387-401.
15. Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev*. 2003 Jan; 83(1): 253-307.
16. Deen WM. What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest*. 2004 Nov 15; 114(10): 1412-4.
17. Verma R, Wharram B, Kovari I, Kunkel R, Nihalani D, Wary KK, et al. Fyn Binds to and Phosphorylates the Kidney Slit Diaphragm Component Nephrin. *J Biol Chem*. 2003 May 30; 278(23): 20716-23.
18. Li H. Src-Family Kinase Fyn Phosphorylates the Cytoplasmic Domain of Nephrin and Modulates Its Interaction with Podocin. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Dec 1; 15(12): 3006-15.
19. Quack I, Rump LC, Gerke P, Walther I, Vinke T, Vonend O, et al.  $\beta$ -Arrestin2 mediates nephrin endocytosis and impairs slit diaphragm integrity. *Proc Natl Acad Sci*. 2006; 103(38): 14110-5.
20. Huber TB, Hartleben B, Kim J, Schmidts M, Schermer B, Keil A, et al. Nephrin and CD2AP Associate with Phosphoinositide 3-OH Kinase and Stimulate AKT-Dependent Signaling. *Mol Cell Biol*. 2003 Jul 15; 23(14): 4917-28.

21. Jones N, Blasutig IM, Eremina V, Ruston JM, Bladt F, Li H, et al. Nck adaptor proteins link nephrin to the actin cytoskeleton of kidney podocytes. *Nature*. 2006 Apr 6; 440(7085): 818–23.
22. Verma R. Nephrin ectodomain engagement results in Src kinase activation, nephrin phosphorylation, Nck recruitment, and actin polymerization. *J Clin Invest*. 2006 May 1; 116(5): 1346–59.
23. Chen M, She H, Davis EM, Spicer CM, Kim L, Ren R, et al. Identification of Nck Family Genes, Chromosomal Localization, Expression, and Signaling Specificity. *J Biol Chem*. 1998 Sep 25; 273(39): 25171–8.
24. Eremina V, Baelde HJ, Quaggin SE. Role of the VEGF--a signaling pathway in the glomerulus: evidence for crosstalk between components of the glomerular filtration barrier. *Nephron Physiol*. 2007; 106(2): p32–7.
25. Izzedine H, Mangier M, Ory V, Zhang S-Y, Sendeyo K, Bouachi K, et al. Expression patterns of RelA and c-mip are associated with different glomerular diseases following anti-VEGF therapy. *Kidney Int*. 2014 Feb; 85(2): 457–70.
26. Ali AA, Wilson E, Moorhead JF, Amlot P, Abdulla A, Fernando ON, et al. Minimal- change glomerular nephritis. Normal kidneys in an abnormal environment? *Transplantation*. 1994 Oct 15; 58(7): 849–52.
27. Rea R, Smith C, Sandhu K, Kwan J, Tomson C. Successful transplant of a kidney with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Feb; 16(2): 416–7.
28. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis after Retransplantation. *N Engl J Med*. 2012 Apr 26; 366(17): 1648–9.

29. Ginsburg DS, Dau P. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol.* 1997 Nov; 48(5): 282-7.
30. Feld SM, Figueroa P, Savin V, Nast CC, Sharma R, Sharma M, et al. Plasmapheresis in the treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in native kidneys. *Am J Kidney Dis.* 1998 Aug; 32(2): 230-7.
31. Vincenti F, Ghiggeri GM. New Insights into the Pathogenesis and the Therapy of Recurrent Focal Glomerulosclerosis. *Am J Transplant.* 2005 Jun 1; 5(6): 1179-85.
32. Davenport RD. Apheresis treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: re-analysis of published case-reports and case-series. *J Clin Apheresis.* 2001; 16(4): 175-8.
33. Matalon A, Markowitz GS, Joseph RE, Cohen DJ, Saal SD, Kaplan B, et al. Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult renal transplant recipients. *Clin Nephrol.* 2001 Oct; 56(4): 271-8.
34. Kemper MJ, Wolf G, Müller-Wiefel DE. Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *N Engl J Med.* 2001; 344(5): 386-7.
35. Zimmerman SW. Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clin Nephrol.* 1984 Jul; 22(1): 32-8.
36. Sharma M, Sharma R, Reddy SR, McCarthy ET, Savin VJ. Proteinuria after injection of human focal segmental glomerulosclerosis factor. *Transplantation.* 2002 Feb 15; 73(3): 366-72.
37. Avila-Casado M del C, Perez-Torres I, Auron A, Soto V, Fortoul TI, Herrera-Acosta J. Proteinuria in rats induced by serum from patients with collapsing glomerulopathy. *Kidney Int.* 2004 Jul; 66(1): 133-43.

38. Lagrue G, Xheneumont S, Branellec A, Hirbec G, Weil B. A vascular permeability factor elaborated from lymphocytes. I. Demonstration in patients with nephrotic syndrome. *Biomed*. 1975 Feb 10; 23(1): 37–40.
39. Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 1994 Jan 6; 330(1): 7–14.
40. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma M. Permeability factors in nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Res Clin Pract*. 2012 Dec; 31(4): 205–13.
41. Kimata H, Fujimoto M, Furusho K. Involvement of interleukin (IL)-13, but not IL-4, in spontaneous IgE and IgG4 production in nephrotic syndrome. *Eur J Immunol*. 1995 Jun; 25(6): 1497–501.
42. Yap HK, Cheung W, Murugasu B, Sim SK, Seah CC, Jordan SC. Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome: evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Mar; 10(3): 529–37.
43. Lai K-W, Wei C-L, Tan L-K, Tan P-H, Chiang GSC, Lee CGL, et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol*. 2007 May; 18(5): 1476–85.
44. Cara-Fuentes G, Wei C, Segarra A, Ishimoto T, Rivard C, Johnson RJ, et al. CD80 and suPAR in patients with minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: diagnostic and pathogenic significance. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2014 Aug; 29(8): 1363–71.
45. Lennon R, Singh A, Welsh GI, Coward RJ, Satchell S, Ni L, et al. Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov; 19(11): 2140–9.

46. Königshausen E, Sellin L. Circulating Permeability Factors in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Review of Proposed Candidates. *BioMed Res Int.* 2016 Apr; 3765608.
47. Wei C, Hindi SE, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med.* 2011 Jul 31; 17(8): 952–60.
48. Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ, et al. Circulating suPAR in Two Cohorts of Primary FSGS. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Nov 30; 23(12): 2051–9.
49. De Bock CE, Wang Y. Clinical significance of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) expression in cancer. *Med Res Rev.* 2004 Jan; 24(1): 13–39.
50. Cathelin D, Placier S, Ploug M, Verpont M-C, Vandermeersch S, Luque Y, et al. Administration of recombinant soluble urokinase receptor per se is not sufficient to induce podocyte alterations and proteinuria in mice. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Aug; 25(8): 1662–8.
51. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Nov; 5(11): 2115–21.
52. Delville M, Sigdel TK, Wei C, Li J, Hsieh S-C, Fornoni A, et al. A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci Transl Med.* 2014 Oct 1; 6(256): 256ra136.
53. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet Lond Engl.* 1974 Sep 7; 2(7880): 556–60.

54. Grimbert P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(2): 245–8.
55. Bertelli R, Bonanni A, Di Donato A, Cioni M, Ravani P, Ghiggeri GM. Regulatory T cells and minimal change nephropathy: in the midst of a complex network. *Clin Exp Immunol.* 2016 Feb; 183(2): 166–74.
56. Sahali D, Pawlak A, Valanciuté A, Grimbert P, Lang P, Remy P, et al. A novel approach to investigation of the pathogenesis of active minimal-change nephrotic syndrome using subtracted cDNA library screening. *J Am Soc Nephrol.* 2002 May; 13(5): 1238–47.
57. Grimbert P, Valanciute A, Audard V, Pawlak A, Le gouvelo S., Lang P, et al. Truncation of C-mip (Tc-mip), a New Proximal Signaling Protein, Induces c-maf Th2 Transcription Factor and Cytoskeleton Reorganization. *J Exp Med.* 2003 Sep 2; 198(5): 797– 807.
58. Grimbert P, Valanciute A, Audard V, Lang P, Guellaën G, Sahali D. The Filamin-A is a partner of Tc-mip, a new adapter protein involved in c-maf-dependent Th2 signaling pathway. *Mol Immunol.* 2004 Mar; 40(17): 1257–61.
59. Kamal M, Valanciute A, Dahan K, Ory V, Pawlak A, Lang P, et al. C-mip interacts physically with RelA and inhibits nuclear factor kappa B activity. *Mol Immunol.* 2009 Feb; 46(5): 991–8.
60. Ory V, Fan Q, Hamdaoui N, Zhang S, Desvaux D, Audard V, et al. c-mip Down- Regulates NF-κB Activity and Promotes Apoptosis in Podocytes. *Am J Pathol.* 2012 Jun; 180(6): 2284–92.
61. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int.* 1999 Jul; 56(1): 355–77.

62. Zhang S-Y, Kamal M, Dahan K, Pawlak A, Ory V, Desvaux D, et al. c-mip impairs podocyte proximal signaling and induces heavy proteinuria. *Sci Signal*. 2010; 3(122): ra39.
63. Mathieson PW. Immune dysregulation in minimal change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Aug 1; 18(90006): 26vi – 29.
64. Guignon V, Dallochio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2008 Aug; 23(8): 1269–79.
65. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Robier A-P, Jauregui AN, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med*. 2011 Jun 1; 3(85): 85ra46.
66. Audard V, Zhang S -y., Copie-Bergman C, Rucker-Martin C, Ory V, Candelier M, et al. Occurrence of minimal change nephrotic syndrome in classical Hodgkin lymphoma is closely related to the induction of c-mip in Hodgkin-Reed Sternberg cells and podocytes. *Blood*. 2010 May 6; 115(18): 3756–62.
67. Kim JS, Bellew CA, Silverstein DM, Aviles DH, Boineau FG, Vehaskari VM. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; 68: 275–81.
68. Gulati S, Sengupta D, Sharma RK, et al. Steroid resistant nephrotic syndrome: Role of histopathology. *Indian Pediatr* 2006; 43: 55-60.
69. Kari JA, Halawani M. Treatment of steroid resistant nephrotic syndrome in children. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 484-7.
70. Olowu WA, Adelusola KA, Adefehinti O. Childhood idiopathic steroid resistant nephritic syndrome in Southwestern Nigeria. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 979-90.

71. Tigani M, Ali MA, Hanna FKM, Mohamed BA, Salwa OM, Rashid AL : Childhood Idiopathic steroid - resistant nephritic syndrome at the single center in Kharthoum. Saudi J Kidney Dis Transpl 2017; 28(4): 851 – 859.
72. Azouaoui L, Mazari N, Boukhedouma L, Chabani L, Kaci L, Benabadji M et al. Le syndrome néphrotique cortico-résistant familial. Néphrologie et thérapeutique 05 sept 2016, pp 370 – 371.
73. Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis. In: Brady HR, Wilcox CS, editors. Therapy in Nephrology and Hypertension. London: Saunders; 2003. p. 223-6.
74. García-de la Puente S, Orozco-Loza IL, Zaltzman-Girshevich S, de Leon Bojorge B. Prognostic factors in children with membranoproliferative glomerulonephritis type I. Pediatr Nephrol 2008; 23: 929-35.
75. Valentini RP, Mattoo TK, Kapur G, Imam A. Membranous glomerulonephritis: Treatment response and outcome in children. Pediatr Nephrol 2009; 24: 301-8.
76. Abrantes MM, Cardoso LS, Lima EM, et al. Clinical course of 110 children and adolescents with primary focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol 2006; 21: 482-9.
77. Martin PY, De Seigneux S, Isaza C. Protéinurie : rappel physiologique et application thérapeutique. Rev Méd Suisse. 2012 Feb 29 ; 8(330) : 466 – 72.
78. Mubarak M, Kazi JI, Shakeel S, Lanewala A, Hashmi S. The spectrum of histopathological lesions in children presenting with steroidresistant nephrotic syndrome at a single center in Pakistan. Scientific World Journal 2012; 2012: 681802.
79. Mekahli D, Liutkus A, Ranchin B, et al. Longterm outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: A multicenter study. Pediatr Nephrol 2009; 24: 1525-32.

80. Chemli J, Boussetta S, Krid S, Kahloul N, Hassayoun S, Zakhama A, et al. Idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in child: Study of 20 cases. *Tunis Med* 2011; 89: 522-8.
81. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W; Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome – A randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1483-93.
82. Niaudet P. Treatment of childhood steroidresistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. J Pediatr* 1994; 125(6 Pt 1): 981-6.
83. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 45-50.
84. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN. Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 351-6.
85. Mantan M, Sriram CS, Hari P, Dinda A, Bagga A. Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1495-502.
86. Silverstein DM, Craver RD. Mesangial hypercellularity in children: Presenting features and outcomes. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 921-8.
87. Hari P, Bagga A, Mantan M. Short term efficacy of intravenous dexamethasone and methylprednisolone therapy in steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2004; 41: 993-1000.

88. Otukesh H, Otukesh S, Mojtahedzadeh M, et al. Management and outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Iran J Kidney Dis* 2009; 3: 210-7.
89. Azhar, A., Ikram, M. and Amer, S. (2011) Histological Pattern of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome in Children: A Single Center Study. *Journal of Medical Sciences*, 19; 98-10.