

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



LE SYNDROME NEPHROTIQUE IDIOPATHIQUE CHEZ L'ENFANT

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur EL HASSANI HANANE
née le 09 Février 1981 à Meknès

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

Sous la direction de :
Professeur HIDA MOUSTAPHA
Professeur SOUILMI FATIMAZOHRA

Juin 2012

PLAN

DEFINITION	4
PHYSIOPATHOGENIE	8
MATERIEL ET METHODES	11
RESULTATS	16
I. Données sociodémographiques	16
A. La fréquence	16
B. La répartition selon l'âge	17
C. La répartition selon le sexe	17
II. Données cliniques	18
A. Motif d'hospitalisation	18
B. Signes cliniques	18
C. Ascite	18
III. Données biologiques	20
IV. Données histologiques	21
V. Type du syndrome néphrotique	21
VI. Traitement	22
VII. Réponse a la corticothérapie	25
VIII. Evolution	25
IX. Complications	26
DISCUSSION	28
I. Epidémiologie	28
A. Fréquence	28
B. Age	28
C. Sexe	28

II. Données cliniques	29
III. Données biologiques	29
IV. Données histologiques	31
A. indications	32
B. résultats	32
C. complications	33
V. Traitement	34
A. Traitement symptomatique	34
B. Traitement adjuvant	38
C. Traitement de fond	38
1) La corticothérapie	38
2) Les agents alkylants	41
3) les inhibiteurs de calcineurine	42
4) les agents antiprolifératifs	43
5) Rituximab	44
6) Lévamisol	44
7) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes de l'angiotensine 2	44
8) Autres	45
D. Stratégie thérapeutique	45
E. Vaccination	50
F. suivi	50
VI. Evolution	51
A. Evolution des néphroses corticosensibles	52
B. Evolution des néphroses corticorésistantes	53
VII. Complications	53

A. Complications liées à la néphrose	53
B. Complications liées au traitement	55
C. Mortalité	56
CONCLUSION	57
RESUME	58
BIBLIOGRAPHIE	59

INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente de l'enfant.

Les formes dites « immunologiques » ou sporadiques répondent aux immunosuppresseurs, Les formes génétiques ou familiales qui ne répondent habituellement à aucune thérapeutique immunosuppressive évoluent en règle vers l'insuffisance rénale terminale. Dans ces formes génétiques, la transplantation rénale est la seule alternative thérapeutique [1].

La réponse aux corticoïdes permet de distinguer deux formes:

Les Formes corticosensibles (SNICS), de loin les plus fréquentes [1], et dont le risque essentiel est celui de rechutes, conduisant à la poursuite de la corticothérapie qui peut être responsable d'effets secondaires sérieux obligeant à recourir à d'autres traitements [2].

Les formes corticoresistantes (SNICR), actuellement, au sein de celle-ci on distingue 2 formes très différentes tant au plan physiopathologique que pronostique :

Le syndrome néphrotique chez l'enfant est considéré comme une maladie à haut risque de complications en particulier infectieuses et thromboemboliques [3].

La prise en charge doit être efficace et rapide pour maintenir la rémission et éviter les risques liés au syndrome néphrotique. Sans oublier l'intérêt d'un bon suivi et d'une éducation efficace dans le maintien d'une vie et d'une scolarité normale.

Le but de ce travail est d'analyser, à la lumière des données de la littérature, les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives d'une série de 73 observations de SNI colligées au service de pédiatrie du CHU de Fès.

DEFINITION

Le syndrome néphrotique chez l'enfant est une entité anatomo-clinique définie par l'existence d'une protéinurie massive entraînant des perturbations plasmatiques. Il associe une protéinurie classiquement supérieure à 50 mg/kg/24 h et une albuminémie inférieure à 30 g/l. et d'autre part, par des anomalies histologiques à types de lésions glomérulaires minimales (LGM), de hyalinose segmentaire et focale (HSF) ou de prolifération mésangial (PMD) [1,20].

Il est indispensable de rechercher la notion de pureté du SN, de différencier entre son caractère primitif ou secondaire, ainsi que de définir les différentes modalités d'évolution du SN.

Le SN idiopathique : Le syndrome néphrotique est dit primitif lorsque le bilan étiologique est négatif, en particulier de l'auto-immunité : anticorps-antinucléaires, anticorps anti-DNA, complément (CH50, C3, C4), Cryoglobulinémie, sérologie Hbs, ASLO, et absence de signes cliniques évocateurs d'une maladie de système.

Le Syndrome néphrotique pur : quand il est isolé et résume la symptomatologie. Le syndrome néphrotique idiopathique est généralement caractérisé par :

- L'absence d'hématurie ou une hématurie microscopique (inférieure à 100.000 hématies/min).
- L'absence d'une hypertension artérielle.
- Une fonction rénale normale, cependant on peut observer une insuffisance rénale, fonctionnelle en rapport avec une oligurie importante.
- Une protéinurie sélective constituée essentiellement d'albumine ou d'éléments de faible poids moléculaire (proche de 70.000 daltons),

qui filtre à travers membrane glomérulaire, alors que les grosses molécules, comme les immunoglobulines ne sont pas filtrées[21].

Le Syndrome néphrotique impur :

Le syndrome néphrotique est dit impur, s'il s'accompagne d'un ou plusieurs de ces signes :

- Une hématurie.
- Une hypertension artérielle.
- Une insuffisance rénale organique.

Les SN secondaires :

Sont rares chez l'enfant, et peuvent être de diverses étiologies :

- Immunologiques : PR, LED...
- Métaboliques,
- Néoplasiques : lymphomes malins, leucémies,
- Médicamenteuses : D-pénicillamine, sels d'or.
- Infectieuses : hépatite virale B, syphilis, HIV, paludisme, rubéole....

Les syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles :

Le SN congénital est présent à la naissance ou apparaît au cours des trois premiers mois de vie, lorsque le syndrome néphrotique débute entre le troisième et le douzième mois il s'agit d'un SN infantile [22].

Le diagnostic précis repose sur des critères cliniques et histologiques. Dans la majorité des cas, le pronostic est sévère et l'évolution se faisant vers l'insuffisance rénale terminale [22].

Le SN congénital de type finlandais et la sclérose mésangiale diffuse représentent les deux principales étiologies. Cependant il existe des causes plus rares et éventuellement curables, comme le SN congénital secondaire à la syphilis ou la toxoplasmose [22].

Cortico-sensibilité (CS) : réponse favorable à 4 semaines de prédnisone à 2mg/Kg/j ou après 3 bolus de méthyl-prédnisolone..

Cortico-résistance (CR) : absence de réponse au même traitement, renforcé par des injections de méthyl-prédnisolone.

Cortico-dépendance (CD) : rechute pendant la décroissance de la corticothérapie ou moins de trois mois après l'arrêt de celle-ci.

Rechutes espacées (RE) ou récidives : rechute plus de trois mois après l'arrêt de corticothérapie.

Guérison (GSR) : pas de rechute pendant plus de 02 ans après l'arrêt de tout traitement.

Rémission complète (RC) : négativation de la protéinurie inférieure à 3-5 mg/kg/24h sous l'effet du traitement corticoïde ou autre traitement immunosuppresseur.

Rémission partielle (RP) : se définit par une protéinurie restant entre 10 et 50 mg/Kg/j après traitement.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le syndrome néphrotique idiopathique(SNI) se manifeste sur le plan histologique sous 3 formes, les lésions glomérulaires minimes (LGM), la hyalinose segmentaire et focale (HSF) et la prolifération mésangiale [12].

L'atteinte podocytaire dans le SNI peut résulter soit d'une anomalie structurale, soit d'une altération des signaux cellulaires aboutissant à une perte de l'intégrité fonctionnelle qui est réversible dans les formes sensibles au traitement et irréversible dans les formes résistantes. Plusieurs gènes dont les mutations sont associées à la survenue d'un syndrome néphrotique corticorésistant [12].

A. Néphrose corticosensible

L'origine immunologique du SNI repose sur de nombreux arguments cliniques et expérimentaux [12], plusieurs cytokines ont été incriminées comme étant susceptibles d'être ce facteur de perméabilité notamment l'IL-13. Une expansion des lymphocytes TCD4+ et CD8+ est également impliquée lors des rechutes [12].

Les altérations lymphocytaires au cours du SNI ne sont pas limitées au seul compartiment T puisque au cours des poussées, la différenciation B est également affectée vu la baisse fréquente des taux sériques des immunoglobulines qui n'affecte que certaines fractions d'IgG (IgG1, IgG2) ce qui suggère des anomalies de la coopération T/B au cours du SNI. Ces observations peuvent contribuer à la compréhension de l'effet bénéfique potentiel du traitement par des anticorps anti-CD20 au cours de certaines formes de SNI [12].

B. néphrose corticorésistante

Des formes corticorésistantes peuvent être liées à un dysfonctionnement lymphocytaire et d'autres sont liées à des anomalies intrinsèques de la barrière de filtration glomérulaire et en particulier du podocytes.

Ces dysfonctionnements peuvent être soit d'origine immunologique donc sensibles aux immunosuppresseurs, ou bien héréditaires liées à des mutations de gènes codant pour des protéines impliquées dans le fonctionnement du podocyte. En fait, c'est l'étude des formes héréditaires du SN qui a permis de déterminer le rôle crucial des protéines du diaphragme de fente et des pieds des podocytes dans la formation de l'urine [13,14].

Différents modes de transmission des formes héréditaires ainsi que les protéines touchées ont été identifiés [14].

1. Formes autosomiques récessives: NPHS1, 2, 3, CD2AP

Six gènes ont été impliqués dans les formes non-syndromiques de syndrome néphrotique cortico-résistant notamment NPHS1 codant pour la néphrine et NPHS2 codant pour la podocine [13], NPHS3 qui code pour la phospholipase C epsilon 1 (ou PLCE1) [120] chez des individus présentant un SN évoluant vers l'IRT avant 5 ans, avec des lésions sclérose mésangiale diffuse ou de hyalinose segmentaire et focale [15].

Des mutations de CD2AP, gène codant pour une protéine impliquée dans la régulation du cytosquelette, à l'état hétérozygote ont été identifiées chez 2/3 patients avec une hyalinose segmentaire et focale [13].

2. Formes autosomiques dominantes : ACTN4 et TRPC6

Peu fréquentes, elles sont généralement observées chez l'adulte et liées à des mutations de ACTN4 et TRPC6, qui codent la protéine α -actinine-4, impliquée dans le maintien de l'architecture du podocyte et le canal cationique TRPC6, impliqué notamment la croissance cellulaire[13].

3. Les formes syndromiques :

Plus rares, elles sont liées à des mutations de gènes aux fonctions variées, et sont surtout responsables de SN congénitaux et infantiles.

4. Néphroses familiales

Sont soit cortico-sensibles, soit corticorésistantes mais le type de néphrose est toujours le même dans une famille [17,18].

Dans les cas de néphrose corticosensible, l'âge de début, la prédominance masculine, le risque de rechute et l'absence d'évolution vers l'insuffisance rénale sont les mêmes que dans les cas sporadiques [17,18], les cas de néphrose corticorésistante familiales sont cependant caractérisés par un début précoce, une progression constante vers l'insuffisance rénale terminale et l'absence de récurrence du syndrome néphrotique après transplantation rénale [17,19].

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective comportant l'analyse de 73 dossiers colligés dans le service de pédiatrie CHU Hassan II de Fès sur une période de 06ans: de janvier 2006 à décembre 2011.

Nous avons retenu pour cette étude les dossiers des enfants âgés de 01 an à 13 ans des 2 sexes, ayant comme diagnostic un syndrome néphrotique idiopathique.

Nous avons exclus de notre étude 05 cas de syndrome néphrotique congénital et

04 cas de SN secondaire.

Les critères étudiés sont consignés sur des fiches d'exploitations comportant :

I. Données épidémiologiques

Où sont notées l'âge, le sexe, les antécédents pathologiques personnels et familiaux.

II. Données cliniques

Où sont précisées l'existence des œdèmes, l'ascite, la diurèse, l'hématurie, la tension artérielle, et les signes extra rénaux.

III. Données biologiques

Comportant les examens suivants :

Dans le sang : numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, protidémie, albuminémie, bilan lipidique, urée, créatinémie, bilan d'hémostase et l'ionogramme sanguin.

Dans les urines : protéinurie de 24 heures.

IV. le profil infectieux

Comprenant les examens suivants : Etude cyto bactériologique des urines ;
sérologie
virales.

V. étude anatomopathologique

VI. La prise en charge thérapeutique

Traitement Symptomatique : comprenant les mesures hygiéno-diététiques, les diurétiques, les antibiotiques (si infection) et les anticoagulants.

Traitement de fond : se base essentiellement sur :

- La corticothérapie orale
- La corticothérapie en bolus (bous de methylprednisolone)
- Les agents alkylants

VII. La surveillance

Clinique : elle s'attache à l'évaluation de la diurèse, des œdèmes et de la TA.

Biologique : comportait :

Dosage de la protéinurie, des protides sériques totaux, urée, créatinémie.

VIII. Évolution de la maladie

IX. les complications

Complications liées à la néphrose

- ü Les infections.
- ü L'insuffisance rénale aigue.
- ü Les troubles hydro-électrolytiques.
- ü Les complications thrombo-emboliques .
- ü Les complications liées au traitement corticoïde.

Fiche d'exploitation

Identité :

Nom : IP :

Date d'entrée : Date de sortie :

Age : Sexe : Origine :

Motif d'hospitalisation :

ATCD :

IU : ictère : œdèmes : angines : infection ORL : délai :

Infection cutanée : hématurie : surdité : tél oculaires :

ATCD familiaux : néphropathie : PU : surdité : autres :

Etude clinique :

SF : dl abd : dyspnée : cephal es : nausées : vo : oligurie : diarrhée :

Anorexie :

Signes urinaires : PK : dysurie : HU :

Signes extra digestifs : arthralgies :  ruption cutanée :

Autres :

SP : poids : taille : RSP : CL : œdèmes : ascite :

HSMG : taches cutanées : HTA : autres :

Biologie :

PU : alb : prot : EPP : alphaglob : gammaglob :

C3 : C4 : CH50 : AAN : AADNA : ASLO :

Bilan lip : chol  : TG : LDL : HDL :

FR : urée : créatinine :

Ionogramme : Na⁺ : K⁺ : Ca⁺⁺ :

Hémostase : TP/TCK : fibrinogène : D dimères :

NFS : HB : VGM : CCMH : GB : PNN : Pq :

ECBU : GB : GR : bac : culture :

Compte d'Addis : GR : GB :

Sérologies virales : HVB : HVC : HIV : toxo : rubéole : syphilis :

Examens radiologiques : ASP : écho arbre urinaire : écho abd :

Examen ophtalmo : écho cœur : radio thorax :

Type de SN : pur : impur :

Traitement :

Traitement symptomatique : restriction hydrique : sodée : régime alim :

Traitement adjuvent : diurétique : médicament : dose :

Perfusion d'albumine: nombre : PFC : nombre :

Traitement préventif :

Des thromboses : AAS : dose : durée : autres : HBPM :

Traitement des complications :

Infections : AB :

HTA : IEC : dose : durée : IC : autres :

Thromboses : médicaments : dose : autres :

Traitement corticoïde : dose initiale : mg/kg/j durée :

Suivi : clinique à 1mois : Pd : TA :

Biologique à 1mois : PU : autres : FR :

Bolus de MP 1g/1,73m³ pd 3j :

Diagnostic : Néphrose corticosensible : corticoresistante :

PBR : indication : histologie :

IS : endoxan : ciclosporine : cellcept :

Evolution : rémission complète : après une durée de : récurrence :

rechutes nombres : durée : cause :

Corticoresistance secondaire :

Complications :

IRA : thrombose : infection : hypovolemie :

Complications de la cortico : ostéoporose : diabète s : synd cushingoïde :

HTA : retard statural : infection :

RESULTATS

I.DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

A. FREQUENCE :

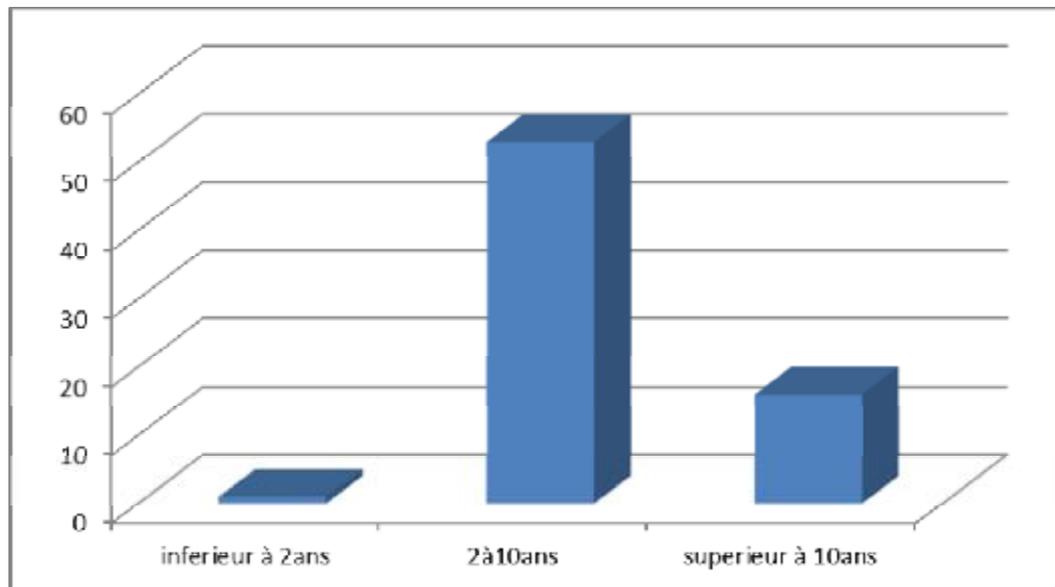
Dans notre série, la fréquence globale du syndrome néphrotique idiopathique sur les six années était de 0,87%, avec une fréquence moyenne de 12 cas par an.

Année	Nombre de SN	Incidence hospitalière
2006	3	0,33
2007	3	0,30
2008	7	0,87
2009	21	1,50
2010	17	1,2
2011	22	1,6

Incidence hospitalière du SN

B. AGE

L'âge moyen des patients était de 05 ans et 1/2, avec des extrêmes de 01 an à 13ans, dont 76,8% étaient situés entre 2 et 9 ans.



Répartition selon l'âge de début

C. SEXE

Le sexe des patients était réparti comme suit :

- 21 filles soit 29%.
- 51 garçons soit 71%.

Donc une nette prédominance masculine avec un sex-ratio de 2,4.

II. DONNEES CLINIQUES

A. MOTIF D'HOSPITALISATION

Motif de consultation	Pourcentage de malades
Syndrome œdémateux	64,7%
syndrome néphrotique connu	43,47%
Rechute	27,53%
Récidive	7,24%
Cortico résistance	8,69%

Le nombre d'hospitalisations pour chaque patient variait entre 1 et 4 fois, dont 32,4% étaient hospitalisés 2 fois.

B. SIGNES CLINIQUES

1. Œdèmes

Les œdèmes étaient présents chez 65 patients soit 95% au moment du diagnostic.

C. Ascite

A été noté dans 25 cas, soit 65,21% des patients, dans la plupart des cas elle était de moyenne abondance.

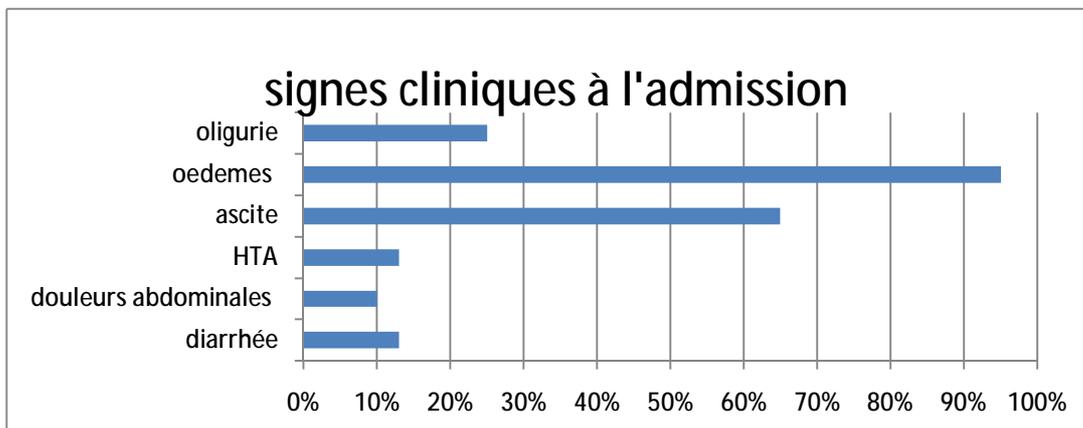
1. Diurèse

15 patients ont présentés une oligurie soit 21,73% avec une diurèse inférieure à 1ml/Kg/h.

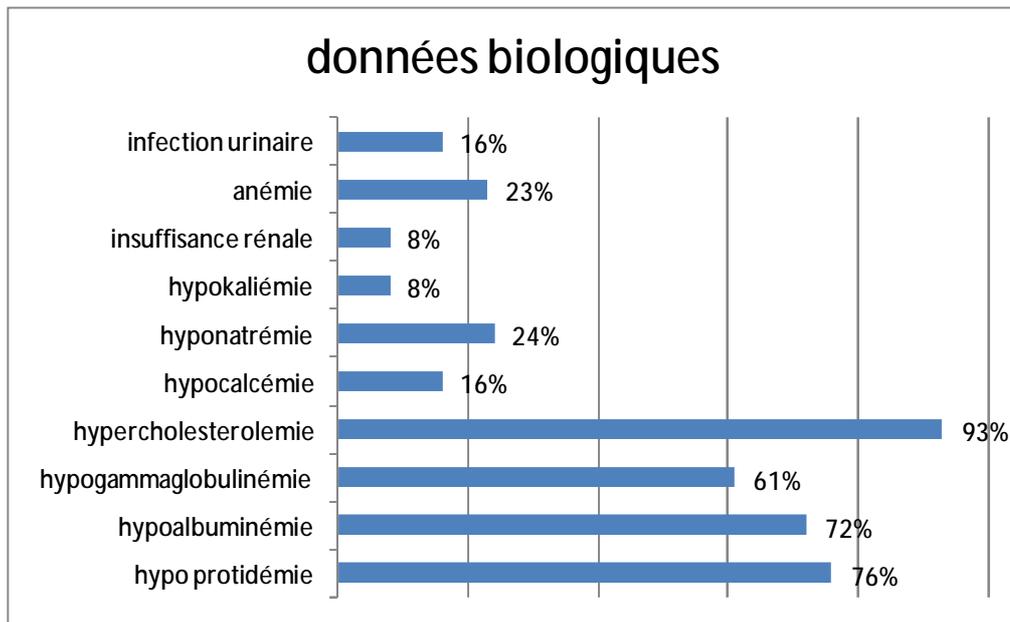
2. Hématurie

L'hématurie microscopique à la bandelette urinaire était présente chez 13 patients soit 20% des cas, et macroscopique chez 06 patients soit 8,6% des cas.

3. Hypertension artérielle : L'HTA était présente chez 9 patients soit 12,3%.



III. DONNEES PARACLINIQUES



- Echographie abdominale et rénale

L'échographie a été réalisée chez 32 patients. Elle était normale dans 15 cas (26,4%), l'ascite a été présente dans 15 cas (44,1%), chez 2 malades on a noté des reins modérément augmentés de taille.

- Radiographie du thorax

La radiographie thoracique a révélée chez 9 malades à l'admission un épanchement pleural bilatéral et chez un seul malade un foyer pulmonaire au niveau apical droit de type alvéolaire.

IV. DONNEES HISTOLOGIQUES

A. Indications de la ponction biopsie rénale

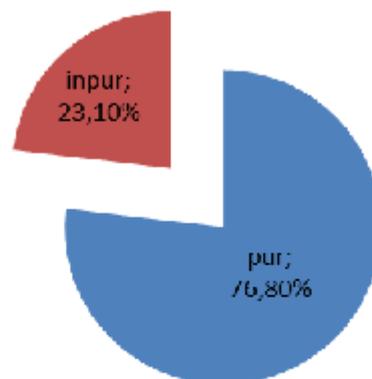
La PBR a été réalisée chez 16 malades soit 23,18% des cas, L'indication de la PBR a été posée devant :

- Un âge supérieur à 10 ans dans un cas,
- Le caractère impur du syndrome néphrotique dans 09 cas,
- La corticorésistance du syndrome néphrotique dans 06 cas.

B. Résultat de PBR



V. TYPE DU SYNDROME NEPHROTIQUE



Dans notre étude on a trouvé :

- 57 cas de SN pur.
- 16 cas de SN impur.

VI. TRAITEMENT

A. Traitement symptomatique

1. les diurétiques

Ont été prescrits chez 31 malades (42%), le Furosémide était le diurétique de choix. La spironolactone a été prescrite chez quelques patients.

2. les anti-infectieux

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

3. la perfusion d'albumine et de PFC

Le traitement symptomatique par transfusion de PFC ou d'albumine a été nécessaire chez 43 malades soit 62,3%.

4. Les anticoagulants :

ont été prescrits chez 30 malades, chez qui le taux d'albuminémie était inférieur à 20g/l.

5. les antihypertenseurs

14 malades (19%) avaient reçu des Antihypertenseur soit pour une HTA initiale, pour 9 malades, ou pour une HTA apparue au cours de l'évolution de la maladie, pour les 5 malades restants.

6. les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

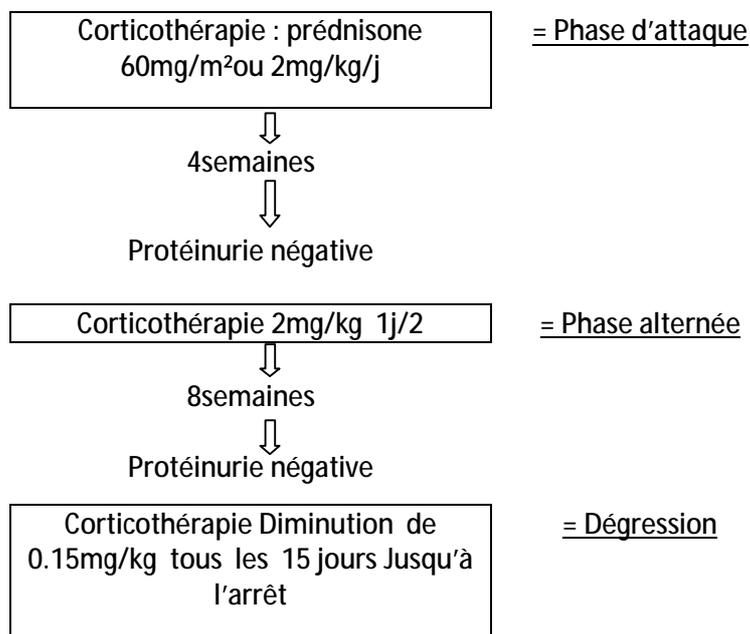
Les IEC ont été utilisés à visée néphroprotectrice, dans 08 cas (11%).

B. Traitement de fond

1. les moyens thérapeutiques

a.corticothérapie

- Corticothérapie orale : était le traitement de base chez nos malades, tous ont été traités par la prédnisone pour selon le schéma suivant pour la première poussée :



- la durée totale de la corticothérapie était en moyenne de 4 à 6 mois.

En cas de rechute, la corticothérapie était reprise aux doses initiales.

Ce schéma habituel n'est pas respecté chez tous nos malades, vu que certains malades ont été admis chez nous pour des complications, et certains ont été adressés chez leurs médecins traitants pour le suivi.

Une surveillance clinique (TA, les œdèmes) et biologique (protéinurie de 24h et fonction rénale) accompagnaient le traitement.

- Corticothérapie intraveineuse :

La Méthylprednisone (Solumédrol®) a été utilisée sous forme de bolus IV, à raison de 3 bolus à la dose de 1g/1.73m², dans 17 cas (24,6%).

Il était indiqué en raison de la persistance de la protéinurie après au moins 4 semaines de corticothérapie à dose pleine.

b. les immunosuppresseurs:

- ü Le cyclophosphamide : a été chez 17 malades (23,2%) à la dose de 2 mg/kg/j pendant 8 à 12 semaines sans dépasser la dose toxique $\leq 180\text{mg/kg}$.

L'indication était la corticorésistance chez 9 malades et une corticodépendance à haut seuil avec des rechutes multiples pour 5 malades.

- ü La cyclosporine chez 3 malades : 2 corticodépendants et 1 corticorésistant.
- ü Le mycophenolate mofétil chez 1 malade corticodépendant.

2. traitement adjuvant

Tous nos patients ont été soumis à un régime sans sel, des protecteurs gastriques, la vitamine D et un apport en calcium.

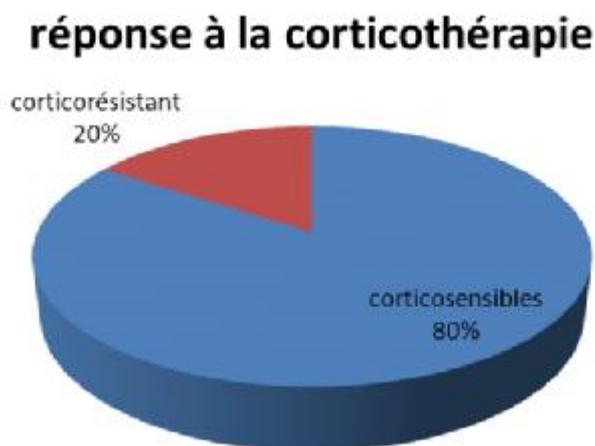
VII. REPONSE A LA CORTICOTHERAPIE

A. corticosensibilité

Dans notre étude 59 malades étaient corticosensibles, soit 80,8%, dont 12 cas sont corticodépendants.

B. corticorésistance

Dans notre série: 11 patients soit 15% des cas était corticorésistants dont 7 était corticorésistants dès le début et 4 secondairement.



VIII. EVOLUTION

A. Evolution des néphroses corticosensibles :

Dans notre série, on a noté au moment de l'étude :

- 9 cas de rémission complète (après une moyenne de 10 jours)
- 3 étaient perdus de vue ou adressés chez leurs médecins traitants.
- 32 patients ont fait des rechutes soit 43,83%, chaque malade avait fait au moins 2 rechutes avec une durée moyenne entre les rechutes était de 02 mois et ½, dont 14 patients ont développés une corticodépendance soit 46,66%.

L'évolution des malades corticodépendants : 6 ont été mis sous immunosuppresseurs pour:

- Une corticorésistance secondaire dans 4 cas, Avec une évolution favorable sous cyclophosphamide.
- Des rechutes multiples dans 8 cas, avec une évolution favorable sous cyclophosphamide.

B. Evolution des néphroses corticorésistantes

07 patients ont été corticorésistants dès le début de la maladie,

- 02 malades ont été mis sous immunosuppresseurs, l'évolution a été marquée par la survenue d'une rémission complète chez les 2 malades.
- 02 malades sont décédés dans un tableau de syndrome œdémateux réfractaire.
- 03 malades étaient perdus de vu.

IX. COMPLICATIONS

A. Liées au syndrome néphrotique

Infection	24cas	11 infections urinaires. 1 péritonite primitive. 5 infections broncho-pulmonaires. 5 infections ORL. 2 infections cutanées.
Retard staturo-pondéral	8cas	
Insuffisance rénale aigue	4cas	
Complications thromboemboliques	1cas (thrombose veineuse profonde étendue du membre inferieur)	

B. Liées au traitement corticoïde

- Syndrome cushignoïde

A été observé dans la moitié des patients, à noter que nos malades sous traitement corticoïde n'ont pas bénéficiés d'examen ophtalmologique ni d'osteodensitométrie afin de détecter les autres complications de la corticothérapie.

C. Mortalité

Deux patients corticorésistants sont décédé dans un tableau de syndrome oedematoascitique sévère réfractaire.

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE

A. FREQUENCE :

Dans la littérature le syndrome néphrotique idiopathique est une maladie rare dont la prévalence en France est estimée à 15 cas /100 000 enfants de moins de 15 ans [23].

Dans notre étude, la fréquence globale sur les quatre années était de 0,87% avec une incidence de 12 cas par an.

B. AGE

Le SNI ou néphrose lipoïdique est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte [18,26]

Elle est la cause la plus fréquente du syndrome néphrotique chez l'enfant, constitue 90% des cas de syndrome néphrotique avant l'âge de 10 ans et 50% après cet âge [31].

Le SNI peut se voir à tout âge, aucune tranche de vie n'est épargnée [6], 70% des néphroses débutent entre 1 et 6 ans et 90% environ avant l'âge de 16 ans [18,26].

Dans notre série, 76,8% des néphroses ont débutées entre 2 et 9 ans (dont 50% avant 6 ans) et 17,3% entre 10 et 13 ans. La plupart des études confirment que la tranche d'âge la plus touchée est celle entre 2 et 9ans.

C. SEXE

Les données de la littérature notent cette prédominance masculine [23], [33]. Comme l'a bien montré notre étude avec un sex-ratio de 2,4.

II. DONNEES CLINIQUES

- Les œdèmes représentent le signe majeur et sont presque constants [6, 31]

Pour notre étude, chez 65 patients, soit 95% des cas, les oedèmes étaient le signe majeur, dont le siège principal était le visage et les membres inférieurs.

- La diurèse est constamment basse au cours des poussées [18], dans notre série, une oligurie a été observée dans 21,7%, alors que 78% des patients avaient une diurèse normale.
- L'hypertension artérielle peut révéler le SN, elle est due à la fois à une hypersécrétion de renine-angiotensine, à la rétention excessive d'eau et de sodium et à l'insuffisance rénale [21], au cours le syndrome néphrotique idiopathique chez l'enfant, 25% des cas ont une pression artérielle au moment des poussées, dans notre série, l'HTA a été présente chez 9 malades soit 13% des cas.
- La maladie peut être révélée par une complication inaugurale (infectieuse, thrombo embolique, HTA)

III. DONNEES BIOLOGIQUES

A. Troubles protéiques

Le catabolisme des protéines est altéré, ce qui conduit à une perte de la masse protéique des patients et à une dénutrition progressive [35], le degré de l'hypo albuminémie n'est cependant pas corrélé à l'importance de l'albuminurie [28], ceci s'explique par les mécanismes d'adaptation de l'organisme au niveau de la

synthèse hépatique [36], dans notre série, l'hypo protidémie avec hypo albuminémie a été présente chez 82,6% des patients.

B. Troubles lipidiques

La fuite protéique entraîne une augmentation de la synthèse hépatique des protéines et des lipoprotéines, se traduisant par une hyper-lipémie qui peut atteindre 15g ou plus, avec augmentation du cholestérol et des triglycérides [18,6], dans notre série, une hypercholestérolémie supérieure à 2,5 g/l a été observée dans 93% associée à une hypertriglycéridémie dans 70,5%, ce qui est en accord avec les données de la littérature[31,41].

C. Troubles hydro électrolytiques

- La natrémie peut être normale ou diminuée en raison d'une hémodilution secondaire à une rétention hydrique anormale [31], dans notre série, l'hyponatrémie a été présente chez 24% des cas.
- La kaliémie peut être augmentée en cas d'insuffisance rénale avec oligurie [6,31] l'hypokaliémie a été présente chez 8,6% de nos malades.
- La calcémie est toujours basse en raison de l'hypoprotidémie. La calcémie ionisée peut être également basse en cas de syndrome néphrotique prolongé en raison d'une fuite urinaire de 25 hydroxy vitamine D [6,18, 31,], l'hypocalcémie a été notée dans 16% des cas de notre série.

D. La fonction rénale

L'insuffisance rénale fonctionnelle est transitoire et parfaitement réversible, elle est plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant [6,18], dans notre série, la fonction rénale était altérée chez 8,6% de nos malades.

E. Troubles hématologiques et de l'hémostase

1. Troubles hématologiques

Les taux d'hémoglobine et d'hématocrite sont augmentés traduisant d'hypovolémie et d'hémoconcentration des malades.

A long terme, une anémie microcytaire, liée à la perte urinaire de sidérophiline et la fuite d'érythropoïétine [18,31], dans notre série, L'anémie hypochrome microcytaire a été notée chez 23,18% des cas.

2. Le dosage du complément hémolytique total et des différentes fractions du complément sont normaux, à l'exception du facteur B et du facteur D qui peuvent être diminués en raison de leur fuite urinaire [18]. Dans notre série, l'hypo complémentemie a été noté seulement dans 5,8% des cas.

IV. DONNEES HISTOLOGIQUES

La biopsie rénale chez l'enfant est effectuée par voie percutanée le plus souvent [49], après étude échographique de la morphologie rénale, control de l'HTA et de l'hémostase. .

Nos patients ont tous eu une sédation en présence du réanimateur et après repérage échographique.

A. Indications

L'indication dépend de l'âge et du tableau clinique, en effet, chez l'enfant entre 1 et 10 ans, la biopsie n'est pas nécessaire d'emblée si le tableau clinique est évocateur.

- l'existence d'un ou de plusieurs critères d'impureté du syndrome néphrotique, à type d'hématurie, et/ou d'HTA, et/ou d'insuffisance rénale, une hypocomplémentémie [18,49].
- l'âge moins d'un an ou plus de 10 ans, âges auxquels d'autres néphropathies peuvent être à l'origine du SN.
- la constatation d'une corticorésistance.
- L'existence de signes extra rénaux.
- Dans notre série, la biopsie rénale a été réalisée chez 9 patients, ses indications étaient,
- Un âge supérieur à 10 ans dans un cas,
- Le caractère impur du syndrome néphrotique dans 09 cas.
- La corticorésistance du syndrome néphrotique dans 06 cas.

B. Résultats

Le syndrome néphrotique idiopathique est défini par l'association d'un syndrome néphrotique et des lésions glomérulaires minimales ou de lésions glomérulaires non spécifiques, telles une hyalinose segmentaire et focale ou une prolifération mésangiale diffuse [17,31].

- Les lésions glomérulaires minimales : sont observées dans 80 à 90% des cas [53, 18,26]. La néphrose à LGM est plus fréquente chez les petits enfants que les adolescents de 12 à 18 ans [2], révélant le plus souvent des glomérules optiquement normaux, la microscopie électronique confirme l'absence de dépôt et met en évidence une disparition des pédicelles qui sont étalés, et la formation d'une lamelle cytoplasmique continue, qui recouvre la face externe de la membrane basale avec disparition de la membrane interpédicellaire [18, 24,6].

- Hyalinose segmentaire et focale : est la deuxième lésion la plus retrouvée et qui représente 10 à 15 % des syndromes néphrotiques primitifs de l'enfant [18,56], elle est plus fréquentes chez l'adulte (jusqu'à 47%)[18,26], en microscopie, on observe l'obstruction d'une ou plusieurs anses capillaires par des dépôts amorphes dits hyalins. La lésion segmentaire est entourée par un matériel lâche qui donne un aspect de halo clair et fait adhérer les anses entre elles et éventuellement à la capsule de Bowman. Au niveau des glomérules touchés, la lésion atteint une ou plusieurs anses capillaires [18], des lésions tubulo-interstitielles sont souvent associées, des dépôts mésengiaux d'IgM sont parfois observés en immunofluorescence [6, 18].

Dans notre série, les lésions de hyalinose segmentaire et focale étaient présentes dans 20,5% des cas.

[6,18].

- Prolifération mésangiale diffuse : est retrouvée chez environ 5% des enfants atteints de néphrose [18], Il existe une prolifération mésangiale diffuse, une hypertrophie de la matrice mésangiale, associées à une fusion des pédicelles des podocytes comme au cours des lésions glomérulaires minimales [6,18] .

C. Corrélation entre le type histologique et le pronostic

- Les lésions glomérulaires minimales sont caractérisées par une réponse favorable à la corticothérapie dans plus de 90% des cas, et un pronostic favorable à long terme [2].
- Les lésions d'HSF les lésions de prolifération mésangiale diffuse, sont fréquemment résistants à la corticothérapie. Néanmoins des biopsies rénales itératives montrent que certains patients ont initialement des

lésions glomérulaires minimales et peuvent développer ultérieurement des lésions de hyalinose segmentaire et focale.

De plus, certains patients dont la biopsie rénale met en évidence des lésions hyalinose segmentaire et focale répondent à la corticothérapie et ont une évolution favorable. Le risque de corticorésistance est plus élevé si la biopsie rénale montre également des lésions de fibrose tubulo-interstitielle ou si la fonction rénale est altérée [2].

Dans notre série, la HSF était présente dans 43,75% des cas dont 8,8% était corticorésistants.

V. TRAITEMENT

La néphrose lipidique est une néphropathie glomérulaire dont l'évolution est souvent très prolongée [33]. Cette éventualité oblige à ce que le malade mène une vie aussi normale que possible.

A. Traitement symptomatique

Il est indispensables pour prévenir les complications en rapport avec la protéinurie afin de ralentir la dégradation de la fonction rénale, d'améliorer la qualité de vie des patients, et d'éviter les complications infectieuses et thromboemboliques [62].

1. le régime

- La restriction sodée est recommandée en cas syndrome œdémateux et de corticothérapie à haute dose [20].
- La restriction hydrique est nécessaire si la natrémie est inférieure à 130mmol/l, en cas d'oligurie franche ; ou de syndrome œdémateux important [63].

- Un régime sans sucre doit accompagner la corticothérapie à forte dose [20].

Dans notre série, tous les patients ont été soumis à un régime sans sel dès leur hospitalisation.

2. diurétiques

Sont essentiellement en cas d'œdème importants et réfractaires [20, 63], ils doivent être utilisés avec prudence pour éviter le collapsus hypovolémique par déplétion hydrosodée brutale [63].

Ils augmentent le risque thromboembolique si l'anticoagulation n'est pas équilibrée [20]. [62;63].

L'efficacité du traitement par diurétiques doit être monitorée par mesure de la natriurèse et la perte de poids du patient [20].

Dans notre série, Le diurétique le plus utilisé était le furosémide (Lasilix) à la dose de 2 mg/Kg/j chez la moitié des patients, ainsi que le spironolactone chez quelques malades.

3. perfusions d'albumine, utilisé en cas d'oedèmes importants, d'hypovolémie mal tolérée ou d'hemoconcentration [2,20].

Dans notre série, la perfusion d'albumine a été utilisée chez 62,3% des malades ayant une hypoalbuminémie sévère inférieure à 10 g/l.

4. traitement préventif des thromboses : comporte des mesures générales tels la mobilisation et la correction de l'hypovolémie, en plus des traitements anticoagulants, seuls les syndromes néphrotiques majeurs avec anasarque justifient un traitement préventif anticoagulant, alors que les formes modérées justifient un traitement avec antiagrégants plaquettaires [3].

La présence d'une des anomalies suivantes est un facteur de risque de complications thrombotiques justifiant un traitement anticoagulant :

- Albuminémie <20g/l ;
- Fibrinogène > 6g/l ;
- Antithrombine III < 70% ;
- D-dimères > 1000 ng/ml.
- Les médicaments utilisés :
- Anti-agrégants plaquettaires : Aspirine 25 à 100 mg/j ;
 - ü Anti-vitamine K comme la Warfarine (COUMADINE®) ;
 - ü Héparine de bas poids moléculaire (LOVENOX®).

Dans notre série, 43,47% des patients ont été mis sous antiagrégants plaquettaires chez qui le taux d'albuminémie était inférieure à 20g/l.

5. Antihypertenseurs

Les inhibiteurs calciques sont les médicaments de choix en cas d'urgence hypertensive.

Dans notre série, 20% des malades avaient reçu des Antihypertenseurs soit pour une HTA initiale (dans 9 cas) ou pour une HTA apparue au cours de l'évolution de la maladie, pour les 5 restants.

Les IEC et ARA2 sont utilisés pour diminuer le débit de la protéinurie par réduction de la pression des capillaires glomérulaires par la dilatation de l'artériole efférente et par la modification de la perméabilité glomérulaire en cas d'échec des traitements spécifiques (corticothérapie, immunosuppresseurs) [62], ils ne sont pas prescrits en première intention, leur prescription est proposée dans cette indication par le médecin spécialiste

- ü Enalapril : RENITEC® à la dose de 0,1 à 0,5 mg/Kg/j.
- ü Captopril : LOPRIL® à la dose e 0,5à 3 mg/Kg/j.

Dans notre série, Les IEC ont été utilisés à visée néphroprotectrice, dans 17,6% des cas qu'ont été tous corticodépendant sauf un cas était corticorésistant.

7. Prévention et traitement des troubles lipidiques

Les anomalies lipidiques au cours du syndrome néphrotique sont fréquentes, mais réversibles avec la disparition de la protéinurie, le traitement de l'hyperlipidémie en cas de syndrome néphrotique persistant reste discuté [2,31].

Dans notre série, aucun cas n'a reçu un traitement anti hyperlipémiant.

8. prévention et traitement des infections

Ce sont des complications fréquentes du syndrome néphrotique. La réduction de la morbidité et de la mortalité de ces infections se base sur le diagnostic rapide, et le traitement antibiotique adéquat [31,67].

Les infections bactériennes les plus fréquentes :

- ü Péritonites : 50% des cas ;
- ü Méningites ;
- ü Septicémies ;
- ü Pneumopathies ;
- ü Cellulodermes.

Les germes les plus incriminés

- ü *Staphylococcus pneumoniae* (50% des péritonites) ;
- ü Streptocoque B ;
- ü Autres: *E.coli*, HI ; *staph aureus*, *pseudomonas aeruginosa*, *klebsiella pneumoniae*.

Pour certains auteurs Il existe deux possibilités pour prévenir ces infections :

- l'antibioprophylaxie : la phenoxy-méthylpenicilline est a proposer [67] chez les enfants de moins de 2 ans, corticorésistants et à rechutes fréquentes et ceux enfants ayant des antécédents d'infection à pneumocoque.

Pour d'autres auteurs l'antibiothérapie prophylactique n'est pas systématique [31].

- La vaccination antipneumococcique a un effet bénéfique surtout depuis que les 23 sérotypes les plus fréquemment rencontrés sont inclus dans le vaccin [2, 31,68, ,69].
- Les infections non bactériennes : la varicelle et la rougeole peuvent mettre en jeu le pronostic vital chez les enfants recevant un traitement immunosuppresseur et/ ou corticoïde [61, 3,129]. La vaccination est pour cela recommandée chaque fois le taux des anticorps antivarielles, n'est pas protecteur [2].

B. Traitement adjuvant

- Vitamine D: Une supplémentation régulière en vitamine D : soit 400 UI/j, soit une ampoule de 100 000 UI tous les 3 à 6 mois [74], avec un dosage annuel de 25 OH D3.
- Calcium: Les apports calciques est de: 500 à 1000 mg/j (Dédrogyl : 3 gouttes/j) adaptés dans l'alimentation.
- Potassium et protecteur gastrique: n'est pas systématiques [75].

Dans notre série, Tous nos patients ont été soumis à un régime sans sel, des protecteurs gastriques, la vitamine D et un apport du calcium.

C. Traitement de fond

1. traitement corticoïdes

- corticothérapie orale

Le traitement d'attaque du SNI repose sur la corticothérapie sous forme de prédnisone à la dose de 60 mg/m²/j en 1 à 2 prises par jour pendant 4 semaines.

Il existe quelques rares cas de rémission spontanée. Lorsque les signes cliniques et biologiques sont très modérés, on peut parfois retarder la mise en route du traitement en espérant une rémission spontanée.

Devant la persistance de la protéinurie à l'issue de ces 4 semaines de traitement, 3 perfusions de méthylprednisolone (1 g/1,73m²) sont réalisées à 48 h d'intervalle avec poursuite de la corticothérapie orale à la même dose entre les perfusions et 8 jours après .

La corticothérapie orale discontinue en cas de corticosensibilité, la corticothérapie est poursuivie sur le mode discontinu et diminuée progressivement :

- ü 60 mg/m² un jour sur deux en une seule prise le matin pendant 2 mois,
- ü 45 mg/m² un jour sur deux pendant 15 jours,
- ü 30 mg/m² un jour sur deux pendant 15 jours,
- ü 15 mg/m² un jour sur deux pendant 15 jours, puis arrêt [20].

Le traitement d'une première poussée de néphrose par corticothérapie durant 4 à 5mois est à respecter [76, 31].

Dans notre série, lorsque le diagnostic de néphrose idiopathique est très vraisemblable, la corticothérapie est instituée à base de prédnisone (cortancyl) 2mg/Kg/j sans dépasser 80mg/j pendant 04 semaines, le passage au mode discontinu selon la méthode déjà décrite.

Si la protéinurie persiste à l'issue du premier mois de traitement, la corticothérapie sous forme de bolus de méthyl prédnisolone est utilisée.

- Bolus de méthyl prédnisolone(MP)

Leur indication est la persistance de la protéinurie après 04 semaines de traitement d'attaque, ils sont effectués en milieu hospitalier, sous forme de 03 perfusions de méthyl prédnisolone (solumédrol) à la dose de 1g/1,73m² tous les 2 jours [31].

Ces perfusions ont moins d'effets secondaires.

Il a été prouvé que les bolus de corticothérapie raccourcissent le délai de rémission en cas de néphrose corticodépendante[78], mais sans modifier l'évolution de la néphropathie.

L'association des perfusions de méthyl prédnisolone, avec corticothérapie orale discontinuée et un agent alkylant a été étudiée chez les enfants ayant une néphrose corticorésistante, et la rémission complète est obtenue dans 65,62% [79].

Dans notre série, les bolus de méthyl prédnisolone ont été utilisés chez 17 malades soit 24,6% des cas dont l'indication essentielle est définir la corticorésistance.

- Réponse à la corticothérapie

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

Les néphroses corticorésistantes ne représentent qu'environ 10% des néphroses. Il est inutile et dangereux de poursuivre la corticothérapie, une fois la corticorésistance était remarquée [18,31].

Dans notre série, 05 malades ont été corticorésistants soit 14.7% des cas.

En cas de corticosensibilité, le délai moyen de disparition de la protéinurie est d'une dizaine de jours. 15% des cas sont en rémission en moins d'une semaine, 75% en moins de deux semaines, 85% en moins de trois semaines, et seulement 7% après plus de quatre semaines de traitement [80].

Dans notre série, Dans notre étude 27 malades sont corticosensibles, soit 82,6%.

2. Les agents alkylants

Le mécanisme immunologique évoqué au cours des néphroses, a fait utiliser des immunosuppresseurs qui regroupent les agents cytostatiques appartenant au groupe des alkylants, et la ciclosporine A.

3 produits parmi les agents alkylants ont été principalement employés et dont l'efficacité de a été prouvée de longue date [82, 83,84].

- Cyclophosphamide : Endoxan®

Le cyclophosphamide est très utilisé et son efficacité sur les syndromes néphrotiques cortico-dépendants a été démontrée [6], en effet, le taux de rémission est de 67 à 93% à 1 an et de 36 à 66% à 5 ans après une cure de cyclophosphamide [31].

- la dose de cyclophosphamide est de 2 à 2,5 mg/kg/j;

- la durée doit être adaptée au degré de corticosensibilité [31,88] : un régime de 12 semaines pour les patients à haut seuil de corticodépendance [89], 8 semaines pour ceux qui présentent des rechutes espacées [31], soit une dose cumulative totale de 150mg/kg [88].

Dans notre série, le cyclophosphamide a été utilisé à dose de 2 mg/kg/j pour une durée de 2 à 3 mois, dans 3 cas de néphrose corticodépendante.

Au cours des néphroses corticorésistantes :

Les agents alkylants ne semblent pas avoir un effet bénéfique mais sont toujours prescrits [1,31], avec un taux de rémissions complètes ou partielles est plus élevé chez les enfants qui ont une corticorésistance partielle, et chez ceux ont LGM sur la PBR [31,76,90,91].

Dans notre série, le cyclophosphamide a été utilisé chez 14 patients soit 18,8% des cas de néphrose corticorésistante, par voie orale.

- Chlorambucil : Chloraminophène®

Son efficacité a été également démontrée dans le cadre des néphroses [6, 92, 85, 88]. Il est actuellement abandonné en raison de sa toxicité.

- Chlorméthine : Caryolysine®

Elle a été progressivement abandonnée suite à l'introduction d'autres drogues administrables par voie orale et en raison de sa toxicité [76,94].

3. Inhibiteurs de calcineurine

- Ciclosporine

C'est une molécule immunomodulatrice qui possède également des effets hémodynamiques en diminuant le débit de perfusion rénale et augmentant les résistances vasculaires rénales [88, 95,96],].

-Au cours des néphroses cortico-dépendantes : la ciclosporine n'est indiquée qu'en cas d'intoxication stéroïdienne et quand les agents alkylants ont été inefficaces [88,89, 97], Dans notre série, on n'a pas utilisé la ciclosporine chez nos malades.

La posologie : la dose initiale de 5 mg/kg/j associée à une corticothérapie quotidienne de 30 mg/m²/j durant un mois puis dégressée à 30 mg/m² un jour sur deux durant les 5 mois suivants., la ciclosporinémie résiduelle sur sang total doit être comprise entre 100 et 200mg/ml [98].

La ciclosporine est dégressée en cas de remission au dixième mois à raison de 2 mg/kg (50mg/m²) tous les mois jusqu'à son arrêt [88]. Elle est ainsi efficace dans 80% des néphroses corticodépendantes, permettant le maintien de la rémission du syndrome néphrotique après l'arrêt du corticoïde [98]. Cependant, une ciclosporinodépendance survient dans 70 à 100% des cas à l'arrêt du traitement.

-Au cours des néphroses corticorésistantes : L'association aux corticoïdes et de ciclosporine permet d'obtenir un taux de rémission plus élevé que l'administration de la ciclosporine seule [100,101], des doses importantes et prolongées de ciclosporine pouvaient diminuer la protéinurie et le taux d'évolution vers l'insuffisance rénale.

La ciclosporine apparaît donc actuellement comme un traitement capable d'induire une rémission dans les néphroses corticorésistantes [94,96].

- tacrolimus (FK506) [1] :

C'est un antibiotique macrolide qui agit par l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T. Les doses vont de 0,5 à 1,5 mg/kg par jour administrées en 2 prises.

Les résultats sont variables mais globalement proches voire légèrement meilleurs que ceux rapportés avec la ciclosporine A.

Il a été utilisé en monothérapie ou en association avec une corticothérapie, un taux de rémission à 75% a été obtenu chez l'adulte.

4. Agents antiprolifératifs

- Mycophenolate mofétil (Cellcept®)

Il s'agit d'un agent inhibiteur de la synthèse des nucléotides bien toléré et efficace chez les patients présentant un SNI corticodépendant (SNICD) et ciclosporinodépendant avec des rechutes fréquentes, une durée du traitement par le MMF de plus de 6 mois paraît plus efficace en termes de maintien ou de prolongement de la rémission après l'arrêt du traitement [1].

- Azathioprine

Des cas de rémission complète sous Azathioprine ont été rapportés chez l'adulte [104].

5. Rituximab RTX [105] :

C'est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD20, antigène quasi exclusivement exprimé par les lymphocytes B, son utilisation au cours du SNI reste exceptionnelle, elle est discutée devant un SNI sévère et sensible aux immunosuppresseurs avec échec des agents alkylants et du mycophénolate mofetil ou dépendance aux anticalcineurines ou en présence d'un effet secondaire sévère [105].

6. lévamisol

C'est un antihélmintique ayant une action immunostimulante [26,106], il a été utilisé en matière de SN en association avec la corticothérapie discontinuée et permettra une réduction de la dose seuil de prédnisone d'environ 50% dans au moins la moitié des cas [107,108], une dose de 2,5 mg/kg toutes les 48 heures réduisait significativement la fréquence des rechutes [109].

-Dans les SNI corticodépendants : les résultats du traitement par lévamisole sont prometteurs.

-Dans les SNI cortico-résistants : le lévamisol n'a aucun bénéfice thérapeutique prouvé [106].

7. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes de l'angiotensine 2:

Les IEC et ARA2 sont utilisés pour diminuer le débit de la protéinurie par la réduction de la pression des capillaires glomérulaires par la dilatation de l'artériole efférente et par la modification de la perméabilité glomérulaire, ils sont prescrits en cas d'échec des traitements spécifiques (corticothérapie, immunosuppresseurs)[1, 62].

8. Autres :

- Misoribine (MZB) [1] : il a une efficacité prouvée chez l'enfant dans le SNICD et SNICR de l'enfant avec une toxicité moindre.
- Vincristine (oncovin®) [1] : sa place réelle de dans le traitement du SNICR reste à préciser.
- Plasmaphérèse et immuno-absorption [1] : thérapeutique de secours des HSF multirésistantes au prix d'effets secondaires.
- Pefloxacin [1] : a des des propriétés immunomodulatrices, son efficacité dans le SNICS est démontrée, mais moins claire dans le traitement de SNICR .

D. La stratégie thérapeutique

1. Traitement de la première poussée

Le traitement de la première poussée est basé sur la corticothérapie orale (prédnisone) selon le schéma suivant:

- 60 mg/m²/j (2mg/kg/j) en 2 prises pendant 1 mois, puis si rémission complète :
- 60 mg/ m² un jour sur deux (2mg/kg un jour sur deux) en une seule prise le matin pendant 2 mois.
- Puis 15 jours= 45 mg/m² un jour sur deux (1,5mg/kg un jour sur deux) en une prise le matin.
- Puis 15 jours=30 mg/m² un jour sur deux (1mg/kg un jour sur deux) en une prise le matin.
- Puis 15 jours=15 mg/m²un jour sur deux (0,5mg/kg un jour sur deux) en une prise le matin.
- Puis arrêt soit 4 mois et ½ pour une première poussée.

2. Traitement des rechutes

Si la protéinurie ne s'accompagne pas de prise de poids ni de syndrome néphrotique biologique, on peut proposer d'attendre une rémission spontanée qui peut survenir en environ 1-2 semaines avec une surveillance de la protéinurie et de l'albuminémie et un traitement de tout foyer infectieux [20].

2.1. Traitement d'une première rechute de syndrome néphrotique

- Rechute survenant plus de 3 mois après l'arrêt du traitement

Reprise d'une corticothérapie orale à 60mg/m²/j en une prise jusqu'à 6-8 jours après la négativation de la protéinurie, puis :

- 60mg/m² un jour sur deux pendant 4 semaines.
- 45mg/m² un jour sur deux pendant 4 semaines.
- 30mg/m² un jour sur deux pendant 4 semaines.
- 15mg/m² un jour sur deux pendant 4 semaines

Puis arrêt [94].

- Rechute survenant moins de 3 mois après l'arrêt du traitement (et à fortiori lors de la décroissance des corticoïdes) : Même schéma mais le traitement à 15mg/m² (soit environ 0,5 mg/kg) un jour sur deux est poursuivi pendant 12 à 18 mois.

Si la rechute est survenue à un seuil supérieur à 15 mg/m² un jour sur deux on fera un palier thérapeutique à une dose légèrement supérieure à la dose reçue lors de la rechute [20,94].

2.2. Traitement des rechutes à partir de la deuxième

Le traitement corticoïde de la rechute est celui décrit pour une première rechute ci dessus.

Cependant, lorsque le patient est connu avec un seuil de corticosensibilité identifié, il est possible de proposer une dose d'attaque

moindre et une décroissance plus rapide avec des paliers de 2 semaines seulement pour arriver plus vite au niveau de traitement supérieur au seuil connu chez ce patient.

S'il existe plus de 4 rechutes en 2 ans, il est alors proposé lors de la décroissance de poursuivre un traitement corticoïde discontinu prolongé à la dose de 15 mg/m² un jour sur deux pendant 12 à 18 mois[94].

En cas de persistance d'une cortico-dépendance inacceptable, on passe à un niveau d'immunosuppression supérieur. Les indications de passer à un niveau supérieur sont habituellement les signes d'intoxication stéroïdienne grave [20].

- Lévamisole

Il est classiquement proposé lorsque la cortico-dépendance a un seuil supérieur à 0,5 mg/kg un jour sur deux à la dose de 2,5 mg/kg un jour sur deux en 1 prise.

Après 2 à 4 mois, il doit permettre de diminuer progressivement la corticothérapie.

En l'absence de rechute, la durée du traitement est de 24 mois voire plus[75,20].

- Cyclophosphamide

Il est administré à la posologie : 2 à 2,5 mg/kg/j en 1 prise à prendre le matin pendant 10 à 12 semaines (dose cumulée < 170 mg/kg en raison de la gonadotoxocité).

Une anomalie hématologique impose l'arrêt temporaire du traitement qui peut être repris après normalisation de la NFS.

Après le deuxième mois de traitement, la dose est progressivement diminuée au-dessous du seuil toxique ou arrêtée [20].

- Mycophénolate mofétil (MMF)

La Posologie préconisée est de 600 mg/m² matin et soir, il est donné après échec du cyclophosphamide.

L'avantage de gonadotoxicité et la meilleure efficacité que le cyclophosphamide.

Le traitement est poursuivi tant qu'il est bien toléré, en l'absence d'effets secondaires, on pendant 2 ans suivant son introduction [20].

- Cycloporine (CyA)

Elle est très efficace sur les syndromes néphrotiques corticodépendants à la posologie de 5 mg/kg par jour matin et soir, à décroître jusqu'à la dose minimale efficace.

La CyA est indiquée si l'endoxan ou le MMF ne suffisent pas pour obtenir une rémission stable sans cortico-dépendance inacceptable.

L'effet secondaire le plus important est la toxicité rénale, il faut s'assurer de la normalité de la fonction rénale avant le début du traitement.

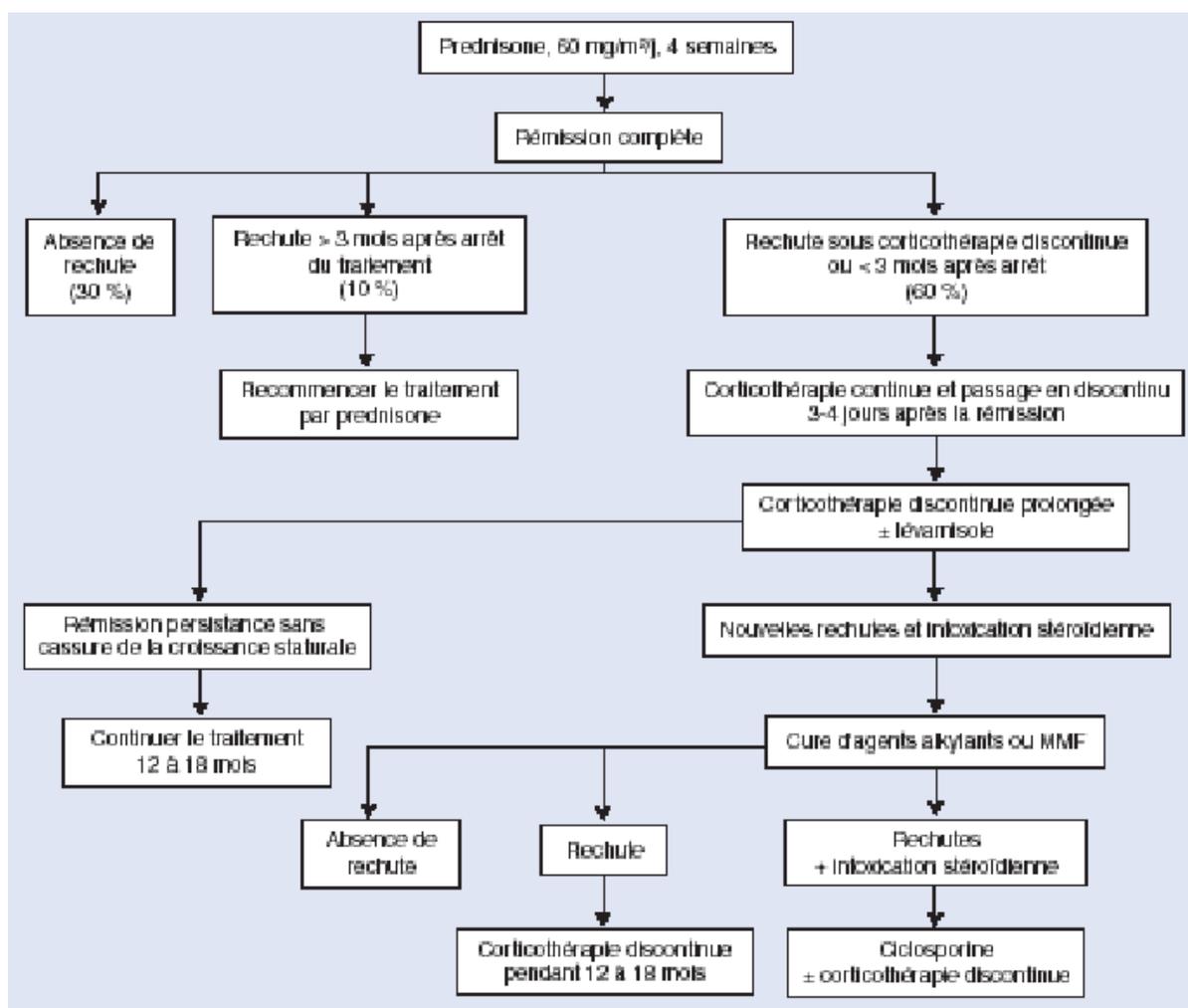
En cas de dépendance à la CyA et de toxicité rénale, il convient de privilégier une bi-thérapie MMF + CyA afin de pouvoir diminuer les doses de la CyA[20].

- Le tacrolimus (FK506)

Le FK 506 peut être donné si un patient est dépendant de la CyA mais ne peut pas tolérer l'hypertrichose. Les autres effets secondaires (notamment la toxicité rénale) sont propres à la famille des anti-calcineurines et comparables avec ceux de la CyA [20].

- Rituximab

Il est prescrit comme alternative aux traitements conventionnels lorsque ceux-ci sont devenus toxiques ou ont montré leurs limites [105], mais son utilisation est grevée de complications sévères.



Traitement des néphroses corticosensibles

3. Le traitement de SNI corticorésistant

Une biopsie rénale est indiquée afin de confirmer qu'il s'agit d'un syndrome néphrotique idiopathique. L'étude génétique sera réalisée à la recherche de mutation d'une protéine formant la barrière de filtration glomérulaire, dans ces cas, seul un traitement symptomatique à visée antiprotéinurique est indiqué car les immunosuppresseurs n'ont pas d'effets bénéfiques [62].

Si la biopsie montre une histologie compatible avec une néphrose la stratégie consiste à utiliser la CyA à des doses habituellement supérieures aux doses qu'on utilise dans les néphroses corticodépendantes en association avec la

prédnisone ce qui permet d'obtenir une rémission dans environ 40 % à 50 % des cas [20,100].

En cas de réponse partielle, une association entre CyA, échanges plasmatiques ± autres immunosuppresseurs peut permettre une rémission [20,111].

Ces stratégies entraînent une immunosuppression importante et nécessitent la prise en charge dans un service spécialisé. Si le SNI reste résistant à tout traitement, une évolution vers l'insuffisance rénale terminale survient habituellement. Dans ce cas, il existe un risque très important de rechute après transplantation rénale, l'administration des IEC dans ce cas permet la réduction de la protéinurie de 40 à 50% sans effets secondaires significatifs.

E. Vaccination

Les vaccins inactivés sont à faire sans tarder car le risque de rechute est minime [112], Les vaccins vivants ne doivent pas être donnés si le patient est immun supprimé [20].

Les vaccins vivants atténués (varicelle, rougeole) doivent être injectés en période de remission.

Il a été montré que la réponse vaccinale en cas de vaccination au début de la maladie (en poussée sous forte corticothérapie) est identique à celle en rémission sous faible

F. Suivi : aura pour objectif :

- S'assurer que les mesures hygiéno-diététiques, le but du traitement et l'importance de sa durée ont été bien compris ;
- S'assurer de l'observance au traitement ;
- Vérifier la tolérance au traitement ;

- Dépister la survenue des complications liées au traitement ;
- Surveiller la survenue des rechutes ;
- Dépister la survenue des complications du syndrome néphrotique ;
- Veiller au respect du calendrier vaccinal.

On procédera a :

- Une surveillance clinique : évolution de la courbe pondérale et staturale, de la tension artérielle.
- Surveillance régulière des urines par bandelettes au domicile : pendant la poussée 2 à 3 fois par semaine, au moins une fois par semaine ensuite, pendant toute la durée du traitement.
- En cas de bandelettes urinaires négatives et en l'absence de circonstances particulières (surveillance de traitements médicamenteux, ou complications), les examens biologiques sanguins ne sont pas justifiés.
- En cas de protéinurie persistante, surveillance biologique (au moins tous les 3 mois) : créatininémie, ionogramme sanguin, albuminémie, protéinurie des 24 h, créatininurie, ECBU [62].

VI. EVOLUTION

Au début de la maladie, une rémission spontanée peut s'observer dans quelques cas (autours de 4%) [113, 31], Dans notre série, on n'a pas noté de cas de rémission spontanée.

Si le syndrome néphrotique est intense, le traitement est commencé sans trop attendre, compte tenu du risque de complications, l'évolution et le pronostic sont étroitement corrélés à la réponse au traitement corticoïde [76].

A. Evolution des néphroses corticosensibles

L'évolution des néphroses corticosensibles est caractérisée par la grande fréquence des rechutes [76,114].

Seulement 30 à 40% des cas sont définitivement guéris après une poussée unique, dans les autres cas (environ 70%), des rechutes surviennent dans un petit nombre de cas, mais dans la majorité des cas (50 à 60%), dits corticodépendants, une rechute survient pendant la diminution des doses ou dès l'arrêt des corticoïdes.

Dans notre série, l'évolution des néphroses corticosensibles a été marquée par la fréquence des rechutes dans 44,11% des cas. Les rechutes espacées ont été observées dans 11,7% des cas et une corticodépendance dans 41,17% des cas.

Les néphroses corticodépendantes sont caractérisées par une durée d'évolution imprévisible, mais toujours prolongée : le plus souvent 5 à 10 ans, mais éventuellement 15 à 20 ans [18], les rechutes peuvent être prévenues par une corticothérapie discontinuée.

L'évolution vers l'insuffisance rénale est par contre absolument exceptionnelle [18, 76, 115], sauf dans les cas où une néphrose corticodépendante est devenue corticorésistante après une période d'évolution [18,33].

Au total, le pronostic des néphroses corticodépendantes est bon malgré l'évolution très prolongée[18], la durée totale d'évolution est cependant imprévisible.

Dans notre série, on a constaté 4 cas de corticorésistance secondaire ayant une évolution favorable sous traitement immunosuppresseur.

B. Evolution des néphroses cortico résistantes

Les néphroses corticorésistantes ne représentent qu'environ 10% des néphroses de l'enfant [31,33], et 10 à 20% de néphroses de l'adulte [18, 33].

Dans notre série, le taux est élevé par rapport à la littérature, il est de 26,4%.

Le pronostic à long terme des syndromes néphrotiques idiopathiques corticorésistants est dominé par le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale 50% des cas quand il sont dus à des mutations, alors que 40% évoluent vers une rémission complète ou partielle [31, 33,76].

Au début de la maladie, la gravité initiale du syndrome néphrotique n'a pas de signification pronostique [31].

Dans notre série, aucun enfant n'a présenté une insuffisance rénale terminale, on a noté un cas de rémission complète et un patient qui a rechuté.

VII. COMPLICATIONS

A. Complications liées à la néphrose

On trouve essentiellement les infections et les accidents thromboemboliques [31, 26,69].

A.1. Infections bactériennes

Les infections sont fréquentes, avec une incidence annuelle de 1-2%. Il s'agit principalement de streptococcus pneumonie dans 50 à 60%, et les bacilles gram négatives, spécialement Eschirechia coli [31,67].

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

Le vaccin antipneumocoque est préconisé chez les enfants atteints de SN [118].

A.2. Complications thromboemboliques

Les sujets atteints de syndrome néphrotique ont un risque élevé de présenter des accidents de thrombose [38,31] à cause de dysrégulation de la coagulation observé dans le SN[3].

L'incidence des complications thrombo-emboliques dans le SN est 10 fois plus faible chez les enfants (1,9 à 4,4 %) que chez les adultes (44 %) [3]. Ceci peut être expliqué par le fait que le SN à lésions glomérulaires minimales est la lésion la plus fréquente chez l'enfant et la moins liée au risque de thrombose [131].

Dans notre étude, on a noté un seul cas de thrombose veineuse profonde.

A.3. L'insuffisance rénale

L'IRA est une complication occasionnelle du SN mais non dénuée de risques.

L'IRA représente 12% des complications graves du SN.

Dans notre série, elle a été retrouvée 8,7%.

Une progression rapide de la maladie glomérulaire d'origine, une thrombose de la veine rénale et la néphrite interstitielle allergique (antibiotiques, diurétiques, anti-inflammatoires stéroïdiens) précipitent la survenue de l'IRA au cours du SN [132].

Généralement, l'IRA est d'abord fonctionnelle due au bas débit de filtration glomérulaire, et elle répond au remplissage mais méconnue, elle peut évoluer vers la nécrose tubulaire aigue et l'organicité [133]. .

Dans la littérature, elle complique 8% des SN chez l'enfant [132]. Dans notre série on n'a noté aucun cas de l'IRC.

A.4. Collapsus

Elle est liée à l'hypo volémie brutale au cours d'une poussée sévère, mais aussi à la délétion hydro sodée entraînée par les diurétiques, le traitement en est la perfusion d'albumine [63].

A.5. Dénutrition [37]:

Une fuite protidique massive et prolongée ainsi que la fuite des protéines porteuses entraîne un déficit en transferrine, ceruloplasmine, zinc, vitamine D, calcium, thyroxines binding protéine avec fuite urinaire de T3 et de T4 peut conduire à une dénutrition .

B. Complications liées au traitement

B.1. Complications de traitement corticoïde

Les traitements quotidiens à fortes doses poursuivis plus de 6 semaines et le traitement d'entretien à la dose seuil administré de manière continue exposent au risque d'intoxication stéroïdienne [134] ; La corticothérapie discontinuée prolongée utilisée souvent chez les patients avec une néphrose corticodépendante, n'a le plus souvent aucun effet sur la vitesse de croissance pendant l'enfance [135].

Dans notre série, le retard de croissance était la complication majeure, il est observé chez 4 malades.

B.2. Complications liées aux autres thérapeutiques [31,88]

cyclophosphamide	insuffisance médullaire, cystites hémorragiques alopecie, infections gonadotoxicité, induction de cancers
chlorambucil	déplétion médullaire, infections gonadotoxicité chez le garçon induction de cancers et de leucémies
chlorméthine	Vomissements infections
ciclosporine	Néphrotoxicité HTA réversible Hypertrichose
Azathioprine	déplétion médullaire réversible manifestations digestives effet carcinigène pas de gonadotoxicité
lévamisole	manifestations digestives effets hematologiques reversibles

C.Mortalité

La mortalité est surtout imputée aux complications infectieuses et thrombo emboliques à celle de l'insuffisance rénale chronique, la fréquence est de l'ordre de 2à 3% selon les études.

Dans notre série, deux décès ont été relevés, soit 3%, ayant un SNI corticorésistant avec un syndrome œdémateux sévère réfractaire, dont un a développé un OAP et l'autre a été compliqué d'une pancytopenie fébrile.

CONCLUSION

Le syndrome néphrotique idiopathique est la plus fréquente des néphropathies glomérulaires de l'enfant.

Elle se caractérise par l'apparition brutale d'une protéinurie abondante pour entraîner un syndrome néphrotique en l'absence de lésion rénale histologique, ou dans quelques cas existent des lésions non spécifiques : hyalinose segmentaire et focale et prolifération mésangiale diffuse.

Le traitement est toujours basé d'emblée sur la corticothérapie en cas de syndrome néphrotique pur, des rechutes sont rencontrées dans 47% des malades, une cortico dépendance dans 41% des cas et une cortico résistance dans 26% des cas.

L'existence d'une corticodépendance avec des signes d'intolérance aux corticoïdes, et une corticorésistance nécessitent l'adjonction d'immunosuppresseurs.

La durée d'évolution de la maladie est imprévisible, elle peut durer de quelques mois à plusieurs années.

Par ailleurs, la maladie peut présenter des complications parfois mettant en jeu le pronostic vital, en particulier l'insuffisance rénale terminale, l'infection et les thromboses.

RESUME

Le syndrome néphrotique idiopathique est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente chez l'enfant, c'est une maladie rare dont l'épidémiologie reste peu connue. L'évolution du syndrome néphrotique est fréquemment chronique et nécessite une prise en charge multi disciplinaire.

Nous avons mené une étude rétrospective concernant 64 cas de syndrome néphrotique idiopathique admis au service de pédiatrie sur une période de 6ans.

L'objectif de cette étude est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives du SNI.

La tranche d'âge des malades se situait entre 2 et 9ans, avec une prédominance masculine à 70,5%, le tableau clinique est le plus souvent représenté par un syndrome œdémateux généralisé 91% des cas.

Le traitement est toujours basé d'emblée sur la corticothérapie en cas de syndrome néphrotique pur, des rechutes ont été rencontrées dans 47% des malades, une cortico dépendance dans 41% des cas et une cortico résistance dans 26% des cas.

L'évolution et le pronostic du syndrome néphrotique est corrélé aux formes anatomopathologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHEMLI.J, HARBI.A, Traitement du syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant , Archives de Pédiatrie 2009; 16:260-268.
2. NIAUDET.P, Syndrome néphrotique chez l'enfant , EMC 2008; 18-064-C-15/4-083-L-10.
3. JEHANNE.M et all, Le risque thromboembolique dans le syndrome néphrotique chez l'enfant
Sang thrombose vaisseaux 2006 ; vol.18, N° 9 :478-88.
4. FAUVEL. J .P, LAVILLE.M, Protéinurie, Néphrologie et thérapeutique 2006 ;2 : 32-40.
5. DESCHENES.G, MARTINAT .L , Mécanismes moléculaires du syndrome néphrotique idiopathique
Archives pédiatrie 2000 ; 7:1318-29.
6. ROYER .P, HABIB. R, MATHIEU. H,BROYER M.Néphrologie pédiatrique (3ème édition). Flammarion medecine-Sciences, Paris, 1983, 1.
7. VAN DER BORN J, A monoclonal antibody against glomerular basement membrane heparan sulfate induces an acute selective proteinuria in rats. Kidney Int 1992; 41: 115-123.
8. JASEDRIC LP, Urine glycosaminoglycan in congenital an aquired nephrotic Syndrome. Kidney Int 1991; 40: 280-84.

9. YENRUDI S, LAOHAPAIBUL A, KITTIDIWIT W, SUTEPARUK S, FUTRAKUL N, A correlation between renal morphology and renal circulation in pediatric nephrotic syndrome. *Renal Failure* 2001; 23, 1: 85-90.
10. DESCHENES.G, Syndrome néphrotique, EMC 2008; 25-140-H-20.
11. DESCHENES.G, GUIGONIS.V, DOUCET .A, Les mécanismes physiologiques et moléculaires de la constitution des oedèmes au cours du syndrome néphrotique. *Archives de pédiatrie* 2004; 11: 1084-1094.
12. AUDARD.V, ORY.V, ZHANG.S.Y, CANDELIER.M, PAWLAK.A, LANG.P, SAHALI.D, Les données récentes sur la physiopathologie du syndrome néphrotique idiopathique , *Archives de pédiatrie* 2009;16: 793 -795.
13. BOYER.O, MACHUCA.E, ESQUIVEL.E, ANTIGNAC.C , Notions récentes sur la génétique du syndrome néphrotique corticorésistant , *Archives de pédiatrie* 2009; 16:796-798
14. ANTIGNAC.C, Syndrome néphrotique coticorésistant , ASSOCIATION DES MALADES D'UN SYNDROME NEPHROTIQUE (Conférence sur la recherche sur syndrome néphrotique du 21/1/2006 à la faculté de médecine de l'hôpital H .MONDOR).
15. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006; 38:1397-405.

16. CONLON P.J, BUTTERFLY D, ALBERS F, RODBY R, GUNNLES J.C et al, Clinical and pathologie features of familial focal segmental glomerulosclerosis. Am. J Kidney Dis 1995; 26: 34-40.
17. NIAUDET P, BROYER M, GUBLER MC, JEANPIERRE C, BARBAUSE S, ANTIGNAC C, Génétique et syndromes néphrotiques. Arch Pédiatr 1998 ; 5, suppl 2 : 152S-155S.
18. LOIRAT C, Néphrose. EMC, 18052 I10, 11, 1985.
19. FUCHSHUBER A, ANTIGNAC C, JEAN G, GRIBOUVOL O, GUBLER M.C, BROYER M, NIAUDET P. Néphrose cortico-résistante familiale : une nouvelle entité de syndrome néphrotique héréditaire. Ann Pédiatr 1997 ; 44, 10 : 653-659.
20. ULINSKI.T, AOUN.B, Le syndrome néphrotique idiopathique: stratégies thérapeutiques_ notions récentes. Archives de pédiatrie 2009; 16:799-801
21. OUENZAR.M, Le SN chez l'enfant (à propos de 33 cas colligés dans le service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès) Thèse Médicale N°359 ;2003 à Rabat
22. NIAUDET.P, Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles Néphrologie et thérapeutique 2005 ; 1 : 63-70.

23. Pinçon.A, Nobili.F, Etude épidémiologique du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant de moins de 18 ans en Franche-Comté en 2007 Archives de pédiatrie : 2008 ; Volume 15, numéro 5 ; page 969
24. NIAUDET P, NIVET H, La néphrose idiopathique. Rev Prat, 1991, 41, 24 : 2446-50.
25. ANDRE, Néphrose de l'enfant et ciclosporine. Méd Enfance, 1994, 14, 19 : 673-77.
26. RUSSEL W, CHESNEY MD, The idiopathic nephritic syndrome. Current Opinion in pediatrics, 1999, 11: 158-161.
27. IHLAL.M, SN de l'enfant à Beni Mellal (41 cas). Thèse médicale N°65 ; 1995 à Rabat.
28. GANA.R , SN à Mekhnès (52 cas) Thèse médicale N° 330 ; 1996 à Rabat
29. RODI KANDRI.S, SN de l'enfant expérience de l'hôpital Ibn Khatib , Thèse médicale N° 124 ; 1997 à Rabat.
30. MOUMEN JMAI.T, SN de l'enfant (expérience de service de pédiatrie IV à l'hôpital d'enfant de Rabat à propos de 108 cas allant de 1989 à 1997) Thèse médicale N° 21 ; 1999 à Rabat.
31. NIAUDET P, Syndrome néphrotique chez l'enfant. Encycl Méd Chir, Néphrologie-urologie. 18-039-D-10, Pédiatrie, 4-084-C25, 2000, 12p.

32. HADDOUCHE.B , SN chez l'enfant 44 cas, Thèse Médicale N° 100 ; 1982 à Rabat
33. PALCOUX JB, BANEGAS D, VANLIEFERINGHEN P, CARLA H DESVIGNES V, Le devenir des néphroses, une enquête sur 77 patients avec suivi moyen de 15 ans. *Ann Pediatr*, 1996, 43, 8: 561-65.
34. TROUDI M, FEJJI S, AMRI E, SBOUI E, SLAMA A, KHARRAT H, Syndrome néphrotique pur et primitif de l'enfant. *Rev Magh Pédiatr* 2000 ; X, 1.
35. FOUQUE D, Syndrome néphrotique et métabolisme protéique. *Néphrologie* 1996; 17: 279-282.
36. BALLMER PE, WEBER BK, ROY-CHAUDHURY P, MENURLAN MA, WATSON H, POWER DA, GARLICK PJ, Elevation of albumine synthesis rates in nephrotic patients measured with leucine, *Kidney Int* 1992; 41: 132-8.
37. MAISONNEUVE.N, BINAUT.R, VANHILLE.P, syndrome néphrotique *Encyclopédie pratique de médecine* : 2004 ; 5-0515
38. CITAK AGOP, SEVINC EMRE, AYDAN SIRIN, ILMAY BILGE, AHMET NAYIR, Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 138-142.
39. MARK. E, et al, Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephrotic syndrome or significant proteinuria. *Kidney international*, 1993; 44: 1124-1129.

40. JOVEN J, VILLABONA C, VILELLA E, MASANA L, ALBERTI R, VALLES M, Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med*, 1990, 323: 579-84.
41. ORDONEZ JD, HIATT R, KILLEBREWE, FIREMAN B, The risque of coronary artery disease among patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1990. 37 : 243.
42. JOUVIN M.H, FISCHER A.M, KAZATCHKINE M, Rein et hémostasie. *Encycl Méd Chir. Rein Organes génitaux urinaires* 1987 ; 18062 C10 : 6p.
43. TROUDI M, FEJJI S, AMRI E, SBOUI E, SLAMA A, KHARRAT H, Syndrome néphrotique pur et primitif de l'enfant. *Rev Magh Pédiatr* 2000 ; X, 1.
44. VAZIRI ND, PAULE P, TOOHEY J, HUNG E, ALITHANI S, DARWISH R, PAHL VM, Acquired deficiency and urinary excretion of antithrombin III in nephrotic syndrome. *Arch Inter Med* 1984 ; 144 : 1803-1803.
45. ELIDRISSY ATH, ABDURRAHMAN MB, BAHAKIM H.M, JONES MD, GADER AMA, Haemostatic measurements in childhood nephritic syndrome. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 374-378.
46. MARKINSON DAVID S, LEVINE DEBORATH, SCHACHT R, Primary peritonitis as a presenting feature of nephrotic syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatric emergency care*, 1999, 15, 6: 407-409.
47. KWAAN HC, Protein C and protein S. *Semin Thromb Haemost* 1989; 15 : 353-355.

48. TROUILLIER.S, et al, Syndrome néphrotique : penser à rechercher une hypothyroïdie associée. Lla revue de médecine interne 2008 ; 29 : 139-144.
49. MOURANI CHEB, HAGE G, MALLAT S, GERBAKA B, AKATCHERIAN C, Renal biopsy in children in a developping country in 61 consecutive cases. Magallaat-Tibbiya Al-Lubnaniyya 1998 ; 46 : 136-139.
50. MOUGENOT B, JAAR B, MIGNON F, Biopsie rénale. Encycl Méd Chir. Nephrologie-urologie 1993 ; 18-024-A-10 ; 1993 : 7p.
51. MAL F, MEYRIER A, COLARD P et al, Transjugular renal biopsy. Lancet 1990; 335: 1512-1513.
52. GREGORY NJ, SMOYER WG, SEDMAN, Long term cyclosporin therapy of pediatric nephrotic syndrome : a clinical and histologic analysis, J Am Soc Nephrol, 1996, 7: 543-49.
53. KOSKIMIES O, VILSKA J, RAPOLA J, HALLMAN N, Long term out come of primary nephrotic syndrome, Arch Dis Child, 1982, 57 : 544-48.
54. MBAKOP A, YOUMBISSI TJ, GONSU JD, CHATELANAT F, NGU JL, Ponctions biopsies rénales au cours du syndrome néphrotique de l'enfant, du jeune et de l'adulte camerounais. Profil histologique selon l'âge. Arch Anat Cytol Pathol, 1990, 38 : 104-107.

55. SEGGIE J, DAVIES PG, NININ D, HENRY J, Patterns of glomerulonephritis in Zimbabwe. Survey of disease characterised by nephrotic proteinuria. QJ Med, 1984, 53 : 109-118.
56. MOULIN.B, BOUILIER.M, HANEDOUC.H, Syndrome néphrotique. Revue du praticien 2000 ; 50(16).
57. BOURQUIA.A, LOUAHLIA.S, Le syndrome néphrotique chez l'enfant. Médecine de Maghreb 1997; 65.
58. Troudi M, Fejji S, Amri F, Sboui-E, Slama A, Kharrak H, Syndrome néphrotique pur et primitif de l'enfant. Rev Maghréb Pédiatr. 2000, 10, 1 : 21-5.
59. Hachich Mongia, Kammoun Tourya, Mahfoud Abdlmejid, Aloulou Hajem, Sfaihi Lamia.
Le syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant de l'enfant. Rev Tunis Méd, 2005 ; 83, 4 : 187-93.
60. BARRAKAT.H, Analyse du panorama histologique des principales glomérulopathies dans un service de pédiatrie, Thèse med 2008 N°1 à casa.
61. PARRISH AE, Complications of percutaneous renal biopsy, a review of 37 years experience.
Clin Nephrol, 1992, 38: 135-41.

62. PNDS - ALD 19 «Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant» HAS / Service des affections de longue durée et accords conventionnels / Avril 2008 ; 1-22
63. BENSMAN. A , La néphrose de l'enfant. Les journées de pédiatrie de Fès/Mars 2007
64. NIAUDET.P, Prise en charge de néphrose chez l'enfant. J.pédiatrie puériculture 2001 ; 14 :13-8
65. BERARD. Et all, Généralités sur le Syndrome néphrotique pur de l'enfant (Rédaction : mars 2001 version avec correction mars 2002)
66. WHEELER DC, BERNARD DB, Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome, causes, consequences and treatment. Am J Kidney Dis, 1994, 23: 331-46.
67. MCINTYRE P, GRAIG JC, Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. J Pediatr Child Health, 1998, 34: 314-17.
68. GARIN EH, BARRETT DJ, Pneumococcal polysaccharide immunization in patients with active syndrome. Nephron, 1988, 50: 383-88.
69. SHROFF A, RACHEL F, MARCELA V, BERNARD G, Prevention of serious bacterial infections in new-onset nephrotic syndrome : a survey of current practices. Clin Pediatr 2002; 41: 47-49.
70. PIROTZKY E, HIEBLOT C, BENVENISTE J, LAURENT J, LARGUE G et coll, Basophil sensitisation in idiopathic nephrotic syndrome. Lancet 1982 ; 1, 8268 : 358-361.

71. LIPONSKY I, COCHAT P, FLORET D, DAVID L, Traitement des complications extra-rénales de la néphrose chez l'enfant. Rev Magrébine pédiatr, 1993, 3bis : 367-70.

72. CAMERON JS, Clinical consequences of the nephrotic syndrome. In oxford textbook of clinical nephrology. Oxford University. Press 1992: 276-297.

73. FREYCON MT, Complications extra-rénales du syndrome néphrotique. In journées parisiennes de pédiatrie. Flammarion Médecine Sciences 1985 : 34-40.

74. Bacchetta .J, Harambat.J,Cochat.P , Corticothérapie prolongée chez l'enfant : quelle place pour un traitement adjuvant dans le syndrome néphrotique ? Long-term steroid therapy in children: Is adjunct therapy relevant in nephrotic syndrome?

Archives de Pédiatrie 2008; 15:1685-1692

75. BERARD. E, Broyer M, Dehennault M, et al, Syndrome néphrotique pur corticosensible de l'enfant. Néphrol Ther 2005; 1:150-6.

76. LOIRAT C, BAUDOUIN, CLOAREC S, PEUCHMAUR M, Traitement de la néphrose de l'enfant.

Arch Pediatr, 1998, 5 (suppl 2): 142S-155S.

77. MEZZI K, Les aspects thérapeutiques des syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimales : "Formes à rechutes". Thèse Méd Rabat, 116, 1996.

78. BENSMAN A, Intérêt des embols de methyl prednisolone dans la néphrose de l'enfant. Revue Maghrébine de pédiatrie, 30ème congrès de l'AFPLF.
79. TUNE BM, KIRPEKAR RK, REZNIK VM, GRISFOLD WR, MENDOZA SA, Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis : a long term follow-up. Clin Nephrol 1995; 43: 84-88.
80. Report of the international study of kidney disease in children, The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. J Pediatr 1981; 98, 4 : 561-564.
81. TROUDI M, FEJJI S, AMRI E, SBOUI E, SLAMA A, KHARRAT H, Syndrome néphrotique pur et primitif de l'enfant. Rev Magh Pédiatr 2000 ; X, 1.
82. BRODEHL J, Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. Clin Nephrol, 1991, 35 (Suppl 1) : S8-S15.
83. BROYER M, MEYRIER A, NIAUDET P, HABIB R, Minimal changes and focal segmental glomerular sclerosis. In : Cameron S, Davison Am, Grumfeld Jp, Kerr D, Ritz E. Eds, Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford medical publications, 1992 : 298-39.

84. NEUHAUS TJ, FAY J, DILLON MJ, TROMPETER RS, BARRAT TM, Alternative treatment to corticosteroids in steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1994 ; 71 : 522-526.
85. ANNE M, DURKAN, ELISABETH M, HODSON, NARELLE S.WILLIS, JONATHAN C, CRAIG, Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Kidney international, 2001, 59 : 1919-27.
86. Arbeits Gemeinschaft Für Pädiatrische Nephrologie, Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome : Comparaison of eight week with 12 week course. Arch Dis Child, 1987, 62 : 1102-6.
87. UEDA N, KUNO K, ITO S, Eight out 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. Arch Dis Child, 1990, 65 : 1147-50.
88. KAMOUN A, KHEMIRI M, LAKHOUA MR, Place des immunosuppresseurs dans le traitement de la néphrose idiopathique de l'enfant. Rev Maghrébine de pédiatrie, 1998, VIII, 4.
89. BARGMAN JM, Management of minimal lesion glomerulonephritis. Evidence based recommendations. Kidney Int 1999; 55 (suppl 70): S3-S16.
90. TARSHISH P, TOBIN JN, BERNSTEIN J, EDELMANN CM, Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the international study of kidney disease in children.

91. CORTES L, TEJANI A, Dilemma of focal segmental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49 (suppl 53): 557-563.

92. Arbeitsgemeinschaft Fur Padiatrische Nephrologie, Effet of cytotoxic drugs in frequently replasing nephrotic syndrome with or without steroid dependance. *N Engl J Med*, 1982, 306 : 451-54.

93. ELZOUKI A, JAISWAL OP, Evaluation of chlorambucil therapy in steroid dependent and cyclophosphamid-resistant children with nephrosis. *Pediatr Nephrol* 1990; 4 : 459-462.

94. BERARD E, BROYER M, DEHENNAULT M, DUMAS R, ECKART Ph, FISCHBACH M et coll.

Protocole proposé par la société de néphrologie pédiatrique mars 2002.

95. BOREL J.F, Mechanism of action of cyclosporin A and nationale for use in nephrotic syndrome.

Clin Nephrol 1991; 35: 23-30.

96. SINGH ANUP, TEJANI CENA, TEJANI AMIR, One center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*, 1999, 13 : 26-32.

97. Report of a work shop by the british association for paediatric. Nephrology and research unit, Royal college of physicians. Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1994; 70 : 151-157.
98. GREGORY NJ, SMOYER WG, SEDMAN, Long term cyclosporin therapy of pediatric nephrotic syndrome : a clinical and histologic analysis. J Am Soc Nephrol, 1996, 7 : 543-49.
99. HYMES LC, Steroid resistant cyclosporine response relapsing nephrotic syndrome.
Pediatr Nephrol, 1995, 9 : 137-39.
100. NIAUDET P and the French society of pediatric nephrology, Treatment of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with combination of cyclosporine and prednisone. J Pediatr, 1994, 125 : 981-86.
101. NIAUDET P, FUCHISHUBER A, GAGNADOUX MF et al, Cyclosporin in the therapy of steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int 1997; 51: 585-590.
102. INGULLI E, SINGH A, BAQI N, AHMAD H, MOAZAMI S, TEJANI A, Aggressive, long term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol, 1995, 5 : 1820-25.

103. INGULLI E, TEJANI A, Severe hypercholesterolemia inhibited cyclosporin a efficacy in a dose-dependant manner in children with nephrotic syndrome. *Am J Soc Nephrol* 1992; 3 : 254-259.
104. MEYRIER A, SIMON P, Traitement des syndromes néphrotiques corticorésistants de l'adulte (LGM et HSF). *Actualités néphrologiques*. Flammarion Paris, 1987 : 121-41.
105. GUIGONIS.V, Nouveaux traitements dans le syndrome néphrotique idiopathique *Archives de pédiatrie* 2009;16: 802-804.
106. TENBROCK K, MULLER-BERGHANS J, FUCHSHUBER A, MICHALK D, QUERFELD U, Levamisole treatment in steroid-sensitive and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1998, 12 : 459-62.
107. MONGEAU JG, ROBITAILLE PO, ROY F, Clinical efficacy of levamisole in the treatment of primary nephrosis in children. *Pediatr Nephrol*, 1988, 2 :398-401.
108. NIAUDET P, DRACHMAN R, GAGNADOUX MF, BROYER M, Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with levamisole. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73 : 637-41.
109. British Association For Paediatric Nephrology, Levamisole for corticosteroid dependant nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*, 1991, 337 : 1555-1557.

110. DAYAL V, DAYAL AK, SHASTRY JCM, RAGHUPATHY P, Use of levamisole in maintaining remission in steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Nephron* 1994; 66 : 408-412.
111. Ulinski T, Perrin L, Guignon V, et al. Remission of steroid- and CyA-resistant nephrotic syndrome using multiple drug immunosuppression. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1723-6.
112. BERARD.E, BROYER.M, et al, Syndrome néphrotique pur (ou néphrose) corticosensible de l'enfant.*Néphrologie & Thérapeutique* : 2005 ; 150-156.
113. NIAUDET P, BROYER M, HABIB R, Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with ciclosporin A in children. *Clin Néphrol* 1991; 35: 31-6.
114. TARSHISH P, TOBIN JN, BERNSTEIN J, EDELMAN CMJ, Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome : report of the international study of kidney disease in children. *Am J Soc Nephrol* 1997; 8 : 769-776.
115. TUNE BM, MENDOZA SA, Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol*, 1997, 8 : 824-32.
116. INGULLI E, TEJANI A, Racial differences in the incidence and outcome of idiopathic focal and segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5 : 393-397.

117. Report of the international study of kidney disease in children, Minimal change nephrotic syndrome in children : deaths during first 5-15 years observation. Pediatrics 1984; 73 : 497-501.

118. MCINTYRE P AND CRAIG JC, Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. J. Paediatr. Child health (1998) 34, 314-317.

119. ALWADHI RK, MATHEW JL AND RATH B, Clinical profile of children with nephrotic syndrome not on glucocorticoid therapy, but presenting with infection, J. Paediatr. Child Health (2004) 40, 28-32.

120. KRENSKY AM, INGELFINGER JR, GRUPE WE, Peritonitis in childhood nephrotic syndrome. Am J Dis Child, 1982, 136 : 732-36.

121. GORENSEK MJ, LEBEL MH, NELSON JD, Peritonitis children with nephrotic syndrome. Pediatrics, 1988, 81 : 849-56.

122. ADHIKARI M, COOVADIA HM, Abdominal complications in black and indian children with nephrotic syndrome. S Afr Med, 1993, 4 : 253-256.

123. TEKOU H, FOLY A, AKUE B, Les péritonites primitives de l'enfant au CHU de Tokoin de Lomé. Ann Pédiatr 1999 ; 46, 6 : 435-440.

124. LASRY FATINE, BADRE AMAL, NAIM AICHA, OUMLIL MINA, HADJ KHALIFA HABIBA, Péritonite primitive de l'enfant dans le syndrome néphrotique *Néphrologie & Thérapeutique* 1 (2005) 311-314.
125. AGBOUTANE M, ETAIBI F, ALAMI Z, HACHIMI MH, BENHAMMOU M, Péritonite primitive A pneumocoque chez l'enfant. *Rev Magh Pédiatr* 2002 ; XII, I.
126. MARKINSON DAVID S, LEVINE DEBORATH, SCHACHT R, Primary peritonitis as a presenting feature of nephrotic syndrome: a case report and review of the literature. *Pediatric emergency care*, 1999, 15, 6 : 407-409.
127. GULATI S, KHER V, GUPTA A et al, Spectrum of infections. In Indian children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995; 9 : 431-434.
128. GULATI S, KHER S, GULATI K, ARORA P, GUJRAL R, Tuberculosis in childhood nephrotic syndrome in India. *Pediatr Nephrol* 1997; 11 : 695-698.
129. GOLDSTEIN SL, SOMERS MJG, LANDE MB, BREWER ED, JOBS KL, Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. *Pediatr Nephrol*, 2000, 14 : 305-308.
130. LA MANNA A, Reduced response to hepatitis B virus vaccination in boys with steroid responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 251-253.
131. NAHIN HUSSAIN, SIIK KWONG CHIENG, ANDREW RICKETT AND JAYPRAKASH GOSALAKKAL, cerebral venous thrombosis in child with nephrotic syndrome: A case report
Journal of Pediatric Neurology 5 (2007) 327-330.

132. EL HARITI.L , Complications graves du syndrome néphrotique chez l'enfant ,
Thèse med.N 109. Casablanca; 2009.
133. ABEYAGUNAWARDENA AS, Treatment of Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome
Indian J Pediatr. 2005; 72 (9): 763-769.
134. MARC B.LANDE, MARY B.LEONARD, Variability among pediatric nephrologists in
the initial therapy of nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol, 2000, 14 : 766-69.
135. BROYER M.
La néphrose idiopathique de l'enfant et son traitement, Arch Fr Pédiatr 1988 ; 45 :
1-4.
136. REES L, GREENE SA, ADLARD P, JONES J, HAYCOCK GB, RIDGEN S.P.A, Growth
and endocrine function in steroid sensitive nephrotic syndrome. Arch Dis Child,
1988, 63 : 484-90.
137. Collaborative study group of sandimum in nephrotic syndrome, Safety and
tolerability of cyclosporine A (Sandimum) in idiopathic nephrotic syndrome.
Clin Nephrol 1991; 35: 48-60.
138. NIAUDET P, BROYER M, HABIB R, Treatment of idiopathic nephrotic syndrome
with ciclosporin A in children. Clin Néphrol 1991; 35: 31-6.
139. HABIB R, NIAUDET P., Comparison between pre and post-treatment renal
biopsies in children receiving ciclosporine for idiopathic nephrosis. Clin Nephrol
1994; 42: 141-146.
140. NIAUDET P, HABIB R, GAGNADAUX MF, TETE MY, BROYER M, Traitement des
néphroses graves chez l'enfant. Actual Néphrol 1987 ; 141.