

## Syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant de l'enfant : Etude de 20 cas

Jamel Chemli<sup>1</sup>, Samia Boussetta<sup>1</sup>, Saoussen Krid<sup>1</sup>, Najoua Kahloul<sup>2</sup>, Saayda Hassayoun<sup>1</sup>, Abdelfatteh Zakhama<sup>3</sup>, Sawssen Abroug<sup>1</sup>, Mongia Hachicha<sup>4</sup>, Fathi Amri<sup>2</sup>, Mohamed Neji Guediche<sup>5</sup>, Mohamed Tahar Sfar<sup>6</sup>, Ahmed Sahloul Essoussi<sup>7</sup>, Abdelaziz Harbi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de pédiatrie. CHU Sahloul, Sousse, Tunisie - <sup>2</sup> Hôpital Ibn-El-Jazzar. Kairouan, Tunisie - <sup>3</sup> Laboratoire d'anatomopathologie. Faculté de médecine de Monastir, Monastir, Tunisie - <sup>4</sup> Service de pédiatrie. CHU Hedi Chaker, Sfax, Tunisie - <sup>5</sup> Service de pédiatrie. CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie - <sup>6</sup> Service de pédiatrie. Hôpital Tahar-Sfar, Mahdia, Tunisie - <sup>7</sup> Service de pédiatrie. CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie.

J. Chemli, S. Boussetta, S. Krid, N. Kahloul, S. Hassayoun, A. Zakhama, S. Abroug, M. Hachicha, F. Amri, M. N. Guediche, M. T. Sfar, A. Sahloul Essoussi, A. Harbi

J. Chemli, S. Boussetta, S. Krid, N. Kahloul, S. Hassayoun, A. Zakhama, S. Abroug, M. Hachicha, F. Amri, M. N. Guediche, M. T. Sfar, A. Sahloul Essoussi, A. Harbi

Syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant de l'enfant :  
Etude de 20 cas

Idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in child : Study of 20 cases.

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°06) : 522 - 528

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°06) : 522 - 528

### R É S U M É

**Prérequis :** Le syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant (SNICR) est rare et pose un problème majeur de prise en charge thérapeutique.

**But :** Analyser les particularités du SNICR de l'enfant.

**Méthodes :** Etude rétrospective de 20 observations d'enfants atteints de SNICR colligées dans le service de néphrologie pédiatrique du CHU Sahloul (Tunisie) durant une période de 14 ans (1er Juin 1993 au 31 Décembre 2007).

**Résultats :** Il s'agit de huit filles et 12 garçons (âge median:  $5.8 \pm 3.7$  ans) originaires du centre ou du sud tunisien. Huit avaient des lésions glomérulaires minimes (LGM), 11 une hyalinose segmentaire et focale (HSF) et un une prolifération mésangiale diffuse (PMD). Au sein de ce groupe, aucune forme familiale n'a pu être identifiée. Tous les patients étaient traités par la ciclosporine A (CsA) associée à une faible dose de corticoïde. Nous avons noté une rémission complète (RC) dans 9 cas et partielle (RP) dans 3 cas et une résistance à la CsA dans 8 cas. Parmi les patients qui avaient eu une RC, 6 présentaient des LGM et trois une HSF. Dans ce groupe, 3 n'avaient pas présenté de rechute à l'arrêt du traitement et 6 avaient rechuté. L'évolution vers l'IRT était constatée chez 10 patients dont 5 n'ayant pas répondu à la CsA, 2 ayant initialement présenté une RC et 3 ayant dès le début une RP à la CsA. Parmi les patients ayant évolué vers l'IRT, 2 uniquement ont pu être greffés ; une récurrence sur greffon était observée chez un seul patient présentant initialement une PMD secondairement transformée en HSF.

**Conclusion :** Notre étude confirme l'hétérogénéité clinique, histologique et évolutive du SNICR. Bien qu'il n'existe pas encore de consensus thérapeutique dans ce domaine, la ciclosporine A reste indiquée en première intention dans les formes sporadiques du SNICR. La greffe rénale constitue, en revanche, la seule alternative thérapeutique des formes familiales qui évoluent constamment vers l'IRT.

### S U M M A R Y

**Background:** Idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome (ISRNS) is rare and represents a significant therapeutic dilemma for paediatricians and paediatric nephrologists.

**Aim:** To analyze characteristics of the ISRNS in the child.

**Methods:** Retrospective study of 20 cases of ISRNS enrolled in paediatric department of nephrology in Sahloul hospital (Tunisia) between June 1993 and December 2007 (14 years period).

**Results:** There were eight girls and 12 boys (mean age:  $5.8 \pm 3.7$  years) originating from the center or the south of Tunisia. Eight of them had a minimal-change disease (MCD), 11 a focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS) and one a mesangioproliferative glomerulonephritis (MePGN). In this group, no family form could be identified. All patients were treated by cyclosporine associated with low dose of steroid. We noted a complete remission (CR) in nine cases, partial remission (PR) in three cases and no response to cyclosporine in eight cases. Among patients with CR, six presented MCD and three a FSGS. In this group, we observed relapse of nephrotic syndrome in six cases. End stage renal disease (ESRD) was noted in 10 patients of which five not responded to cyclosporine, two initially having presented a RC and three having since the beginning a PR. Among them, two only could be grafted; one relapses on transplant was observed with a single patient initially presenting a secondarily transformed MePGN in FSGS.

**Conclusion:** Our study confirms the clinical, histological and evolutive heterogeneity of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. Although there is any therapeutic consensus in this domain, cyclosporine remains indicated in first intention in sporadic forms of ISRNS. On the other hand, renal transplantation constitutes the only therapeutic alternate in genetic forms that constantly evolve at ESRD.

### Mots-clés

Syndrome néphrotique corticorésistant- Enfant- Agents immunosuppresseurs- Insuffisance rénale terminale

### Key- words

Steroid-resistant nephrotic syndrome- Child- Immunosuppressive agents- End- stage renal disease.

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) est la principale cause de syndrome néphrotique (SN) chez l'enfant. Il s'agit d'une entité anatomo-clinique définie d'une part par l'existence d'une protéinurie massive entraînant un syndrome néphrotique clinique et biologique et, d'autre part, par des anomalies histologiques à type de lésions glomérulaires minimes (LGM), de hyalinose segmentaire et focale (HSF) ou de prolifération mésangiale diffuse (PMD). Les SNI sont corticosensibles (SNICS) dans 90% des cas et corticorésistants (SNICR) dans uniquement 10% des cas. L'absence de rémission du SN après une corticothérapie orale à pleine dose (60mg/m<sup>2</sup>/j) pendant un mois, suivie de trois bolus intraveineux de Méthylprednisolone (1g/1,73m<sup>2</sup>/bolus) définie la corticorésistance. Le SNICR pose un problème majeur de prise en charge thérapeutique. La rareté de cette maladie rend indispensable le recours à un centre de compétences pour tous les aspects de sa prise en charge.

Le pronostic à long terme de ces formes est, en effet, dominé par le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) qui survient dans près de la moitié des cas avec une récurrence sur le greffon dans un tiers des cas [1]. Le but de ce travail est d'analyser à partir de notre expérience et de la revue de la littérature, les particularités du SNICR de l'enfant.

## PATIENTS ET METHODES

Nous avons analysé rétrospectivement 20 observations d'enfants atteints de SNICR colligées dans le service de pédiatrie du CHU Sahloul entre le 1er Juin 1993 et le 31 Décembre 2007 (période de 14 ans). Nous avons exclu les SN congénitaux et infantiles et les SN secondaires.

Tous les patients ont bénéficié d'une ponction biopsie rénale (PBR) dès que le diagnostic de SNI corticorésistant a été retenu. Une étude génétique n'était réalisée que pour six patients qui ne répondaient pas ou ayant uniquement une réponse partielle au traitement immunosuppresseurs avec une HSF à l'histologie rénale. La recherche de mutations génétiques était effectuée au niveau de deux gènes uniquement: *NPHS1* et *NPHS2*.

Tous les patients étaient traités par la Ciclosporine A (CsA) soit d'emblée après la corticorésistance (14 cas) ou après échec du Cyclophosphamide oral ou intraveineux (6 cas). Le protocole adopté chez tous nos patients était celui établi par la Société Française de Néphrologie Pédiatrique en 1994 [2] : association de CsA (150-200 mg/m<sup>2</sup>/j) et de prednisone (30 mg/m<sup>2</sup>/24H pendant un mois, puis un jour sur deux pendant cinq mois). Les corticoïdes sont par la suite diminués progressivement de 10 mg/m<sup>2</sup>/mois pour être arrêtés au bout de trois mois. La diminution progressive de la ciclosporine (par palier de 50 mg/m<sup>2</sup>/mois) est débutée après l'arrêt de la corticothérapie à condition que la protéinurie reste toujours nulle.

La surveillance est clinique (recherche de signes de toxicité), biologique (contrôle de la fonction rénale et la ciclosporinémie tous les mois) et histologique. Une PBR de contrôle, à la recherche de signes de néphrotoxicité, était pratiquée pour quelques patients uniquement.

Le Cyclophosphamide (Endoxan®) était essayé après la corticorésistance chez quatre patients par voie orale à la dose de

2.5mg/kg/j pendant 12 semaines associé à une corticothérapie dégressive. Ce médicament était prescrit en bolus intraveineux mensuels (500mg/m<sup>2</sup>/bolus/mois) pendant six mois chez deux patients (patients 6 et 18). La patiente 6 avait également reçu du Mycophénolate Mofétyl (Cellcept®) à la dose de 1g/1,73m<sup>2</sup> après résistance aux bolus d'Endoxan® et à la CsA.

Le Tacrolimus (Allograft®) était prescrit pour un seul malade (patient 18) devant l'absence de rémission complète sous CsA. Trois malades uniquement (patients 5, 6 et 14) avaient reçu du Captopril (Lopril®) à visée antiprotéinurique à une dose variable (0.46 à 1mg/kg/j). Une épuration extra rénale était pratiquée chez tous les patients ayant évolué vers l'IRT. Parmi ces derniers, uniquement deux ont pu être greffés.

Tous les patients avaient bénéficié d'une surveillance clinique (poids, taille, tension artérielle) et biologique (protéinurie des 24H, électrophorèse des protéides, fonction rénale) et de la tolérance des immunosuppresseurs (recherche de signes d'hématotoxicité en cas d'utilisation du Cyclophosphamide et des signes rénaux et extra rénaux d'intoxication à la ciclosporine lorsque ce médicament était prescrit).

### Nous avons défini:

**Rémission complète** : une protéinurie inférieure à 4mg/m<sup>2</sup>/heure avec absence de SN clinique et biologique.

**Rémission partielle** : une protéinurie de 4,1 à 40 mg /m<sup>2</sup>/heure.

**Absence de rémission** : la persistance d'une protéinurie supérieure à 50 mg/kg/jour ou supérieure à 40 mg /m<sup>2</sup>/heure.

**Résistance à la ciclosporine** : persistance d'une protéinurie supérieure à 50 mg/kg/jour ou supérieure à 40 mg /m<sup>2</sup>/heure.

**Rechute** : récurrence d'une protéinurie s'accompagnant d'un SN clinique (oedèmes, prise de poids...) et/ou biologique.

## RÉSULTATS

### Epidémiologie et clinique

Au cours de la période d'étude, 97 enfants présentant un SNI ont été hospitalisés dont 20 (20.6%) corticorésistants. Chez deux d'entre eux (patients 10 et 14), la corticorésistance était secondaire. Il s'agit de huit filles et 12 garçons (sex-ratio à 1.5) originaires du centre ou du sud tunisien. Au moment du diagnostic de la maladie, plus de la moitié de nos patients (12 cas/20) étaient âgés de moins de six ans avec un âge moyen de 5,8 ± 3.7ans et des extrêmes d'âge allant de 12 mois à 13 ans. La majorité des patients avait débuté leur maladie au printemps (9/20) et en hiver (5/20), trois en automne et trois en été. Les facteurs associés au SNICR étaient une infection des voies aériennes supérieures notée dans trois cas (patients 7, 10 et 12) et des antécédents d'asthme allergique notés chez deux cas (patients 6 et 11). Une consanguinité parentale était notée dans huit cas, des antécédents de SNI corticosensible dans un cas (patient 12) et d'insuffisance rénale terminale (IRT) dans un autre cas (patient 17).

Au moment du diagnostic, l'examen notait à coté du syndrome oedémateux d'importance variable, une hypertension artérielle (HTA) chez un seul malade (patient 9) et une hématurie (détectée à la bandelette réactive) chez la plupart des patients (15cas/20). L'hématurie était, par contre, présente chez

uniquement 10% des cas de SNICS hospitalisés dans notre service au cours de la même période.

#### Données paracliniques

- En biologie, la protéinurie était massive chez l'ensemble des patients et avait dépassé 100 mg /kg/j chez 18 cas/20. Les perturbations protido-lipidiques, l'hypoprotidémie, l'hypoalbuminémie, l'hyper-alpha2-globulinémie, l'hypogammaglobulinémie, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie étaient notées chez tous les patients. Au moment du diagnostic, cinq patients avaient une insuffisance rénale, (patients 3, 9, 10, 15 et 16).

- L'histologie rénale montrait une LGM (huit cas), une HSF (11 cas) et une PMD (un cas). Une prédominance des LGM avant l'âge de six ans était notée (sept cas de LGM contre cinq cas de HSF). L'âge moyen des 11 patients ayant une HSF était d'environ sept ans.

- L'étude génétique pratiquée six patients ne montrait aucune mutation au niveau des gènes NPHS1 et NPHS2.

#### Données thérapeutiques et évolutives: (tableau 1)

Le Cyclophosphamide oral ou intraveineux était prescrit chez six patients mais sans aucun résultat. Parmi ces derniers, deux avaient une LGM (patients 5 et 10), trois une HSF (patients 1, 6 et 18) et un une PMD (patient 14). Deux de ces patients avaient une corticorésistance secondaire (patients 10 et 14).

Tous les patients avaient finalement reçu la CsA selon le protocole de la société française de néphrologie pédiatrique. Ce traitement avait permis ainsi d'observer une rémission complète (RC) dans neuf cas, une rémission partielle (RP) dans trois cas et une résistance à la CsA dans huit cas. Parmi les patients qui avaient eu une RC cinq présentaient une LGM et quatre une HSF. Dans ce groupe, trois n'avaient pas présenté de rechute à l'arrêt du traitement (patients 4, 9 et 13) et six avaient rechuté. Chez la patiente 10, la rechute du SN était corticosensible. Le patient 18, suite à une RP sous CsA, était mis sous Tacrolimus à la dose de 0.3mg/kg/j en deux prises mais sans amélioration. Les effets secondaires mineurs observés sous CsA étaient un hirsutisme et/ou une hyperplasie gingivale notés chez quatre patients. La patiente 7 avait présenté en plus des verrues vulgaires disséminées aux membres supérieurs, à la face et au cou. La recherche de signes histologiques de néphrotoxicité par une biopsie rénale de contrôle était réalisée pour uniquement quatre patients (patients 5, 8, 14 et 17) chez qui une altération de la fonction rénale faisait suspecter une aggravation des lésions histologiques rénales. Des lésions de néphrotoxicité étaient ainsi notées chez les quatre patients et avaient conduit à l'arrêt de la CsA.

Le patient 11 avait initialement bien évolué sous CsA avec une rémission complète observée dès le premier mois de traitement. La CsA a pu être arrêtée au terme d'une durée thérapeutique totale de 12 mois. Un mois après l'arrêt de la CsA, l'enfant présentait une rechute de sa maladie qui était traitée par des corticoïdes pendant quatre semaines mais sans amélioration. Alors qu'un traitement immunosuppresseur était envisagé, l'enfant avait présenté un tableau d'insuffisance rénale aigue sévère associée à une HTA et une anémie hémolytique sévère (taux d'hémoglobine à 3,6 g/dl) avec une thrombopénie à

40000/mm<sup>3</sup> et la présence de nombreux schizocytes au frottis sanguin. La biopsie rénale pratiquée montrait des lésions caractéristiques de microangiopathie thrombotique glomérulaires et vasculaires. Le diagnostic de syndrome hémolytique et urémique atypique associé à un SNICR était ainsi retenu.

Une HTA était observée chez neuf malades. Elle était transitoire chez un seul patient (patiente 9). Une HTA secondairement observée au cours de l'évolution était notée chez les huit autres patients ; sept d'entre eux présentaient une HSF et un seul une LGM mais associée à des lésions de MAT (patient 11).

Les complications infectieuses observées étaient variables : infection des voies aériennes supérieures récidivantes (patients 7, 12 et 14), infection urinaire à *Klebsiella pneumoniae* (patients 5 et 10), pneumonie (patients 5, 11, 15 et 17), abcès de fesse (patiente 6) et infection cutanée (patients 7 et 10). Deux malades étaient décédés, l'un dans un tableau d'IRT compliquée d'une HTA et d'une insuffisance cardiaque (patiente 1) et l'autre dans les suites d'une pleuro-pneumonie sévère compliquée d'un pneumothorax (patient 15).

L'évolution vers l'IRT était constatée chez dix patients dont six n'ayant pas répondu à la CsA, trois ayant initialement présenté une RC (patients 5, 11 et 17) et un ayant dès le début une RP à la CsA (patient 8). Deux patients uniquement (patients 11 et 14) ont pu être greffés par un rein de donneur vivant. Le patient 14 avait présenté une récurrence du SN dès la première semaine après la greffe rénale. La PBR du greffon faite au 15<sup>ème</sup> jour de la transplantation montrait des lésions de HSF avec une fibrose interstitielle. Le patient avait bénéficié d'une cure intensive de plasmaphérèse (15 séances) qui avait permis de réduire la protéinurie de 10 à 2g/24 heures et d'augmenter la protidémie de 42 à 55 g/l. Mais, au passage d'une séance de plasmaphérèse par semaine, une ascension de la protéinurie (8 g/24heures) ainsi qu'une dégradation progressive de la fonction rénale étaient observées. Le même rythme de séances de plasmaphérèse était malgré tout maintenu. Ce patient avait évolué neuf mois plus tard vers l'IRT.

Après un recul évolutif moyen de quatre ans et demi (extrêmes: 2 mois et demi et 13ans), un retard de croissance statural était noté chez près de la moitié des patients (9 cas/20). Le retard statural était inférieur ou égal à -3 DS dans quatre cas, situé entre -3 et -4 DS dans deux cas et supérieur à -4 DS dans trois cas. Cependant, un ralentissement évident de la vitesse de croissance était remarquable chez au moins 12 patients particulièrement chez ceux qui avaient évolué vers l'IRT.

## DISCUSSION

Durant la période d'étude, 97 enfants présentant un SNI ont été hospitalisés dont 20 (20,6%) corticorésistants. Cette fréquence relativement élevée est probablement due au recrutement dans notre service des patients porteurs de SNICR au stade d'insuffisance rénale chronique. La prédominance masculine rapportée par la plupart des études (sex-ratio entre 1,5 et 4) [3, 4], est également retrouvée dans notre série. Au moment du diagnostic de la maladie, plus de la moitié de nos patients

**Tableau 1 :** Données thérapeutiques et évolutives

Patients (sexe)	Age	CS	PBR	Traitement	Evolution	Complications	Taille (DS)	Statut actuel (Recul)
<b>1 (F)</b>	13ans	+		Prednisone Endoxan oral CsA-IEC	Résistance	IRT+ HTA+ ICG	-3	Décédée (4ans)
<b>2 (M)</b>	7 ans 4mois	+	HSF	Prednisone CsA -IEC	Résistance	IRC+ HTA	-2.5	IRT (2ans 6 mois)
<b>3 (M)</b>	8 ans	+	HSF+ AT + FI	Prednisone Ciclosporine-IEC	Résistance	IRC+ HTA	-4.25	IRT (3ans et 6mois)
<b>4 (F)</b>	4 ans	+	LGM	Prednisone CsA	Ciclo- dépendance	-	-1.29	Rémission (3 ans)
<b>5 (F)</b>	9 ans	-	LGM	Prednisone Endoxan® oral CsA -IEC	Ciclo- dépendance	Pneumonie Infection urinaire Néphrotoxicité IRC	-4.4	IRT (10ans)
<b>6 (F)</b>	11ans	-	HSF	Prednisone Ciclosporine Endoxan® IV Cellcept- IEC	Résistance	HTA Abscess de fesse	-4.33	Rémission partielle (3 ans 8 mois)
<b>7 (F)</b>	4 ans	-	LGM	Prednisone CsA	Ciclo- dépendance	Hirsutisme + HG + verrues + IVASR	+1	Rémission (3ans et demi)
<b>8 (M)</b>	3 ans 8mois	+	LGM	Prednisone CsA	Réponse partielle	Néphrotoxicité IRC	-0.5	IRT (6 ans)
<b>9 (M)</b>	13 ans	-	HSF	Prednisone CsA	Guérison	intoxication stéroïdienne	-1.5	Rémission (4ans et demi)
<b>10 (F)</b>	17 mois	-	LGM	Prednisone Endoxan oral CsA	Guérison	Infection urinaire Cellulite	-3.35	Rémission pendant 2ans (10 ans)
<b>11 (M)</b>	2 ans	-	LGM	Prednisone Ciclosporine	Ciclo- dépendance	Pneumonie SHU+ IRC + HTA	-0.6	IRT (5ans)
<b>12 (M)</b>	2 ans 4 mois	-	HSF	Prednisone CsA	Ciclo- dépendance	Hirsutisme + HG IVASR	+0,5	Rémission (5ans)
<b>13 (M)</b>	9 ans		HSF	Prednisone CsA	Guérison	HG	-0.9	Rémission (6.5ans)
<b>14 (M)</b>	9ans	-	PMD	Lévamisole Endoxan oral- CsA - IEC-Greffe rénale	Résistance	- Hirsutisme + HG -IVASR -IRT- Greffe rénale -Récidive/ greffon	-2.88	IRT (13 ans)
<b>15 (M)</b>	13mois	+	HSF	Prednisone Ciclosporine IEC	Résistance	HTA Pleuro-pneumonie IRC	-2	Décédée (2mois et demi)
<b>16 (F)</b>	3ans	-	LGM	Prednisone Ciclosporine IEC	Résistance	-	+1.08	Perdue de vue
<b>17 (F)</b>	5ans et demi	+	HSF	Prednisone Endoxan® oral CsA	Rémission complète	Pneumonie Néphrotoxicité IRT	-0.64	IRT (6 ans)
<b>18 (M)</b>	5ans 4mois	+	HSF	Endoxan® IV Prednisone Ciclosporine IEC	Réponse partielle	HTA	-1.8	Réponse Partielle sous Tacrolimus (18mois) IRT (4ans)
<b>19 (M)</b>	4ans	-	LGM	Prednisone Ciclosporine IEC	Résistance	IRT	-4	IRT (4ans)
<b>20 (M)</b>	12mois	-	HSF	Prednisone Ciclosporine	Réponse partielle	Complication thrombo- embolique	+1.87	Perdue de vue (6mois)

F : féminin ; M : masculin ; PBR : ponction-biopsie rénale ; CS : consanguinité ; TVP : thrombose veineuse profonde; SN : syndrome néphrotique; IV : intraveineux. ICG : insuffisance cardiaque gauche ; CsA : ciclosporine A ; IVASR : infections des voies aériennes supérieures récidivantes ; HG : hyperplasie gingivale.

étaient âgés de moins de six ans avec un âge moyen de  $5.8 \pm 3.7$  ans. Ces résultats sont proches de ceux de la littérature puisque selon les séries, le SNICR débute avant l'âge de six ans dans 70 à 80% des cas [5-6]. L'âge du début de la maladie est également influencé par le type de lésion histologique. En effet, l'âge moyen des LGM est de trois ans tandis qu'il est de six ans pour les HSF et de 10 ans pour les PMD [7].

L'association du SN à des manifestations allergiques est rapportée par plusieurs auteurs ; un terrain allergique est retrouvé dans 30 à 40% des cas [8-9] et il est possible d'observer sa rémission après éviction de l'allergène [10]. Le mécanisme pathogénique pour lequel l'antigène de l'environnement pourrait être à l'origine d'une protéinurie reste encore obscur.

Dans l'étude de Toyabe et al [11], les premiers épisodes du SN s'observent surtout en automne et sont corrélés avec une élévation des IgE sériques tandis que les rechutes surviennent avec un maximum de fréquence au mois de Janvier à l'occasion d'une infection respiratoire haute. Selon l'étude de Salsano et al [9], l'atopie serait plus fréquemment associée avec les SNICS qu'avec les SNICR (52% versus 36%). Dans notre série, la majorité des patients avait débuté leur maladie au printemps et en hiver et les facteurs associés au SNICR étaient une infection des voies aériennes supérieures notée dans trois cas et des antécédents d'asthme allergique notés chez deux cas.

Il existe trois facteurs reconnus comme étant prédictifs d'une corticorésistance :

- **l'hématurie** : elle est significativement plus fréquente chez les sujets présentant une SNICR que chez ceux présentant un SNICS (44% versus 16%) [12]. Dans notre étude, l'hématurie microscopique était observée chez la plupart des patients (15 cas/20) alors qu'elle n'était observée que chez 10 % des cas de SNICS hospitalisés dans notre service au cours de la même période. Toutefois, l'importance de l'hématurie semble être corrélée avec le type de lésion rénale. En effet, selon une étude rapportée par le groupe international d'étude des maladies rénales chez l'enfant (The International Study of Kidney Disease in Children), une hématurie supérieure à 100.000 hématie/m<sup>2</sup>/h est observée au cours d'une LGM dans 22.7% des cas et lors d'une HSF dans 48.4% des cas [7]. En revanche, la fréquence la plus élevée de l'hématurie microscopique (89% des cas) était rapportée chez des patients présentant une PMD [13]. Dans une autre étude large récemment rapportée par Gulati et al [3], parmi les différents signes cliniques et biochimiques observés, seule l'hématurie microscopique était significativement plus fréquente chez des patients ne présentant pas de LGM à l'histologie. Dans cette étude, l'hématurie microscopique était observée dans 88% des cas chez des patients porteurs de HSF ou de PMD.

- **La protéinurie sélective** : un index de sélectivité supérieur à 0.1 est corrélé avec une corticorésistance et histologiquement à une HSF. Inversement, un index de sélectivité bas (<0.1) est corrélé avec une corticosensibilité et histologiquement à une LGM [14]. Par ailleurs, la persistance d'une protéinurie à un taux élevé apparaît comme un facteur prédictif de progression de l'atteinte rénale [15].

- **le type de lésion histologique** : contrairement aux anciennes

études où la HSF n'était retrouvée que dans 15 à 25% des cas, les études récentes montrent que ce type de lésion est actuellement le plus fréquemment retrouvé au cours des SNICR de l'enfant (38 [16] à 58.8% [3] des cas). Cependant, les LGM et la PMD sont moins fréquentes ; elles s'observent respectivement dans 17,6 [3] à 50% [17] des cas et dans 5 à 13% des cas [18-19]. Dans notre étude, les lésions observées étaient une LGM dans huit cas, une HSF dans 11 cas et une PMD dans un cas. Nos résultats sont ainsi comparables avec les données actuelles de la littérature malgré le nombre restreint de cas étudiés.

Les autres facteurs notamment, le mode de début, l'intensité du syndrome oedémateux et l'HTA et l'insuffisance rénale ne constituent pas des facteurs prédictifs de corticorésistance. Cependant, l'HTA s'observe surtout au cours de l'évolution et semble plutôt en corrélation avec l'histologie rénale. Dans l'étude de Gulati et al [3] concernant 136 cas de SNICR chez l'enfant, 29 des 33 patients (87,9%) ayant présenté une HTA étaient porteurs d'une HSF ou d'une PMD. Trois patients uniquement (9%) étaient porteurs de LGM. Dans notre étude, une HTA était secondairement installée au cours de l'évolution chez huit patients dont six présentant une HSF et un seul une LGM mais associée à des lésions de MAT dans le cadre d'un syndrome hémolytique et urémique survenu un mois après l'arrêt de la ciclosporine A chez le patient 11.

L'hétérogénéité du SNI s'accompagne d'une grande difficulté d'apprécier la réponse aux traitements. Devant un SNICR, la question est de savoir s'il s'agit d'une forme sporadique nécessitant un traitement immunosuppresseur ou, au contraire, d'une forme génétique où l'abstention thérapeutique est de règle. Les formes familiales constituant, en effet, uniquement 3 à 5% des cas de SNI chez l'enfant, doivent être suspectées en présence d'une consanguinité parentale, de cas similaires dans la famille ou d'une résistance aux immunosuppresseurs et conduire à la recherche de mutations au niveau des gènes impliqués (NPHS2, NPHS3, ACTN4, TRPC6, CD2AP) [20]. Dans notre série, l'étude moléculaire des gènes NPHS1, NPHS2 pratiquée chez certains patients présentant une HSF à l'histologie rénale n'avait pas identifié de mutations génétiques mais, ceci ne permet pas d'écarter définitivement une forme génétique surtout chez les patients n'ayant pas répondu aux immunosuppresseurs. En revanche, nous pouvons pratiquement affirmer le caractère sporadique de l'affection chez au moins 12 patients qui avaient répondu aux immunosuppresseurs.

Au plan thérapeutique, malgré l'absence de consensus, le protocole préconisé par la plupart des équipes dans la stratégie thérapeutique des SNICR de l'enfant est celui proposé par la Société Française de Néphrologie Pédiatrique associant la CsA avec une faible dose de corticoïdes [2, 21]. En effet, le taux de réponse passe de 30% avec la CsA seule à 40 à 50% lorsque celle-ci est administrée en association avec les corticoïdes [22]. Cependant, 50 à 85% des patients rechutent à l'arrêt de la CsA, 25 à 50% sont résistants à ce médicament et, globalement 20 à 50 % des cas évoluent vers l'IRT malgré ce traitement [23]. Tous nos patients avaient reçu la CsA selon ce protocole. Malgré le petit nombre de cas étudiés, nos résultats sont proches de ceux rapportés par la littérature. Ce traitement avait permis

ainsi d'observer une RC dans neuf cas, une RP dans trois cas et une résistance à la CsA dans huit cas. Parmi les patients qui avaient eu une RC, cinq présentaient des LGM et quatre une HSF. Dans ce groupe, trois n'avaient pas présenté de rechute à l'arrêt du traitement et six avaient rechuté. L'évolution vers l'IRT était constatée chez 10 patients dont cinq n'ayant pas répondu à la CsA, deux ayant initialement présenté une rémission complète et trois ayant dès le début une rémission partielle à la CsA.

Toutefois, il est intéressant de signaler qu'à l'arrêt de la CsA, les rechutes deviennent souvent corticosensibles comme cela a été le cas pour la patiente 10 de notre série, ce qui permet d'éviter la reprise de ce médicament [2].

Le traitement par CsA peut être à l'origine de plusieurs effets secondaires, en particulier la néphrotoxicité. Le risque de néphrotoxicité augmente avec la durée du traitement ce qui justifie le contrôle de la biopsie rénale tous les deux à trois ans après le début de traitement par CsA même si le taux de créatinine sanguine reste normal. Dans les formes ciclosporinodépendantes, la CsA peut être utilisée à la dose seuil nécessaire, mais avec une surveillance régulière de la fonction rénale et de la PBR. Il faut savoir arrêter ce traitement dès la moindre atteinte rénale et changer le protocole thérapeutique.

En l'absence de preuve génétique d'une forme familiale, une résistance ou une RP à ce traitement de première intention, doit conduire à de nouvelles tentatives thérapeutiques. En effet, une RC a pu être observée chez des patients présentant un SNI corticorésistant et ciclosporinorésistant grâce à l'utilisation d'autres thérapeutiques comme le Tacrolimus [24], les échanges plasmatiques utilisés seuls [25] ou en association à d'autres immunosuppresseurs [26]. Les formes réfractaires bénéficieront d'un traitement par les IEC mais, dans ces cas, le risque d'évolution vers l'IRT est important.

L'efficacité du Mycophénolate Mofétil est démontrée surtout chez les patients présentant un SNI corticodépendant et ciclosporinodépendant avec des rechutes fréquentes [26, 27]. Cependant, l'expérience de l'utilisation de ce médicament dans le traitement du SNICR de l'enfant est très réduite et les résultats dans cette indication sont variables et peu encourageants. Le MMF était tenté en association avec la prednisone chez une seule patiente de notre série après échec

des bolus intraveineux de Cyclophosphamide et du traitement par la CsA. Ce traitement avait permis uniquement d'obtenir une RP. Les IEC, à visée antiprotéinurique étaient utilisés chez quatre malades mais sans amélioration; trois parmi eux avaient évolué vers l'IRT. L'effet antiprotéinurique des IEC est à la fois dose et durée dépendant. Dans une étude randomisée, une dose élevée d'Enalapril (0,6 mg/kg/j) était plus efficace qu'une dose standard (0,2 mg/kg/j) dans la réduction de la protéinurie [28]. La revue des résultats de plusieurs études chez l'enfant et l'adulte montre que l'administration des IEC permet la réduction de la protéinurie de 40 à 50% sans effets secondaires significatifs [28]. Ces résultats ont conduit certains auteurs à préconiser l'administration systématique des IEC au cours des SNICR [29].

Au stade d'insuffisance rénale qui s'observe dans près de 50% des cas de SNICR, le meilleur traitement est la greffe rénale. Cependant, la récurrence du SN après transplantation rénale est notée chez 20 à 40 % des patients conduisant dans la moitié des cas environ à la perte du greffon [30]. Cette récurrence apparaît en général dès les premiers jours après la greffe, parfois plus tardivement. Le risque de récurrence est plus élevé lorsque l'âge du début de la maladie est supérieur à six ans [30], lorsque l'évolution vers l'insuffisance rénale a été rapide en moins de deux ans et lorsqu'il existe des lésions de PMD sur la biopsie rénale initiale [31]. Dans notre expérience, parmi les 10 patients ayant évolué vers l'IRT, deux uniquement ont pu être greffés ; une récurrence sur greffon était observée chez un seul patient présentant initialement une PMD secondairement transformée en HSF.

## CONCLUSION

Notre étude confirme ainsi l'hétérogénéité clinique, histologique et évolutive du SNICR. La ciclosporine A indiquée en première intention chez tous nos patients avait permis d'observer des résultats superposables à ceux de la littérature. Les facteurs prédictifs d'une évolution vers l'IRT notés dans notre étude sont l'absence de réponse ou une réponse partielle à la CsA et la présence d'une HSF ou d'une PMD à l'histologie. Les formes familiales ne répondant à aucun traitement immunosuppresseur et évoluant constamment vers l'IRT, doivent être traitées par une greffe rénale.

## Références

1. Niaudet P. Prise en charge du syndrome néphrotique corticorésistant. Flammarion, Médecine-Sciences -JPP 2005:83-89.
2. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr* 1994; 125: 981-6.
3. Gulati S, Sengupta D, Sharma RK et al. Steroid resistant nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 2006; 43: 55-60.
4. Radi MAH. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A in children. *J Nephrol* 1997; 10: 266-70.
5. Clark AG, Barratt TM. Steroid-responsive nephrotic syndrome in: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, editors. *Pediatric nephrology*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 731-47.
6. Nash MA, Edelmann CM Jr, Bernstein J, Barnett HL. The nephrotic syndrome. In: Edelman CM Jr, editor. *Pediatric kidney disease*. 2nd ed. Boston: Little, Brown, and Company; 1992. p. 1247-66.
7. ISDK (The International Study of Kidney Disease in Children). Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13:159-65.
8. Genova R, Sanfilippo M, Rossi ME et al. Food allergy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Lancet* 1987; 6:1315-6.
9. Salsano M, Graziano L, Luongo I, Pilla P, Giordano M, Lama G.

- Atopy in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Acta Paediatrica* 2007; 96: 561-66.
10. Laurent J, Wierzbicki, Roestoker G, Lang PH, Largue G. Syndrome néphrotique idiopathique. *Arch Fr Pédiatr* 1988; 54: 815-9.
  11. Toyabe S, Nakamizo M, Uchiyama M, Akazawa K. Circannual variation in the onset and relapse of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:470-73.
  12. Dumas R. Syndromes néphrotique: particularités pédiatriques. *Rev Prat* 1989 ; 39 :537-40.
  13. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Childhood nephrotic syndrome associated with diffuse mesangiale hypercellularity: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int* 1983; 23:87-94.
  14. Taylor GM, Neuhaus TJ, Shah V, Dillon S, Barratt TM. Charge and size selectivity of proteinuria in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:404-10.
  15. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int* 1998; 53:1209-16.
  16. Kumar J, Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta RK. Histopathological spectrum of childhood nephrotic syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 657-60.
  17. Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982; 57:544-8.
  18. Kleinchnect C, Gubler MC. Néphrose in: Royer R, Habib R, Mathieu H. *Néphrologie pédiatrique*. Eds Paris: Flammarion Medicine-Sciences – Paris 1983; pp: 443-76.
  19. White RH, Glasgow EF, Mills RJ. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1970; 1:1353-9.
  20. Obeidová H, Merta M, Reiterová J et al. Genetic Basis of Nephrotic Syndrome. *Prague Medical Report* 2006; 107: 5-16.
  21. Vehaskari VM. Treatment practices of FSGS among North American pediatric nephrologists. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:301-3.
  22. Habashy D, Hodson EM, Craig JC. Interventions for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systematic review. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 906-12.
  23. Peña A, Bravo J, Melgosa M et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1875-80.
  24. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:910-3.
  25. Vécsei AK, Muller T, Schratzberger EC et al. Plasmapheresis-induced remission in otherwise therapy-resistant FSGS. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:898-900.
  26. Ulinski T, Perrin L, Guignonis V, Driss F, Deschênes G, Bensman A. Remission of steroid- and CyA-resistant nephrotic syndrome using multiple drug immunosuppression. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22:1723-26.
  27. Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:833-7.
  28. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 45-50.
  29. Bagga A, Srivastava RN. Nephrotic syndrome in: Srivastava RN, Bagga A, editors. *Pediatric Nephrology*. 4th Ed. New Delhi: Jaypee; 2005; p. 159-200.
  30. Tejani A, Stablein DH. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis post- transplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative study. *J Am Society Nephrol* 1992; 2(suppl 2): S258-S263.
  31. Striegel JE, Sibely RK, Fryd DS, Mauer M. Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. *Kidney int* 1986; 19: S44-S50.