

Syndrome néphrotique chez l'enfant

P. Niaudet

Le syndrome néphrotique, défini par une protéinurie et une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l, est toujours secondaire à une atteinte glomérulaire. Quelle qu'en soit sa cause, le syndrome néphrotique peut se compliquer d'infections bactériennes, d'hypovolémie avec collapsus et insuffisance rénale, de thromboses veineuses ou artérielles et de malnutrition. Le syndrome néphrotique idiopathique ou néphrose est la cause de plus de 90 % des syndromes néphrotiques entre 3 et 10 ans. La néphrose est corticostensible dans 85 % des cas. Le risque essentiel est celui de rechutes qui peuvent survenir lors de la décroissance de la corticothérapie (corticodépendance) ou après son arrêt. Les traitements alternatifs sont réservés aux cas où la corticothérapie discontinue prescrite pour maintenir la rémission entraîne des effets secondaires importants, en particulier une cassure de la croissance staturale. Citons parmi ces traitements le lévamisole, les agents alkylants, la ciclosporine et le mycophénolate mofétil (MMF). La néphrose corticorésistante évolue dans la moitié des cas vers l'insuffisance rénale terminale. En dehors de la néphrose, le syndrome néphrotique peut être secondaire à une glomérulonéphrite primitive (glomérulonéphrite extramembraneuse, maladie de Berger) ou secondaire (purpura rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé) ou à d'autres causes (amylose, syndrome hémolytique et urémique, syndrome d'Alport). Avant l'âge de 1 an, le syndrome néphrotique est très souvent d'origine génétique et d'évolution défavorable vers l'insuffisance rénale terminale. En dehors des traitements spécifiques lorsqu'ils sont possibles, le traitement symptomatique est important pour éviter les complications du syndrome néphrotique.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Syndrome néphrotique ; Thrombose ; Insuffisance rénale ; Glomérulonéphrite

Plan

■ Introduction	2	■ Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles	9
■ Tableau clinique	2	Syndrome néphrotique congénital de type finlandais	9
■ Tableau biologique	2	Sclérose mésangiale diffuse	10
■ Complications	3	Syndrome de Drash	11
Insuffisance rénale aiguë	3	Syndrome néphrotique idiopathique	11
Troubles de la croissance	3	Syndrome de Pierson	11
Complications infectieuses	4	Syndrome de Galloway	11
Complications thromboemboliques	4	Autres causes	11
■ Traitement symptomatique du syndrome néphrotique	4	■ Glomérulonéphrites primitives	11
■ Syndrome néphrotique idiopathique ou néphrose lipidique	4	Glomérulonéphrite extramembraneuse	11
Corticothérapie au cours de la néphrose	5	Glomérulonéphrites membranoprolifératives	11
Évolution et traitement du syndrome néphrotique idiopathique corticostensible	6	Maladie de Berger	12
Lévamisole	6	Glomérulonéphrite avec anticorps antimembrane basale	12
Agents immunosuppresseurs	7	glomérulaire	12
Ciclosporine	7	Vascularites	12
Mycophénolate mofétil	7	■ Glomérulonéphrites secondaires	12
Évolution à long terme de la néphrose corticodépendante	7	Glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse	12
■ Syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant	7	Purpura rhumatoïde	13
Méthylprednisolone	8	Lupus érythémateux disséminé	13
Agents alkylants	8	Infections bactériennes	13
Ciclosporine	9	Affections parasitaires	13
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	9	■ Autres causes de syndrome néphrotique	14
Récidive du syndrome néphrotique après transplantation rénale	9	Amylose	14
		Syndrome d'Alport	14
		Ostéo-onychodysplasie	14
		Syndrome hémolytique et urémique	14
		Drépanocytose	14
		Hypoplasie rénale	14

■ Introduction

Le syndrome néphrotique est défini par un ensemble de signes biologiques secondaires à une protéinurie suffisamment abondante pour entraîner des perturbations plasmatiques. Il associe une **protéinurie** classiquement **supérieure à 50 mg/kg/24 heures** et une **albuminémie inférieure à 30 g/l**. En fait, lorsque le taux d'albumine plasmatique est très bas, la concentration des protéines urinaires diminue et l'on retrouve souvent des chiffres inférieurs à **50 mg/kg/24 heures**. Il s'y associe souvent un syndrome œdémateux. Enfin, le taux de **cholestérol plasmatique est augmenté**.

Le syndrome néphrotique est toujours secondaire à une atteinte glomérulaire (**Tableau 1**). Il est en rapport avec une augmentation de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire aux protéines plasmatiques. Chez le sujet normal, l'albumine plasmatique, chargée négativement, ne passe pas le filtre glomérulaire, essentiellement en raison de la charge anionique de la membrane basale. Au cours du syndrome néphrotique idiopathique, le facteur essentiel est une perte des charges anioniques de la membrane basale glomérulaire alors que les glomérules apparaissent normaux en microscopie optique. En effet, chez le sujet normal, des protéines de même poids moléculaire que l'albumine, mais ayant une charge électrique neutre traversent la membrane basale glomérulaire. Au cours des autres néphropathies glomérulaires, la protéinurie s'explique en règle par des lésions histologiquement visibles de la membrane basale glomérulaire qui peuvent aussi être associées à une perte de ses charges anioniques. La physiopathologie du syndrome néphrotique est détaillée dans un autre chapitre (Physiopathologie du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales acquis, EMC, 18-026-A-10).

Tableau 1.

Principales causes de syndrome néphrotique chez l'enfant.

Syndrome néphrotique idiopathique (néphrose)
Avec lésions glomérulaires minimales
Avec lésions de hyalinose segmentaire et focale
Avec prolifération mésangiale diffuse
Glomérulonéphrites primitives
Glomérulonéphrite extramembraneuse
Glomérulonéphrites membranoprolifératives de types I et II
Maladie de Berger
Glomérulonéphrite à croissants idiopathique
Glomérulonéphrites secondaires
Glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse
Glomérulonéphrite avec anticorps anti-MBG
Glomérulonéphrite du purpura rhumatoïde
Glomérulonéphrite du lupus érythémateux disséminé
Glomérulonéphrite des angéites nécrosantes
Glomérulonéphrite avec anticorps de type ANCA
Glomérulonéphrites secondaires à des maladies parasitaires (<i>Plasmodium malariae</i> , <i>Shistosoma mansoni</i> , filariose, lèpre)
Syndrome néphrotique congénital et infantile
Syndrome néphrotique de type finlandais
Sclérose mésangiale diffuse et syndrome de Drash
Syndrome néphrotique idiopathique
Causes infectieuses (syphilis, toxoplasmose, CMV, VIH)
Causes diverses
Syndrome d'Alport
Syndrome hémolytique et urémique
Amylose
Hypoplasie rénale
Ostéo-onychodysplasie
Drépanocytose

ANCA : anti-neutrophil cytoplasmic antibodies ; CMV : cytomégalovirus ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; MBG : membrane basale glomérulaire.

■ Tableau clinique

Le syndrome néphrotique se traduit cliniquement par des œdèmes. Les **œdèmes** se localisent au niveau des jambes et des **chevilles** en position debout et au niveau des **lombes** en position couchée. Il s'agit d'œdèmes blancs, mous, indolores, **gardant les marques de pression**. Un œdème des séreuses peut se développer avec une **ascite**, un épanchement **pleural**, un épanchement **péricardique**, une **hydrocèle**. La distension abdominale peut être majeure, mais elle s'accompagne rarement de dyspnée. L'œdème **périorbitaire** peut limiter l'ouverture des yeux lorsqu'il est important. Plus modéré, il est souvent, à tort, rapporté à une manifestation allergique. Des douleurs abdominales peuvent survenir lors de la constitution rapide d'une ascite. Ces douleurs abdominales peuvent également être secondaires à une complication tels une **péritonite**, un accident de thrombose, une **pancréatite ou une varicelle**. Un **choc hypovolémique** peut s'observer lors d'une chute brusque de l'albuminémie et s'accompagne de douleurs abdominales, d'extrémités froides et d'hypotension. Un tel tableau s'observe plus souvent lors de la première poussée ou lors d'une rechute et rarement chez un enfant présentant un syndrome néphrotique chronique.

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

■ Tableau biologique

La bandelette urinaire permet de détecter la protéinurie. Les urines sont recueillies dans un récipient propre et sec. La lecture se fait **au bout de 1 minute** par comparaison à une échelle colorimétrique, ou à l'aide d'un appareil de lecture automatique. Les résultats par la méthode visuelle apparaîtront sous forme de croix (aucune croix, traces : **10-20 mg/dl** ; une croix : **30 mg/dl** ; deux croix : **100 mg/dl** ; trois croix : **300 mg/dl** et quatre croix : **1 g/dl**), alors que la lecture automatisée donne une évaluation semi-quantitative de 0 à > 3 g/l. La bandelette est plus sensible à l'albumine qu'aux autres protéines. Le dosage quantitatif montre des débits de protéinurie habituellement supérieurs à **50 mg/kg/j ou 40 mg/h/m²**, mais les valeurs peuvent être très élevées au début car la concentration urinaire des protéines dépend en partie de la concentration plasmatique de l'albumine. Chez le petit enfant, il est souvent difficile d'obtenir un recueil des urines de 24 heures et le rapport protéine/créatinine urinaire sur un échantillon d'urine est alors utile. Le niveau de ce rapport dans le syndrome néphrotique est situé entre **200 et 400 mg/mmol**.

La quantité de protéines éliminées dans les urines ne représente pas la totalité des protéines filtrées en raison d'un catabolisme et d'une réabsorption partielle de ces molécules dans le tube contourné proximal. La nature des protéines urinaires peut être appréciée par une électrophorèse sur gel de polyacrylamide ou par détermination de l'index de sélectivité. L'index de sélectivité est le **rapport** des clairances des immunoglobulines G (IgG) (poids moléculaire [PM] : 150 000 Da) et de l'albumine (PM : 70 000 Da) ou de la transferrine (PM : 80 000 Da). Un **index de sélectivité faible** est habituel en cas de syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales alors que de valeurs supérieures à 0,15 traduisent souvent des lésions glomérulaires plus importantes. Cependant, ce test à un intérêt pratique limité.

Le syndrome néphrotique s'accompagne d'une rétention sodée avec une natriurèse très basse, inférieure à 5 mmol/j. La rétention sodée s'explique classiquement par la diminution de la pression oncotique qui entraîne une hypovolémie et une fuite de sodium et d'eau dans le secteur extravasculaire avec expansion de l'espace interstitiel. L'hypovolémie est responsable d'une stimulation du système rénine-angiotensine avec un **hyperaldostérisme** responsable de la réabsorption de sodium dans le tube distal. Cela ne représente sûrement pas la seule explication de la rétention sodée dans la mesure où la volémie

peut être normale de même que le taux d'aldostérone plasmatique. La rétention rénale de sodium est en fait secondaire à une activation de deux structures moléculaires, responsables de la réabsorption de sodium dans le tube collecteur cortical : le canal sodium épithélial et la pompe à sodium ouabaine-sensible. [1] En outre, l'hypovolémie stimule la sécrétion d'hormone antidiurétique qui favorise la réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur.

Le syndrome œdémateux est lié à la conjonction de la baisse de la pression oncotique et de la rétention hydrosodée, l'eau et le sodium diffusant dans le secteur interstitiel. Lorsque la rétention sodée est peu marquée, par exemple chez les sujets ayant une restriction sodée ou recevant des diurétiques, les œdèmes peuvent manquer.

Les perturbations plasmatiques sont secondaires à la fuite urinaire d'albumine. L'albuminurie entraîne une hypoalbuminémie lorsque la synthèse hépatique n'est plus suffisante pour compenser la fuite urinaire. Il semble que ce soit la baisse de la pression oncotique secondaire à l'hypoalbuminémie qui soit le facteur régulateur de la synthèse hépatique d'albumine et des autres protéines synthétisées par les hépatocytes. La protidémie est nettement diminuée et les lipides plasmatiques habituellement augmentés. La protidémie est souvent inférieure à 50 g/l et l'albuminémie inférieure à 30 g/l. Au cours des syndromes néphrotiques sévères, l'albuminémie peut chuter au-dessous de 10 g/l. L'électrophorèse des protides montre non seulement une hypoalbuminémie, mais également une augmentation des α -2-globulines et, à un moindre degré, des β -globulines tandis que le taux des γ -globulines est variable en fonction de la cause du syndrome néphrotique. Par exemple, au cours du syndrome néphrotique idiopathique, le taux des IgG est très diminué, celui des IgA discrètement diminué et celui des IgM augmenté. En revanche, le taux des immunoglobulines est augmenté au cours du lupus érythémateux disséminé. En ce qui concerne les autres protéines, les taux de fibrinogène et de β -lipoprotéines sont augmentés alors que celui d'antithrombine III est diminué.

L'hyperlipémie est la conséquence d'une augmentation de la synthèse de cholestérol, de triglycérides et de lipoprotéines, d'une diminution du catabolisme des lipoprotéines secondaire à une diminution de l'activité de la lipoprotéine-lipase qui normalement transforme les *very low density lipoprotein* (VLDL) en *low density lipoprotein* (LDL) et enfin d'une diminution des récepteurs des LDL et d'une augmentation de la fuite urinaire des *high density lipoprotein* (HDL) [2]. Le cholestérol total et le LDL-cholestérol sont augmentés tandis que le HDL-cholestérol est normal ou diminué, ce qui entraîne une augmentation du rapport LDL-cholestérol/HDL-cholestérol [3]. Lorsque l'hypoalbuminémie est profonde, les triglycérides et les VLDL sont augmentés. Les apoprotéines, apo-B, apo-CII et apo-CIII sont également augmentées. La lipoprotéine Lp(a) est augmentée au cours du syndrome néphrotique, ce qui augmente encore le risque de complications cardiovasculaires et de thrombose.

La natrémie est souvent normale. Elle peut être diminuée en raison d'une hémodilution secondaire à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique en raison d'une hypovolémie. L'hyponatrémie modérée est souvent un artefact en rapport avec l'hyperlipidémie. La kaliémie peut être augmentée en cas d'insuffisance rénale avec oligurie. 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-OH D3 [4]. Le taux de créatinine plasmatique est habituellement normal, mais peut être discrètement augmenté en raison d'une diminution de la filtration glomérulaire.

Le taux d'hémoglobine et l'hématocrite sont augmentés en cas d'hypovolémie. Une anémie microcytaire est parfois observée dans les syndromes néphrotiques prolongés probablement en raison de la fuite urinaire de sidérophiline. L'érythropoïétine, dont le poids moléculaire est de 33 000 Da, est perdue dans les urines [5] et l'anémie peut répondre à l'administration d'érythropoïétine recombinante même chez les patients dont la fonction rénale n'est pas altérée [6]. Le taux de plaquettes est souvent augmenté et peut atteindre 5×10^5 à $10^6/\text{mm}^3$.

“ Point important

Principaux signes biologiques du syndrome néphrotique

- Protéinurie > 50 mg/kg/j
- Natriurèse basse < 5 mmol/j
- Hypoprotidémie < 50 g/l
- Hypoalbuminémie < 30 g/l
- Hypercholestérolémie
- Hypertriglycéridémie
- Natrémie normale ou diminuée
- Kaliémie normale ou augmentée
- Créatininémie normale ou augmentée
- Fibrinogène augmenté
- Antithrombine III diminuée
- Hémoglobine et hématocrite augmentés

■ Complications (Tableau 2)

Insuffisance rénale aiguë

La fonction rénale est habituellement normale, mais une réduction de la filtration glomérulaire peut être observée en raison d'une hypovolémie, d'un accident septique ou thromboembolique [7, 8]. Dans certains cas de syndrome néphrotique idiopathique, la filtration glomérulaire est diminuée malgré un débit sanguin normal. Une relation étroite entre le degré de fusion des pédicelles des podocytes et le débit de filtration glomérulaire a été démontrée, suggérant que la fusion des pédicelles peut entraîner une réduction de la surface de filtration et/ou de la perméabilité à l'eau et aux petites molécules. Cette réduction de la filtration glomérulaire est transitoire. L'insuffisance rénale peut être secondaire à une thrombose bilatérale des veines rénales.

Troubles de la croissance

Un retard de croissance staturale est souvent observé chez les enfants présentant un syndrome néphrotique prolongé. Ce

Tableau 2.
Complications du syndrome néphrotique.

Hypovolémie	
<i>Signes</i>	<i>Facteurs favorisants</i>
Douleurs abdominales	Rechute sévère
Hypotension	Infection
Extrémités froides	Diurétiques
Insuffisance rénale	Ponction d'ascite
Thrombose	Diarrhée
Infections	
<i>Syndromes cliniques</i>	<i>Facteurs favorisants</i>
Péritonite à pneumocoque	Diminution des IgG
Infection à <i>Haemophilus</i>	Diminution du facteur B
Septicémie à Gram négatif	Œdème sous-cutané
Cellulite à staphylocoque	Corticostéroïdes
	Immunosuppresseurs
Thromboses	
<i>Signes cliniques</i>	<i>Facteurs favorisants</i>
Embolie pulmonaire	Hypovolémie
Thrombose de l'artère pulmonaire	Hyperviscosité
Thrombose veineuse cérébrale	Taux bas d'antithrombine III
Thrombose veineuse périphérique	Fibrinogène augmenté
	Hyperagréabilité plaquettaire
Thrombose artérielle périphérique	
IgG : immunoglobuline G.	

trouble de croissance est en partie secondaire à la fuite urinaire de certaines hormones. La fuite urinaire de protéines iodées est responsable d'une hypothyroïdie que l'on peut corriger par un traitement substitutif [9]. La fuite de protéines porteuses explique également les taux bas d'insuline growth factor 1 et 2 (IGF1 et IGF2).

Complications infectieuses

Les infections bactériennes sont fréquentes chez les patients ayant un syndrome néphrotique. Ces infections peuvent survenir au début de la maladie. La plus fréquente des infections est la péritonite, le plus souvent à pneumocoque. D'autres micro-organismes peuvent être en cause : *Escherichia coli* (*E. coli*), streptocoque de groupe B, *Haemophilus influenzae* ou d'autres germes Gram négatif. En dehors de la péritonite, les patients peuvent développer une méningite, une pneumonie ou une cellulite. Les cellulites sont souvent favorisées par le maintien de perfusions veineuses. Plusieurs facteurs expliquent la susceptibilité aux infections bactériennes : diminution du taux des IgG, fuite urinaire du facteur B et altérations des fonctions des lymphocytes T. Le facteur B est le cofacteur du C3b de la voie alterne du complément qui joue un rôle important dans l'opsonisation des bactéries comme le pneumocoque.

Les infections virales sont souvent un facteur déclenchant d'une rechute de syndrome néphrotique corticostensible. La varicelle et la rougeole peuvent être particulièrement sévères lorsque l'enfant reçoit une corticothérapie ou un immunosuppresseur.

Complications thromboemboliques

Les sujets atteints de syndrome néphrotique peuvent présenter des accidents de thrombose. Les thromboses artérielles sont beaucoup moins fréquentes (19 % à 27 %) que les thromboses veineuses (73 % à 81 %) [10, 11]. Plusieurs facteurs expliquent ce risque accru : état d'hypercoagulabilité, hypovolémie (favorisée par la prescription de diurétiques), immobilisation (le repos au lit n'est pas indiqué chez un enfant néphrotique, bien au contraire) et infection. De nombreuses perturbations de l'hémostase ont été décrites au cours du syndrome néphrotique :

- augmentation du nombre des plaquettes et de leur agrégabilité ;
- augmentation du taux de fibrinogène et des facteurs V, VII, VIII, X et XIII tandis que ceux de l'antithrombine III, cofacteur de l'héparine, de la protéine C, de la protéine S et des facteurs XI et XII sont diminués ;
- augmentation du système fibrinolytique et en particulier du tPA, de l'activateur du plasminogène et de *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1).

L'incidence des complications thromboemboliques chez l'enfant est proche de 3 %. Cependant, ce pourcentage est vraisemblablement sous-estimé comme le montre une étude où une scintigraphie pulmonaire a été effectuée à titre systématique chez des enfants présentant une néphrose corticodépendante : 28 % d'entre eux présentaient des images compatibles avec des séquelles d'embolie pulmonaire. Il faut suspecter une embolie pulmonaire en cas de signes respiratoires ou d'anomalies cardiaques, de douleurs abdominales inexpliquées. Le diagnostic peut être confirmé par une scintigraphie pulmonaire ou une angiographie s'il existe un épanchement pleural rendant la scintigraphie non interprétable. Une thrombose des veines rénales est suspectée en cas d'hématurie macroscopique, survenant brusquement, accompagnée de douleurs lombaires, ou en cas d'insuffisance rénale aiguë. L'échographie Doppler montre une augmentation de la taille d'un ou des deux reins et l'absence de flux sanguin dans la veine rénale. La survenue de troubles neurologiques doit faire suspecter une thrombose cérébrale ou du sinus longitudinal supérieur [12]. Les thromboses peuvent également toucher les artères, telles les artères pulmonaires. Les ponctions des artères radiales ou fémorales, de même que la pose de cathéters veineux sont des facteurs favorisant supplémentaires.

Traitement symptomatique du syndrome néphrotique

Le maintien au lit qui augmente le risque de thrombose doit être évité. L'alimentation doit apporter une ration protidique de 1 à 2 g/kg. Elle doit être pauvre en sel et une restriction hydrique n'est indiquée qu'en cas d'hyponatrémie inférieure à 125 mmol/l.

L'hypovolémie, en rapport avec la fuite protidique rapide, peut être aggravée par la prescription de diurétiques. Elle se manifeste par un collapsus. Cette complication nécessite un traitement d'urgence comportant une perfusion d'albumine à 20 % (1 g/kg) sous contrôle strict de la pression artérielle. Les diurétiques ne doivent être prescrits que si le syndrome œdémateux est important et mal toléré, après correction d'une éventuelle hypovolémie. Le furosémide, 1 à 2 mg/kg, le spironolactone, 2 à 10 mg/kg, ou l'amiloride, 0,2 à 0,5 mg/kg, peuvent être utilisés [1].

Ces enfants sont exposés au risque de thrombose. La prévention de cette complication comporte la mobilisation, le traitement rapide d'une hypovolémie ou d'une complication infectieuse. Un traitement prophylactique par antivitamine K ou par aspirine et dipyridamole peut être indiqué en cas d'hypoalbuminémie inférieure à 20 g/l, d'un taux de fibrinogène supérieur à 6 g/l ou d'un taux d'antithrombine III inférieur à 70 %. En cas de thrombose, le traitement par héparine est mis en route, en sachant que les doses nécessaires pour obtenir une anticoagulation efficace sont souvent élevées en raison du taux bas d'antithrombine III.

Les anomalies lipidiques secondaires au syndrome néphrotique sont réversibles avec la disparition de la protéinurie, comme cela est le cas avec la corticothérapie dans la néphrose corticostensible. Le traitement de l'hyperlipidémie en cas de syndrome néphrotique persistant reste discuté. Le régime diététique a peu d'effet. Certains proposent l'utilisation de statines [13].

L'antibiothérapie prophylactique n'est pas systématique, mais les infections bactériennes doivent être rapidement traitées. La vaccination antipneumococcique peut être effectuée, mais elle ne protège pas totalement les enfants de ce type d'infection. La varicelle et la rougeole peuvent mettre en jeu le pronostic vital chez les enfants recevant un traitement immunosuppresseur. Chez les patients recevant une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur, la varicelle peut être sévère. Il est important de contrôler le taux des anticorps antivarielle et, si le taux n'est pas protecteur, d'envisager la vaccination lorsque la corticothérapie est administrée sur un mode discontinu, un jour sur deux, chez un enfant en rémission [14, 15]. En cas de contagion chez un enfant non protégé, il faut prescrire de l'aciclovir per os : 30 mg/kg pendant 5 jours.

Il est habituel de prescrire un supplément de vitamine D et de calcium en association à une corticothérapie.

Syndrome néphrotique idiopathique ou néphrose lipoidique

Le syndrome néphrotique idiopathique est la cause de loin la plus fréquente de syndrome néphrotique chez l'enfant, et rend compte de 90 % des cas de syndrome néphrotique avant l'âge de 10 ans et de 50 % des cas après cet âge. Le syndrome néphrotique idiopathique est défini par l'association d'un syndrome néphrotique et de lésions glomérulaires minimales (Fig. 1) ou de lésions glomérulaires non spécifiques, telles une hyalinose segmentaire et focale (Fig. 2) ou une prolifération mésangiale diffuse. Il n'existe le plus souvent aucun dépôt d'immunoglobulines ou de complément en immunofluorescence. Néanmoins, des dépôts mésangiaux d'IgM sont parfois retrouvés et cela a permis à certains auteurs d'individualiser une entité particulière, *IgM nephropathy* [16]. La signification de ces dépôts est discutée, certains auteurs décrivant une moins bonne réponse à la corticothérapie [16] alors que pour d'autres auteurs, leur présence n'a aucune incidence sur la réponse initiale aux

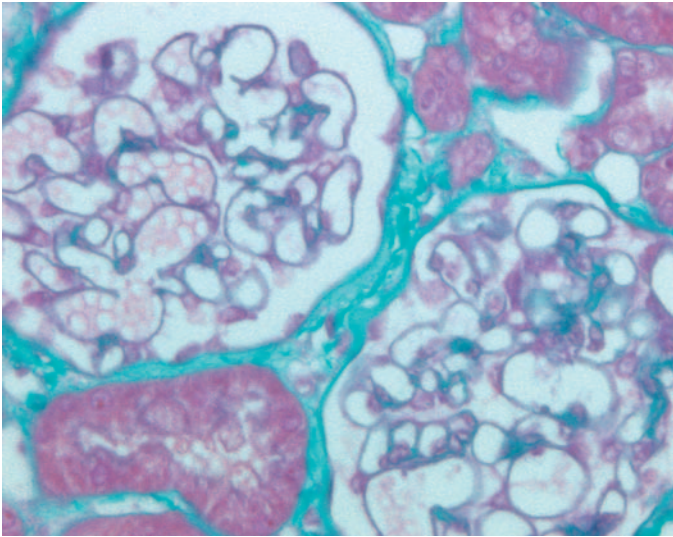


Figure 1. Lésions glomérulaires minimales : les glomérules apparaissent normaux en microscopie optique et il n'existe pas de lésions tubulo-interstitielles.

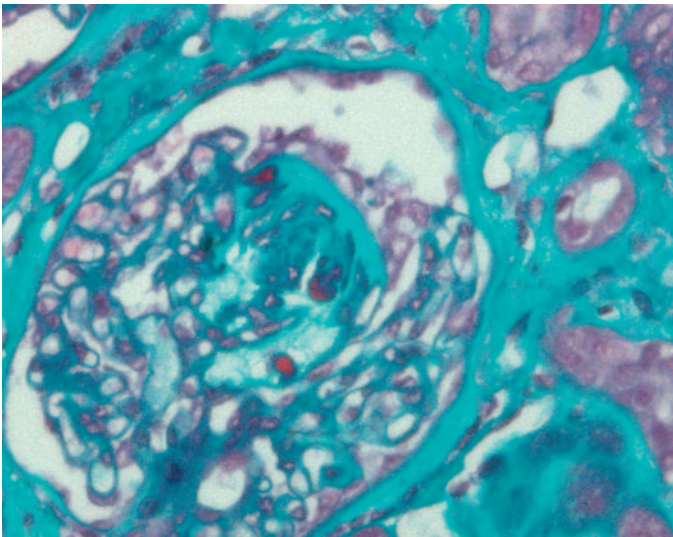


Figure 2. Lésion de hyalinose segmentaire et focale : cette lésion intéresse quelques anes capillaires qui sont obstruées par des dépôts amorphes, dits hyalins et rétractés. La lésion segmentaire est entourée d'un halo clair, pouvant s'étendre jusqu'à la capsule de Bowman et entraîner une synéchie floculocapsulaire.

corticoïdes et l'évolution à long terme [17]. L'étude en microscopie électronique permet de retrouver un effacement des pédicelles des podocytes (Fig. 3).

Les lésions glomérulaires minimales isolées sont caractérisées par une réponse favorable à la corticothérapie dans plus de 90 % des cas et un pronostic favorable à long terme. À l'inverse, les patients chez lesquels la biopsie rénale objective des lésions de hyalinose segmentaire et focale ou des lésions de prolifération mésangiale diffuse sont fréquemment résistants à la corticothérapie. C'est pour ces raisons que de nombreux auteurs ont individualisé plusieurs entités en fonction des anomalies retrouvées sur la biopsie rénale : syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (*minimal change disease*), syndrome néphrotique avec hyalinose segmentaire et focale (*focal and segmental glomerular sclerosis*) et syndrome néphrotique avec prolifération mésangiale diffuse. Néanmoins, les 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 de hyalinose segmentaire et focale répondent à la corticothérapie et ont une évolution favorable. Le risque de

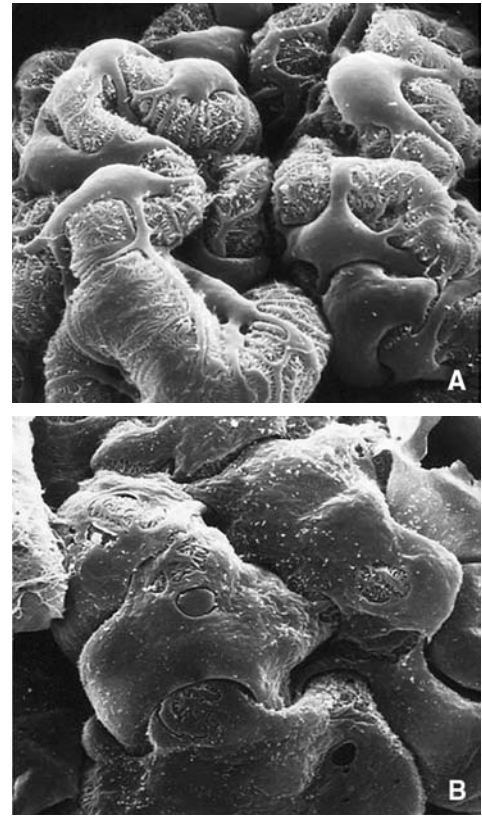


Figure 3. Image des pédicelles des podocytes sur les parois des capillaires glomérulaires en microscopie à balayage.

A. Aspect normal.

B. Fusion des pédicelles.

corticorésistance est plus élevée si la biopsie rénale montre également des lésions de fibrose tubulo-interstitielle ou si la fonction rénale est altérée. Néanmoins, si les différents aspects histologiques ont une valeur pronostique en termes de réponse à la corticothérapie et d'évolution à long terme, ils ne permettent pas de distinguer plusieurs entités.

Lorsque l'on analyse le pronostic à long terme et les indications thérapeutiques, il est préférable de distinguer deux catégories de patients : ceux qui sont corticosensibles et ceux qui sont corticorésistants.

Corticothérapie au cours de la néphrose

La corticothérapie ne doit pas être débutée trop précocement dans la mesure où des rémissions spontanées peuvent survenir dans 5 % des cas. Lorsque le diagnostic de néphrose idiopathique est très vraisemblable ou après que la biopsie rénale a été effectuée, la corticothérapie est débutée. Il est préférable d'administrer la prednisone plutôt que la prednisolone. Elle est donnée à la dose de 60 mg/m²/j, en deux prises, avec un maximum de 60 mg/j. La protéinurie disparaît généralement entre le 8^e et le 15^e jour de traitement. La prednisone à la même dose est poursuivie pendant 30 jours et ensuite passée en discontinu un jour sur deux, en une prise matinale, à la même dose pendant 2 mois. Par la suite, la dose est diminuée de 15 mg/m² tous les 15 jours. La durée totale du traitement de la première poussée est ainsi de 4 mois et demi. Lorsque la durée du traitement de cette première poussée est plus courte, le pourcentage de patients qui présentent une rechute est plus élevé [18]. Si la protéinurie persiste à la fin du 1^{er} mois de traitement, la corticothérapie doit être augmentée. Il est indiqué dans cette situation d'effectuer, en milieu hospitalier, une série de trois perfusions de méthylprednisolone (Solumédrol®) à la dose de 1 000 mg/1,73 m² tous les 2 jours dans la mesure où les effets secondaires de ces perfusions sont moins importants que l'augmentation des doses de prednisone per os. La persistance de la protéinurie à l'issue de ce traitement définit le syndrome néphrotique corticorésistant. Dans cette situation, la

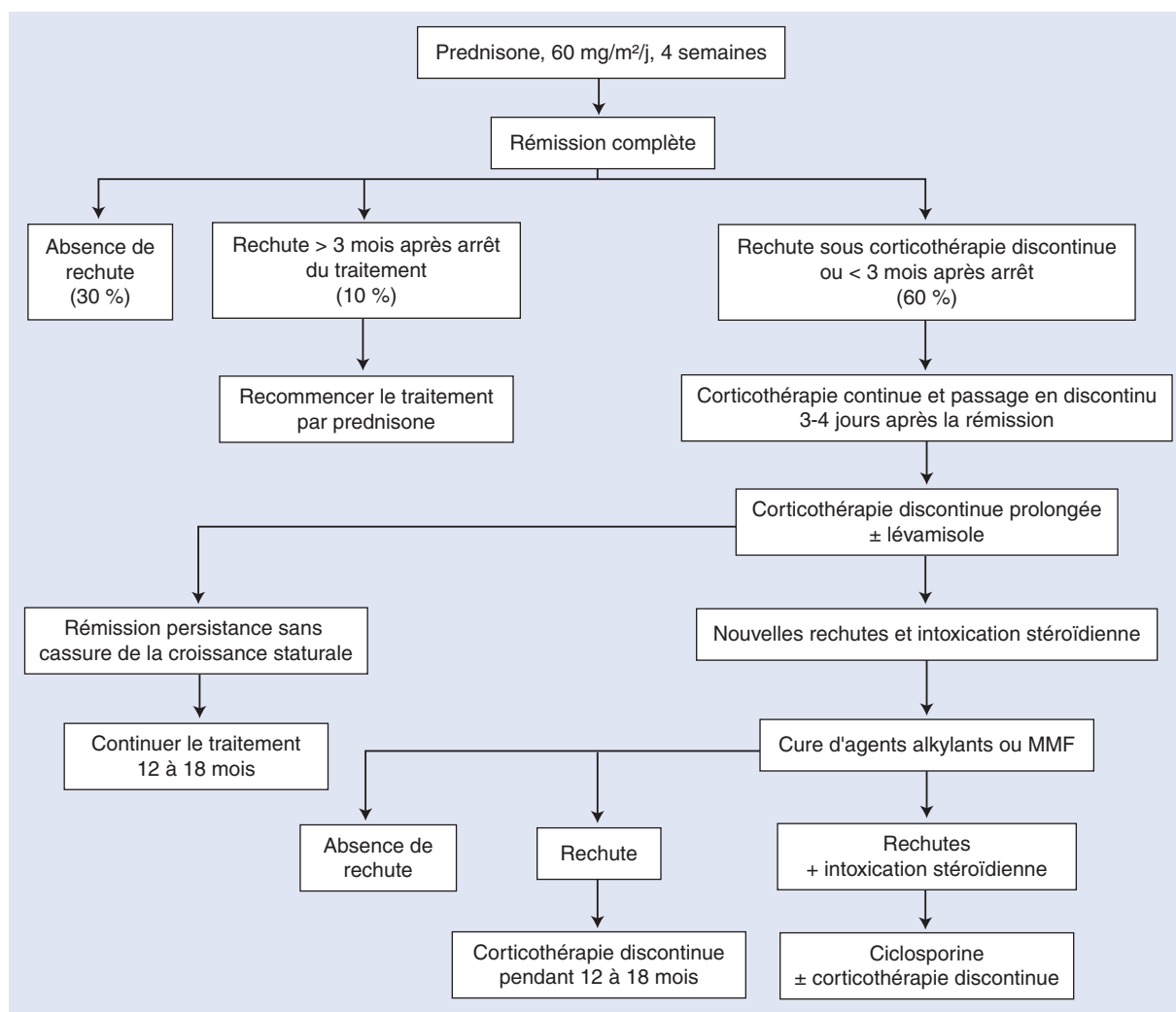


Figure 4. Arbre décisionnel. Schéma thérapeutique de la néphrose corticosensible. MMF : mycophénolate mofétil.

biopsie rénale permet de rattacher le syndrome néphrotique à la néphrose idiopathique ou à une autre néphropathie glomérulaire.

Évolution et traitement du syndrome néphrotique idiopathique corticosensible

Dans la majorité des cas chez l'enfant (85 %), la néphrose idiopathique est corticosensible. Environ 30 % des enfants présentent uniquement une poussée et sont ensuite définitivement guéris à la suite de la corticothérapie. Dix à 20 % des enfants rechutent plusieurs mois après l'arrêt du traitement et la guérison survient en général après deux ou trois épisodes qui répondent à chaque fois à une cure standard de corticothérapie de 4 mois et demi.

Dans 40 % à 50 % des cas, les enfants présentent des rechutes fréquentes soit dès que la corticothérapie est arrêtée, soit lorsque la corticothérapie est diminuée. Ces enfants posent souvent des problèmes thérapeutiques délicats. Ces patients, corticodépendants, peuvent être traités avec des cures répétées de corticothérapie pendant 1 à 2 mois. Une autre approche recommande de traiter les rechutes avec une corticothérapie quotidienne de 40 à 60 mg/m²/j jusqu'à la disparition de la protéinurie. Quatre à cinq jours après la rémission, le traitement est passé en discontinu et la dose est diminuée jusqu'à 15 à 20 mg/m² un jour sur deux en fonction du niveau de corticodépendance, c'est-à-dire la dose à laquelle la rechute est survenue. Ce traitement est poursuivi pendant 12 à 18 mois. Si la première approche permet une meilleure définition en termes de nombre de rechutes, elle expose à un nombre important de rechutes. En revanche, la seconde approche, que nous préconisons, entraîne moins d'effets secondaires dans la mesure où la dose cumulative de corticoïdes est plus faible.

Malgré l'application du protocole de corticothérapie discontinuée prolongée, en particulier lorsque les doses de prednisone nécessaires pour maintenir la rémission sont élevées, des symptômes d'intoxication stéroïdienne peuvent se développer, en particulier un ralentissement de la croissance staturale. Il peut également s'agir de signes cutanés, d'une ostéoporose, d'une hypertension artérielle, d'un diabète sucré ou de troubles psychiques. Il s'agit alors de formes corticodépendantes avec signes d'intoxication stéroïdienne, justifiant le recours à d'autres thérapeutiques (Fig. 4). La multiplicité des rechutes dans certains contextes sociaux, géographiques ou psychologiques peut aussi conduire à cette décision sans qu'il y ait de signes majeurs d'intoxication stéroïdienne.

Lévamisole

Le lévamisole a été utilisé au cours de la néphrose corticosensible et corticodépendante et plusieurs travaux ont montré que ce traitement pouvait permettre de diminuer ou d'arrêter la corticothérapie [19-23]. Le Groupe britannique de néphrologie pédiatrique a effectué un essai multicentrique au cours duquel 61 enfants ont reçu soit du lévamisole, soit un placebo [24]. Quatorze des patients recevant le lévamisole et seulement quatre de ceux recevant un placebo étaient encore en rémission 4 mois après le début du traitement malgré l'arrêt de la prednisone. Cette différence significative démontre l'efficacité du lévamisole dans cette indication. Néanmoins, la plupart des enfants ont rechuté 3 mois après arrêt du traitement. La posologie recommandée est de 2,5 mg/kg, un jour sur deux. Les contrôles hématologiques réguliers doivent être effectués car l'effet secondaire le plus important est la neutropénie qui est réversible après l'arrêt du lévamisole.

Agents immunosuppresseurs

La durée de la rémission induite par cyclophosphamide varie selon les patients et peut être de courte durée. Les données de la littérature montrent un taux de rémissions de 67 % à 93 % à 1 an et de 36 % à 66 % à 5 ans après une cure de cyclophosphamide [25]. L'effet thérapeutique peut être lié à la durée du traitement. Dans une étude allemande, 67 % des enfants corticodépendants étaient en rémission 2 ans après un traitement de 12 semaines par cyclophosphamide à la dose de 2 mg/kg/j. En comparaison avec une série historique de patients traités pendant 8 semaines, une proportion plus importante de patients traités pendant 12 semaines était en rémission après 2 ans (67 % versus 30 %) [26]. Cependant, une autre étude n'a pas trouvé de différence dans la durée de la rémission entre des cures de 8 ou de 12 semaines [27]. La réponse au cyclophosphamide est également liée à la réponse à la corticothérapie : 75 % des enfants ayant des rechutes espacées survenant après l'arrêt de la corticothérapie restent en rémission après une cure de 8 semaines de cyclophosphamide alors que seulement 30 % des enfants corticodépendants ont une rémission prolongée. La dose orale journalière de cyclophosphamide ne doit pas dépasser 2,5 mg/kg. Des résultats favorables ont été rapportés avec des perfusions mensuelles de cyclophosphamide [28]. Les rémissions peuvent également être obtenues avec le chlorambucil [29].

Les effets secondaires des agents alkylants limitent leur utilisation. La toxicité médullaire nécessite des contrôles hématologiques réguliers. Si le taux des globules blancs baisse en dessous de 3 000/mm³, le traitement doit être arrêté jusqu'à ce que ce chiffre remonte. Ce traitement doit également être interrompu en cas d'infection intercurrente. L'alopecie et l'hémorragie vésicale secondaires au cyclophosphamide sont rarement observées avec les doses utilisées chez ces patients. Les effets toxiques à long terme comportent un risque de tumeur maligne et de toxicité gonadique qui semble plus importante chez le garçon que chez la fille [30]. Le seuil de gonadotoxicité se situe au-dessus de 170 mg/kg en dose cumulative pour le cyclophosphamide et 10 mg/kg pour le chlorambucil.

Ciclosporine

Les données de la littérature indiquent qu'au cours des néphroses corticodépendantes, la ciclosporine à la dose de 5 à 6 mg/kg/j permet de maintenir une rémission malgré l'arrêt de la corticothérapie dans 85 % des cas [31-33]. Néanmoins, des rechutes surviennent dans la grande majorité des cas lors de la décroissance du traitement ou après son arrêt. Étant donné les effets secondaires de ce traitement et en particulier de la néphrotoxicité [34], il est nécessaire de réserver la ciclosporine aux situations où la corticothérapie ne peut être poursuivie et lorsque les agents alkylants ont déjà été utilisés. Chez certains enfants, la rémission ne peut être maintenue que si de fortes doses de ciclosporine sont prescrites. Dans ces situations et afin d'éviter les effets secondaires du traitement, nous préconisons l'association ciclosporine et corticothérapie discontinuée à faibles doses.

Le traitement par ciclosporine nécessite une surveillance étroite de la fonction rénale et de la pression artérielle. Des lésions histologiques de néphrotoxicité avec des travées de

fibrose interstitielle avec tubes atrophiques peuvent se développer sans altération de la fonction rénale [35]. Cela justifie la pratique de biopsies rénales de contrôle en cas de traitement prolongé au-delà de 2 années.

Mycophénolate mofétil

Des données encore limitées suggèrent que le mycophénolate mofétil (MMF) est efficace dans la néphrose corticodépendante en augmentant la durée de la rémission. Dans une étude multicentrique, prospective, portant sur 32 patients atteints de néphrose corticosensible à rechutes, le mycophénolate mofétil a permis de maintenir une rémission malgré l'arrêt de la corticothérapie chez 24 d'entre eux [36]. Une étude multicentrique française, NEPHROCELL, a montré que 80 % des patients présentant une néphrose corticodépendante restaient en rémission malgré une baisse de 75 % de la corticothérapie. Le mycophénolate, à la dose de 1,2 g/m², permet de maintenir la rémission malgré la diminution ou l'arrêt de la corticothérapie. Cependant, la majorité des patients rechute après arrêt du traitement. Ce traitement peut être responsable de troubles digestifs et de leucopénie, mais n'a pas d'effets néphrotoxiques [37, 38].

Évolution à long terme de la néphrose corticodépendante

Peu d'études ont été consacrées à ce sujet. Dans une étude rétrospective portant sur 102 enfants nés entre 1970 et 1975, nous avons observé que 42 % d'entre eux présentaient encore des rechutes à l'âge adulte. En analyse multivariée, seul le nombre de rechutes pendant l'enfance était prédictif de rechute à l'âge adulte [39]. Un seul patient avait évolué vers l'insuffisance rénale terminale. Une autre étude portant sur 42 patients a retrouvé un taux de rechute à l'âge adulte de 33 % [40]. Les séquelles à long terme sont essentiellement liées aux complications iatrogènes.

■ Syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant

Le syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant représente 10 % des cas de syndrome néphrotique idiopathique. Il s'agit en fait d'une entité hétérogène et des études récentes permettent d'affirmer que sous le même terme sont classés des patients ayant des maladies différentes.

Plusieurs études ont mis en évidence le rôle de certains gènes dont les mutations sont responsables de formes corticorésistantes de syndrome néphrotique avec lésions de hyalinose segmentaire et focale (Tableau 3) [41]. Le gène *NPHS2* qui code pour la podocine, une protéine exprimée au niveau des podocytes, est impliqué dans des formes autosomiques récessives de syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant [42]. Les patients débutent la maladie tôt dans l'enfance, progressent constamment vers l'insuffisance rénale et le syndrome néphrotique ne récidive pas après transplantation rénale. Des mutations de ce gène sont détectées dans 10 à 20 % des formes apparemment sporadiques chez l'enfant [43, 44]. D'autres formes familiales de néphroses corticorésistantes sont transmises selon le mode

Tableau 3.
Syndromes néphrotiques corticorésistants (SNCR) : causes génétiques.

Maladie	Locus	Transmission	Gène	Protéine
SNCR + HSF	1q25-31	AR	<i>NPHS2</i>	Podocine
SNCR + HSF	19q13	AD	<i>ACTN4</i>	α -actinine
SNCR + HSF	11q	AD	<i>TRPC6</i>	Canal calcique
Susceptibilité à HSF	6p12	AD	<i>CD2AP</i>	Protéine CD2AP
Syndrome de Frasier	11p13	AD	<i>WT1</i>	Protéine WT1
Cytopathies mitochondriales	mtADN	Maternelle	<i>mtADN</i>	Protéine de la chaîne respiratoire

HSF : hyalinose segmentaire et focale ; AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; mtADN : ADN mitochondrial.

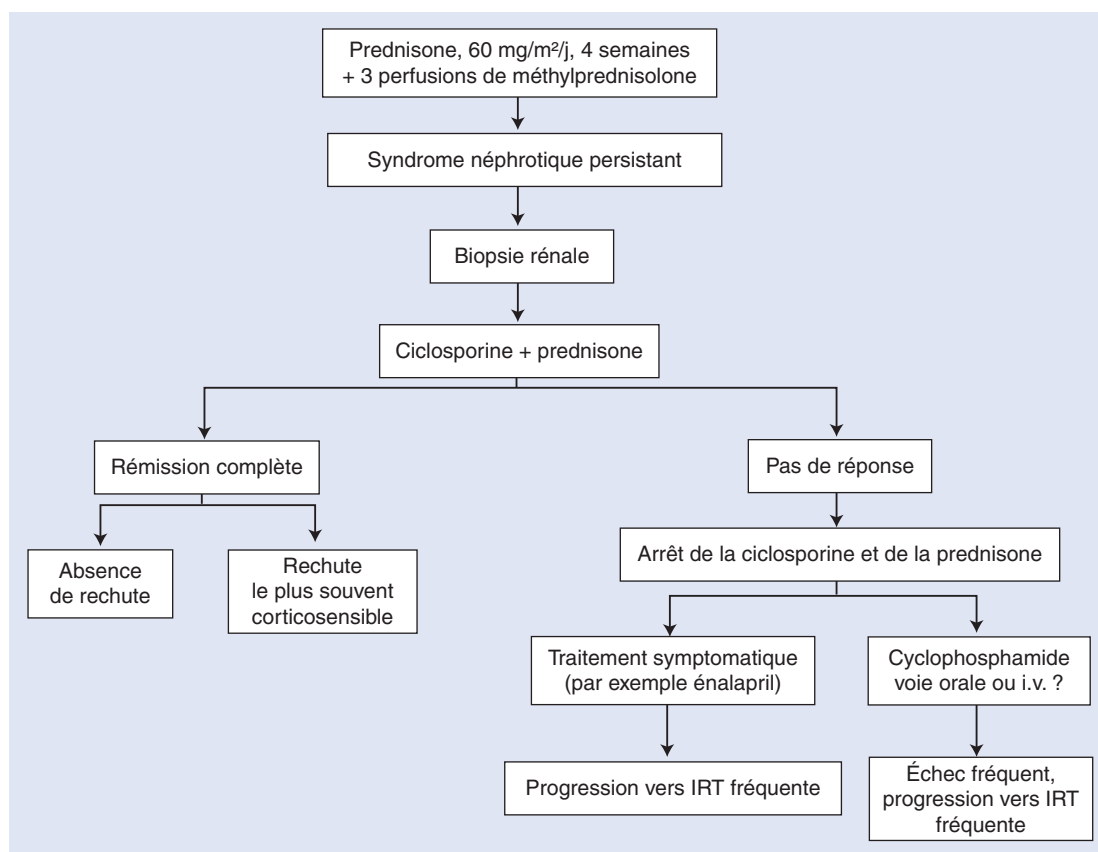


Figure 5. Arbre décisionnel. Schéma thérapeutique de la néphrose corticorésistante. IRT : insuffisance rénale terminale ; i.v. : intraveineuse.

autosomique dominant et plusieurs gènes ont été identifiés, en particulier le gène *ACTN4* qui code pour l'actinine 4 et le gène *TRPC6* qui code pour un canal calcique [45-47]. Certaines mutations du gène *WT1* sont responsables du syndrome de Frasier qui associe un syndrome néphrotique avec des lésions de hyalinose segmentaire et focale et un pseudohermaphrodisme masculin [48, 49]. Des mutations du gène *SMARCA1* sont responsables du syndrome de Schimke qui associe des anomalies osseuses, un déficit immunitaire et un syndrome néphrotique évoluant vers l'insuffisance rénale [50]. Enfin, un syndrome néphrotique avec lésions de hyalinose segmentaire et focale peut s'observer au cours de certaines cytopathies mitochondriales [51].

À l'opposé, environ 30 % des patients atteints de syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant et ayant évolué vers l'insuffisance rénale terminale présentent une récurrence de la protéinurie après transplantation rénale. Chez ces patients, il est vraisemblable qu'un facteur circulant intervienne en augmentant la perméabilité de la membrane basale glomérulaire. La présence d'un tel facteur a été retrouvée par Savin et al. [52]. La disparition de la protéinurie après échanges plasmatiques ou traitement par immunoabsorption est également un argument pour le rôle de ce facteur dans la pathogénie du syndrome néphrotique [53]. L'analyse des résultats thérapeutiques doit donc tenir compte du fait que sous la même dénomination de néphrose corticorésistante sont incluses des affections différentes quant aux mécanismes pathogéniques.

Le pronostic à long terme des syndromes néphrotiques idiopathiques corticorésistants est dominé par le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Notre expérience repose sur l'évolution de 84 enfants suivis pendant une période d'au moins 5 ans. Avec un recul variant de 5 à 25 ans, 50 % des patients avaient évolué vers l'insuffisance rénale terminale alors que 40 % des patients étaient en rémission complète ou partielle. Six des 12 patients qui n'ont reçu aucun autre traitement que la corticothérapie initiale sont entrés spontanément en rémission complète. Nous avons observé une certaine corrélation entre les données de la biopsie rénale initiale et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. En effet, cette

évolution a été observée chez 38 % des patients ayant initialement des lésions glomérulaires minimales, chez 48 % des patients ayant des lésions de hyalinose segmentaire et focale et chez 66 % des patients ayant une prolifération mésangiale diffuse. Ces données sont difficiles à comparer à celles d'autres séries dans la mesure où celles-ci analysent le pronostic des patients ayant un syndrome néphrotique corticorésistant avec hyalinose segmentaire et focale. Il faut souligner le pourcentage élevé d'évolutions défavorables chez les enfants noirs américains en comparaison avec les enfants caucasiens. Ingulli et Tejani ont trouvé, dans une population de 57 enfants, un taux d'évolutions vers l'insuffisance rénale terminale de 50 % à 3 ans et de 95 % à 6 ans [54].

Il n'existe pas de consensus sur le traitement de la néphrose corticorésistante [55]. La Figure 5 résume l'approche thérapeutique que nous recommandons.

Méthyprednisolone

Un traitement associant des perfusions de méthyprednisolone, une corticothérapie orale discontinuée et un agent alkylant a été proposé par Tune et Mendoza [56]. Avec un recul moyen supérieur à 6 ans, 21 des 32 enfants traités selon ce protocole étaient en rémission complète tandis que cinq avaient une insuffisance rénale modérée et trois avaient évolué vers l'insuffisance rénale terminale. L'incidence de l'insuffisance rénale terminale dans cette série est donc d'environ 5 % alors que dans une série antérieure l'incidence était de 40 %. D'autres études n'ont pas confirmé ces résultats [57, 58].

Agents alkylants

Les agents alkylants ne semblent pas avoir d'effet bénéfique dans cette indication. En dépit de cette absence d'efficacité démontrée, ces traitements sont encore largement prescrits. Le cyclophosphamide est plus souvent prescrit. Le taux de rémissions complètes ou partielles est plus élevé chez les enfants qui ont initialement répondu à la corticothérapie, mais qui sont devenus corticorésistants, chez les patients présentant une corticorésistance partielle et chez ceux dont la biopsie rénale

montre des lésions glomérulaires minimales, par rapport à ceux qui sont corticorésistants primaires ou ceux dont la biopsie rénale montre des lésions de hyalinose segmentaire et focale. La seule étude contrôlée est celle de l'ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children), comportant 60 enfants ayant un syndrome néphrotique corticorésistant avec hyalinose segmentaire et focale [59]. Le premier groupe, contrôle, de 25 patients a reçu la prednisone à la dose de 40 mg/m² en discontinu pendant une durée de 12 semaines tandis que le second groupe de 35 enfants a reçu en plus du cyclophosphamide à la dose quotidienne de 2,5 mg/kg pendant une durée de 90 jours. Une rémission complète a été constatée chez 28 % des patients du groupe contrôle et 25 % des patients du groupe cyclophosphamide. Les proportions d'enfants qui ont eu une diminution, une stabilité ou une augmentation de la protéinurie étaient comparables dans les deux groupes. Des résultats favorables de perfusions de cyclophosphamide en comparaison au cyclophosphamide oral ont été rapportés dans des cas de syndrome néphrotique corticorésistant avec lésions glomérulaires minimales [60, 61].

Ciclosporine

Un protocole prospectif de la Société de néphrologie pédiatrique a inclus 65 enfants qui ont été traités par une association de ciclosporine, 150 à 200 mg/m², et de prednisone, 30 mg/m²/j, pendant 1 mois et en traitement discontinu pendant 5 mois [62]. Vingt-sept enfants sont entrés en rémission complète, soit 42 %, tandis que quatre sont entrés en rémission partielle (6 %) et 34 (52 %) n'ont pas répondu au traitement. La rémission complète est survenue rapidement, au cours des 2 premiers mois de traitement dans plus de la moitié des cas, ce qui rend vraisemblable la relation de cause à effet entre le traitement et la rémission. Le taux de rémissions est plus élevé parmi les patients ayant des lésions glomérulaires minimales (48 %) en comparaison à ceux ayant des lésions de hyalinose segmentaire et focale (30 %). Le taux de réponse est également plus élevé chez les patients secondairement corticorésistants (71 %) en comparaison aux patients qui sont d'emblée corticorésistants (33 %). Parmi les patients qui sont entrés en rémission complète, huit ont rechuté après l'arrêt du traitement par ciclosporine, mais ils ont tous répondu à la reprise de la corticothérapie. Ainsi, certains patients initialement corticorésistants sont devenus corticosensibles après traitement par ciclosporine et prednisone. Une progression vers l'insuffisance rénale chronique ou terminale n'a été constatée que chez des patients qui ont eu une rémission partielle (un patient sur les quatre) ou chez ceux qui n'ont pas répondu au traitement (12 patients sur les 34).

Gregory et al. ont traité 15 enfants ayant un syndrome néphrotique idiopathique corticorésistant avec une association de doses modérées de ciclosporine et de prednisone et ont observé une rémission chez 13 d'entre eux après une durée moyenne de traitement de 2 mois [63]. Lieberman et Tejani ont rapporté dans un essai contrôlé l'effet bénéfique de la ciclosporine par rapport à un placebo [64]. Ingulli et al. ont observé des résultats favorables chez des enfants de race noire ou hispanique présentant un syndrome néphrotique corticorésistant avec hyalinose segmentaire et focale et traités de façon prolongée par ciclosporine [65]. La dose de ciclosporine a été ajustée en fonction du taux de cholestérol pour obtenir une rémission. Ainsi, les doses qui étaient initialement de 6 mg/kg ont varié de 4 à 20 mg/kg. Au terme du traitement, la protéinurie avait diminué avec une remontée parallèle de l'albuminémie. Cinq des 21 enfants, soit 24 %, ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale, ce qui représente un pourcentage significativement plus faible que celui observé dans une série antérieure comparable du même groupe comprenant 54 enfants dont 42, soit 78 %, avaient eu une telle évolution. Les protocoles thérapeutiques utilisant la ciclosporine exposent, comme nous l'avons vu, à un risque de néphrotoxicité.

Quelques études indiquent que des rémissions complètes ou partielles peuvent être obtenues également avec le tacrolimus.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Ce type de traitement peut être utilisé dans le but de réduire le niveau de la protéinurie [66, 67]. Il s'agit cependant davantage d'un traitement symptomatique dans la mesure où il n'entraîne pas de rémission complète.

Récidive du syndrome néphrotique après transplantation rénale

Parmi les patients atteints de syndrome néphrotique corticorésistant et qui évoluent vers l'insuffisance rénale terminale, environ 25 % présentent une récurrence de la protéinurie après transplantation rénale [68-71]. Le rôle bénéfique de la ciclosporine dans les récurrences de syndrome néphrotique après transplantation rénale est encore discuté. À la suite de l'introduction de la ciclosporine au début des années 1980, l'incidence des récurrences n'a pas changé bien que la survie des greffes ait été améliorée. Notre expérience concerne 17 enfants ayant présenté une récurrence immédiate traitée par ciclosporine par voie veineuse dès la réapparition de la protéinurie, éventuellement en association avec des échanges plasmatiques [72]. À cours terme, le traitement s'est accompagné d'une rémission complète chez 14 enfants. Cette rémission a persisté à long terme chez 11 d'entre eux. La survie des greffes à 5 ans, qui était de 33 % pour les patients transplantés entre 1985 et 1990, est de 70 % chez ceux qui ont été transplantés depuis 1991. D'autres auteurs ont rapporté des résultats semblables avec de fortes doses de ciclosporine [73].

Les échanges plasmatiques, éventuellement associés à une augmentation du traitement immunosuppresseur, s'accompagnent souvent d'une rémission partielle ou complète [74, 75]. Dantal et al. ont traité huit patients par immunoabsorption sur des colonnes de protéine A sépharose [53]. Le traitement s'est accompagné chez sept patients d'une diminution de la protéinurie, en moyenne de 82 %. Cependant, l'effet était transitoire, la protéinurie retrouvant son taux antérieur au maximum au bout de 2 mois.

■ Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles

Le terme de syndrome néphrotique congénital s'applique aux patients dont la maladie est présente à la naissance ou apparaît au cours des trois premiers mois de vie. Lorsque le syndrome néphrotique débute entre le 3^e et le 12^e mois, il s'agit d'un syndrome néphrotique infantile. Dans la majorité des cas, le pronostic est sévère, l'évolution se faisant vers l'insuffisance rénale terminale. Le diagnostic précis repose sur des critères cliniques, histologiques et génétiques. Des travaux récents ont montré que plusieurs gènes sont impliqués dans la pathogénie des syndromes néphrotiques à début précoce, en particulier *NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, *LAMB2* et *PLCE1* [76, 77]. Cependant, il existe des causes plus rares et éventuellement curables, comme par exemple le syndrome néphrotique congénital secondaire à la syphilis ou à la toxoplasmose.

Syndrome néphrotique congénital de type finlandais

Ce type de syndrome néphrotique est plus fréquent en Finlande avec une incidence de 1,2 pour 10 000 naissances [78]. Il a également été observé dans différents groupes ethniques à travers le monde. La maladie est transmise selon le mode autosomique récessif et atteint donc aussi bien les garçons que les filles. Le gène *NPHS1* dont les mutations sont responsables de la maladie a été localisé sur le chromosome 19 [79, 80]. Il n'existe pas d'hétérogénéité génétique de la maladie. Ce gène code pour une protéine transmembranaire, la néphrine, de la famille des immunoglobulines [81]. Plusieurs mutations ont été identifiées, dont deux prédominent dans la population finlandaise. La néphrine est localisée exclusivement au niveau des podocytes et joue un rôle essentiel dans la perméabilité de la membrane basale glomérulaire aux protéines.

En microscopie optique, les lésions glomérulaires au début consistent en une hypercellularité mésangiale et une augmentation de la matrice mésangiale, s'accompagnant avec le temps d'une sclérose glomérulaire progressive [82]. Il n'existe pas de dépôts en immunofluorescence. Les lésions tubulo-interstitielles sont plus marquées, avec des dilatations microkystiques des tubes proximaux. Ces lésions sont inconstantes et non spécifiques de la maladie. Au cours de l'évolution, une fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire et une fibrose périglomérulaire se développent parallèlement à la sclérose glomérulaire.

Les enfants atteints sont prématurés, avec un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Le placenta est augmenté de volume, pesant plus de 25 % du poids de naissance. Une détresse néonatale est fréquente. L'œdème est présent dès la naissance ou apparaît au cours des premiers jours de vie. Le syndrome néphrotique est massif avec une ascite importante. La protéinurie est très sélective, massive et l'hypoalbuminémie profonde. Le taux des immunoglobulines est effondré. La dénutrition est favorisée par les fuites protidiques et les difficultés d'alimentation chez ces nourrissons anorexiques. L'ensemble de ces perturbations explique que les enfants sont très susceptibles aux infections bactériennes et aux complications thromboemboliques. L'hypothyroïdie est fréquente. La fonction rénale est initialement normale, mais elle s'altère progressivement et l'insuffisance rénale terminale survient entre les âges de 3 et 5 ans.

Un diagnostic anténatal est possible. En effet, le syndrome néphrotique débute précocement pendant la vie fœtale, dès la 15^e semaine de gestation. Le premier symptôme est une protéinurie qui explique un taux d'alphafoetoprotéine très augmenté dans le liquide amniotique, multiplié par dix par rapport aux valeurs normales. Une augmentation parallèle, mais de moindre degré, du taux d'alphafoetoprotéine est observée dans le plasma de la mère. Il faut connaître la possibilité de faux résultats positifs chez des sujets hétérozygotes [83]. Un diagnostic génétique anténatal est possible. Cela peut être effectué par des études de liaison à l'aide de marqueurs microsatellites dans les familles informatives. Quatre haplotypes majeurs ont été identifiés dans les familles finlandaises permettant de porter un diagnostic dans 95 % des cas [84]. Lorsque la mutation du gène responsable de la maladie a été identifiée chez un enfant atteint dans la famille, le diagnostic anténatal est possible sur une biopsie de trophoblaste.

Le syndrome néphrotique congénital finlandais est toujours résistant à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs et ces traitements qui aggravent le risque infectieux sont contre-indiqués. Seul un traitement conservateur est de mise. Ce traitement consiste en des perfusions d'albumine quotidiennes ou tous les deux jours, des perfusions de gammaglobulines, une alimentation riche en protides et pauvre en sel et la prévention des complications infectieuses et thromboemboliques. La nutrition par gavage gastrique ou par voie parentérale est souvent nécessaire. En dépit de ces mesures, les complications intercurrentes sont fréquentes, conduisant à un retard de croissance en taille et à un retard des acquisitions. Chez certains patients, on peut être amené à proposer une binéphrectomie avant le stade d'insuffisance rénale afin de prévenir les fuites protidiques massives. Un traitement par dialyse est alors nécessaire jusqu'à ce que le poids de l'enfant ait atteint 8 à 9 kg et que les perturbations plasmatiques du syndrome néphrotique se soient amendées, avant qu'une transplantation rénale soit proposée. La maladie ne récidive pas sur le greffon.

Avant d'envisager une binéphrectomie, il est possible de réduire le degré de protéinurie avec un traitement associant un inhibiteur de l'enzyme de conversion, tel l'énalapril, et l'indométacine. Ces médicaments diminuent le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire. Chez certains enfants, ce type de traitement permet d'espacer les perfusions d'albumine et d'observer une amélioration de l'état nutritionnel et de la croissance en taille. Cependant, ce traitement n'est pas toujours efficace, en raison de la gravité plus grande de la maladie chez certains enfants [85].

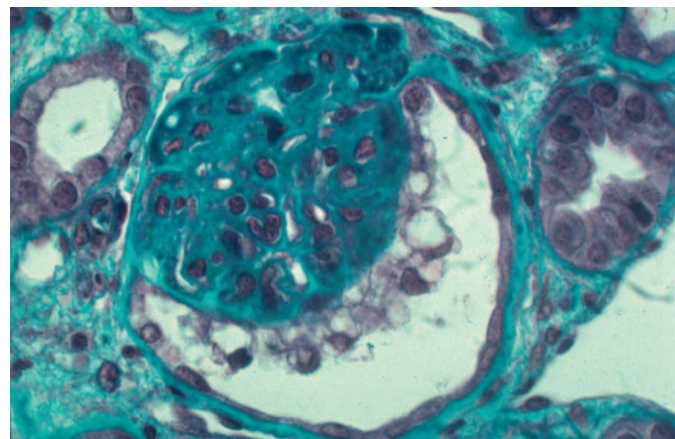


Figure 6. Sclérose mésangiale : sclérose fibrillaire de la matrice mésangiale avec rétraction du floculus qui est entouré d'une couronne de podocytes hypertrophiés.

Sclérose mésangiale diffuse

La sclérose mésangiale diffuse est la seconde cause de syndrome néphrotique précoce conduisant à l'insuffisance rénale. Elle s'observe exclusivement chez le jeune enfant. Des mutations du gène *PLCE1* ont récemment été rapportées dans certains cas de syndrome néphrotique précoce avec sclérose mésangiale diffuse évoluant vers l'insuffisance rénale terminale [86]. Dans ces cas, la maladie est transmise selon le mode autosomique récessif. La sclérose mésangiale diffuse peut être isolée ou observée en association avec un pseudohermaphrodisme masculin et/ou un néphroblastome (syndrome de Drash).

L'atteinte diffuse des glomérules est caractérisée initialement par un aspect réticulé de la matrice mésangiale sans hypercellularité, mais avec une hypertrophie marquée des podocytes. Plus tardivement, le floculus est envahi par un matériel membranoïde fibrillaire dessinant un réseau au sein duquel sont emprisonnées les cellules endothéliales et mésangiales, tandis que les lumières des capillaires glomérulaires ne sont plus visibles. Les podocytes restent volumineux, formant une couronne autour du floculus (Fig. 6). Différents stades lésionnels peuvent coexister sur une même biopsie, les glomérules les moins touchés étant situés dans le cortex profond [87].

Les mêmes lésions glomérulaires étant observées au cours du syndrome de Drash, les patients présentant une sclérose mésangiale diffuse doivent être explorés à la recherche de ce syndrome. Un caryotype doit être effectué chez les patients de phénotype féminin, à la recherche d'un pseudohermaphrodisme masculin avec un caryotype XY, et une échographie doit être effectuée à la recherche d'un néphroblastome et d'anomalies des gonades. Il est également indiqué de rechercher une mutation du gène *WT1*, gène dont les mutations prédisposent au développement de cette tumeur. En effet, des mutations de ce gène ont été retrouvées chez certains patients présentant une sclérose mésangiale diffuse isolée comme cela est le cas chez les patients présentant un syndrome de Drash.

Contrairement aux enfants atteints de syndrome néphrotique de type finlandais, ceux atteints de sclérose mésangiale diffuse n'ont en règle aucun symptôme à la naissance, avec un poids de naissance normal et sans anomalies du placenta. Néanmoins, la protéinurie peut être présente dès la naissance ou même apparaître in utero avec une élévation du taux d'alphafoetoprotéine dans le liquide amniotique. Plus souvent, la protéinurie apparaît au bout de plusieurs mois, isolée, sans hématurie et son débit augmente progressivement pendant la première ou la seconde année. Plusieurs anomalies associées ont été rapportées : nystagmus, cataracte, retard mental, microcéphalie, myopie et dystrophie musculaire. L'évolution se fait toujours vers l'insuffisance rénale terminale, avec fréquemment une hypertension artérielle sévère. Cette évolution est rapide, en quelques mois, souvent avant l'âge de 4 ans [87, 88].

La sclérose mésangiale diffuse est résistante à la corticothérapie et aux agents immunosuppresseurs. Le syndrome néphrotique est en règle moins sévère que dans le syndrome néphrotique de type finlandais. Le traitement est donc symptomatique. Il a pour but de maintenir l'équilibre hydrosodé, d'assurer un bon état nutritionnel, de prévenir ou de traiter les complications infectieuses ou de thrombose. Au stade d'insuffisance rénale, un traitement par dialyse est débuté. Une bioplectomie est effectuée avant ou lors de la transplantation en raison du risque de développement d'un néphroblastome en cas de mutation du gène *WT1*. La maladie ne récidive pas après transplantation rénale.

Syndrome de Drash

Le syndrome de Drash est défini par l'association de la néphropathie, d'un pseudohermaphrodisme masculin et d'une tumeur de Wilms [89, 90]. Certains enfants présentent une forme incomplète du syndrome, la sclérose mésangiale diffuse étant associée à un pseudohermaphrodisme masculin ou à un néphroblastome.

Le syndrome de Drash est le plus souvent sporadique, bien que sa survenue chez deux enfants de la même fratrie ait été rapportée. La majorité des patients atteints de cette affection présentent des mutations constitutionnelles du gène *WT1* [91]. Le gène *WT1* est localisé sur le chromosome 11, en position 11p13. Ce gène code pour une protéine en doigt de zinc, facteur de transcription. *WT1* est exprimé au niveau des podocytes et au niveau des gonades, suggérant que les anomalies gonadiques du syndrome de Drash sont la conséquence des mutations de ce gène. La plupart des mutations sont des mutations faux sens au niveau de l'exon 9 qui code pour le doigt de zinc 3 qui interagit avec l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou au niveau de l'exon 8 qui code pour le doigt de zinc 2. La présentation clinique de la néphropathie est identique à celle de la sclérose mésangiale diffuse isolée. Cependant, la tumeur de Wilms peut être la première manifestation de la maladie. La tumeur peut être uni- ou bilatérale. Le pseudohermaphrodisme masculin est caractérisé par une ambiguïté des organes génitaux externes ou un phénotype féminin, des testicules dysgénétiques ou des stries gonadiques et un caryotype 46XY. À l'inverse, les patientes ayant un caryotype 46XX ont toutes un phénotype féminin et des ovaires normaux.

Syndrome néphrotique idiopathique

Cette forme de syndrome néphrotique peut débuter pendant la première année de vie ou être présente à la naissance. Les mêmes types histologiques que ceux décrits chez les enfants plus âgés peuvent être observés, à savoir des lésions glomérulaires minimes, des lésions de hyalinose segmentaire et focale ou une prolifération mésangiale diffuse. Dans la majorité des cas, le syndrome néphrotique est résistant à la corticothérapie et progresse vers l'insuffisance rénale. Des mutations récessives du gène *NPHS2* ont été détectées dans de nombreux cas de syndrome néphrotique congénital [92]. De plus, certains patients ont des mutations affectant les deux gènes *NPHS1* et *NPHS2* (mutations homozygotes d'un des deux gènes et mutation hétérozygote de l'autre) [93]. De rares cas de syndrome néphrotique précoce corticosensibles ont été observés.

Syndrome de Pierson

Le syndrome de Pierson est caractérisé par un syndrome néphrotique congénital avec sclérose mésangiale diffuse, des anomalies oculaires avec microcorie et un retard de développement psychomoteur avec hypotonie. Des mutations du gène *LAMB2*, qui code pour la laminine β2 ont été décrites dans ce syndrome transmis selon le mode autosomique récessif [94]. La laminine β2 est exprimée dans la membrane basale glomérulaire et permet l'accrochage et la différenciation des podocytes. Des mutations de ce gène ont également été rapportées dans certains cas de syndromes néphrotiques précoces avec sclérose mésangiale diffuse, mais sans anomalies extrarénales, en particulier sans microcorie [76].

Syndrome de Galloway

Le syndrome de Galloway de transmission autosomique récessive est caractérisé par une microcéphalie, un retard mental, une hernie hiatale et un syndrome néphrotique. Le syndrome néphrotique est habituellement sévère, corticorésistant. La biopsie montre des lésions de hyalinose segmentaire et focale [95].

Autres causes

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

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

Un syndrome néphrotique précoce peut s'observer au cours d'une cytopathie mitochondriale [96]. Une telle association a été rapportée dans des cas de déficit en coenzyme Q10 avec atteinte neurologique [97].

Enfin, un syndrome néphrotique congénital secondaire à une glomérulonéphrite extramembraneuse a été rapporté chez des nouveau-nés dont les mères ont des mutations du gène de l'endopeptidase neutre, présente dans le podocyte [98]. Pendant la grossesse, l'absence d'endopeptidase neutre est responsable d'une allo-immunisation vis-à-vis de l'endopeptidase neutre présentée par les cellules fœtales. Les anticorps produits par la mère sont responsables des lésions podocytaires chez le fœtus.

■ Glomérulonéphrites primitives

Glomérulonéphrite extramembraneuse

La glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM) est caractérisée par la présence d'un épaississement diffus des parois des capillaires glomérulaires en rapport avec des dépôts présents sur le versant épithélial de la membrane basale séparés les uns des autres par des spicules [99]. Ces dépôts apparaissent régulièrement granuleux et périphériques en immunofluorescence et fixent de façon prédominante le sérum anti-IgG. La symptomatologie de la GEM comporte une protéinurie d'apparition souvent insidieuse qui peut être associée à un syndrome néphrotique. Une hématurie est fréquente au cours des premiers mois. L'hypertension artérielle ou une insuffisance rénale d'emblée sont exceptionnelles. Le pronostic est le plus souvent favorable, la protéinurie disparaissant progressivement en quelques mois ou années. L'insuffisance rénale survient dans moins de 10 % des cas. La glomérulonéphrite extramembraneuse peut être en apparence primitive ou survenir au cours d'un lupus érythémateux disséminé, d'une maladie infectieuse ou parasitaire (syphilis congénitale, hépatite B) [100] ou être en rapport avec une prise médicamenteuse (D-pénicillamine, captopril, ou sels d'or).

Glomérulonéphrites membranoprolifératives

Les glomérulonéphrites membranoprolifératives (GNMP) sont des glomérulonéphrites chroniques dont il existe plusieurs variétés morphologiques : le type I ou GNMP à dépôts sous-endothéliaux et le type II ou GNMP à dépôts denses intramembraneux [101]. Ces deux variétés ont une pathogénie différente. Néanmoins, leurs manifestations cliniques sont identiques. La maladie débute en général chez le grand enfant. Le tableau initial peut être celui d'une glomérulonéphrite aiguë. Dans

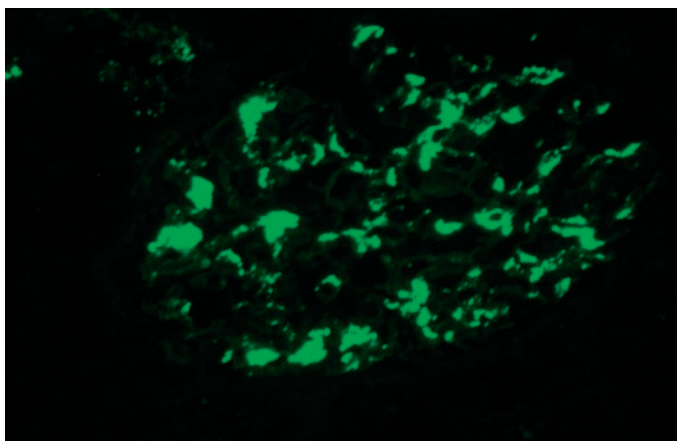


Figure 7. Dépôts mésangiaux fixant le sérum anti-immunoglobuline A (anti-IgA) en immunofluorescence.

d'autres cas, le premier signe est l'apparition d'un syndrome néphrotique. La protéinurie est constante, de même que l'hématurie. Un syndrome néphrotique est fréquent et, dans un tiers des cas, il existe une hypertension artérielle et une insuffisance rénale dès le début de la maladie. Un abaissement de la fraction C3 du complément est fréquent. La présence du facteur néphritique (C3 NEF) est caractéristique de la glomérulonéphrite à dépôts denses. L'examen histologique montre au niveau des glomérules une prolifération des cellules mésangiales et un épaississement des parois des capillaires glomérulaires avec un aspect feuilleté ou en « double contour ». En immunofluorescence, on retrouve des dépôts fixant le sérum anti-C3. À long terme, environ la moitié des patients évolue vers l'insuffisance rénale terminale après 10 ans. De nombreux essais thérapeutiques ont été effectués et à ce jour, aucun n'a fait réellement la preuve de son efficacité (corticothérapie, antiagrégants plaquettaires) [102].

Maladie de Berger

La maladie de Berger est une affection fréquente qui atteint plus souvent les garçons. L'âge de découverte est variable avec un maximum de fréquence entre 7 et 13 ans [103, 104]. L'hématurie macroscopique est le symptôme inaugural dans trois quarts des cas. Les hématuries macroscopiques sont souvent récidivantes et surviennent volontiers dans les deux jours qui suivent le début d'une infection rhinopharyngée. Dans d'autres cas, la maladie est découverte à un examen systématique devant une hématurie microscopique associée à une protéinurie plus ou moins importante. Habituellement, la pression artérielle et la fonction rénale sont normales. Le taux des IgA plasmatiques est élevé dans la moitié des cas alors que les taux du C3 et du C4 sont normaux. L'examen histologique montre des anomalies glomérulaires souvent peu importantes en microscopie optique. L'examen en immunofluorescence permet d'affirmer le diagnostic devant l'existence de dépôts fixant de façon prédominante le sérum anti-IgA et localisés au niveau des axes mésangiaux (Fig. 7) [105]. Dans certains cas, l'atteinte glomérulaire est plus importante en microscopie optique, réalisant un aspect de glomérulonéphrite segmentaire et focale ou un aspect de glomérulonéphrite endo- et extracapillaire. Le pronostic est en règle favorable chez l'enfant [106]. L'existence d'une protéinurie permanente, surtout de degré croissant et accompagnée d'un syndrome néphrotique, est un élément de moins bon pronostic. C'est dans ces situations que l'on observe des lésions glomérulaires plus importantes et que l'évolution à long terme peut se faire vers l'insuffisance rénale chronique. Cela survient dans environ 10 % des cas avec un recul de 10 ans. Un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion est efficace en cas de protéinurie [107]. Une corticothérapie et éventuellement un immunosuppresseur peuvent être discutés dans les formes sévères.

Glomérulonéphrite avec anticorps antimembrane basale glomérulaire

La glomérulonéphrite par anticorps anti-membrane basale glomérulaire est une affection rare chez l'enfant. Elle peut être isolée ou associée à une hémorragie pulmonaire (syndrome de Goodpasture). Il s'agit habituellement d'une glomérulonéphrite sévère avec syndrome néphrotique avec insuffisance rénale. En immunofluorescence, il existe une fixation caractéristique, linéaire, du sérum anti-IgG le long des membranes basales glomérulaires (MBG). Les anticorps anti-MBG circulants sont détectés par immunofluorescence indirecte et par les techniques Elisa (*enzyme linked immunoabsorbent assay*). Le traitement doit être précoce et associe des échanges plasmatiques, une corticothérapie et le cyclophosphamide. L'évolution est souvent défavorable vers l'insuffisance rénale terminale.

Vascularites

Les glomérulonéphrites des angéites nécrosantes sont définies par la présence d'une atteinte vasculaire avec signes inflammatoires et nécrose fibrinoïde. Chez l'enfant, il peut s'agir d'une périartérite noueuse, plus rarement d'une granulomatose de Wegener. On retrouve fréquemment dans le sérum des anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires [108, 109]. La corticothérapie associée au cyclophosphamide ou au mycophénolate mofétil a considérablement amélioré le pronostic de ces affections.

■ Glomérulonéphrites secondaires

Glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse

La glomérulonéphrite aiguë (GNA) survient habituellement chez le grand enfant, exceptionnellement avant l'âge de 2 ans [110, 111]. La maladie débute 10 à 21 jours après un épisode infectieux (angine, sinusite, pyodermite). Le début est brusque, marqué par une hématurie souvent macroscopique et l'apparition d'œdèmes. La GNA peut s'accompagner d'un syndrome néphrotique. L'hypertension artérielle est retrouvée dans la moitié des cas et une insuffisance rénale dans un tiers des cas, souvent transitoire. Dans certains cas, la maladie est inaugurée par des manifestations sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Il peut s'agir d'une oligurie, voire d'une anurie. Il peut s'agir d'une surcharge cardiovasculaire avec œdème aigu du poumon, cardiomégalie, voire asystolie. Enfin, la GNA peut être révélée par un œdème cérébral avec céphalées, convulsions, cécité ou coma.

L'origine streptococcique d'une GNA peut être établie devant l'élévation du taux des anticorps sériques, telles les antistreptolysines O. L'argument le plus important est l'abaissement du complément hémolytique total et de la fonction C3 du complément. Ces anomalies doivent être recherchées précocement car elles sont transitoires. L'examen histologique de la biopsie rénale montre des glomérules hypercellulaires et des dépôts sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire appelés *humps*, très évocateurs [112]. Dans les formes plus sévères, il s'y associe une prolifération extracapillaire. En immunofluorescence, il existe une fixation de sérum anti-C3 sur les dépôts. La biopsie rénale est indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère ou prolongée ou en cas de protéinurie importante, supérieure à 2 g/j, ou de syndrome néphrotique persistant au-delà d'une dizaine de jours afin de dépister une prolifération extracapillaire pouvant nécessiter un traitement supplémentaire (perfusions de méthylprednisolone, immunosuppresseurs).

L'évolution est habituellement favorable en quelques jours. L'hématurie disparaît en 6 mois et la protéinurie souvent plus rapidement. Le pronostic dépend essentiellement de l'intensité de la prolifération extracapillaire, des évolutions défavorables ne s'observant que lorsqu'il existe des croissants épithéliaux affectant une proportion importante des glomérules. Le traitement est avant tout symptomatique. L'insuffisance rénale peut justifier le recours à une dialyse.

Purpura rhumatoïde

Le purpura rhumatoïde est caractérisé cliniquement par l'association de signes cutanés sous forme de purpura, de signes articulaires et très souvent de troubles digestifs. Les manifestations rénales s'observent chez 30 % à 50 % des cas [113, 114]. Le plus souvent, l'atteinte rénale se manifeste au cours des trois premiers mois de la maladie et elle peut apparaître plus tardivement en particulier au cours d'une poussée. L'hématurie est presque constante, très souvent macroscopique. Elle peut être isolée ou s'accompagner d'une protéinurie d'intensité variable. Lorsque cette protéinurie est abondante, elle entraîne un syndrome néphrotique. Au stade initial de la maladie, l'insuffisance rénale est peu fréquente. De même, l'hypertension artérielle est rarement observée au début de la maladie. Chez les enfants atteints de purpura rhumatoïde, il est recommandé de surveiller les urines deux fois par semaine à la bandelette afin de dépister une atteinte rénale. Si la protéinurie devient supérieure à 1 g par 24 heures, il est nécessaire d'effectuer une biopsie rénale dans le but de dépister des lésions histologiques susceptibles de répondre à un traitement. La biopsie doit donc être effectuée précocement avant que les lésions histologiques n'évoluent vers la fibrose. L'examen de la biopsie rénale en immunofluorescence montre dans tous les cas des dépôts mésangiaux d'IgA. Sur le plan histologique, la biopsie rénale peut montrer une glomérulonéphrite mésangiopathique caractérisée par une prolifération des cellules mésangiales. Plus souvent, il s'agit d'une glomérulonéphrite segmentaire et focale. Les formes plus sévères correspondent généralement à des glomérulonéphrites prolifératives endo- et extracapillaires avec des croissants épithéliaux dans un nombre variable de glomérules. La gravité de la néphropathie est liée au pourcentage de glomérules présentant de tels croissants épithéliaux. L'évolution à long terme est fonction de la sévérité de l'atteinte rénale initiale. Lorsque les signes rénaux au début sont minimes (hématurie avec protéinurie inférieure à 1 g par 24 heures), la guérison est la règle. En revanche, lorsque les signes rénaux sont plus importants, l'évolution est variable. En effet, les lésions histologiques peuvent être importantes et le risque d'évolution à long terme vers l'insuffisance rénale chronique est d'autant plus à craindre que le pourcentage de glomérules présentant des croissants épithéliaux est supérieur à 50 %. Il n'existe aucun traitement spécifique de la maladie. En cas d'atteinte rénale, on peut proposer une série de trois perfusions de méthylprednisolone à la dose de 1 000 mg/1,73 m². Les perfusions sont relayées par une corticothérapie orale. Ce traitement a d'autant plus de chances d'être efficace qu'il est appliqué précocement au cours des premiers mois [115].

Lupus érythémateux disséminé

L'atteinte rénale est une des manifestations majeures du lupus érythémateux disséminé [116]. L'atteinte rénale se traduit par une hématurie associée éventuellement à une protéinurie d'intensité variable. Dans les cas plus sévères, la protéinurie s'accompagne d'un syndrome néphrotique et éventuellement d'une insuffisance rénale et d'une hypertension artérielle. La biopsie rénale permet de préciser la variété de la néphropathie, de porter un pronostic et d'envisager un traitement [117, 118]. Les biopsies itératives permettent ensuite de juger de l'efficacité du traitement et d'apprécier l'évolution des lésions. Au plan histologique, il peut s'agir d'une glomérulonéphrite segmentaire et focale, d'une glomérulonéphrite proliférative diffuse ou d'une glomérulonéphrite extramembraneuse [119]. Certaines lésions surajoutées dites « actives » témoignent d'une évolutivité de la maladie. Une prolifération extracapillaire plus ou moins diffuse s'observe dans les formes sévères (Fig. 8). En immunofluorescence, il existe des dépôts mésangiaux et pariétaux abondants, fixant principalement les sérums anti-IgG et également le sérum anti-IgM, anti-IgA, anti-C3, anti-C1q et antifibrine. Enfin, dans les formes évoluées, il s'agit de lésions scléreuses qu'il est important d'identifier car elles sont insensibles aux thérapeutiques. La corticothérapie reste le traitement de fond des formes sévères, en particulier des glomérulonéphrites prolifératives

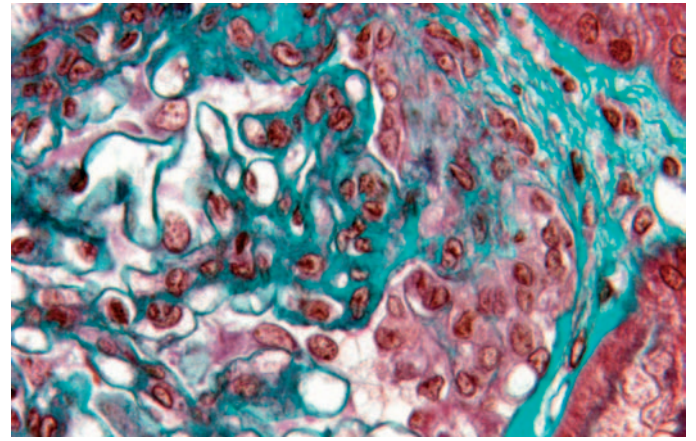


Figure 8. Croissant épithélial : prolifération extracapillaire à l'origine d'un croissant segmentaire au niveau de la chambre urinaire.

diffuses [120]. Elle peut être administrée au début sous forme de perfusions de méthylprednisolone. L'efficacité des agents alkylants et du mycophénolate mofétil a été démontrée. Le pourcentage d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est diminué et la corticothérapie peut être plus rapidement diminuée. Les glomérulonéphrites extramembraneuses sont peu sensibles aux traitements. La poursuite du traitement dépend des signes cliniques et biologiques, en particulier du taux des anticorps anti-ADN et du complément sérique. Les effets secondaires des corticoides peuvent être majeurs, en particulier chez les adolescents avec de graves répercussions physiques et psychologiques.

Infections bactériennes

La maladie d'Osler peut s'accompagner d'un syndrome néphrotique, parfois associé à une insuffisance rénale. D'autres infections peuvent donner ce tableau comme une infection d'une dérivation atrioventriculaire par un staphylocoque ou tout foyer de suppuration aiguë s'accompagnant de décharges bactériémiques.

Affections parasitaires

La fièvre quarte due à *Plasmodium malariae* se voit essentiellement chez l'enfant et l'adulte jeune avec un pic d'incidence à 5 ans. La fièvre est présente uniquement à la phase initiale et peut prendre l'aspect quartan avec des pics toutes les 72 heures. Après les premières semaines, un syndrome néphrotique se développe avec œdèmes généralisés et ascite. Une insuffisance rénale avec hypertension artérielle peut apparaître. La rémission spontanée est rare, l'évolution se faisant progressivement vers l'insuffisance rénale en 3 à 5 ans. Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité. Une association entre filariose et atteinte glomérulaire a été décrite et se traduit soit par un syndrome néphritique, soit plus souvent par un syndrome néphrotique et éventuellement une insuffisance rénale. L'atteinte rénale est possible avec l'infection à *Oncocerca volvulus*, *Wuchereria bancrofti* et les infections à loa-loa. L'infection chronique à *Schistosoma mansoni* s'accompagne d'une atteinte glomérulaire dans 10 % à 15 % des cas. L'aspect histologique le plus fréquent est celui d'une glomérulonéphrite membranoproliférative, mais d'autres aspects histologiques peuvent se voir, en particulier une hyalinose segmentaire et focale [121]. La majorité des patients présente un syndrome néphrotique, une hypertension artérielle et une insuffisance rénale. Le traitement antiparasitaire peut être efficace. Une atteinte glomérulaire associée à la lèpre a également été rapportée. Les lésions observées sont soit une amylose, soit d'autres formes d'atteinte glomérulaire.

■ Autres causes de syndrome néphrotique

Amylose

L'amylose est définie par la capacité qu'ont certaines protéines (telles les chaînes légères d'immunoglobulines dans l'amylose primaire de type AL, la protéine amyloïde A dans les amyloses secondaires de type AA) de former des dépôts fibrillaires. Les dépôts contiennent un composant non fibrillaire, le composant amyloïde P qui provient d'une protéine plasmatique normale. Ces fibrilles peuvent être identifiées sur les biopsies par un aspect caractéristique en microscopie électronique et leur capacité de fixer le rouge Congo (donnant une biréfringence verte en lumière polarisée) et la thioflavine (produisant une fluorescence jaune-verte intense). Chez l'enfant, il s'agit essentiellement d'amyloses secondaires à des maladies inflammatoires chroniques (arthrite chronique juvénile, maladie de Crohn), à une infection prolongée (tuberculose, dilatation des bronches, ostéomyélite), à une mucoviscidose ou à une maladie périodique [122]. Les dépôts amyloïdes sont présents dans le mésangium, les capillaires glomérulaires, les petites artères et les membranes basales tubulaires. En cas de dépôts glomérulaires, une protéinurie avec syndrome néphrotique est fréquente, avec éventuellement une insuffisance rénale modérée [123]. Le traitement de la maladie inflammatoire, de l'infection chronique ou de la maladie périodique (colchicine) peut prévenir la progression de la maladie [124].

Syndrome d'Alport

Le syndrome d'Alport se caractérise par une néphropathie hématurique progressive associée à une hypoacousie bilatérale de perception. La protéinurie accompagnée d'un syndrome néphrotique apparaît au cours de l'évolution et témoigne de la sévérité de la néphropathie, avant la dégradation de la fonction rénale. Des anomalies oculaires (lenticon antérieur, anomalie rétinienne et érosions cornéennes récidivantes) sont présentes dans 40 % des cas environ [125].

Le syndrome d'Alport est une entité génétique hétéro-gène [126]. Dans 85 % des familles, la transmission se fait selon le mode dominant lié à l'X ; l'atteinte est plus sévère chez les hommes que chez les femmes. Le gène muté est *COL4A5*, codant pour la chaîne alpha 5 du collagène IV. Dans 15 % des familles, la transmission est autosomique récessive : la maladie rénale progresse aussi rapidement chez les femmes que chez les hommes et le stade terminal est atteint avant 30 ans, parfois dès l'enfance. Le gène muté est *COL4A3* ou *COL4A4*, codant pour les chaînes alpha 3 ou alpha 4 du collagène de type IV.

Le traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion est susceptible de ralentir la progression vers l'insuffisance rénale.

Ostéo-onychodysplasie

L'ostéo-onychodysplasie héréditaire ou syndrome Nail-Patella associe des anomalies unguéales (ongles absents, hypoplasiques ou dysplasiques), des anomalies de la rotule (absente ou hypoplasique) et des coudes et la présence de cornes iliaques à la partie antérosupérieure de la crête iliaque. Une atteinte rénale est notée dans un tiers des cas, se manifestant par une protéinurie parfois avec syndrome néphrotique, hématurie et hypertension artérielle [127]. La biopsie rénale, en cas de syndrome néphrotique, montre un épaississement des membranes basales glomérulaires et des lésions de hyalinose segmentaire et focale. Des modifications caractéristiques des membranes basales glomérulaires sont observées en microscopie électronique. L'évolution vers l'insuffisance rénale survient, dans 30 % des cas, en moyenne vers l'âge de 30 ans. Cette affection, transmise sur le mode autosomique dominant, est liée à des mutations du gène *LMX1B*, qui est un facteur de transcription à homéodomaine LIM impliqué dans le développement des membres, des reins et des yeux [128]. Il a été suggéré la

possibilité de deux mutations alléliques dont l'une serait responsable de la forme avec néphropathie et l'autre de la forme sans néphropathie.

Syndrome hémolytique et urémique

La forme typique, la plus fréquente, touche le plus souvent des nourrissons de moins de 2 ans. Après une gastro-entérite avec une diarrhée sanglante, les signes rénaux et hématologiques apparaissent : la protéinurie est associée à une hématurie, une insuffisance rénale aiguë le plus souvent réversible, une thrombopénie, et une anémie avec des schizocytes.

Les formes atypiques sont plus rares et se voient à tout âge, sans prodromes digestifs. L'évolution est plus insidieuse avec de possibles rechutes. L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est fréquente. Il existe des cas familiaux de transmission autosomique dominante ou récessive. Des mutations de plusieurs gènes codant pour des protéines régulatrices de la voie alterne du complément sont retrouvées chez certains patients. Chez le nouveau-né, un déficit en cobalamine peut être responsable d'un syndrome hémolytique et urémique.

Drépanocytose

Une protéinurie abondante avec syndrome néphrotique et éventuellement une insuffisance rénale peut s'observer au cours de la drépanocytose homozygote. Les aspects histologiques sont ceux d'une glomérulonéphrite membranoproliférative avec ou sans dépôts d'IgG et de C3 en immunofluorescence ou d'une hyalinose segmentaire et focale.

Hypoplasie rénale

L'hypoplasie rénale est caractérisée par des reins de petite taille (< - 2 DS) sans malformation urologique associée. Chez les enfants atteints d'hypoplasie rénale ou d'uropathie malformative, les signes d'atteinte glomérulaire sont en règle absents. La survenue d'une protéinurie peut traduire une glomérulonéphrite associée. Dans d'autres cas, elle est le témoin de lésions glomérulaires sévères de hyalinose segmentaire et focale attribuées à la réduction néphronique. Cette protéinurie est parfois importante et s'accompagne d'un syndrome néphrotique, contemporain d'une dégradation de la fonction rénale.



■ Références

- [1] Doucet A, Favre G, Deschenes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol* 2007;**22**:1983-90.
- [2] 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.
- [3] Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2003;**63**:1964-76.
- [4] Sato KA, Gray RW, Lemann Jr. J. Urinary excretion of 25-hydroxyvitamin D in health and the nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 1982;**99**:325-30.
- [5] Vaziri ND, Kaupke CJ, Barton CH, Gonzales E. Plasma concentration and urinary excretion of erythropoietin in adult nephrotic syndrome. *Am J Med* 1992;**92**:35-40.
- [6] Feinstein S, Becker-Cohen R, Algur N, Raveh D, Shalev H, Shvil Y, et al. Erythropoietin deficiency causes anemia in nephrotic children with normal kidney function. *Am J Kidney Dis* 2001;**37**:736-42.
- [7] Cavagnaro F, Lagomarsino E. Peritonitis as a risk factor of acute renal failure in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000;**15**:248-51.
- [8] Vande Walle J, Mael R, Raes A, Vandekerckhove K, Donckerwolcke R. ARF in children with minimal change nephrotic syndrome may be related to functional changes of the glomerular basal membrane. *Am J Kidney Dis* 2004;**43**:399-404.
- [9] Feinstein EI, Kaptein EM, Nicoloff JT, Massry SG. Thyroid function in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *Am J Nephrol* 1982;**2**:70-6.
- [10] Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatr Nephrol* 2000;**15**:74-8.

- [11] Andrew M, Brooker LA. Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatr Nephrol* 1996;**10**:88-99.
- [12] Gangakhedkar A, Wong W, Pitcher LA. Cerebral thrombosis in childhood nephrosis. *J Paediatr Child Health* 2005;**41**:221-4.
- [13] Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis* 1994;**23**:331-46.
- [14] Alpay H, Yildiz N, Onar A, Temizer H, Ozcay S. Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002;**17**:181-3.
- [15] Furth SL, Arbus GS, Hogg R, Tarver J, Chan C, Fivush BA. Varicella vaccination in children with nephrotic syndrome: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Pediatr* 2003;**142**:145-8.
- [16] Cohen AH, Border WA, Glasscock RJ. Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposits. *Lab Invest* 1978;**38**:610-9.
- [17] Habib R, Girardin E, Gagnadoux MF, Hinglais N, Levy M, Broyer M. Immunopathological findings in idiopathic nephrosis: clinical significance of glomerular "immune deposits". *Pediatr Nephrol* 1988;**2**:402-8.
- [18] Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Management of the initial episode of steroid-responsive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;**16**:526-7.
- [19] Alsaran K, Grisaru S, Stephens D, Arbus G. Levamisole vs. cyclophosphamide for frequently-relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2001;**56**:289-94.
- [20] Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? *Pediatr Nephrol* 2005;**20**:10-4.
- [21] Donia AF, Amer GM, Ahmed HA, Gazareen SH, Moustafa FE, Shoeib AA, et al. Levamisole: adjunctive therapy in steroid dependent minimal change nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2002;**17**:355-8.
- [22] Bagga A, Sharma A, Srivastava RN. Levamisole therapy in corticosteroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997;**11**:415-7.
- [23] Niaudet P, Drachman R, Gagnadoux MF, Broyer M. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with levamisole. *Acta Paediatr Scand* 1984;**73**:637-41.
- [24] Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. British Association for Paediatric Nephrology. *Lancet* 1991;**337**:1555-7.
- [25] Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001;**59**:1919-27.
- [26] Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. *Arch Dis Child* 1987;**62**:1102-6.
- [27] Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990;**65**:1147-50.
- [28] Gulati S, Pokhariyal S, Sharma RK, Elhence R, Kher V, Pandey CM, et al. Pulse cyclophosphamide therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;**16**:2013-7.
- [29] Williams SA, Makker SP, Ingelfinger JR, Grupe WE. Long-term evaluation of chlorambucil plus prednisone in the idiopathic nephrotic syndrome of childhood. *N Engl J Med* 1980;**302**:929-33.
- [30] Latta K, von Schnakenburg C, Ehrlich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001;**16**:271-82.
- [31] Niaudet P, Habib R, Tete MJ, Hinglais N, Broyer M. Cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1987;**1**:566-73.
- [32] Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1994;**5**:1049-56.
- [33] Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993;**8**:1326-32.
- [34] Ganesan V, Milford DV, Taylor CM, Hulton SA, Parvaresh S, Ramani P. Cyclosporin-related nephrotoxicity in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002;**17**:225-6 [author reply 7].
- [35] Habib R, Niaudet P. Comparison between pre- and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994;**42**:141-6.
- [36] Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N, et al. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;**1**:1173-8.
- [37] Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;**42**:1114-20.
- [38] Moudgil A, Bagga A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil therapy in frequently relapsing steroid-dependent and steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood: current status and future directions. *Pediatr Nephrol* 2005;**20**:1376-81.
- [39] Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003;**41**:550-7.
- [40] Ruth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr* 2005;**147**:202-7.
- [41] Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;**19**:1313-8.
- [42] Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000;**24**:349-54.
- [43] Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;**15**:722-32.
- [44] Weber S, Gribouval O, Esquivel EL, Moriniere V, Tete MJ, Legendre C, et al. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int* 2004;**66**:571-9.
- [45] Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong HQ, et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000;**24**:251-6.
- [46] Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF, et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005;**308**:1801-4.
- [47] Reiser J, Polu KR, Moller CC, Kenlan P, Altintas MM, Wei C, et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat Genet* 2005;**37**:739-44.
- [48] Barbaux S, Niaudet P, Gubler MC, Grunfeld JP, Jaubert F, Kuttann F, et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 1997;**17**:467-70.
- [49] Niaudet P, Gubler MC. WT1 and glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 2006;**21**:1653-60.
- [50] Boerkoel CF, Takashima H, John J, Yan J, Stankiewicz P, Rosenberg L, et al. Mutant chromatin remodeling protein SMARCA1 causes Schimke immuno-osseous dysplasia. *Nat Genet* 2002;**30**:215-20.
- [51] Niaudet P, Rotig A. Renal involvement in mitochondrial cytopathies. *Pediatr Nephrol* 1996;**10**:368-73.
- [52] Savin VJ, Sharma R, Sharma R, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996;**334**:878-83.
- [53] Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994;**330**:7-14.
- [54] Ingulli E, Tejani A. Racial differences in the incidence and renal outcome of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Pediatr Nephrol* 1991;**5**:393-7.
- [55] 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.
- [56] Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold 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**:84-8.
- [57] Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Methylprednisolone treatment of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992;**6**:503-5.
- [58] Hari P, Bagga A, Jindal N, Srivastava RN. Treatment of focal glomerulosclerosis with pulse steroids and oral cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 2001;**16**:901-5.

- [59] Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann Jr. CM. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996;**10**:590-3.
- [60] Alshaya HO, Al-Maghribi JA, Kari JA. Intravenous pulse cyclophosphamide--is it effective in children with steroid-resistant nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2003;**18**:1143-6.
- [61] Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK. Intravenous pulse cyclophosphamide--a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994;**8**:1-3.
- [62] Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of ciclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr* 1994;**125**(6Pt1):981-6.
- [63] Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A, Kershaw DB, Valentini RP, Johnson K, et al. Long-term ciclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* 1996;**7**:543-9.
- [64] Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of ciclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996;**7**:56-63.
- [65] Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive, long-term ciclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995;**5**:1820-5.
- [66] Milliner DS, Morgenstern BZ. Angiotensin converting enzyme inhibitors for reduction of proteinuria in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1991;**5**:587-90.
- [67] Trachtman H, Gauthier B. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on proteinuria in children with renal disease. *J Pediatr* 1988;**112**:295-8.
- [68] Cameron JS. Recurrent primary disease and de novo nephritis following renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1991;**5**:412-21.
- [69] Habib R, Hebert D, Gagnadoux MF, Broyer M. Transplantation in idiopathic nephrosis. *Transplant Proc* 1982;**14**:489-95.
- [70] Senggutuvan P, Cameron JS, Hartley RB, Rigden S, Chantler C, Haycock G, et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in transplanted kidneys: analysis of incidence and risk factors in 59 allografts. *Pediatr Nephrol* 1990;**4**:21-8.
- [71] Striegel JE, Sibley RK, Fryd DS, Mauer SM. Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. *Kidney Int* 1986;**19**:S44-S50 [suppl].
- [72] Salomon R, Gagnadoux MF, Niaudet P. Intravenous ciclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children. *Transplantation* 2003;**75**:810-4.
- [73] Ingulli E, Tejani A, Butt KM, Rajpoot D, Gonzalez R, Pomrantz A, et al. High-dose ciclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation. *Transplantation* 1990;**49**:219-21.
- [74] Artero ML, Sharma R, Savin VJ, Vincenti F. Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1994;**23**:574-81.
- [75] Mowry J, Marik J, Cohen A, Hogg R, Sahney S, Ettenger R. Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis with high-dose ciclosporine A and plasmapheresis. *Transplant Proc* 1993;**25**(1Pt2):1345-6.
- [76] Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 2007;**119**:e907-e919.
- [77] Niaudet P. Utility of genetic screening in children with nephrotic syndrome presenting during the first year of life. *Nat Clin Pract* 2007;**3**:472-3.
- [78] Hallman N, Norio R, Rapola J. Congenital nephrotic syndrome. *Nephron* 1973;**11**:101-10.
- [79] Fuchshuber A, Niaudet P, Gribouval O, Jean G, Gubler MC, Broyer M, et al. Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type: linkage to the locus in a non-Finnish population. *Pediatr Nephrol* 1996;**10**:135-8.
- [80] Kestila M, Mannikko M, Holmberg C, Gyapay G, Weissenbach J, Savolainen ER, et al. Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type maps to the long arm of chromosome 19. *Am J Hum Genet* 1994;**54**:757-64.
- [81] Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;**1**:575-82.
- [82] Huttunen NP, Rapola J, Vilska J, Hallman N. Renal pathology in congenital nephrotic syndrome of Finnish type: a quantitative light microscopic study on 50 patients. *Int J Pediatr Nephrol* 1980;**1**:10-6.
- [83] Patrakka J, Martin P, Salonen R, Kestila M, Ruotsalainen V, Mannikko M, et al. Proteinuria and prenatal diagnosis of congenital nephrosis in fetal carriers of nephrin gene mutations. *Lancet* 2002;**359**:1575-7.
- [84] Mannikko M, Kestila M, Lenkkeri U, Alakurtti H, Holmberg C, Leisti J, et al. Improved prenatal diagnosis of the congenital nephrotic syndrome of the Finnish type based on DNA analysis. *Kidney Int* 1997;**51**:868-72.
- [85] Holmberg C, Laine J, Ronnholm K, Ala-Houhala M, Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1996;**53**:S51-S56 [suppl].
- [86] Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R, Vlangos CN, Seelow D, Nurnberg G, et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006;**38**:1397-405.
- [87] Habib R, Loirat C, Gubler MC, Niaudet P, Bensman A, Levy M, et al. The nephropathy associated with male pseudohermaphroditism and Wilms' tumor (Drash syndrome): a distinctive glomerular lesion--report of 10 cases. *Clin Nephrol* 1985;**24**:269-78.
- [88] Habib R, Gubler MC, Antignac C, Gagnadoux MF. Diffuse mesangial sclerosis: a congenital glomerulopathy with nephrotic syndrome. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1993;**22**:43-57.
- [89] Denys P, Malvaux P, Van Den Berghe H, Tanghe W, Proesmans W. Association of an anatomo-pathological syndrome of male pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, parenchymatous nephropathy and XX/XY mosaicism. *Arch Fr Pediatr* 1967;**24**:729-39.
- [90] Drash A, Sherman F, Hartmann WH, Blizzard RM. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. *J Pediatr* 1970;**76**:585-93.
- [91] Pelletier J, Bruening W, Li FP, Haber DA, Glaser T, Housman DE. WT1 mutations contribute to abnormal genital system development and hereditary Wilms' tumour. *Nature* 1991;**353**:431-4.
- [92] Schultheiss M, Ruf RG, Mucha BE, Wiggins R, Fuchshuber A, Lichtenberger A, et al. No evidence for genotype/phenotype correlation in NPHS1 and NPHS2 mutations. *Pediatr Nephrol* 2004;**19**:1340-8.
- [93] Koziell A, Grech V, Hussain S, Lee G, Lenkkeri U, Tryggvason K, et al. Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration. *Hum Mol Genet* 2002;**11**:379-88.
- [94] Zenker M, Tralau T, Lennert T, Pitz S, Mark K, Madlon H, et al. Congenital nephrosis, mesangial sclerosis, and distinct eye abnormalities with microcoria: an autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;**130**:138-45.
- [95] Galloway WH, Mowat AP. Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs. *J Med Genet* 1968;**5**:319-21.
- [96] Goldenberg A, Ngoc LH, Thouret MC, Cormier-Daire V, Gagnadoux MF, Chretien D, et al. Respiratory chain deficiency presenting as congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;**20**:465-9.
- [97] Salvati L, Sacconi S, Murer L, Zacchello G, Franceschini L, Laverda AM, et al. Infantile encephalomyopathy and nephropathy with CoQ10 deficiency: a CoQ10-responsive condition. *Neurology* 2005;**65**:606-8.
- [98] Debiec H, Nauta J, Coulet F, van der Burg M, Guigonis V, Schurmans T, et al. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. *Lancet* 2004;**364**:1252-9.
- [99] Wasserstein AG. Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997;**8**:664-74.
- [100] Yoshikawa N, Ito H, Yamada Y, Hashimoto H, Katayama Y, Matsuyama S, et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis B antigen in children: a comparison with idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1985;**23**:28-34.
- [101] Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, Ogg CS, Chantler C, et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983;**74**:175-92.
- [102] West CD. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: an approach to management. *Kidney Int* 1986;**29**:1077-93.
- [103] Levy M, Beauvils H, Gubler MC, Habib R. Idiopathic recurrent macroscopic hematuria and mesangial IgA-IgG deposits in children (Berger's disease). *Clin Nephrol* 1972;**1**:63-9.
- [104] Makker SP, Kher KK. IgA nephropathy in children. *Semin Nephrol* 1989;**9**:112-5.
- [105] Berger J, Hinglais N. *J Urol Nephrol (Paris)* 1968;**74**:694-5 [Intercapillary deposits of IgA-IgG].
- [106] Yoshikawa N, Matsuo T. IgA nephropathy in children. *Compr Ther* 1984;**10**:35-41.

- [107] Coppo R, Peruzzi L, Amore A, Piccoli A, Cochat P, Stone R, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2007;**18**: 1880-8.
- [108] Geffraud-Ricouard C, Noel LH, Chauveau D, Houhou S, Grunfeld JP, Lesavre P. Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 1993;**39**:125-36.
- [109] Jennette JC. Pathogenic potential of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Lab Invest J Techn Methods Pathol* 1994;**70**:135-7.
- [110] Baldwin DS. Poststreptococcal glomerulonephritis. A progressive disease? *Am J Med* 1977;**62**:1-1.
- [111] Rodriguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney Int* 2007;**71**:1094-104.
- [112] Tejani A, Ingulli E. Poststreptococcal glomerulonephritis. Current clinical and pathologic concepts. *Nephron* 1990;**55**:1-5.
- [113] Niaudet P. Rheumatoid purpura. *Rev Prat* 2000;**50**:281-4.
- [114] Tizard EJ. Henoch-Schonlein purpura. *Arch Dis Child* 1999;**80**:380-3.
- [115] Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schonlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998;**12**:238-43.
- [116] Perfumo F, Martini A. Lupus nephritis in children. *Lupus* 2005;**14**: 83-8.
- [117] Baqi N, Moazami S, Singh A, Ahmad H, Balachandra S, Tejani A. Lupus nephritis in children: a longitudinal study of prognostic factors and therapy. *J Am Soc Nephrol* 1996;**7**:924-9.
- [118] McCurdy DK, Lehman TJ, Bernstein B, Hanson V, King KK, Nadorra R, et al. Lupus nephritis: prognostic factors in children. *Pediatrics* 1992;**89**:240-6.
- [119] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;**15**:241-50.
- [120] Niaudet P. Treatment of lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2000;**14**:158-66.
- [121] Barsoum RS. Schistosomal glomerulopathies. *Kidney Int* 1993;**44**:1-2.
- [122] Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983;**58**:665-83.
- [123] Ogg CS, Cameron JS, Williams DG, Turner DR. Presentation and course of primary amyloidosis of the kidney. *Clin Nephrol* 1981;**15**: 9-13.
- [124] Triger DR, Joeke AM. Renal amyloidosis--a fourteen-year follow-up. *Q J Med* 1973;**42**:15-40.
- [125] Kashtan CE, Michael AF. Alport syndrome. *Kidney Int* 1996;**50**: 1445-63.
- [126] Pirson Y. Making the diagnosis of Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999;**56**:760-75.
- [127] Bennett WM, Musgrave JE, Campbell RA, Elliot D, Cox R, Brooks RE, et al. The nephropathy of the nail-patella syndrome. Clinicopathologic analysis of 11 kindred. *Am J Med* 1973;**54**:304-19.
- [128] Chen H, Lun Y, Ovchinnikov D, Kokubo H, Oberg KC, Pepicelli CV, et al. Limb and kidney defects in Lmx1b mutant mice suggest an involvement of LMX1B in human nail patella syndrome. *Nat Genet* 1998;**19**:51-5.

P. Niaudet (niaudet@necker.fr).

Service de néphrologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants malades, Université René-Descartes, Paris V, 149-161, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Niaudet P. Syndrome néphrotique chez l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-064-C-15, Pédiatrie/Pédiatrie/Maladies infectieuses, 4-083-L-10, 2008.

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)