



NEPHRO

LE SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE

Contrairement aux adultes, chez lesquels elle ne représente qu'environ 25% des cas, la forme la plus fréquente du syndrome néphrotique (SN) corticosensible (CS), chez les enfants, est le SN idiopathique (SNI). Son incidence annuelle est de 3 nouveau cas pour 100000 individus âgés de moins de 18 ans. Les garçons sont atteints deux fois plus souvent que les filles.

IMMUNO-PATHOGÉNIE

Bien que le mécanisme précis des lésions des podocytes et de la protéinurie - deux principaux facteurs dans la pathogénie du SNI demeurent insaisissables - des études récentes suggèrent une altération des réactions immunitaires affectant le contrôle de la fonction des cellules T⁽¹⁾. L'hypothèse est que le SN serait une maladie immunitaire dont le rein est la cible exclusive.

ÉLÉMENTS PLAIDANT POUR UNE MALADIE IMMUNITAIRE

Les premières données pour une base immunologique du SN ont montré un dysfonctionnement des cellules T. Ces cellules libèrent des cytokines qui agissent sur les glomérules pour induire une augmentation de la perméabilité aux protéines plasmatiques. Les données classiques pour un dysfonctionnement lymphocytaire T sont⁽²⁾ :

- l'absence de dépôts immuns dans les glomérules au cours du SNI;
- la présence de rémission, suite à une infection due à la rougeole qui supprime la fonction des cellules T;
- l'association particulière avec les tumeurs thymiques ;
- la réponse aux agents immunosuppresseurs qui inhibent les cellules T, tels que les corticostéroïdes et les inhibiteurs de la calcineurine.

Le trouble de la perméabilité de la barrière de filtration serait en rapport avec un facteur circulant lié à une dysfonction immunitaire des lympho-

cytes. Ce facteur soluble circulant serait l'intermédiaire entre le système immunitaire et la paroi glomérulaire et n'a encore jamais été identifié⁽³⁾.

MÉCANISME DE LA PROTÉINURIE

Le SN est dû à une anomalie anatomique ou fonctionnelle de la membrane basale glomérulaire, qui est normalement imperméable aux protéines à partir d'un certain poids moléculaire (60 000 Daltons) et à celles chargées négativement comme l'albumine.

La protéinurie du SN est due à l'augmentation de la filtration des macromolécules comme l'albumine à travers la barrière de filtration glomérulaire. Celle-ci se compose des cellules capillaires endothéliales fenêtrées, de la membrane basale glomérulaire et des pieds des podocytes lesquels sont des cellules épithéliales hautement spécialisées. Les podocytes, se connectent pour former une membrane à fente qui est une structure dynamique de contrôle de l'ultrafiltration moléculaire⁽⁴⁾. La filtration des macromolécules à travers la barrière de filtration glomérulaire est limitée par deux mécanismes : la sélectivité par charge et la sélectivité par taille. La perte de cette sélectivité

entraîne le passage de protéines dans les urines. Si la protéinurie est importante, elle peut entraîner une hypoprotidémie⁽⁷⁾.

AUTRES SYMPTÔMES

- Le SN 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.
- 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.
- L'hyperlipémie est la conséquence d'une augmentation de la synthèse de cholestérol, de triglycérides et de lipoprotéines, et d'une diminution du catabolisme des lipoprotéines secondaires à une diminution de l'activité de la lipoprotéine-lipase, d'une diminution des récepteurs des LDL et

Amal Bourquia

Professeur de néphrologie pédiatrique, IPNA concilor, Présidente réseau africain francophone de néphrologie pédiatrique. Casablanca amal.bourquia@gmail.com / www.reins.ma

DÉFINITIONS

- **Rémission** : protéines des urines <4 mg/m²/h ou nul/trace pour 3 échantillons consécutifs, tôt le matin.
- **Rechute** : protéines des urines > 40 mg/m²/h ou 3+ ou 4+ pour 3 échantillons consécutifs tôt le matin, malade ayant été précédemment en rémission.
- **Rechutes fréquente** : deux rechutes de 6 mois à la réponse initiale ou quatre rechutes ou plus dans les 12 mois.
- **Corticodépendance** : deux rechutes consécutives au cours d'une corticothérapie ou durant les 14 jours après son arrêt.
- **Corticorésistant** : absence de rémission malgré un traitement quotidien à la prednisone dosée à 2 mg/kg par jour pendant 4 semaines.

d'une augmentation de la fuite urinaire des HDL.

- La calcémie est toujours basse en raison de l'hypo-protidémie. Le taux de créatinine plasmatique est habituellement normal, mais peut être discrètement augmenté en raison d'une diminution de la filtration glomérulaire.

SN CORTICOSENSIBLE

PRÉSENTATION CLINIQUE

La maladie, qui peut se manifester dans la première année de vie et survient généralement entre 2 et 7 ans.

• L'œdème

Symptôme principal, d'apparition soudaine, l'œdème est souvent précédé d'une infection des voies respiratoires supérieures ou d'une réaction allergique telle qu'une piquûre d'insecte. L'œdème devient cliniquement décelable lors d'une rétention d'eau dépassant 3 à 5% du poids du corps. La manifestation initiale se présente généralement sous forme d'un œdème périorbitaire, souvent diagnostiqué à tort comme une manifestation allergique.

L'œdème est déclive, une fois l'enfant en position verticale l'œdème périorbitaire diminue alors que celui des membres inférieurs augmente alors qu'en position couchée. L'œdème est localisé dans la région du dos et du sacrum. Le scrotum, le pénis ou les lèvres sont les autres zones susceptibles de devenir œdémateuses. L'œdème étant doux, une pression sur la zone du tibia prend le godet.

Certains patients peuvent développer une anasarque avec un œdème péri-orbitaire marqué, des paupières fermes et gonflées, un œdème périphérique marqué, une distension abdominale due à une ascite, un œdème au niveau du scrotum ou de la vulve et des épanchements pleuraux et péricardiques. La formation rapide d'ascite est souvent associée à des douleurs abdominales et à des malaises.

Les douleurs abdominales peuvent également être dues à une hypovolémie, une péritonite, une thrombose vasculaire ou, plus rarement, à une pancréatite.

Dans les cas graves, un choc cardiovasculaire secondaire à une chute bru-

talement du taux d'albumine sérique peut apparaître, causant des douleurs abdominales et des symptômes d'insuffisance circulatoire périphérique avec des extrémités froides et une hypotension^(16,17).

• Autres signes cliniques

- Apparition d'une hernie ombilicale ou inguinale;
- Une dyspnée d'insuffisance respiratoire due à un épanchement pleural ou à une ascite grave. Parfois, les symptômes respiratoires peuvent être dus à une infection pulmonaire ou à une embolie pulmonaire compliquant l'état d'hypercoagulabilité associée au SNI;
- Des plaintes non spécifiques telles que malaise, fatigue, maux de tête et irritabilité;
- Une hématurie macroscopique rare, observée chez les enfants atteints d'une glomérulonéphrite et qui développent un SN; une hématurie microscopique peut être notée dans de 20% des cas de SNI;
- La pression artérielle est habituellement normale chez la plupart des enfants.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

• Tests urinaires

- **Excrétion de protéines** dans les urines : l'évaluation quantitative de l'excrétion de protéines est basée sur la collecte des urines de 24 heures. La définition d'une protéinurie de type néphrotique correspond à plus de 50 mg/kg/jour, mais au cours des premiers jours, la valeur moyenne peut être plus élevée car la concentration urinaire de protéines dépend aussi de la concentration d'albumine plasmatique.

- **La bandelette urinaire** : la protéinurie de type néphrotique sur l'analyse par bandelettes urinaires est définie comme 3+ ou plus de protéines (300 - 2000 mg/dl) dans l'urine. C'est un test de dépistage, dans l'attente d'informations à partir d'études quantitatives de l'excrétion de protéines.

- **La protéinurie de 24h** : les collectes d'urines précisément chronométrées sont différentes chez les jeunes enfants. Aussi, on utilise le rapport créatinine sur protéine sur un échantillon d'urine. Un rapport supérieur à 200 g/mol correspond à une protéinurie de type néphrotique⁽¹⁾.

LE SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE

• Microscopie urinaire

Une hématurie peut apparaître chez 20% des enfants atteints de SN à LGM (lésions glomérulaires minimes).

• Tests sanguins

- Les protéines sériques

L'hypo-albuminurie est un critère de définition du SN avec une hypo-albuminémie habituellement sévère (< 25 g/l). Les globulines sériques sont relativement préservées avec des niveaux normaux ou légèrement diminués, les taux des globulines alpha-1- alpha-2 et Bêta est augmentés. Les globulines Gamma varient en fonction de l'étiologie du SN, mais elles sont en général abaissées dans le SNI.

- Les lipides

Les lipides sériques totaux (y compris le cholestérol et les triglycérides) sont élevés, avec une augmentation du taux de cholestérol sérique inversement corrélée à la concentration de l'albumine sérique.

- Urée et créatinine plasmatiques

Chez environ 30 à 40% des enfants atteints de SNI, l'urée et la créatinine sériques peuvent être élevées (l'urée sanguine étant beaucoup plus élevée que la créatinine), ce qui est dû, au moins partiellement, à l'hypovolémie^(15,20). Les enfants néphrotiques ont une hyperfiltration, avec un taux de filtration glomérulaire (TFG) se situant généralement au-dessus de la normale.

- Les perturbations des électrolytes

Une hypernatrémie et une diminution de l'excrétion d'eau libre peuvent être présentes. Une hypocalcémie et une hypomagnésémie sont fréquentes et parfois symptomatiques chez les patients sous diurétiques, ce qui nécessite une thérapie de remplacement.

- Autres analyses sanguines

L'hémogramme peut montrer une augmentation de l'hémoglobine et de l'hématocrite due à la contraction des volumes, avec une numération plaquettaire entre 500 000 et 1 million par microlitre sont fréquentes. L'hémococoncentration et la thrombocytose peuvent contribuer à une hypercoagulabilité et à des complications thrombotiques⁽²¹⁾.

• Anatomopathologie

- Indications de la biopsie rénale
La majorité des patients (> 90%) tou-

LE SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE

chés par un SNI corticosensible ont des LGM à l'histologie ⁽¹⁵⁾, d'où le terme de maladie à LGM, devenu synonyme de SN corticosensible. Dans la plupart des centres, les enfants porteurs d'un SNI corticosensible n'ont pas de biopsie rénale, cette dernière n'étant réservée qu'aux enfants résistant aux stéroïdes.

La biopsie rénale n'est recommandée que lorsqu'une autre cause, que des LGM, du SN est suspectée, tels que :

- L'âge d'apparition du SN <1 an ou >16 ans;
- Un complément sérique bas (complément C3 abaissé) ;
- La présence d'une hématurie macroscopique;
- Une hypertension sévère persistante;
- Une lésion de la fonction rénale non attribuable à une hypovolémie;
- La suspicion d'une cause secondaire du SN.

Une biopsie rénale peut par ailleurs être effectuée pour une cause autre qu'une résistance aux stéroïdes, comme un traitement par les inhibiteurs de la calcineurine pendant plus de deux ans ⁽¹⁾.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Exclure d'autres causes d'œdème, survenues durant l'enfance, est nécessaire. Le SN se distingue des autres causes d'œdème par la présence d'hypo-albuminémie et par le type néphrotique de la protéinurie (massive > 50 mg / kg par jour ou ≥ 40 mg / m²/h).

PRISE EN CHARGE DU SNI

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

Les moyens thérapeutiques sont, d'une part symptomatiques: diurétiques, perfusion d'albumine, et autres traitements en fonction des risques et des complications (antihypertenseur, hypolipémiant, anticoagulant, antibiotique), d'autre part les traitements spécifiques : corticoïdes et immunosuppresseurs.

• Traitement de l'épisode initial

Le protocole de la société française de néphrologie pédiatrique (SNP)

recommande la prednisone à la dose de 60mg/m²/j en 2 prises pendant 4 semaines. En cas de corticosensibilité, la prednisone est donnée à 60 mg/m² 1 jour sur 2 en une seule prise le matin pendant deux mois, puis diminution de 15mg/m² toutes les 2 semaines jusqu'à l'arrêt.

• Traitement des rechutes

La plupart des rechutes surviennent suite à des infections généralement mineures, telles que celles des voies respiratoires supérieures, entraînant une protéinurie de grade faible (1+ à 2+ à l'analyse à la bandelette urinaire). Le traitement symptomatique de ces infections conduit généralement à une rémission de la maladie. Une protéinurie plus prononcée (3+ à 4+ sur l'analyse des bandelettes) impose un traitement aux stéroïdes. La prednisone est administrée à raison de 2mg/kg/jour (maximum 60 mg) jusqu'à ce que la protéine de l'urine soit négative ou sans trace pendant trois jours consécutifs (définissant la rémission).

Si malgré deux semaines de traitement quotidien aux stéroïdes il n'y a pas de rémission, le traitement est prolongé pendant deux autres semaines. Les patients ne parvenant pas à une rémission après 4 semaines de traitement sont considérés comme présentant une résistance tardive aux stéroïdes.

• Traitement des rechutes fréquentes et du SN corticodépendant

Les patients présentant des rechutes fréquentes ou un SN résistant aux stéroïdes nécessitent un traitement de plus longue durée. Une des

méthodes consiste à maintenir, à long terme, le patient sous traitement aux corticoïdes, à raison d'une dose de 0,3-0,7 mg/kg pendant 9-18 mois. L'administration de stéroïdes prévient les rechutes dues à des infections mineures ⁽²⁵⁾.

L'autre stratégie consiste à utiliser des agents non stéroïdiens tels que le lévamisole, le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil (MMF), les inhibiteurs de la calcineurine (cyclosporine et tacrolimus), et le rituximab.

Ces agents sont indiqués surtout :

- quand la dose de stéroïdes nécessaire pour maintenir la rémission est > 0,7mg/kg;
- chez les enfants développant des signes de toxicité des stéroïdes.

AUTRES MESURES

• Mesures générales

L'éducation thérapeutique et la modification du mode de vie sont essentielles dans la prise en charge. Un soutien psychologique de l'enfant et de sa famille est parfois nécessaire. L'objectif de l'éducation thérapeutique est de permettre à l'enfant et à son entourage de bien comprendre la maladie et sa prise en charge, de dialoguer avec les professionnels de santé (le livret d'information peut servir de support).

Les principaux points à discuter sont : la surveillance par la famille de la protéinurie par bandelette urinaire, l'information sur les traitements, l'observance des traitements et les vaccinations.

• Régime alimentaire

Un régime sans sel nécessaire pen-

dant les rechutes et lorsque l'enfant reçoit une corticothérapie à fortes doses avec un apport de sel (NaCl) inférieur à 35 mg/kg soit 1 mmol/kg de sodium. Par contre, le régime peut être élargi lorsque la dose de corticoïdes est inférieure à un demi-milligramme par kilogramme de poids un jour sur deux .

Ce traitement s'accompagne d'un régime pauvre en sucres (suppression des sucres d'absorption rapide) et en graisses en diminuant le beurre et le fromage. Une supplémentation quotidienne en calcium et vitamine D est recommandée.

• Activité

La plupart des enfants atteints de SN peuvent être pris en charge sur une base ambulatoire et une activité normale est recommandée. Une hospitalisation peut être indiquée en cas :

- d'anasarque, surtout s'il est résistante à une thérapie ambulatoire et/ou accompagné d'une détresse respiratoire, une ascite massive, un œdème périméal ou du scrotum;
- d'hypertension artérielle sévère;
- d'une anurie ou une oligurie > 24 heures;
- d'insuffisance rénale aiguë sévère;
- d'infections telles que septicémie, infections pulmonaires, péritonite...

• Diurétiques

Ils doivent être utilisés avec prudence en cas d'œdèmes très importants car en aggravant l'hypovolémie, ils peuvent exposer aux complications thrombo-emboliques. Les diurétiques utilisés sont le furosémide (1 à 2 mg/kg), l'amiloride (0,5 à 0,7 mg/kg.), l'aldactone (5 mg/kg).

• Les indications de la perfusion d'albumine

Elles sont rares et essentiellement constituées par une hypovolémie symptomatique avec tachycardie et hypotension artérielle.

La perfusion à la dose de 1g/kg doit être lente sous contrôle de la pression artérielle.

INFECTIONS

• Infection bactérienne

La vaccination anti-pneumococcique est systématique. En cas de rechute

du SN contemporaine d'une infection, il est recommandé de traiter celle-ci au préalable et attendre quelques jours avant de reprendre un traitement corticoïde à doses pleines. La guérison de l'infection suffit parfois à entraîner une rémission.

• Infection virale

- Varicelle : contrôle du taux des anticorps anti-varicelle et si le taux n'est pas protecteur; la vaccination est faite lorsque la corticothérapie est administrée sur un mode discontinu, un jour sur deux, chez un enfant en rémission. En cas de contagion chez un enfant non protégé : aciclovir per os, 30 mg/kg pendant 5 jours.

- Herpès : en cas de poussées sous corticothérapie ou immunosuppresseur : traiter par aciclovir per os.

VACCINATION

La vaccination systématique des enfants -à partir de souches de virus vivants- est sûre chez les patients

ayant un SN en rémission. Elle est par contre contre-indiquée pendant la corticothérapie et au minimum durant le mois suivant cette dernière. Le vaccin anti-pneumococcique, recommandé dès la première présentation, doit être réadministré tous les 3-5 ans si le patient continue d'avoir des rechutes.

La vaccination antigrippale annuelle est recommandée pour préserver le patient immunodéprimé d'une maladie grave ainsi que de rechutes faisant suite à une infection.

La vaccination contre la varicelle est recommandée chez les enfants atteints d'un SN en rémission et un mois après un traitement aux stéroïdes; la prophylaxie post-exposition à l'immunoglobuline varicelle-zona est indiquée chez les patients non immunisés. Les patients ayant contracté une infection doivent être traités à l'acyclovir et étroitement surveillés.

RÉSUMÉ DE LA PRISE EN CHARGE DU SN

ANAMNÈSE

- Antécédents personnels : Terrain atopique; Infection (virale, bactérienne et parasitaire); Vaccination récente;
- Antécédents familiaux de SN ou d'autres néphropathies.

EXAMEN CLINIQUE

- Poids, taille, température, pression artérielle ;
- Evaluation des œdèmes;
- Recherche de signes cliniques extra rénaux : éruption cutanée, purpura ou signes articulaires;
- Recherche de signes cliniques orientant vers une complication: dyspnée, fièvre, douleurs abdominale, tachycardie;
- Recherche de foyers infectieux (ORL, dentaire, broncho pulmonaire, digestif, urinaire);
- Bandelettes urinaires (recherche de protéinurie).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- NFS-plaquettes;
- CRP en cas de suspicion de complication infectieuse;
- Protidémie et albuminémie ou électrophorèse des protides;
- Urée sanguine, créatininémie;
- L'exploration des anomalies lipidique n'est pas systématique lors d'une première poussée, mais est indiquée en cas de SN prolongé ;
- Protéinurie des 24 h ou, rapport protéinurie/créatininurie sur un échantillon d'urines ; ionogramme urinaire;
- ECBU en cas de positivité pour les leucocytes et /ou les nitrites à la bandelette.

AUTRES EXAMENS, SELON CONTEXTE :

- Antithrombine III, fibrinogène et D-dimères : en cas de syndrome oedémateux important ou de situations augmentant le risque de thrombose (hypovolémie, complication infectieuse) ;
- Certains examens complémentaires peuvent être nécessaires en fonction d'éventuels signes extra-rénaux ou dans le cas de situation atypique (recherche d'anticorps anti-nucléaires et antiDNA, fractions du complément C3, C4, CH50) ;
- Chez l'enfant âgé de 1 à 11 ans, la biopsie rénale d'emblée n'est pas indiquée en l'absence d'hématurie macroscopique, d'hypertension artérielle ou de signes extra-rénaux. En revanche, l'absence de rémission de la protéinurie à l'issue du premier mois de corticothérapie justifie la réalisation d'une biopsie rénale et dans ce cas;
- La biopsie rénale peut être justifiée en cas un traitement par ciclosporine;
- Echographie rénale en cas de ponction biopsie rénale.

LE SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE

Sur le long terme, les données concernant les résultats obtenus chez des enfants atteints d'un SN corticosensible, devenus adultes, sont limitées. Presque tous les patients conservent une fonction rénale normale à l'âge adulte.

Le nombre de rechutes durant l'enfance est le seul facteur prédictif de rechutes survenant plus tard au cours de leur existence. Dans le rapport établi par un centre unique, un seul malade, sur un total de 102 patients, a développé une maladie rénale de stade terminal⁽⁸⁾. Chez ces patients, les séquelles à long terme sont généralement liées aux effets secondaires des médicaments.

RÉSUMÉ : Le syndrome néphrotique (SN) est défini par l'association d'une protéinurie abondante > 50mg/kg/j et d'une hypoalbuminémie < 30g/l. L'oedème est le symptôme principal souvent précédé d'une infection ou d'une réaction allergique. Le SN est idiopathique (SNI) dans 90%, au moins entre 2 et 10 ans. Les premières données pour une base immunologique du SN ont montré un dysfonctionnement des cellules T. La majorité des patients (> 90%) ayant un SNI sont sensibles aux corticoïdes et ont des lésions glomérulaires minimales à l'histologie. Le SNI est une maladie qui rechute dans la majorité des cas. En cas de rechute, le recours à la corticothérapie est de règle. Le pronostic est lié à la corticosensibilité.

EN PRATIQUE, RETENIR :

- Le syndrome néphrotique (SN) est défini par l'association d'une protéinurie abondante supérieure à 50 mg/kg/jr et d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l.
- L'oedème est le symptôme principal souvent précédé d'une infection ou d'une réaction allergique.
- Le SN est idiopathique (SNI) dans 90%, au moins entre les âges de 2 et 10 ans.
- Les premières données pour une base immunologique du SN ont montré un dysfonctionnement des cellules T.
- La majorité des patients (> 90%) ayant un SNI sont sensibles aux corticoïdes et ont des lésions glomérulaires minimales à l'histologie.
- Le SNI est une maladie qui rechute dans la majorité des cas. En cas de rechute le recours à la corticothérapie est de règle. Le pronostic est lié à la corticosensibilité.

SUMMARY : The nephrotic syndrome (NS) is defined by the combination of an abundant proteinuria greater than 50 mg/kg/day and a lower hypoalbuminemia to 30g/l. Oedema is the main symptom is often preceded by an infection or an allergic reaction. The NS is idiopathic (INS) in 90%, at least between the ages of 2 and 10 years. The first data to an immunological basis of NS showed a dysfunction of T cells. The majority of patients (> 90%) with INS are responsive to corticosteroids and have minimal change glomerular disease in the histology analysis. The INS is a disease with relapse in most cases. In case of relapse the use of steroids is the rule. The prognosis depends on the steroid responsive.

RÉFÉRENCES

- 1- Sinha A, Bagga A. Nephrotic syndrome. Indian journal of pediatrics 2012;79(8):1045-55.
- 2- Araya CE, Wasserfall CH, Brusko TM, et al. A case of unfulfilled expectations. Cytokines in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21(5):603-10.
- 3- Parikh SM. Circulating mediators of focal segmental glomerulosclerosis: soluble urokinase plasminogen activator receptor in context. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012;59(3):336-9.
- 4- Zhang S, Audard V, Fan Q, Pawlak A, Lang P, Sahali D. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Contributions to nephrology* 2011; 169: 94-106.
- 5- Taylor PA, Lees CJ, Fournier S, Allison JP, Sharpe AH, Blazar BR. B7 expression on T cells down-regulates immune responses through CTLA-4 ligation via T-T interactions [corrections]. *Journal of immunology* 2004;172(1):34-9.
- 6- Saleem MA. New developments in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013;28(5):699-709.
- 7- Niaudet P. Etiology, clinical features, and diagnosis of nephrotic syndrome in children. *UpToDate(R)*, 2 April 2013, 2013. (accessed 29 May 2013).
- 8- Gigante M, Piemontese M, Gesualdo L, Iolascon A, Aucella F. Molecular and genetic basis of inherited nephrotic syndrome. *International journal of nephrology* 2011;2011: 792195.
- 9- Lipska BS, Iatropoulos P, Maranta R, et al. Genetic screening in adolescents with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney international* 2013.
- 10- The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981;98(4):561-4.
- 11- Gbadegesin R, Lavin P, Foreman J, Winn M. Pathogenesis and therapy of focal segmental glomerulosclerosis: an update. *Pediatr Nephrol* 2011;26(7):1001-15.
- 12- Dragovic D, Rosenstock JL, Wahl SJ, Panagopoulos G, DeVita MV, Michelis MF. Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis and an examination of demographic patterns. *Clinical nephrology* 2005;63(1):1-7.
- 13- Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362(9384):629-39.
- 14- Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Sharpstone P, Brown CB. The nephrotic syndrome in adults with 'minimal change' glomerular lesions. *The Quarterly journal of medicine* 1974;43(171):461-88.
- 15- Nephrotic syndrome in children : prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney international* 1978;13(2):159-65.
- 16- Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Variation in outcome after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *The National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. Lancet* 1995;346(8971):346-50.
- 17- Habib R, Kleinknecht C. The primary nephrotic syndrome of childhood. Classification and clinicopathologic study of 406 cases. *Pathology annual* 1971;6:417-74.
- 18- Indian Pediatric Nephrology Group IAOP, Bagga A, Ali U, et al. Management of steroid sensitive nephrotic syndrome : revised guidelines. *Indian pediatrics* 2008;45(3):203-14.
- 19- Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009;124(2):747-57.
- 20- Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, Derckx FH, Joles JA, Koomans HA. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet* 1995;346(8968):148-52.
- 21- Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(3):513-20.
- 22- The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981;98(4):561-4.
- 23- Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane database of systematic reviews* 2007;(4):CD001533.
- 24- Gipson DS, Massengill SF, Yao L, et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009;124(2):747-57.
- 25- Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, Math A, Hari P, Bagga A. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome : a randomized controlled trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011;6(1):63-9.
- 26- Kamei K, Ito S, Nozu K, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatric nephrology* 2009;Néant> 24(7):1321-8.
- 27- Ito S, Kamei K, Ogura M, et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2011;26(10):1823-8.
- 28- Pradhan M, Furth S. Rituximab in steroid-resistant nephrotic syndrome in children : a (false) glimmer of hope? *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2012;23(6):975-8.
- 29- Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2003;41(3):550-7.