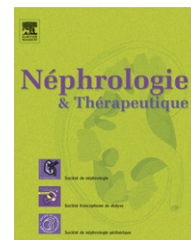




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



ARTICLE ORIGINAL

Le mycophénolate mofétil améliore la fonction rénale et l'imprégnation cortisonique au cours du syndrome néphrotique corticodépendant de l'enfant. Une étude de cohorte

Mycophenolate mofetil restores renal function and spares steroids during idiopathic nephrotic syndrome in children. A cohort study

Mathilde Cailliez^{a,*}, Danièle Bruno^a, Laurent Daniel^a,
Mickaël Afaneti^b, Etienne Bérard^b, Jacques Sarles^a, Michel Tsimaratos^a

^a Unité de néphrologie pédiatrique, service de pédiatrie multidisciplinaire, AP–HM Timone-Enfants, 13385 Marseille cedex 05, France

^b Service de pédiatrie, hôpital l'Archet-II, 06000 Nice, France

Reçu le 28 septembre 2006 ; accepté le 25 septembre 2007

MOTS CLÉS

Indice de masse corporelle ;
Cyclosporine ;
Fonction rénale ;
Lésions glomérulaires minimes ;
Mycophénolate Mofétil ;
Néphrotoxicité ;
Syndrome néphrotique corticodépendant

Résumé L'évolution du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant tient à la chronicité de la maladie et aux séquelles irréversibles des traitements. La cyclosporine permet une épargne cortisonique, au prix d'une dépendance exposant les patients au risque de néphrotoxicité. Le mycophénolate mofétil est efficace en transplantation d'organe et dans la prise en charge de certaines glomérulopathies, mais les données à long terme concernant son utilisation en pédiatrie restent limitées. Nous rapportons les résultats d'une cohorte de 12 patients traités par mycophénolate mofétil pour un syndrome néphrotique corticodépendant, en raison d'une néphrotoxicité de la cyclosporine. Nous présentons les résultats du suivi de l'activité de leur maladie, de l'efficacité du nouveau traitement, de leur fonction rénale et de leur indice de masse corporelle.

Au terme d'un suivi moyen de 31,25 mois (17–59 mois), huit patients étaient en rémission, traités uniquement par mycophénolate mofétil, sans effets secondaires notables. Leur fonction rénale s'est améliorée et leur indice de masse corporelle a diminué. Trois patients ont rechuté à l'arrêt du mycophénolate mofétil.

Abbréviations : CyA, Cyclosporine A ; MMF, Mycophénolate mofétil ; SNP, Société de néphrologie pédiatrique ; PBR, Ponctions biopsies rénales ; BMI, Body mass index ; SDS, Score déviation standard ; DFG, Débit de filtration glomérulaire ; LGM, Lésions glomérulaires minimes.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mathilde.cailliez@ap-hm.fr (M. Cailliez).

KEYWORDS

Body mass index;
Cyclosporine;
Steroid-dependant;
Idiopathic nephrotic
syndrome;
Mycophenolate Mofetil;
Nephrotoxicity;
Renal function

Ce travail suggère la place du mycophénolate mofétile dans le traitement au long cours des syndromes néphrotiques corticodépendants non seulement en montrant une maîtrise de la maladie, mais aussi en améliorant la fonction rénale et l'indice de masse corporelle des patients.
© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Summary Renal function evolution during idiopathic nephrotic syndrome depends on treatment toxicity. Cyclosporin is effective as a steroid-sparing agent but patients are dependant on this drug, which can lead to renal toxicity.

Mycophenolate mofetil, a widely used drug in organ transplantation, has short-term beneficial effects in glomerular diseases, including idiopathic nephrotic syndrome. Little is known about mycophenolate mofetil in children and long-term evolution. We analysed a cohort of 12 children with steroid-dependant nephrotic syndrome due to minimal change disease in remission with cyclosporine therapy. They were switched to mycophenolate mofetil, when renal toxicity was diagnosed. We evaluated the number of relapses, tolerance of this new treatment, renal function and body mass index under mycophenolate. After a follow-up of 31.25 months, mycophenolate mofetil alone was effective in preventing relapses in eight patients, without side effects. Renal function significantly improved and the final body mass index decreased. Three patients relapsed on discontinuation of mycophenolate mofetil. The results suggest that mycophenolate mofetil is effective and safe in preventing relapses in steroid-dependant nephrotic syndrome. Furthermore, switching from cyclosporine to mycophenolate mofetil restores renal function. Therefore, mycophenolate mofetil might be considered as an alternative to cyclosporine, to preserve renal function and spare steroids during idiopathic nephrotic syndrome in children.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Introduction

Le syndrome néphrotique idiopathique est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente de l'enfant. Elle résulte d'un dysfonctionnement immunitaire à l'origine d'un facteur circulant, dont l'interaction avec les podocytes désorganise la barrière de filtration [1,2]. Le traitement est bien codifié et s'appuie sur une corticothérapie prolongée. Le pronostic rénal est excellent dans les formes corticosensibles, mais la maladie évolue par poussées successives chez deux tiers des enfants. Jusqu'à 40 % des patients corticodépendants, rechuteront encore à l'âge adulte [3]. Cette pathologie chronique évolutive expose les enfants aux risques des rechutes et aux toxicités médicamenteuses. Les effets secondaires de la corticothérapie chez l'enfant justifient l'ajout d'immunosuppresseurs dont la cyclosporine A (CyA) qui est néphrotoxique [4]. Le mycophénolate mofétile (MMF) semble une alternative à la cyclosporine dans ces situations, mais le suivi à moyen et long terme est mal connu [5–10]. L'acide mycophénolique est un inhibiteur non compétitif, réversible de l'IMPDH, enzyme clé de la biosynthèse de novo des bases puriques, voie préférentielle de la prolifération lymphocytaire [11]. Il est actuellement largement utilisé en transplantation d'organes et dans le traitement de certaines glomérulopathies [12–14].

Nous présentons les résultats d'une cohorte d'enfants suivis pour syndrome néphrotique corticodépendant et traités par CyA. L'atteinte rénale fonctionnelle ou les lésions histologiques attribuées à la CyA ont motivé son arrêt progressif. En raison d'une rechute précoce à l'arrêt de la CyA et sur la base de publications mettant en évidence une efficacité du MMF dans cette situation, nous avons proposé aux patients et aux familles une alternative thérapeutique par du MMF hors AMM. Une information complète a été apportée aux familles sans qu'un consentement écrit

ne soit exigé, cette mesure n'entrant pas dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Patients et méthodes

Il s'agit de l'étude rétrospective d'une cohorte historique d'enfants traités pour syndrome néphrotique idiopathique à lésions glomérulaires minimes suivis dans deux centres hospitalo universitaires (Marseille et Nice). Tous les enfants avaient une prise en charge initiale selon le protocole thérapeutique proposé par la Société de néphrologie pédiatrique (SNP) [15]. Tous les patients recevaient de la CyA. Compte tenu du risque d'altération de la fonction rénale, une histologie ou une exploration fonctionnelle rénale étaient demandées systématiquement dans le cadre du suivi thérapeutique. L'altération fonctionnelle ou l'existence de signes de toxicité à la biopsie rénale ont motivé la proposition de modification thérapeutique.

Les ponctions biopsies rénales (PBR) étaient réalisées par voie percutanée, écho guidée, sous anesthésie locale et par un opérateur entraîné. Les lames ont été analysées après des méthodes de colorations classiques en microscopie optique et en immunofluorescence. Les critères histologiques de toxicité de la CyA ont été portés sur l'existence de lésions de fibrose interstitielle multifocale en bande et d'une artériolopathie avec dépôts hyalins profonds entre les myocytes. Les résultats étaient rendus selon les grades de 1 à 3 [4].

La CyA a été arrêtée progressivement sur un mois et le MMF débuté dès la récurrence du syndrome néphrotique.

Les posologies de MMF ont été extrapolées à partir de celles utilisées en transplantation rénale chez l'enfant, soit 1200 mg/m² par jour. Le traitement était administré pendant les repas à 12 heures d'intervalle sous forme de suspension buvable (200 mg/ml) ou en gélules (250 ou 500 mg). Le traitement a été débuté à la dose de 250 mg/m² par jour

et augmenté par paliers de 250 mg/m² par jour chaque semaine selon la tolérance.

Les rechutes ont été traitées par corticothérapie quotidienne, puis alternée, selon les pratiques habituelles décrites dans le document de la SNP [15].

Tous les patients ont été suivis en consultations externes. Un examen clinique complet a été réalisé à chaque visite, avec la prise du poids, de la taille, de la pression artérielle et la recherche d'effets secondaires du traitement. La corpulence a été évaluée par le calcul du *body mass index* (BMI) exprimé en score déviation standard (SDS) selon Rolland-Cachera [16].

Les bandelettes urinaires étaient réalisées à domicile par les parents et complétées, au besoin, par une protéinurie de 24 heures.

Une numération formule sanguine était contrôlée tous les 15 jours les trois premiers mois, tous les mois les trois mois suivants, puis tous les trois mois. Un ionogramme sanguin, le dosage de la créatinine sanguine et des transaminases à un, trois, six mois et un an dans tous les cas et lors des rechutes. Aucun des patients n'ayant une insuffisance rénale avancée, la clairance de la créatinine a été estimée à partir de la formule de Schwartz [17]. Le nombre de rechutes par an et le nombre de patients recevant de la cortisone en plus du traitement par CyA ou MMF ont été observés.

Résultats

Douze enfants (sept filles, cinq garçons) répondant aux critères de corticodépendance ont été retenus pour l'analyse des données. Les caractéristiques des patients avant le début du MMF sont reportées dans le Tableau 1.

L'âge moyen à l'inclusion était de 11,2 ans (7–15 ans), alors que l'âge moyen du début de la maladie était de 3,4 ans (16 mois à huit ans). Tous ces enfants ont eu au moins une cure d'agents alkylants (Endoxan®) selon le protocole de la SNP [15], avant l'introduction de la CyA dans un objectif d'épargne cortisonique. Tous les patients ont eu une PBR au

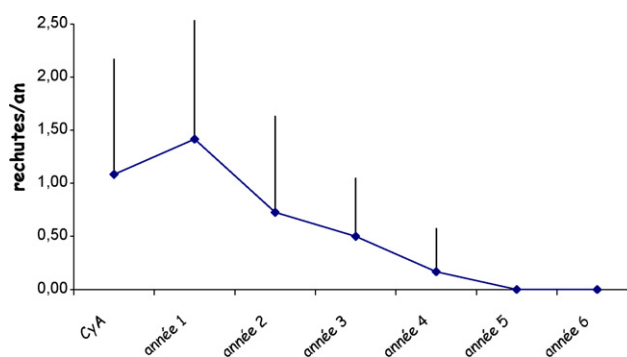


Figure 1 Évolution du taux de rechutes annuelles. Nombre moyen de rechute par an pour la cohorte calculé sous CyA, puis chaque année sous MMF.

cours de leur maladie, avant l'introduction de la CyA. Cette biopsie était réalisée en routine dans le service afin de faire le point des lésions histologiques et dans un but de surveillance de la néphrotoxicité de la CyA. Tous présentaient des lésions glomérulaires minimales. Lorsqu'une nouvelle PBR a été réalisée avant le passage au MMF, des lésions tubulo-interstitielles ont été notées chez huit patients sur dix. Dans tous les cas, ces lésions étaient attribuées à l'utilisation de CyA.

La durée moyenne d'exposition à la CyA avant la PBR était de cinq ans (six mois à dix ans), avec des doses moyennes de 5,51 mg/kg par jour. Six patients présentaient des rechutes occasionnelles nécessitant l'adjonction d'une corticothérapie alternée. Le retentissement de la maladie et de son traitement sur la corpulence des enfants était représenté par une moyenne des BMI à 1,5 SDS (0,33–4,68).

Après l'introduction du MMF, le suivi moyen a été de 31,25 mois (17–59 mois).

Après l'introduction du MMF, on a noté une augmentation initiale du nombre de rechutes annuelles. Plus tard le nombre de rechutes a diminué d'année en année (Fig. 1).

Tableau 1 Caractéristiques de la cohorte avant le début du MMF.

Patients	Sexe	Âge au Diagnostic	Âge à l'introduction du MMF (ans)	Durée du traitement par CyA	CyA (mg/kg par jour)	PBR (TI)	BMI (SDS)	DFG (ml/minute/1,73 m ²)	Corticothérapie résiduelle (mg/m ² par jour)	Durée de traitement par MMF (mois)
1	F	3 ans	7	4 ans	6	0	1,23	84	3	41
2	F	16 mois	12	6 ans	4	1	2,25	112	0	36
3	M	5 ans	14	6 ans	7,5	1	4,68	126	5	59
4	F	2 ans	13	10 ans	5	3	1,38	80	0	27
5	F	4 ans	15	9 ans	5	2	1,96	112	8	17
6	M	8 ans	13	6 mois	4	—	0,47	136	15	43
7	F	19 mois	11	6 ans	5	—	0,5	101	0	36
8	F	3 ans	9	5 ans	5,7	1	1,87	75	0	28
9	M	2 ans	7	3 ans	6	2	0,33	114	0	19
10	F	6 ans	12	5 ans	6	2	0,9	86	0	26
11	M	3 ans	7	3 ans	5,5	0	1,9	102	5	20
12	M	2 ans	15	3 ans	6,5	1	0,51	106	3	23

CyA : cyclosporine A ; PBR : ponction biopsie rénale ; TI : lésions tubulo-interstitielles ; 1 = grade 1 ; 2 = grade 2 ; 3 = grade 3 ; LGM : lésions glomérulaires minimales ; BMI : *body mass index* ; SDS : score déviation standard ; DFG : débit de filtration glomérulaire.

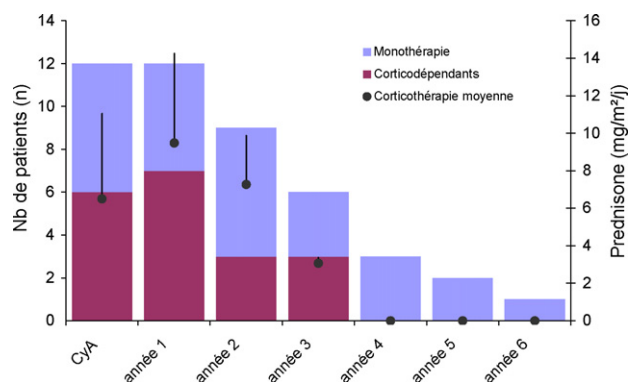


Figure 2 Évolution du nombre de patients nécessitant une corticothérapie associée. Les colonnes représentent la proportion de patients nécessitant une corticothérapie associée sous CyA, puis chaque année à partir du switch au MMF. Les points représentent la cortico-impregnation moyenne de ces patients, en mg/m² par jour.

Au cours de ces rechutes, il a parfois été nécessaire de recourir à une corticothérapie. Le nombre de patients nécessitant une corticothérapie associée au MMF a diminué avec le temps (Fig. 2). Cette évolution était parallèle à celle du nombre de rechutes annuelles.

Plus précisément, avant l'utilisation du MMF, quatre patients sur douze traités par CyA avaient besoin d'une corticothérapie alternée associée à faible dose (6,5 mg/m² par jour). Un an après l'introduction du MMF, sept patients sur douze nécessitaient l'adjonction de corticoïdes (9,48 mg/m² par jour). Les années suivantes, les patients ont été progressivement sevrés en corticoïdes. À la fin du suivi, huit patients étaient en rémission complète sans corticothérapie associée, après un recul moyen du MMF en monothérapie de 24,3 mois.

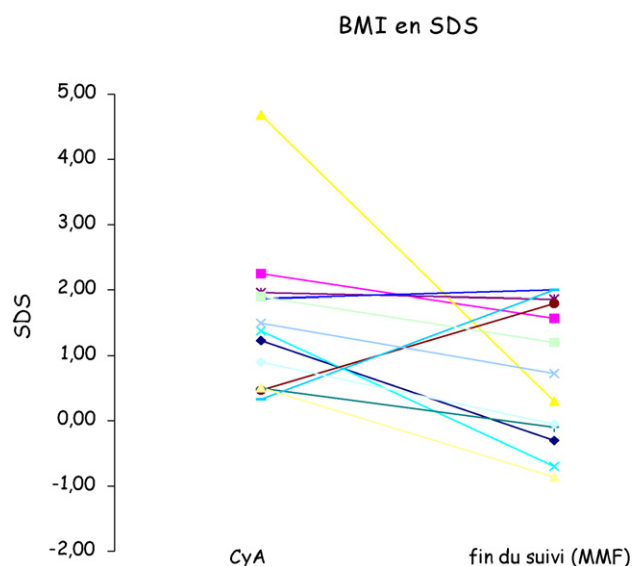


Figure 3 Évolution du BMI. Les BMI ont été calculés sous CyA, puis à la fin du suivi sous MMF et exprimés en score de déviation standard (SDS) selon Rolland-Cachera.

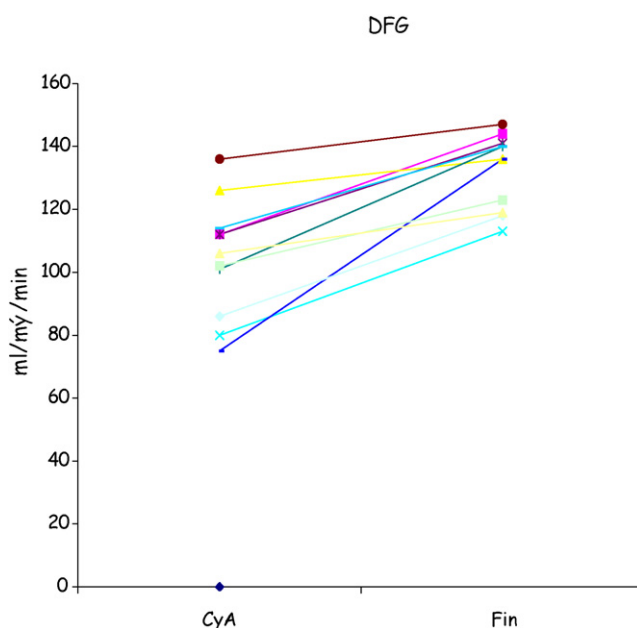


Figure 4 Évolution du débit de filtration glomérulaire. La fonction rénale a été calculée en millilitre par minute par 1,73 m² par la formule de Schwartz sous CyA, puis à la fin du suivi sous MMF.

Au cours du suivi, un patient a arrêté tous ses traitements, stéroïdes et MMF, malgré une efficacité de ce dernier et trois ont arrêté le traitement pour inefficacité.

L'indice de masse corporelle, avant l'introduction du MMF était légèrement au-dessus de la normale et a rejoint progressivement les valeurs normales pour l'âge (Fig. 3).

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a augmenté de 103 plus ou moins 18,7 à 134 plus ou moins 12,4 ml par minute par 1,73 m² entre le début et la fin de la période d'observation (Fig. 4).

Après trois ans de traitement par MMF sans rechute, le traitement a été interrompu progressivement à la demande de trois patients et de la famille. Ces trois patients ont rechuté dans les deux mois. La rechute a été enrayée par une corticothérapie et le MMF a été repris selon les doses antérieures pour maintenir une rémission sans corticoïdes.

Discussion

La CyA permet une épargne cortisonique significative pour le maintien en rémission des néphroses les plus sévères, au prix d'une administration continue [18,19]. Dans ces conditions, la CyA semble avoir une toxicité inquiétante pour la fonction rénale ultérieure des malades [18].

Le MMF est utilisé en transplantation par de nombreux groupes, permettant une épargne cortisonique et une diminution des posologies en anticalcineurines. En pédiatrie, les centres de transplantation rénale et hépatique utilisent très largement le MMF depuis 2003 [20].

Ses propriétés antiprolifératives sur les lymphocytes T et B lui confèrent une légitimité dans le traitement de glomérulopathies de l'adulte [12–14,21,22]. Chez l'enfant, plusieurs études portant sur de petits échantillons de malades ont récemment suggéré que le MMF pouvait être efficace pour contrôler une néphrose corticodépendante. Une étude

prospective ouverte chez 19 enfants a confirmé ces résultats en montrant une baisse du taux de rechutes de 6,6 à deux rechutes par an et une baisse de la corticothérapie de 0,7 à 0,3 mg/kg par jour au terme d'un an de traitement [5]. Les auteurs proposent l'utilisation du MMF sur des périodes prolongées en association avec un traitement prolongé par des glucocorticoïdes à faibles posologies. La même étude mentionne, cependant, trois échecs du traitement sur 19 patients et, par ailleurs, un échappement à l'arrêt du MMF. Ces résultats encourageants ont conduit les cliniciens à proposer le MMF en alternative à la CyA dans les néphroses.

Ulinski et al. ont rapporté un suivi prospectif d'une cohorte de neuf patients sous CyA avec un retentissement sur la fonction rénale (mesurée par la clairance de l'inuline). Le remplacement de CyA par MMF a amélioré leur fonction rénale rapidement, sans effets secondaires et avec une efficacité équivalente, en termes de nombre de rechutes et de corticothérapie associée, au bout d'un an. Les auteurs ont conclu que le MMF était efficace pour diminuer les corticoïdes dans cette indication. L'utilisation du MMF était associée à une amélioration de la fonction rénale en rapport avec l'arrêt de la CyA, au prix de peu d'effets secondaires [10].

L'analyse de la littérature montre que six autres publications font état d'une efficacité du MMF dans cette indication précise (LGM et corticodépendance) avec des durées variables. Ces travaux sont d'interprétation délicate en raison de la variabilité des objectifs recherchés. Néanmoins, tous les auteurs s'accordent sur l'efficacité pour prévenir les rechutes et diminuer les doses de corticoïdes (Tableau 2).

Tous ces travaux sont repris avec le nôtre dans le Tableau 2. Au total, la pérennité de la rémission dans cette maladie chronique reste à démontrer.

Les données recueillies chez nos patients confirment l'impression générale d'efficacité et donnent d'utiles informations sur l'évolution à plus long terme.

En particulier, certains patients traités par CyA avaient une diminution du DFG, et ce, quelle que soit l'atteinte histologique. Sur les dernières biopsies, huit sur dix avaient des lésions témoignant d'une toxicité chronique de la CyA. Ces lésions n'étaient pas corrélées à la valeur du DFG, aux posologies ou au temps d'exposition au traitement. Cette absence de corrélation aux lésions histologiques est connue, elle constitue une des difficultés de prise en charge des

patients en rémission avec CyA et justifie la surveillance anatomopathologique [18,23–25].

L'amélioration du DFG, après l'arrêt de la CyA, semble témoigner d'une toxicité aiguë, secondaire à une vasoconstriction et réversible à long terme. Cependant, cette amélioration est peut être secondaire à une action spécifique du MMF. En effet, l'acide mycophénolique inhibe in vitro la prolifération de cellules non immunes impliquées dans la fibrogenèse, telles que les cellules mésangiales, certains fibroblastes, les cellules musculaires lisses vasculaires [23–25]. Il améliore les lésions de néphrotoxicité chronique de la CyA chez le rat [26,27]. Ce pouvoir antifibrotique reste spéculatif et ne pourrait être confirmé que par une nouvelle histologie rénale mettant en évidence une régression des lésions de fibrose.

À l'arrêt de la CyA, tous les patients ont rechuté, confirmant ainsi l'activité de leur maladie. Cette rechute a nécessité le recours systématique à la prednisone en plus du MMF pour obtenir une rémission. L'activité de la maladie, explique en partie l'augmentation de la corticothérapie associée au MMF, la première année.

Les années suivantes, les rechutes ont été moins nombreuses et plus rapidement maîtrisées par la prednisone. La diminution de la corticothérapie associée avec le temps a été très nette pour tous les patients dès la deuxième année. Après un suivi moyen de 31,25 mois, huit patients étaient en rémission complète sans cortisone, avec un recul moyen de 24 mois en monothérapie sous MMF. Pour mémoire, avant la mise en route du MMF, six patients sous CyA étaient toujours corticodépendants.

Durant la période d'observation, la nette diminution de la corticothérapie associée s'est accompagnée d'une normalisation du BMI, un reflet indirect des effets secondaires de la corticothérapie.

S'il semble admis que l'activité de la néphrose décroît au bout de quelques années chez un certain nombre de patients, dans notre cohorte, l'arrêt du MMF (trois patients) a systématiquement abouti à une rechute sévère. Il s'agissait dans tous les cas d'une rechute biologique s'accompagnant de signes cliniques de surcharge hydrosodée. Dans tous les cas, cette rechute a nécessité le recours à un traitement corticoïde à pleine dose selon le protocole de la SNP.

Une protéinurie non néphrotique est apparue chez deux autres patients, lors d'une diminution de la posologie du MMF.

Tableau 2 Méta-analyse des études du MMF dans le syndrome néphrotique idiopathique corticosensible de l'enfant.

Auteurs	SNCD (n)	Type d'étude	Durée	Histologie	Objectif	Référence
Barletta et al.	9	Rétrospective	Moyenne : 12 mois	LGM	Rechutes	[6]
Gellerman et al.	7	Prospective	Médiane : 25,4 mois (15–39)	LGM : 6/HSF : 1	DFG/Rechutes	[7]
Ulinski et al.	9	Prospective	Médiane : 261 jours (85–650)	ND	DFG/Rechutes	[10]
Mendizabal et al.	21 ^a	Prospective	Moyenne : 8,4 mois (6–19)	LGM : 11 ; HSF : 8 ; prol més : 1 ; GEM : 1	Rechutes	[23]
Bagga et al.	19	Prospective	Moyenne : 12 mois	LGM : 10/HSF : 3	Rechutes	[5]
Novak et al.	21	Rétrospective	Moyenne : 1 an (0,2–2)	ND	Rechutes	[9]
Notre série	12	Rétrospective	Moyenne : 31,2 mois (17–59)	LGM	DFG/BMI	

BMI : indice de masse corporelle ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; GEM : glomérulonéphrite extramembraneuse ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; LGM : lésions glomérulaires minimales ; ND : non données.

SNCD : syndrome néphrotique corticodépendant.

^a seuls les syndromes néphrotiques corticosensibles sont pris en considération.

Elle a été rapidement contrôlée dès la reprise d'une pleine dose de traitement. Ces éléments indiquent bien que la maladie initiale était toujours active et que la rémission longue sans corticoïdes pouvait être imputée au MMF chez ces cinq enfants.

Pour conclure, le MMF semble être une alternative à la CyA dans la prise en charge thérapeutique du syndrome néphrotique corticodépendant. L'utilisation du MMF permet une amélioration de la fonction rénale, une épargne cortisonique et une réduction des effets secondaires de la corticothérapie à moyen terme chez l'enfant. Compte tenu de ces données, la stratégie d'utilisation du MMF lors des néphroses corticodépendantes, par rapport aux autres traitements adjuvants devrait être reconsidérée.

Références

- [1] Antignac C. Genetic models: clues for understanding the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2002 Feb;109(4):447–9.
- [2] Frange P, Frey MA, Deschenes G. Immunity and immunosuppression in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Pediatr* 2005 Mar;12(3):305–15.
- [3] 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 Mar;41(3):550–7.
- [4] Habib R, Niaudet P. Comparison between pre- and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 1994 Sep;42(3):141–6.
- [5] 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 Dec;42(6):1114–20.
- [6] Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003 Aug;18(8):833–7.
- [7] Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2004 Jan;19(1):101–4.
- [8] 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 Oct;20(10):1376–81.
- [9] Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005 Sep;20(9):1265–8.
- [10] Ulinski T, Dubourg L, Said MH, Parchoux B, Ranchin B, Cochat P. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2005 Apr;20(4):482–5.
- [11] Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000 May;47(2–3):85–118.
- [12] Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005 Apr;16(4):1076–84.
- [13] Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothithan R, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002 Mar;61(3):1098–114.
- [14] Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004 Mar 4;350(10):971–80.
- [15] Loirat C, Baudouin V, Cloarec S, Peuchmaur M. Treatment of nephrosis in the child. *Arch Pediatr* 1998;5 Suppl 2:142s–9s.
- [16] Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempe M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body mass index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 1991 Jan;45(1):13–21.
- [17] Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987 Jun;34(3):571–90.
- [18] Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1994 Oct;5(4):1049–56.
- [19] Niaudet P, Tete MJ, Broyer M, Habib R. Cyclosporine and childhood idiopathic nephrosis. *Transplant Proc* 1988 Jun;20(3 Suppl 4):265–8.
- [20] Ettenger R, Sarwal MM. Mycophenolate mofetil in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2005 Oct 15;80(2 Suppl):S201–10.
- [21] Briggs WA, Choi MJ, Scheel Jr PJ. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998 Feb;31(2):213–7.
- [22] Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou nephrology study group. *N Engl J Med* 2000 Oct 19;343(16):1156–62.
- [23] Badid C, Vincent M, McGregor B, Melin M, Hadj-Aissa A, Veysseyre C, et al. Mycophenolate mofetil reduces myofibroblast infiltration and collagen III deposition in rat remnant kidney. *Kidney Int* 2000 Jul;58(1):51–61.
- [24] Dubus I, Vendrely B, Christophe I, Labouyrie JP, Delmas Y, Bonnet J, et al. Mycophenolic acid antagonizes the activation of cultured human mesangial cells. *Kidney Int* 2002 Sep;62(3):857–67.
- [25] Mohacs PJ, Tuller D, Hulliger B, Wijngaard PL. Different inhibitory effects of immunosuppressive drugs on human and rat aortic smooth muscle and endothelial cell proliferation stimulated by platelet-derived growth factor or endothelial cell growth factor. *J Heart Lung Transplant* 1997 May;16(5):484–92.
- [26] Shihab FS, Bennett WM, Yi H, Choi SO, Andoh TF. Mycophenolate mofetil ameliorates arteriolopathy and decreases transforming growth factor-beta 1 in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Transplant* 2003 Dec;3(12):1550–9.
- [27] Yang CW, Ahn HJ, Kim WY, Li C, Kim HW, Choi BS, et al. Cyclosporine withdrawal and mycophenolate mofetil treatment effects on the progression of chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 2002 Jul;62(1):20–30.