

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)  
Syndrome néphrotique idiopathique  
de l'enfant  
Argumentaire**

**Centre de Référence Syndrome Néphrotique Idiopathique**

**Avril 2008  
Actualisation Avril 2016  
Actualisation Décembre 2022**

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence Syndrome Néphrotique Idiopathique. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant.  
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Filière ORKiD  
[www.filiereorkid.com](http://www.filiereorkid.com)

## Sommaire

Liste des abréviations .....	4
Préambule .....	5
Argumentaire et références bibliographiques.....	6
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	41
Annexe 2. Groupes d'experts du PNDS (2008) .....	42
Annexe 3. Groupe d'experts actualisation du PNDS Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant (Avril 2016)	43
Annexe 4. Groupe d'experts actualisation du PNDS Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant (Décembre 2022)	44
Références bibliographiques.....	45

## Liste des abréviations

ACC	Autorisation d'Accès Compassionnel
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARA2	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2
AUC	Aire sous la courbe (Area under the curve)
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DTP	Diphtérie tétanos poliomyélite
ESI	Effets secondaires indésirables
HPV	Papillomavirus humain
HTA	Hypertension Artérielle
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
LB	Lymphocyte B
MFF	Mycophénolate mofétil
NFS	Numération Formule Sanguine
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SNCD	Syndrome néphrotique corticodépendant
SNCR	Syndrome néphrotique corticorésistant
SNI	Syndrome néphrotique idiopathique
25 OH Vit D	25 OH Vitamine D

## Préambule

Le PNDS sur Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

## Argumentaire et références bibliographiques

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Boyer B., 2020, {5}, France	Etablir des recommandations vaccinales pour les enfants atteints de syndrome néphrotique	Oui Revue de la littérature anglophone	Non	Non	Enfants atteints de syndrome néphrotique idiopathique	<p><b>Contexte :</b> La vaccination est particulièrement importante chez les patients atteints de syndrome néphrotique, car ils ont un risque infectieux lié à la maladie ET aux traitements immunosuppresseurs.</p> <p><u>Plusieurs risques de la vaccination en ce contexte :</u></p> <p>1. <u>inefficacité des vaccins administrés en pleine poussée ou sous traitement immunosuppresseur</u></p> <p>*bonne réponse sérologique pour les vaccins inactivés (grippe, pneumocoque)</p> <p>*immunogénicité présente pour les vaccins vivants (ROR, varicelle)</p> <p>2. <u>risque de déclencher une maladie infectieuse post-vaccinale chez les patients en poussée ou sous traitement immunosuppresseur</u></p>

PNDS - Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant

						<p>Concerne les vaccins vivants, en général contre-indiqués sous traitement immunosuppresseur.</p> <p>L'administration est possible si l'immunité humorale et cellulaire du patient sont rigoureusement étudiées avant l'administration du vaccin.</p> <p><u>3.risque de déclencher une rechute</u></p> <p>Risque faible ou absent selon les études ; le rapport bénéfice-risque est en faveur de la vaccination</p> <p>En pratique :</p> <p>-faire le point sur le calendrier vaccinal au moment du diagnostic</p> <p><u>*vaccination antipneumococcique :</u></p> <p>rattrapage vaccinal même en cas de corticothérapie forte dose (suivre schéma en fonction de l'âge)</p> <p><u>*vaccination anti méningocoque C et Haemophilus influenzae B :</u></p> <p>vaccins permis même en cas de corticothérapie forte dose</p> <p><u>*vaccins vivants : ROR, varicelle</u></p> <p>Proposer au moment du diagnostic une sérologie rougeole et varicelle.</p> <p>Si les sérologies sont</p>
--	--	--	--	--	--	---

PNDS - Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant

						négatives, la vaccination est recommandée en rémission complète, au moins 2 semaines après le début d'une corticothérapie alternée, avant l'introduction d'un traitement immunosuppresseur. Eviter d'administrer 2 vaccins vivants le même jour.
--	--	--	--	--	--	--



Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Querfeld, 2017, {24}, Allemagne	Faire le point sur l'utilisation de MMF chez les patients atteints de syndrome néphrotique idiopathique : cortico-sensible (cortico-dépendant et rechuteurs fréquents) et cortico-résistant	non	non	Enfants atteints de syndrome néphrotique idiopathique (cortico-sensibles et cortico-résistants)	NA	<p><u>*SNI cortico-sensible</u> (patients cortico-dépendants ou rechuteurs fréquents)</p> <p>-3 études randomisées comparant MMF vs. anticalcineurines : meilleurs résultats chez les patients traités par anticalcineurines (moins de rechutes)</p> <p>-études non randomisées, évaluant l'efficacité de MMF en monothérapie. Beaucoup de limitations, mais MMF a montré des bénéfices dans toutes les études : diminution du nombre de rechutes vs. une période antérieure de traitement par corticothérapie ou ciclosporine</p> <p><u>*SNI corticorésistant</u></p> <p>-études non randomisées, évaluant l'efficacité de MMF en monothérapie. Beaucoup de limitations. Quelques patients ont atteint la rémission.</p> <p>-MMF en thérapie combinée ou séquentielle. Peut être efficace, surtout chez les patients</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>secondairement cortico-résistants. Utile chez les patients difficiles à traiter (lésions HSF), en traitement d'entretien de long durée.</p> <p><b>**Effets indésirables</b> En général, très bonne tolérance. Très peu de cas où le traitement a dû être interrompu à cause des effets indésirables. Médicament tératogène, attention chez les filles en âge de procréation.</p> <p><b>***Pharmacocinétique</b> La surveillance thérapeutique du traitement est importante. Il existe une grande variabilité inter- et intra-patient. Chez les patients traités par MMF pour SNI, l'AUC du médicament doit être plus élevée que chez les patients traités par MMF dans le cadre d'une transplantation rénale. L'AUC cible pour prévenir les rechutes est &gt;45-50 mg.h/l (vs. 30-60 en transplantation).</p> <p><b>****Utilisation du MMF pour atteindre la rémission après la première poussée de SNI. Pas</b></p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						de données disponibles. Etude allemande INTENT en cours.
Mühlig, 2019, {22}, Allemagne	Revue de la littérature concernant l'utilisation du lévamisole dans le cadre du SNI cortico-sensible (patients cortico-dépendants et rechuteurs fréquents)	non	Etudes randomisées, études observationnelles, méta-analyses	Patients atteints de SNI cortico-sensible	NA	<p>30-60% des patients atteints de SNI sont rechuteurs fréquents ou deviennent cortico-dépendants. Lors des rechutes, ces patients répondent généralement très vite au traitement par corticoïdes, mais la corticothérapie itérative et prolongée peut induire de nombreux effets indésirables. Ces patients nécessitent souvent un traitement immunosuppresseur afin de se maintenir en rémission prolongée et de limiter l'usage des corticoïdes.</p> <p>Parmi les traitements d'épargne cortisonique utilisés : MMF, cyclophosphamide, anticalcineurines, rituximab. Ces traitements peuvent avoir des effets indésirables importants et ont aussi un coût important. Le lévamisole est considéré une bonne alternative à ces traitements, car prévient les rechutes tout en étant moins toxique et moins cher.</p> <p>Le lévamisole est un</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>antihelminthique et il a été utilisé comme agent immuno-modulateur dans le SNI cortico-sensible depuis les années 1980. La posologie recommandée est de 2 à 2,5 mg/kg un jour sur 2. La durée du traitement est de 12 à 24 mois. Une surveillance biologique du traitement doit être faite tous les 3 mois (NFS, ANCA).</p> <p>Des études randomisées contre placebo ont montré que le lévamisole permet de prolonger la durée avant la première rechute et de diminuer la dose cumulée de corticoïdes. Des études randomisées comparant le lévamisole au MMF ont montré des résultats similaires entre les 2 molécules dans l'évolution de la maladie.</p> <p>Des études observationnelles rétrospectives montrent que le lévamisole diminue le risque de rechute et le nombre des rechutes.</p> <p>Les effets indésirables du lévamisole sont généralement peu sévères et transitoires,</p>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>réversibles après l'arrêt du traitement.</p> <p>Parmi les effets indésirables du traitement : leucopénie, neutropénie, manifestations dermatologiques (éruptions lichénoïdes, ulcères des membres inférieurs, purpura des oreilles, nécrose cutanée), granulomateuse avec polyangéite, leucoencéphalopathie, HTAP.</p> <p>Mécanisme d'action :                      -effet immuno-modulateur                      *action au niveau des LT :                      uprégulateur Th1,                      downrégulateur Th2 (via effet supprimeur sur IL-13);                      augmentation du ratio CD4/CD8                      *action au niveau des LB :                      inhibition activité LB (via réduction IgG, IgM et complexes immuns circulants)</p>

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kamei, 2018, {15}, Japon	Evaluer l'immunogénicité et la sécurité des vaccins vivants administrés chez des patients pédiatriques atteints de syndrome néphrotique recevant un traitement immunosuppresseur	Etude prospective de cohorte	Patients pédiatriques atteints de SNI cortico-dépendant, en rémission depuis plus de 6 mois et recevant un ou deux traitements immunosuppresseurs. Sérologies négatives pour : rougeole, oreillons, rubéole et/ou varicelle. Inclusion si : corticothérapie <1mg/kg/j ou <2mg/kg/48h ; résiduel tacrolimus <10 ng/ml ; résiduel ciclosporine < 100 ng/ml. Inclusion si immunité cellulaire et humorale satisfaisantes: test de prolifération lymphocytaire normal, CD4>500/mm <sup>3</sup> , CD19 normal, IgG>3g/l	Vaccination contre la rougeole, rubéole, oreillons et/ou varicelle	Principal : immunogénicité (titre anticorps) à 2 mois post vaccin  Secondaires : titre anticorps à un an après vaccination, maladie infectieuse vaccinale, effets secondaires.	116 vaccins administrés chez 60 enfants : 97 doses initiales et 19 rappels en cas de séronégativité à 2 et/ou 12 mois.  Le taux de séroconversion à 2 et 12 mois était de 61.9 et 77% pour la varicelle, 95.7 et 83% pour la rougeole, 100% et 94% pour la rubéole, 40 et 20% pour les oreillons.  Aucune maladie infectieuse induite par la vaccination (suivi minimum 12 mois).  Absence d'effets indésirables graves. Rechute chez 2 patients (1.7%).
Webb, 2019, {37}, UK	Déterminer si, lors de la première poussée de syndrome néphrotique, une corticothérapie de 16 semaines (versus une corticothérapie standard de 8 semaines) améliore	Etude randomisée contre placebo en double aveugle, multicentrique 'PREDNOS'	Patients pédiatriques âgés de 1 à 14 ans. Première poussée de syndrome néphrotique.	Corticothérapie initiale : 60 mg/m <sup>2</sup> /j. Randomisation lors de la rémission : -1 <sup>er</sup> groupe : corticothérapie standard 8 semaines :	Principal : délai avant la première rechute  Secondaires : taux de rechutes, introduction d'un	237 patients inclus : 118 protocole standard, 119 corticothérapie prolongée.  -absence de différence significative statistiquement concernant le critère de

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	le pronostic de la maladie en terme de rechutes			60mg/m2/j pendant un mois, puis 40 mg/m2/48h pendant un mois -2 <sup>ème</sup> groupe : corticothérapie prolongée pendant 16 semaines :60mg/m2/j pendant un mois, puis 60 mg/m2/48h pendant 2 semaines, puis décroissance de 10 mg/m2 par paliers de 2 semaines, pour un total de 12 semaines	traitement immunosuppresseur, effets indésirables, rapport cout-efficacité	jugement principal : délai médian avant la première rechute de 139 jours dans le groupe corticothérapie prolongée vs. 87 jours dans le groupe standard (p=0.28)  -critères de jugement secondaires : Absence de différence concernant le taux médian de rechutes, l'introduction d'un traitement immunosuppresseur, les effets indésirables entre les 2 groupes.
Yoshikawa, 2015, {38}, Japon	Déterminer si, lors de la première poussée de syndrome néphrotique, une corticothérapie prolongée de 6 mois (versus une corticothérapie standard de 8 semaines) améliore le pronostic de la maladie en terme de rechutes	Etude randomisée contre placebo, multicentrique	Patients pédiatriques âgés de 1 à 15 ans. Première poussée de syndrome néphrotique.	Corticothérapie initiale : 60 mg/m2/j. Randomisation lors de la rémission : -1 <sup>er</sup> groupe : corticothérapie standard 2 mois : 60mg/m2/j pendant un mois, puis 40 mg/m2/48h pendant un mois -2 <sup>ème</sup> groupe : corticothérapie prolongée pendant 6 mois:60mg/m2/j pendant un mois, puis 60 mg/m2/48h	Principal : délai entre le début du traitement et le diagnostic de rechuteur fréquent (période d'observation : 24 mois)  Secondaires : délai avant la première rechute, taux de rechutes, effets indésirables	255 patients inclus : 128 corticothérapie standard 2 mois, 127 corticothérapie prolongée de 6 mois.  Critère de jugement principal : -46 rechuteurs fréquents dans le groupe standard vs. 45 dans le groupe corticothérapie prolongée. Différence non significative statistiquement.  Critères de jugement secondaires : -délai avant la première

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				semaines 5-8, puis 45 mg/m <sup>2</sup> /48 semaines 9-12, puis 30 mg/m <sup>2</sup> /48 semaines 13-16, puis 15 mg/m <sup>2</sup> /48 semaines 17-20, puis 5 mg/m <sup>2</sup> /48 semaines 21-24		rechute : médiane de 242 jours dans le groupe standard vs. 243 jours dans le groupe standard. Non significative statistiquement. -taux de rechute similaire entre les 2 groupes -effets indésirables : fréquence et sévérité similaires entre les 2 groupes.
Sinha, 2015, {31}, India	Déterminer si, lors de la première poussée de syndrome néphrotique, une corticothérapie prolongée de 6 mois (versus une corticothérapie standard de 3 mois) influence l'évolution de la maladie	Etude randomisée contre placebo en double aveugle, multicentrique	Patients pédiatriques âgés 1-12 ans. Première poussée de syndrome néphrotique.	Randomisation après 12 semaines de corticothérapie standard. Groupe 1 : placebo Groupe 2 : décroissance de la corticothérapie selon le schéma : 1mg/kg/48 pendant 4 semaines, puis 0.75 mg/kg/48h pendant 4 semaines, puis 0.5 mg/kg/48h pendant 4 semaines.	Principal : nombre de rechutes pendant les premiers 12 mois de suivi  Secondaires : proportion de patients en rémission prolongée, proportion de patients devenus rechuteurs fréquents, introduction d'un traitement immunosuppresseur, effets indésirables	181 patients randomisés : 89 protocole standard 3 mois, 92 protocoles corticothérapie prolongée 6 mois.  Critère de jugement principal : -absence de différence significative statistiquement concernant le nombre des rechutes entre les 2 groupes à 12 mois du début du traitement (p=0.24)  Critères de jugement secondaires : -absence de différences significatives entre les 2 groupes
Azib, 2011, {2}, France	Evaluer l'effet à long terme de la cyclophosphamide dans	Etude rétrospective monocentrique	Patients atteints de syndrome néphrotique cortico-dépendant	NA	NA	90 patients inclus (67 garçons et 23 filles). Age médian au diagnostique



Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	le syndrome néphrotique idiopathique cortico-dépendant		(rechuteurs fréquents non inclus)			<p>SNI : 3.2 ans (IQR 2.4-4.7).                      Age médian à l'introduction de cyclophosphamide : 5.3 ans (IQR 3.2-9.1).                      Au moment du début du traitement : 88 enfants traités par corticothérapie alterne avec un seuil de dépendance médian à 22.6 mg/m<sup>2</sup>/j (IQR 12.1-26.9).                      Dose cyclophosphamide : 2 mg/kg/j pour 10-12 semaines.                      Dose cumulée médiane 160 mg/kg (IQR 149-170).                      Suivi médian 5.5 ans (IQR 3.2-8.5).</p> <p>Résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Rémission complète :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>-57% à un an</li> <li>-42% à 2 ans</li> <li>-31% à 5 ans</li> </ul> </li> <li>*rémission prolongée chez les patients ayant débuté le traitement à un âge &gt; 7.5 ans.</li> <li>*Corticothérapie arrêtée chez 45 patients sur une période médiane de 0.9 ans (IQR 0.3-1.9)</li> <li>*26 patients n'ont pas eu besoin d'un autre traitement immunosuppresseur ; 23 patients ont reçu des anticalcineurines, 25 patients</li> </ul>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						MMF, 9 patients rituximab *effets indésirables : 5 patients leucopénie, 1 patient alopecie
Cammass, 2011, {6}, France	Déterminer les effets à long terme de la cyclophosphamide chez les patients atteints de syndrome néphrotique idiopathique cortico-dépendant et rechuteurs fréquents	Etude rétrospective multicentrique	Enfants atteints de syndrome néphrotique, corticodépendants ou rechuteurs fréquents	NA	NA	143 patients inclus (104 garçons et 39 filles). Age médian au diagnostique SNI : 3.7 ans (IQR 2.3-5.9). Cyclophosphamide introduite après une médiane de 1.7 ans (IQR 0.7-5.9) après le diagnostic. Dose cumulée médiane de cyclophosphamide 168 mg/kg (OQR 157-197) : 2-2,5 mg/kg/j pendant 10-12 semaines. 88 patients ont reçu un autre immunosuppresseur avant ou après le traitement par cyclophosphamide. Suivi médian 7.8 ans (IQR 4-11.8).  Résultats : *rémission complète : -65% à 6 mois -45% à un an -28% à 2 ans -13% à 5 ans -11% à 10 ans *rémission prolongée si : âge > 5 ans au début du

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						traitement, dose cumulée >170 mg/kg, sexe féminin, rechuteurs fréquents (vs corticodépendants) *temps médian avant l'arrêt de la corticothérapie : 10 mois (IQR 3-34). ***pas d'information concernant les effets indésirables
Tellier, 2016, {32}, France	Evaluer si la surveillance thérapeutique médicamenteuse du mycophénolate mofetil (MMF) chez les enfants atteints de syndrome néphrotique idiopathique corticodépendant a des conséquences cliniques (contrôle de la maladie, effets indésirables)	Etude rétrospective multicentrique	Enfants atteints de syndrome néphrotique corticodépendant. Les patients recevant un autre traitement immunosuppresseur au moment du premier dosage médicamenteux du MMF n'ont pas été inclus. Les patients traités par rituximab avant l'introduction du MMF n'ont pas été inclus.	NA	NA	95 patients inclus (50 garçons et 45 filles). Age médian au moment du diagnostic 3.6 ans (IQR 2.5-5.2). MMF introduit après une médiane de 2.4 ans par rapport au diagnostic (IQR 0.9-5.5). Dose initiale de MMF : 600 mg/m <sup>2</sup> deux fois par jour. MPA-AUC considérée comme cible : 30-60 mg.h/l. Suivi médian après introduction MMF : 2.2 ans (IQR 1.3-3.1).  Résultats : *140 mesures AUC chez 95 patients : une mesure chez 61 patients, 2 mesures chez 23 patients, 3 mesures ou plus chez 11 patients.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>*AUC médian 51.1 mg.h/l (IQR 37.8-63.6)</p> <p>*suite aux dosages, adaptation des posologies chez 53 patients (38%) pour obtenir l'AUC cible : 21 diminutions de dose et 32 augmentations de dose</p> <p>*durant le suivi : 95 rechutes chez 48 patients. AUC médian chez les rechuteurs 39.5 mg.h/l vs. 54 mg.h/l chez les patients sans rechutes</p> <p>*analyse multivariée : <u>une AUC &gt; 45 mg.h/l est associée avec moins de rechutes (RR 0.65, 95% CI 0.46-0.89, p=0.01)</u></p> <p>*effets indésirables : 15 chez 11 patients : troubles digestifs (8 patients), infections (6 patients), leucopénie (un patient).</p>
Karunamoorthy, 2020, {17}, Inde	Evaluer l'efficacité et la sécurité du MMF chez les enfants atteints de syndrome néphrotique cortico-dépendant	Etude rétrospective monocentrique	Enfants âgés de moins de 12 ans, atteints de syndrome néphrotique cortico-dépendant	NA	NA	<p>87 patients inclus, 58 garçons et 29 filles.</p> <p>Age médian au diagnostic de SNI: 3 ans (95% CI 1-8).</p> <p>31 patients SNCD et 56 patients initialement rechuteurs fréquents, devenus SNCD. Tous les patients avaient reçu un autre immunosuppresseur avant :</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>80 cyclophosphamide, 2 patients tacrolimus, un patient lévamisole, 4 MMF.                      Age médian au début du traitement par MMF : 7 ans (95% CI 2-12).                      Durée médiane de suivi après introduction MMF : 3 ans et 3 mois (95% CI 1 an 3 mois-6 ans 6 mois).                      Dose MMF : 30 mg/kg/j en 2 prises. Patients inclus si traitement pendant minimum 12 mois. Durée médiane traitement MMF : 2 ans et 6 mois (95% CI 1 an 3 mois-4 ans 6 mois).</p> <p>Résultats :                      *Efficacité                      -72 patients ont répondu au MMF : réduction du nombre des rechutes, rémission prolongée, réduction de la dose de prednisolone de 1.28 mg/kg à 0.35 mg/kg (p&lt;0.001).                      -15 patients n'ont pas répondu au MMF et ont continué à avoir des rechutes rapprochées.                      -31 patients répondant au MMF ont reçu le traitement pendant 2 ans sans rechutes.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>Tous les 31 ont rechuté à l'arrêt du traitement.</p> <p>*Sécurité -en général, très bonne tolérance - effets indésirables : retrouvés chez 19 patients : infections, troubles digestifs, leucopénie</p>
Sinha, 2019, {30}, Inde	Comparer le lévamisole et le MMF en terme d'efficacité et sécurité chez les patients atteints de syndrome néphrotique cortico-dépendant ou rechuteurs fréquents	Etude randomisée prospective, ouverte, monocentrique	Patients atteints de SNI, cortico-sensibles (cortico-dépendants ou rechuteurs fréquents) âges de 6 à 18 ans	Randomisation 1:1 -lévamisole 2 à 2,5 mg/kg/48h -MMF 750 à 1000 mg/m2/j (2 prises) Durée du traitement : 12 mois	Principal : nombre de rechutes pendant les 12 mois de traitement  Secondaires : -patients en rémission prolongée après un an de traitement, durée entre le début du traitement et la première rechute, dose cumulée de corticoïdes, effets indésirables	<p>149 patients randomisés : 76 groupe MMF et 73 groupe lévamisole.</p> <p>Absence de différence significative entre les 2 groupes concernant la fréquence des rechutes (écart moyen -0.29 ; CI 95% ; -0.65 à 0.08 rechutes/patient-année ; p=0.12).</p> <p>Absence de différence significative entre les 2 groupes concernant le nombre de patients en rémission prolongée : 40.8% patients du groupe MMF vs. 34.2% du groupe lévamisole (p=0.02).</p> <p>14.5% patients du groupe MMF et 16.4% patients du groupe lévamisole ont eu des</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>rechutes fréquentes et ont nécessité un autre traitement (p=0.75).</p> <p>La durée médiane avant la première rechute sous traitement était de 8.8 mois dans le groupe MMF et 6.8 mois dans le groupe lévamisole (p=0.25).</p> <p>La dose cumulée de corticoïdes et la durée de la corticothérapie a été similaire dans les 2 groupes.</p> <p>Les 2 traitements ont été bien tolérés. 2 patients sous lévamisole ont présenté un rash cutané. 2 patients sous MMF et 2 patients sous lévamisole ont présenté une élévation transitoire des transaminases. Un patient sous MMF a eu une leucopénie transitoire. Un patient sous lévamisole a eu un épisode d'insuffisance rénale aigue résolutif.</p>
Gruppen, 2018, {11}, Pays-Bas	Evaluer l'efficacité et la sécurité du traitement par lévamisole chez les patients atteints de SNI cortico-sensible	Etude randomisée contre placebo, en double aveugle, multicentrique	Patients atteints de SNI cortico-sensible, rechuteurs fréquents, âgés de 2 à 18 ans	Randomisation 1:1 -placebo -lévamisole 2,5 mg/kg/48h Durée du traitement : 12 mois	Principal : durée entre le début du traitement et la première rechute Secondaires : nombre de rechutes,	99 patients randomisés et analysés en intention de traiter : 50 patients dans le groupe lévamisole et 49 patients dans le groupe placebo.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					effets indésirables	<p>Pendant les premiers 100 jours de traitement : rechutes similaires entre les 2 groupes (HR 1.14, 95% CI 0.56-2.34, p=0.72).</p> <p>Après les premiers 100 jours du début de traitement (et jusqu'à 12 mois) : durée avant la rechute plus longue dans le groupe traité par lévamisole (HR 0.22, 95% CI 0.11-0.43, p=0.001).</p> <p>A 12 mois de traitement, 6% des patients du groupe placebo et 26% des patients du groupe lévamisole étaient toujours en rémission.</p> <p>Effets indésirables : 29/50 patients du groupe lévamisole vs. 19/50 patients du groupe placebo ont eu au moins un effet indésirable (p=0.045). Effets indésirables attribués au lévamisole : neutropénie, baisse du DFG, apparition ANCA.</p>
Iijima, 2014, {14}, Japon	Evaluer l'efficacité et la sécurité du rituximab dans le traitement du SNI	Etude randomisée contre placebo,	Patients pédiatriques atteints de SNI cortico-dépendant de haut	Randomisation 1:1 -groupe placebo -groupe rituximab : 375	Principal : période sans rechute (intervalle entre la	48 patients analysés : 24 patients dans le groupe placebo et 24 patients dans le



Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	cortico-dépendant de haut grade	en double aveugle, multicentrique	grade	mg/m <sup>2</sup> IV, une fois par semaine pendant 4 semaines	randomisation et la première rechute)	<p>groupe rituximab. 20/24 patients du groupe rituximab ont complété les 12 mois d'étude. 4/24 patients du groupe placebo ont complété les 12 mois d'étude (les autres 20 ont reçu du rituximab après la sortie d'étude).</p> <p>Suivi : 12 mois</p> <p>La période médiane sans rechute (intervalle entre la randomisation et la première rechute) a été significativement plus longue chez le groupe traité par rituximab (267 jours, 95% CI 223-374) par rapport au groupe placebo (101 jours, 95% CI 70-155) : HR 0.27, 95% CI, 0.14-0.53, p&lt;0.0001.</p> <p>Effets indésirables : 10/24 patients du groupe rituximab et 6/24 patients du groupe placebo ont eu au moins un effet indésirable (p=0.36). Le traitement par rituximab a été globalement bien toléré et les effets indésirables n'ont pas été sévères.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Ravani, 2020, {27}, Italie	Evaluer l'efficacité et la sécurité du rituximab dans le traitement du SNI cortico-dépendant (étude de non-infériorité vs. corticothérapie)	Etude randomisée ouverte	Patients pédiatriques atteints de SNI cortico-dépendant	Randomisation 1:1 -groupe rituximab : une dose unique de 375 mg/m <sup>2</sup> -groupe prednisone : 0.1-0.4 mg/kg/j  *les patients avaient reçu une corticothérapie faible dose (<0.4 mg/kg/j) pendant les 3 mois précédant la randomisation	Principal : rechute dans les 3 mois après la randomisation  Secondaires : rechute dans les 12 mois après la randomisation ; effets indésirables à long terme	30 patients analysés : 15 patients dans le groupe rituximab et 15 patients dans le groupe prednisone.  A 3 mois post randomisation : La protéinurie a augmenté significativement dans le groupe traité par prednisone, de 0.11 (médiane ; 0.04-0.4) à 1.9 g/jour (médiane ; 0.05-4). A 3 mois post randomisation : La protéinurie est restée stable dans le groupe traité par rituximab : 0.14 (médiane ; 0.03-.3) à 0.1 g/j (médiane ; 0.04-0.25).  14/15 patients du groupe contrôle ont rechuté dans les 6 mois. Zéro rechutes dans le groupe rituximab à 6 mois. 13/15 patients du groupe rituximab étaient toujours en rémission à 12 mois. 8/15 enfants du groupe rituximab étaient toujours en rémission à 4 ans.  Le traitement par rituximab a été globalement bien toléré et les effets indésirables n'ont

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						pas été sévères. Le temps médian de réplétion CD20 était de 5.8 mois (4-12). Les taux plasmatiques d'IgG à 6 mois étaient comparables aux taux du moment de la randomisation.
Basu, 2018, {3}, Inde/Allemagne	Comparer l'efficacité du rituximab et du tacrolimus dans le SNI cortico-dépendant	Etude prospective randomisée, ouverte, monocentrique	Patients pédiatriques âgés de 3-16 ans, pris en charge pour un SNI cortico-dépendant et n'ayant pas reçu un autre traitement d'épargne cortisonique avant la randomisation	Randomisation 1:1 -groupe rituximab : 2 injections de 375 mg/m <sup>2</sup> à une semaine d'intervalle (+décroissance des corticoïdes) ; -groupe tacrolimus : 0.2 mg/kg/j pour un résiduel cible entre 5 et 7 ng/l, pendant un an (+décroissance des corticoïdes)	Principal : taux de survie sans rechute à 12 mois  Secondaires : fréquence des rechutes, intervalle entre la randomisation et la première rechute, dose cumulée de corticoïdes, taux de lymphocytes B, effets indésirables	120 patients randomisés : 60 dans le groupe tacrolimus et 60 dans le groupe rituximab.  Le taux de survie sans rechute à 12 mois était supérieur chez les patients traités par rituximab 54/60 (90%) vs. 38/60 (63%) chez les patients traités par tacrolimus (p<0.01).  Parmi les patients qui ont rechuté, l'intervalle entre la randomisation et la rechute était de 40 semaines chez les patients traités par rituximab et de 29 semaines chez les patients traités par tacrolimus.  Deux patients du groupe rituximab et 10 patients du groupe tacrolimus ont eu plus d'une rechute.  Le DFG des patients à 12

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>mois était plus élevé dans le groupe rituximab.</p> <p>La dose cumulée de corticoïdes pendant les 12 mois de l'étude a été moins importante dans le groupe rituximab (moyenne 25.8 mg/kg) que dans le groupe tacrolimus (moyenne 86.3 mg/kg).</p> <p>Les 6 patients du groupe rituximab qui ont rechuté avaient des taux LB plus hauts par rapport aux patients qui n'ont pas rechuté.</p> <p>Effets indésirables : globalement les 2 traitements ont été bien tolérés. Deux fois plus d'infections dans le groupe tacrolimus (26/60 vs. 13/60).</p>
Delbet, 2019, {7}, France	Evaluer la néphrotoxicité des anticalcineurines chez les patients traités pour un SNI cortico-dépendant	Etude rétrospective monocentrique	Patients pédiatriques atteints de SNI cortico-dépendant et traités par anticalcineurines dans un contexte de : -SNCD de haut grade -échec du traitement par MMF -nécessité de bolus de	NA	NA	<p>21 patients inclus, 6 filles et 15 garçons. Age médian au moment de l'introduction du traitement par anticalcineurines : 5.5 ans (3.6-10.8).</p> <p>15 patients : traitement par tacrolimus</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			corticoïdes pour atteindre la rémission			<p>2 patients : traitement par ciclosporine.</p> <p>4 patients : traitement initial par ciclosporine, puis tacrolimus.</p> <p>7/21 patients : traitement concomitant par MMF.</p> <p>Posologie médiane tacrolimus : 0.12 (0.1-0.19) mg/kg/j avec un résiduel médian de 5 (3.5-5.5) ng/ml.</p> <p>Posologie médiane ciclosporine : 4.5 (4.25-4.75) mg/kg/j avec un résiduel médian de 116.5 (96.5-123.5) ng/ml.</p> <p>Durée médiane de traitement par anticalcineurines : 30 mois (26-43).</p> <p>Age médian au moment de la réalisation de la biopsie rénale : 108 mois (78-170).</p> <p>Biopsie rénale -20/21 patients : LGM -1/21 patients : HSF Lésions de néphrotoxicité chroniques des anticalcineurines retrouvées chez un seul patient, traité par ciclosporine haute dose :</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						10 mg/kg/j avec des résiduels autour de 150-175 ng/ml. Lésions de néphrotoxicité aigue retrouvées chez un seul patient.
Kuroyanagi, 2017, {19}, Japon	Evaluer la néphrotoxicité de la ciclosporine dans le traitement du SNCD et l'intérêt de la réalisation d'une biopsie rénale dans le cadre du suivi	Etude rétrospective, multicentrique	Patients pédiatriques atteints de SNCD. Inclusion des patients avec biopsie initiale retrouvant un aspect de LGM. Tous les autres patients (HSF) ont été exclus.	NA	NA	<p>38 patients inclus, 17 garçons et 21 filles.</p> <p>Biopsie rénale avant introduction du traitement par ciclosporine.</p> <p>Age médian au moment de l'introduction du traitement par ciclosporine : 7,1 ans. Posologie ciclosporine : 3-5 mg/kg/j (moyenne 3.6±0.9 mg/kg/j) ayant comme cible un T2 de 450 ng/ml (moyenne 422 ± 133.5 ng/ml). Durée médiane du traitement: 25.9 mois. *12 patients ont reçu en parallèle un traitement par mizoribine et 3 patients ont reçu du MMF.</p> <p>Deuxième biopsie rénale (de contrôle) : 23 à 32 mois après l'introduction de ciclosporine.</p> <p>Pendant les 2 ans de suivi, le taux de rechutes a diminué</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>de 3 (rechutes/patient/an) à 0.47.</p> <p>La dose cumulée de corticoïdes a diminué : médiane 354.4 mg/kg/an avant le traitement vs. 48.9 mg/kg/an après traitement (p&lt;0.01).</p> <p>Effets indésirables :                      -absence de modification du DFG à 2 ans de suivi sous ciclosporine                      -biopsie rénale de contrôle : un seul patient avait des signes de néphrotoxicité des anticalcineurines</p>
Kari, 2020, {16}, Arabie Saoudite-Royaume Uni	Comparer l'efficacité et la sécurité du rituximab vs. cyclophosphamide dans le SNI (patients cortico-dépendants et rechuteurs fréquents)	Etude prospective non randomisée, multicentrique	Patients pédiatriques suivis pour un SNI : cortico-dépendants ou rechuteurs fréquents *exclusion des patients recevant en parallèle un traitement immunosuppresseur autre que lévamisole ou corticoïdes	-groupe rituximab : 2 injections de 375 mg/m <sup>2</sup> à 2 semaines d'intervalle -cyclophosphamide : 3 mg/kg/j voie orale pendant 8 semaines	<p>Efficacité : Taux de survie à un an sans rechute, dose cumulée de corticoïdes, intervalle avant la première rechute, %patients avec arrêt des corticoïdes à 3 mois</p> <p>Sécurité : effets indésirables</p>	<p>46 patients inclus :                      -27 patients traités par cyclophosphamide (âge médian au moment du début du traitement : 68.2 mois)                      -19 patients traités par rituximab (âge médian au moment du début du traitement : 86.2 mois)</p> <p>Taux de survie à un an sans rechute (nombre de patients n'ayant pas rechuté à 12 mois du début du traitement)                      -17/27 (58.6%) patients traités par cyclophosphamide                      -16/19 (84.2%) patients</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>traités par rituximab (p=0.151)</p> <p>%patients avec arrêt des corticoïdes à 3 mois                      -8/27 (29.6%) patients traités par cyclophosphamide                      -14/19 (84.2%) patients traités par rituximab (p=0.003)</p> <p>Baisse de la dose cumulée de corticoïdes avant/à 12 mois de traitement :                      -groupe cyclophosphamide : de 1.02 à 0.36 mg/kg                      -groupe rituximab : de 0.86 à 0.08 mg/kg</p> <p>Intervalle avant la première rechute : 6.9 mois groupe cyclophosphamide (10 patients), 6.3 mois groupe rituximab (3 patients).</p> <p>Effets indésirables :                      -cyclophosphamide : leucopénie chez 22% patients ; un patient : élévation transitoire des transaminases                      -rituximab : réaction mineure liée à la perfusion</p>
Gellerman,	Comparer l'efficacité et la	Etude	Patients pédiatriques	Randomisation	Principal : fréquence	60 patients inclus : 30



Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
2013, {10}, Allemagne	sécurité du MMF vs. ciclosporine chez les patients SNI, rechuteurs fréquents ou cortico-dépendants	randomisée, ouverte, en crossover, multicentrique	atteints de SNI, rechuteurs fréquents et cortico-dépendants	-groupe A : MMF pendant 12 mois puis ciclosporine pendant 12 mois -groupe B : ciclosporine pendant 12 mois puis MMF pendant 12 mois  *posologie MMF : 1000-1200 mg/m <sup>2</sup> /j avec un taux résiduel cible entre 1.5 et 2.2 µg/ml *posologie ciclosporine : 150 mg/m <sup>2</sup> /j avec un taux résiduel cible entre 80 et 100 ng/ml	des rechutes pendant les 2 périodes de traitement  Secondaires : dose cumulée de corticoïdes, modifications biologiques, effets indésirables	patients dans le groupe A et 30 patients dans le groupe B.  Fréquence des rechutes : nombre plus important de rechutes per patient per année avec MMF comparé à la ciclosporine pendant la première année (1.1 vs. 0.24, p=0.03). Lors de la 2 <sup>ème</sup> année, résultats similaires entre les 2 groupes (0.4 vs. 0.2, p=0.14).  38 patients (64%) n'ont pas eu de rechute pendant le traitement par MMF, alors que 50 patients (85%) n'ont pas eu de rechute pendant le traitement par ciclosporine.  La durée médiane sans rechute était de 195 jours dans le groupe A et de 543 jours dans le groupe B. Le temps sans rechute était plus long chez les patients traités par ciclosporine la première année (p<0.05), mais la différence était non significative durant la 2 <sup>ème</sup> année (p=0.367).  Les patients traités par MMF

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						avec une AUC <50 µg.h/ml ont eu plus de rechutes par an que les patients avec une AUC >50 µg.h/ml (1.4 vs. 0.27, p<0.05).  Absence de différence significative entre les 2 groupes concernant les effets indésirables.
Webb, 2015, {37}, Royaume Uni	Comparer l'efficacité et la sécurité du rituximab vs. cyclophosphamide chez les patients SNI, rechuteurs fréquents ou cortico-dépendents	Etude rétrospective monocentrique	Patients pédiatriques atteints de SNI, rechuteurs fréquents ou cortico-dépendents (ayant reçu d'autres traitement immunosuppresseurs avant)	NA	NA	104 patients inclus, 70 garçons et 34 filles.  59 patients ont reçu un traitement par cyclophosphamide (âge médian 6 ans). 8 patients ont reçu un traitement par rituximab (âge médian 7.5 ans). 34 patients ont reçu un traitement initial par cyclophosphamide, puis du rituximab. *2patients qui ont reçu du rituximab ont été exclus de l'analyse (réaction au moment de la perfusion, dose incomplète).  Posologie cyclophosphamide : 2 mg/kg/j pendant 3 mois, ou 3 mg/kg/j pendant 2 mois.  Posologie rituximab : une

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>injection de 750 mg/m<sup>2</sup> (10 patients), ou 2 injections de 750 mg/m<sup>2</sup> à 2 semaines d'intervalle (34 patients).</p> <p>La durée médiane avant la première rechute était de 7 mois après traitement par cyclophosphamide et de 14 mois après traitement par rituximab.</p> <p>24% des patients traités par cyclophosphamide et 32% patients traités par rituximab étaient en rémission prolongée, soit à 24 mois après le début du traitement.</p> <p>84% des patients traités par cyclophosphamide et 86% traités par rituximab n'avaient plus de traitement par corticoïdes à 3 mois.</p> <p>Effets indésirables                      -cyclophosphamide : neutropénie (3 patients), alopecie, cystite hémorragique (un patient)                      -rituximab : 2 réactions allergiques au moment de la perfusion</p>
Parmentier,	Evaluer la fréquence de	Etude	Patients pédiatriques	NA	NA	107 patients inclus, 37 filles

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
2020, {23}, France	l'hypogammablobulinémie post rituximab chez les patients traités pour un SNI cortico-dépendant de haut grade	rétrospective multicentrique	atteints de SNI cortico-dépendant de haut grade, traités par rituximab (ayant reçu d'autres traitements immunosuppresseurs avant : cyclophosphamide 29%, MMF 74.8%, anticalcineurines 86.9%, lévamisole 19.6%)			<p>et 70 garçons.</p> <p>Age médian au moment du diagnostic SNI : 3.1 ans.</p> <p>Age médian au moment du traitement par rituximab : 11.7 ans.</p> <p>Posologie rituximab : 375 mg/m<sup>2</sup>. 11/107 patients ont reçu une seule dose. 96/107 patients ont reçu 2 ou plusieurs doses.</p> <p>Suivi médian après traitement par la première injection de rituximab : 4.02 ans. Seulement 6/107 patients ont eu un suivi &lt; 18 mois.</p> <p>21/107 patients avaient une hypogammaglobulinémie avant traitement par rituximab. Parmi les 86 patients qui avaient des taux d'IgG normaux avant le traitement par rituximab, 25 (29%) ont présenté une hypogammaglobulinémie après traitement (médiane de 15 mois post rituximab). 13/25 patients ont eu une</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<p>hypogammaglobulinémie persistante un an après la réplétion LB.</p> <p>Dose cumulée de rituximab similaire chez les patients avec et sans hypogammaglobulinémie post traitement.</p> <p>Les patients qui ont développé une hypogammaglobulinémie étaient plus jeunes au moment de la première injection de rituximab : &lt;7 ans.</p> <p>Parmi les 46 patients qui ont eu une hypogammaglobulinémie, 13 (28%) ont eu un épisode infectieux concomitant avec l'hypogammaglobulinémie.</p> <p>Le risque de développer une infection lors d'un épisode d'hypogammaglobulinémie était associé avec un âge jeune (médiane 6.5 ans) au moment de la première injection de rituximab.</p> <p>Effets indésirables -13 infections dont 7 hospitalisations chez 46</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						patients hypogammaglobulinémiques : 5 pneumopathies, une myocardite virale fulminante, une méningite virale, une varicelle, une infection EBV, 4 infections ORL.
Ravani, 2021, {26}, Italie	Evaluer la supériorité d'une dose unique de rituximab comparée à un traitement par MMF faible dose dans le SNI cortico-dépendant	Etude prospective randomisée monocentrique	Patients pédiatriques et jeunes adultes (3-24 ans) atteints de SNI cortico-dépendant	Randomisation 1:1 -rituximab 375 mg/m2 une dose  -MMF 350 mg/m2 deux fois par jour  *tous les patients étaient traités par prednisone 0.3 mg/kg/j à 1 mg/kg/j pendant les 6 mois avant randomisation	Principal : La rechute dans les 12 mois post randomisation  Secondaire : La rémission prolongée, à 24 mois post randomisation	30 patients inclus : 15 dans le groupe rituximab et 15 dans le groupe MMF.  12/15 (80%) des patients du groupe MMF ont rechuté dans les 12 mois post randomisation, vs. 2/15 (13%) des patients traités par rituximab (p=0.008)  Groupe rituximab : aucune rechute dans les 6 mois post randomisation.  Groupe MMF : durée médiane de rechute post randomisation de 3.15 mois.  Absence d'effets indésirables notables dans les 2 groupes.
Ahn, 2018, {1}, Corée du Sud	Evaluer l'efficacité et la sécurité du rituximab dans le SNI cortico-dépendant de haut grade et cortico-résistant	Etude prospective, multicentrique	Patients âgés de moins de 24 ans, ayant eu un diagnostic de SNI avant l'âge de 18 ans, cortico-dépendants ou cortico-résistants	<u>Patients cortico-dépendants</u> randomisés 2:1 -groupe rituximab : poursuite du traitement habituel + une dose de	Principal : % patients en rémission à 6 mois.  Secondaires : durée de la rémission,	* <u>SNCD de haut grade</u>  51 patients suivis pendant plus de 6 mois après randomisation : 35 patients traités par rituximab et 16

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				<p>rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> -groupe contrôle : traitement habituel</p> <p><u>Patients cortico-résistants</u> : une dose de rituximab, 375 mg/m<sup>2</sup> en plus du traitement habituel</p>	<p>nombre de rechutes par an, doses de corticoïdes et anticalcineurines, effets indésirables.</p>	<p>patients dans le groupe contrôle.</p> <p>A 6 mois post randomisation : 26/35 (74.3%) des patients traités par rituximab étaient en rémission vs. 5/16 (31.3%) patients du groupe contrôle (p=0.003).</p> <p>La durée médiane de rémission était de 9 mois chez les patients traités par rituximab vs. 2.9 mois dans le groupe contrôle (p=0.004).</p> <p>Le taux de rechute était significativement plus bas chez les patients traités par rituximab (3.4 per patient per année vs. 9.4 per patient per année, p=0.006).</p> <p><b>*SNCR</b> 23 patients SNCR traités par rituximab.</p> <p>A 6 mois post-rituximab, 9/23 patients (39.1%) étaient en rémission partielle (n=2) ou totale (n=7).</p> <p>Effets indésirables : 45/59 patients traités par rituximab ont eu des effets indésirables du traitement.</p>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						30/59 patients traités par rituximab ont eu des réactions liées à la perfusion. 21 patients ont eu des infections non sévères.
Ravani, 2021, {25}, Italie	Comparer l'efficacité de l'ofatumumab vs. rituximab dans le SNI cortico-dépendant de haut grade	Etude prospective randomisée, ouverte, monocentrique	Patients atteints de SNI, cortico-dépendants de haut grade, traités par corticoïdes et anticalcineurines, âgés de 2 à 24 ans	Randomisation 1:1 -groupe rituximab : 375 mg/m2 -groupe ofatumumab : 1500 mg/1.73 m2  Suivi : 24 mois	Principal : % patients ayant rechuté dans les 12 mois post randomisation  Secondaire : % patients ayant rechuté dans les 24 mois post randomisation	140 patients randomisés : 70 patients traités par rituximab et 70 patients traités par ofatumumab.  A 12 mois post randomisation : 37/70 (53%) patients traités par ofatumumab vs. 36/70 (51%) patients traités par rituximab ont rechuté (OR 1.06, CI 95%, 0.55-2.06).  A 24 mois post randomisation, 53/70 (76%) patients traités par ofatumumab vs. 46/70 (66%) patients traités par rituximab ont rechuté (OR 1.6, CI 95%, 0.8-3.3).  Effets indésirables similaires dans les 2 groupes.



## **Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles**

### **Recherche documentaire**

Sources consultées	Bases de données : PUBMED Sites internet :PUBMED
Période de recherche	2003 - 2022
Langues retenues	Français - Anglais
Mots clés utilisés	
Nombre d'études recensées	
Nombre d'études retenues	38

### **Critères de sélection des articles**

Selon le type de la publication et le thème traité.

## **Annexe 2. Groupes d'experts du PNDS (2008)**

### **Groupe de rédaction et de relecture (centres de référence, représentants des sociétés savantes)**

Dr AUDARD Vincent, Néphrologue, Paris  
P<sup>r</sup> BENSMAN Albert, Néphrologue pédiatre, Paris  
P<sup>r</sup> CHAUVEAU Dominique, Néphrologue, Toulouse  
P<sup>r</sup> DANTAL Jacques, Néphrologie, Nantes  
Pr DURRBACH Antoine, Néphrologie, Paris  
Pr LANG Philippe, Néphrologie, Paris  
Dr LESAVRE Philippe, Néphrologue, Paris  
P<sup>r</sup> NIAUDET Patrick, rédacteur, Néphrologue pédiatre, Paris  
Dr PLAISIER Emmanuelle, Néphrologue, Paris  
Pr RONCO Pierre, Néphrologue, Paris  
Dr SAHALI Dil, Néphrologue, coordonnateur centre de référence labellisé , Paris  
Pr TSIMARATOS Michel, co-rédacteur, néphrologue pédiatre, Marseille  
D<sup>r</sup> VANHILLE Philippe, Néphrologie, Valenciennes

### **Groupe de travail multidisciplinaire**

D<sup>r</sup> GASPARI François, CNAMTS  
M JUVIN Philippe, Association des Malades atteints de Syndrome Néphrotique (AMSN)  
Dr LADRIERE Laurence, RSI  
Dr LUSTMAN Matthieu, médecin généraliste, Montreuil  
Dr MERCIER Sylvie, Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux (FNAIR)  
Dr POUTIGNAT Nathalie, HAS  
Dr SANTANA Pascale, médecin généraliste, Paris  
Et les membres du groupe de rédaction

### **Gestion des intérêts déclarés**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le le site internet du centre de la Filière ORKiD ([www.filiereorkid.com](http://www.filiereorkid.com)).

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

### **Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire**

Réunions physique, visioconférence ou e-meeting

## **Annexe 3. Groupe d'experts actualisation du PNDS Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant (Avril 2016)**

### **Centre de référence Syndrome Néphrotique Idiopathique**

Pr AUDARD Vincent, Néphrologue, Créteil Coordonnateur du PNDS

Dr BOYER Olivia, Néphrologue pédiatre, Paris

Dr BAUDOUIN Véronique, Néphrologue pédiatre, Paris

Dr DOSSIER Claire Néphrologue pédiatre, Paris

Pr SAHALI Dil, Néphrologue, Créteil Coordonnateur du Centre de référence

### **Société Française de Néphrologie Pédiatrique**

Pr BERARD Etienne, Néphrologue pédiatre, Nice, Coordonnateur du PNDS

Pr GUIGONIS Vincent, Néphrologue pédiatre, Limoges

Dr VRILLON Isabelle, Néphrologue pédiatre, Nancy

Relecture effectuée par les membres de la Société de Néphrologie Pédiatrique

## **Annexe 4. Groupe d'experts actualisation du PNDS Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant (Décembre 2022)**

### **Groupe de rédaction**

Pr BOYER Olivia, néphrologue pédiatre, Paris, CRMR Syndrome Néphrotique Idiopathique

Dr DOSSIER Claire, néphrologue pédiatre, Paris, CRMR Syndrome Néphrotique Idiopathique, Coordinatrice du PNDS

Dr RANCHIN Bruno, néphrologue pédiatre, Lyon, CRMR maladies rénales rares NEPHROGONE

Dr TELLIER Stéphanie, néphrologue pédiatre, Toulouse, CRMR maladies rénales rares SORARE

Dr VRILLON Isabelle, néphrologue pédiatre, Nancy, centre de compétence du CRMR Syndrome Néphrotique Idiopathique

Dr JEANTET Guillaume, néphrologue, référent PNDS, Montpellier

Dr AVRAMESCU Marina, néphropédiatre, référente PNDS, Paris

Mr ATTOUT Tarik, PhD, Chargé de Mission de Coordination ORKiD, Paris.

### **Groupe de relecture**

Mme Hélène ALLOING, diététicienne, Toulouse, CRMR maladies rénales rares SORARE

Dr Véronique BAUDOUIN, néphrologue pédiatre, Paris, CRMR Syndrome Néphrotique Idiopathique

Dr Alexandre DESCHAMPS, médecin généraliste, Bourg-La-Reine

Mme Louise GOSSELIN, diététicienne, Paris, CRMR Syndrome Néphrotique Idiopathique

Mme Isabelle LIEGEOIS, diététicienne, Nancy, centre de compétence CRMR Syndrome Néphrotique Idiopathique

Mme Céline MOUNEYRES, diététicienne, Paris, CRMR Syndrome Néphrotique Idiopathique

Dr Gwenaëlle ROUSSEY, néphrologue pédiatre, Nantes, CRMR maladies rénales rares SORARE

Dr Charlotte SAMAILLE, néphrologue pédiatre, Lille, centre de compétence du CRMR Syndrome Néphrotique Idiopathique

Mme Martine TAILLEZ, Association des Malades atteints de Syndrome Néphrotique (AMSN)

## Références bibliographiques

- Ahn YH, Kim SH, Han KH, Choi HJ, Cho H, Lee JW, et al. Efficacy and safety of rituximab in childhood-onset, difficult-to-treat nephrotic syndrome: A multicenter open-label trial in Korea. *Medicine (Baltimore)*. nov 2018;97(46):e13157.
- Azib S, Macher MA, Kwon T, Dechartres A, Alberti C, Loirat C, et al. Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. juin 2011;26(6):927-32.
- Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, et al. Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 1 août 2018;172(8):757-64.
- Borovitz Y, Alfandary H, Haskin O, Levi S, Kaz S, Davidovits M, et al. Lower prednisone dosing for steroid-sensitive nephrotic syndrome relapse: a prospective randomized pilot study. *Eur J Pediatr*. févr 2020;179(2):279-83.
- Boyer O, Baudouin V, Bérard É, Biebuyck-Gougé N, Dossier C, Guignonis V, et al. Recommandations vaccinales pour les enfants avec un syndrome néphrotique idiopathique. *Néphrologie & Thérapeutique*. mai 2020;16(3):177-83.
- Cammis B, Harambat J, Bertholet-Thomas A, Bouissou F, Morin D, Guignonis V, et al. Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. janv 2011;26(1):178-84.
- Delbet JD, Aoun B, Buob D, Degheili J, Brocheriou I, Ulinski T. Infrequent tacrolimus-induced nephrotoxicity in French patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. déc 2019;34(12):2605-8.
- 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*. mars 2003;41(3):550-7.
- Gargiulo A, Massella L, Ruggiero B, Ravà L, Ciofi Degli Atti M, Materassi M, et al. Results of the PROPINE randomized controlled study suggest tapering of prednisone treatment for relapses of steroid sensitive nephrotic syndrome is not necessary in children. *Kidney Int*. févr 2021;99(2):475-83.
- Gellermann J, Weber L, Pape L, Tönshoff B, Hoyer P, Querfeld U, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. oct 2013;24(10):1689-97.
- Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska A, Maternik M, et al. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*. févr 2018;93(2):510-8.
- Hahn D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 mars 2015;2015(3):CD001533.
- Hahn D, Samuel SM, Willis NS, Craig JC, Hobson EM. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 août 2020;2020(8):CD001533.
- Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 4 oct 2014;384(9950):1273-81.
- Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, et al. Prospective Study of Live Attenuated Vaccines for Patients with Nephrotic Syndrome Receiving Immunosuppressive Agents. *J Pediatr*. mai 2018;196:217-222.e1.
- Kari JA, Alhasan KA, Albanna AS, Safdar OY, Shalaby MA, Böckenhauer D, et al. Rituximab versus cyclophosphamide as first steroid-sparing agent in childhood frequently relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. août 2020;35(8):1445-53.
- Karunamoorthy S, Thanigachalam D, Jeyachandran D, Ramanathan S, Natarajan G, Thoppalan B. The safety and efficacy of mycophenolate mofetil in children and adolescents with steroid-dependent nephrotic syndrome: a single-centre study. *Clin Kidney J*. avr 2020;13(2):179-83.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. oct 2021;100(4S):S1-276.
- Kuroyanagi Y, Gotoh Y, Kasahara K, Nagano C, Fujita N, Yamakawa S, et al. Effectiveness and nephrotoxicity of a 2-year medium dose of cyclosporine in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome: determination of the need for follow-up kidney biopsy. *Clin Exp Nephrol*. avr 2018;22(2):413-9.
- Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 avr 2020;4(4):CD002290.
- Maeda R, Kawasaki Y, Ohara S, Suyama K, Hosoya M. Serum sickness with refractory nephrotic syndrome following treatment with rituximab. *CEN Case Rep*. mai 2018;7(1):69-72.

22. Mühlhig AK, Lee JY, Kemper MJ, Kronbichler A, Yang JW, Lee JM, et al. Levamisole in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: Clinical Efficacy and Pathophysiological Aspects. *J Clin Med*. 16 juin 2019;8(6):860.
23. Parmentier C, Delbet JD, Decramer S, Boyer O, Hogan J, Ulinski T. Immunoglobulin serum levels in rituximab-treated patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. mars 2020;35(3):455-62.
24. Querfeld U, Weber LT. Mycophenolate mofetil for sustained remission in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. déc 2018;33(12):2253-65.
25. Ravani P, Colucci M, Bruschi M, Vivarelli M, Cioni M, DiDonato A, et al. Human or Chimeric Monoclonal Anti-CD20 Antibodies for Children with Nephrotic Syndrome: A Superiority Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol*. oct 2021;32(10):2652-63.
26. Ravani P, Lugani F, Drovandi S, Caridi G, Angeletti A, Ghiggeri GM. Rituximab vs Low-Dose Mycophenolate Mofetil in Recurrence of Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome in Children and Young Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 1 juin 2021;175(6):631-2.
27. Ravani P, Lugani F, Pisani I, Bodria M, Piaggio G, Bartolomeo D, et al. Rituximab for very low dose steroid-dependent nephrotic syndrome in children: a randomized controlled study. *Pediatr Nephrol*. août 2020;35(8):1437-44.
28. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, et al. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol*. sept 2015;26(9):2259-66.
29. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. oct 2021;100(4):753-79.
30. Sinha A, Puraswani M, Kalaivani M, Goyal P, Hari P, Bagga A. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Kidney Int*. janv 2019;95(1):210-8.
31. Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, Mehta A, et al. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int*. janv 2015;87(1):217-24.
32. Tellier S, Dallochio A, Guignon V, Saint-Marcoux F, Llanas B, Ichay L, et al. Mycophenolic Acid Pharmacokinetics and Relapse in Children with Steroid-Dependent Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 oct 2016;11(10):1777-82.
33. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 21 oct 2022 [cité 31 déc 2022]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s00467-022-05739-3>
34. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. août 2020;35(8):1529-61.
35. Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H, et al. Treatment of tacrolimus or cyclosporine A in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. nov 2012;27(11):2073-9.
36. Watson AR, Harden P, Ferris M, Kerr PG, Mahan J, Ramzy MF. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol*. oct 2011;26(10):1753-7.
37. Webb, N., Wooley, R., Brettell, E., Cummins, C., Trompeter, R., Barsoum, E., & Ives, N. Standard vs. extended course prednisolone therapy for the presenting episode of steroid sensitive nephrotic syndrome: the PREDNOS study. *Pediatric Nephrology*. 2017;32(9):1647-8.
38. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int*. janv 2015;87(1):225-32.