

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

Texte du PNDS

Centre de Référence Syndrome Néphrotique Idiopathique

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

Sommaire

Liste des abréviations	4
Synthèse à destination du médecin traitant.....	5
Texte du PNDIS	7
1 Introduction.....	7
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	8
3 Bilan initial.....	8
3.1 Objectifs	8
3.2 Professionnels impliqués	9
3.3 Examen initial	9
3.3.1 Anamnèse	9
3.3.2 Examen clinique	9
3.4 Examens complémentaires	10
3.4.1 Examens systématiques lors de la découverte du syndrome néphrotique :	10
3.4.2 Autres examens, selon contexte :	10
4 Prise en charge thérapeutique.....	12
4.1 Principes généraux	12
4.1.1 Objectifs	12
4.1.2 Professionnels impliqués	12
4.1.3 Rôle des associations de malades	12
4.1.4 Éducation thérapeutique	13
4.1.5 Impact sur la vie quotidienne	14
4.1.6 Prise en charge diététique	14
▶ Principes généraux	14
4.1.6.1 Application pratique pour réguler les apports caloriques sous corticothérapie	14
4.1.6.2 Application pratique pour réguler les apports glucidiques sous corticothérapie	15
4.1.6.3 Application pratique pour obtenir des apports sodés contrôlés	15
4.2 Traitement symptomatique	16
4.2.1 Perfusions d'albumine	16
4.2.2 Diurétiques	17
4.2.3 Antihypertenseurs	17
4.2.4 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2)	17
4.2.5 Hypolipidémiant	17
4.2.6 Prévention et traitement des thromboses	18
▶ Mesures générales	18
▶ Traitements antiagrégants et anticoagulants	18
4.2.7 Infection et vaccinations	19
▶ Infection bactérienne	19
▶ Infections virales	19
4.2.7.1 Varicelle	19
4.2.7.2 Herpès	19
▶ Vaccinations	20
4.2.7.3 Vaccination antipneumococcique	20
4.2.7.4 Rougeole	20
4.2.7.5 Grippe	20
4.2.7.6 BCG	21
Le BCG est contre-indiqué sous traitement immunosuppresseur en raison des risques de BCGite localisée ou systématique.	21
4.2.7.7 DTP	21

	On préconise d'effectuer les rappels de DTPolio selon le calendrier vaccinal. Si les parents sont réticents, on peut contrôler régulièrement les sérologies et ne revacciner qu'en cas de taux non protecteurs, au besoin pendant une rechute.	21
	4.2.7.8 HPV	21
	4.2.7.9 Situations particulières	21
4.3	Traitements spécifiques	21
4.3.1	Définitions	21
	Rémission et corticorésistance	21
	Rechutes et corticodépendance	21
	Évolution	22
4.3.2	Traitement de l'épisode initial	22
4.3.3	Traitement des rechutes	24
	Poser le diagnostic de rechute	24
	1 ^{ère} ligne de traitement de la Rechute	24
	Traitement des rechutes suivantes	24
	4.3.3.1 Lévamisole (prescription sous ACC nominative)	25
	4.3.3.2 Mycophénolate mofétil (prescription hors AMM)	25
	4.3.3.3 Inhibiteurs des calcineurines	26
	4.3.3.4 Le Rituximab (anticorps anti CD20) (hors AMM)	27
	4.3.3.5 Agents alkylants	28
	4.3.3.6 Corticothérapie alterne prolongée	28
	4.3.3.7 Autres options thérapeutiques :	29
4.4	Prise en charge du syndrome néphrotique corticorésistant	29
5	Suivi	30
5.1	Objectifs	30
5.2	Professionnels impliqués	30
5.3	Examens de suivi	30
Annexe 1.	Groupes d'experts du PNDS (2008).....	31
Annexe 2.	Groupe d'experts actualisation du PNDS Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant (Avril 2016).....	32
Annexe 3.	Groupe d'experts actualisation du PNDS Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant (Décembre 2022)	33
Références bibliographiques		34

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
DTP	Diphtérie tétanos poliomyélite
ESI	Effets secondaires indésirables
HPV	Papillomavirus humain
HTA	Hypertension Artérielle
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
MFF	Mycophénolate mofétil
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
25 OH Vit D	25 OH Vitamine D

Synthèse à destination du médecin traitant

1. Le syndrome néphrotique (SN) se définit par une protéinurie abondante caractérisée par un rapport protéinurie sur créatininurie supérieur à 200mg/mmol (ou 2g/g) sur un échantillon d'urine (ou supérieur à 50 mg/kg/j sur un recueil d'urines de 24h) associé à une hypoalbuminémie inférieure à 30g/l.
2. Les signes cliniques d'appels associent des œdèmes blancs mous indolores et déclives et la détection d'une protéinurie à la bandelette urinaire. L'existence de signes en faveur d'une cause secondaire (signes extrarénaux, insuffisance rénale organique, hématurie macroscopique, HTA sévère) et/ou d'une complication doit conduire à prendre un avis spécialisé auprès d'un pédiatre néphrologue. (chapitre 3.3).
3. Chez l'enfant, le syndrome néphrotique est dans 90% des cas en lien avec une maladie appelée « syndrome néphrotique idiopathique » (ou néphrose ou syndrome néphrotique pur de l'enfant). Dans ce cas, il n'y a pas de signes extrarénaux (éruption, arthralgie...) et le syndrome néphrotique est dit pur c'est à dire sans HTA sévère, ni insuffisance rénale organique ni hématurie macroscopique. Cependant, une hématurie microscopique (seulement détectée à la bandelette ou la cytologie), une pression artérielle à la limite supérieure de la normale ou une insuffisance rénale fonctionnelle sont parfois retrouvés à la phase initiale d'un SN idiopathique.
4. Le rôle du pédiatre ou du pédiatre néphrologue est (chapitre 4.1.2) :
 - De poser le diagnostic lors du bilan paraclinique ; de définir et d'initier une prise en charge thérapeutique spécifique
 - De surveiller les effets secondaires des traitements
 - D'organiser le suivi en coordination avec le médecin généraliste et/ou le pédiatre
 - De remettre dès la première visite, un livret d'information thérapeutique et la liste des associations de patients (coordonnées disponibles sur le serveur Orphanet (www.orphanet.org) et sur le site de la filière ORKiD (www.filiereorkid.com) et la carte patient ORKID.
5. Les moyens thérapeutiques à mettre en place comprennent :
 - Le traitement symptomatique comprenant la gestion des apports hydrosodés et les autres traitements mis en place en fonction des risques et des complications (antihypertenseur, anticoagulant, anti-infectieux) (chapitre 4.2).
 - Les traitements spécifiques : corticoïdes et/ou immunosuppresseurs et les mesures accompagnantes. Le suivi est assuré conjointement par le pédiatre néphrologue et par le médecin traitant (pédiatre ou médecin généraliste). La prise en charge respective dépend en grande partie du profil évolutif du syndrome néphrotique et des traitements mis en place. Après le traitement initial de la première poussée, une consultation annuelle est recommandée avec un pédiatre néphrologue, et immédiatement en cas de corticorésistance, de la survenue d'une rechute ou de complications (chapitre 4.3).
6. Le but du suivi (spécialisé ou non) comprend (chapitre 5) :
 - L'évaluation du contrôle du syndrome néphrotique. Ce suivi comporte la surveillance de la protéinurie par bandelettes urinaires faites à domicile (2 ou 3 par semaine au début puis au moins 1 fois par semaine, cette surveillance se poursuivant en s'espaçant progressivement les mois suivant la négativation de la protéinurie). Un bilan biologique n'est nécessaire qu'en cas de persistance d'une protéinurie.
 - La surveillance clinique habituelle d'un enfant, comprenant le report du poids, de la taille, de la pression artérielle dans le carnet de santé, ainsi que le suivi du calendrier des vaccinations.

- Le suivi du traitement : l'adhésion du patient, son efficacité et ses effets secondaires.
 - La prise en charge globale d'une maladie chronique avec la mise en place d'une éducation thérapeutique incluant la maladie, les modifications des habitudes de vie et les différentes difficultés que peut rencontrer l'enfant et son entourage dans sa vie, ainsi que la mise en place, si nécessaire, d'un projet d'accueil individualisé (PAI) en lien avec l'école et la médecine scolaire.
7. La prise en charge globale de la maladie est un point essentiel qui implique tous les intervenants – le médecin généraliste, le pédiatre, le pédiatre néphrologue, le diététicien... Elle comprend :
- L'éducation thérapeutique : son objectif est de permettre à l'enfant et à son entourage de bien comprendre la maladie et sa prise en charge, de dialoguer avec les professionnels de santé (le livret d'information peut servir de support). Les principaux points abordés sont la surveillance par la famille de la protéinurie par bandelette urinaire (de type Albustix), l'information sur les traitements, l'adhésion aux traitements en particulier à l'adolescence, les dangers de l'automédication, les vaccinations à discuter avec le pédiatre néphrologue (chapitre 4.1.4).
 - Une alimentation contrôlée en sel doit être instaurée lors des périodes de protéinurie néphrotique ou en cas de corticothérapie à forte dose. La consommation en glucides et en lipides est à contrôler lors de la corticothérapie à forte dose (se référer à la section diététique, chapitre 4.1.6).
 - Les autres mesures portent sur l'éviction des facteurs allergènes, la pratique d'une activité physique régulière et l'éviction des foyers infectieux chroniques (ORL ou dentaires). Les répercussions sur la scolarité doivent être évaluées régulièrement dans les cas les plus sévères.
 - Le soutien psychologique de l'enfant et de sa famille : il peut être parfois nécessaire.
 - La demande de prise en charge à 100% au titre de l'ALD-19 « Syndrome néphrotique Idiopathique », en cas de syndrome néphrotique à rechute.

Texte du PNDS

1 Introduction

Ce guide « Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant » complète le guide de l'ALD 19 « Néphropathies chroniques graves » sous la forme d'un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS), ce syndrome étant répertorié parmi les maladies rares.

Le syndrome néphrotique est défini par l'association

- D'une protéinurie abondante avec un rapport protéinurie/créatininurie supérieur à 200mg/mmol (ou >2g/g) ou une protéinurie sur recueil de 24h supérieure à 50 mg/kg/jour.
- Et d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l.

Cliniquement, il se traduit habituellement par des œdèmes d'apparition brutale. Chez l'enfant, le syndrome néphrotique est en rapport avec un syndrome néphrotique idiopathique dans 90% des cas, au moins entre les âges de 2 et 12 ans.

Le syndrome néphrotique idiopathique répond habituellement rapidement à la corticothérapie avec une disparition de la protéinurie dans 90% des cas en moins d'un mois (médiane de 10 jours). Environ 80% de ces enfants auront une ou plusieurs rechutes conduisant à reprendre la corticothérapie de façon itérative. Cette corticothérapie peut être responsable d'effets secondaires obligeant à recourir à des traitements immunosuppresseurs à visée d'épargne cortisonique. Les rechutes peuvent s'accompagner de complications, en particulier infectieuses et thromboemboliques. Tant que les traitements maintiennent le patient en rémission, le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est très faible. Cependant, environ 10 % des enfants ne répondent pas à la corticothérapie. On parle alors de corticorésistance. Après la recherche d'un diagnostic différentiel (par biopsie rénale et analyse génétique), d'autres immunosuppresseurs sont ajoutés dans le but d'obtenir une rémission. En l'absence de réponse aux traitements, la maladie évolue dans la moitié des cas vers l'insuffisance rénale terminale.

La finalité du PNDS est d'optimiser la prise en charge et le parcours de soin d'un enfant admis en ALD au titre de l'ALD 19 «Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif ou idiopathique». Le PNDS développe la démarche diagnostique et thérapeutique du syndrome néphrotique idiopathique. Précisant aussi le parcours de soins des patients, il a également pour but de faciliter la mise en place d'une prise en charge multidisciplinaire.

Les recommandations détaillées reposent sur la pratique clinique et les recommandations de la Société de Néphrologie Pédiatrique. Elles tiennent compte des protocoles thérapeutiques élaborés par les pédiatres néphrologues. Cependant, un guide ne peut pas envisager tous les cas spécifiques. Il ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles et ne se substitue pas à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la Filière ORKiD (www.filiereorkid.com).

3 Bilan initial

3.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic de syndrome néphrotique idiopathique avec exclusion des diagnostics différentiels : syndrome néphrotique secondaire ou génétique.
- Rechercher d'éventuelles complications du syndrome néphrotique idiopathique : thrombose vasculaire, embolie pulmonaire, insuffisance rénale, infection, hypovolémie
- Mettre en route la prise en charge thérapeutique appropriée
- Définir une stratégie de suivi.

3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale de l'enfant présentant un syndrome néphrotique idiopathique est réalisée au cours d'une hospitalisation dans un service de pédiatrie avec une équipe pluri disciplinaire.

Certaines situations requièrent d'emblée la prise en charge ou l'avis par un pédiatre néphrologue :

- Association avec une complication (hypovolémie, insuffisance rénale, thrombose, infection)
- Suspicion de syndrome néphrotique secondaire ou génétique : forme impure, manifestations extra rénales, âge inférieur à 1 an ou supérieur à 12 ans.
- Jeune âge < 2 ans

3.3 Examen initial

3.3.1 Anamnèse

- Antécédents personnels et familiaux afin d'évaluer le risque de syndrome néphrotique secondaire ou génétique :
 - Notion de consanguinité, antécédents familiaux de syndrome néphrotique
 - Antécédents d'autres néphropathies, de terrain dysimmunitaire.
 - Ancienneté des œdèmes, qui lorsqu'ils existent depuis plus de quelques semaines, peuvent faire craindre une cause secondaire ou génétique
- Antécédents personnels ou familiaux devant être pris en compte dans la prise en charge
 - Terrain atopique
 - Infection : virale, bactérienne et parasitaire ; séjour en pays d'endémie d'anguillulose
 - Calendrier vaccinal et en particulier antipneumococcique, antécédents de varicelle maladie ou vaccination,
 - Antécédents thromboemboliques

3.3.2 Examen clinique

Il doit s'attacher à :

- L'évaluation de l'inflation hydrosodée et de la volémie : poids, mesure de la pression artérielle, recherche d'une hypovolémie (tachycardie, douleurs abdominales, asthénie, soif), et évaluation des œdèmes et des épanchements séreux (plèvre, péritoine, péricarde). Ces enfants n'ont en règle pas d'œdème pulmonaire en dehors de l'utilisation inappropriée de perfusions d'albumine.
- La recherche de foyers infectieux (ORL, dentaire, broncho pulmonaire, digestif, urinaire)
- La recherche de complications :
 - Infectieuses : pneumopathie, péritonite, sepsis sévère,...
 - Thrombo-emboliques : dyspnée, douleur thoracique ou abdominale ou hématurie macroscopique (signes évocateurs respectivement d'embolie pulmonaire, ischémie

mésentérique, ou thrombose des veines rénales), céphalées, vomissements ou troubles de la conscience (signes évocateurs d'une thrombophlébite cérébrale)

- La recherche de formes secondaires :
 - La recherche de signes cliniques extra rénaux tels une éruption cutanée, un purpura ou des signes articulaires
 - La recherche de signes d'hémopathie dans le cadre d'une atteinte paranéoplasique (exceptionnelle).

3.4 Examens complémentaires

3.4.1 Examens systématiques lors de la découverte du syndrome néphrotique :

A visée diagnostique :

- Urinaire : Bandelette urinaire (recherche de protéinurie et d'hématurie) ; rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon d'urines (ou protéinurie des 24 h).
- Sanguin : Protidémie et albuminémie (l'électrophorèse des protides étant de moins en moins prescrite dans cette indication).

A visée de dépistage des complications et pré-thérapeutique:

- Bilan hydro électrolytique : Ionogramme sanguin, créatininémie, urée sanguine.
- En cas de difficulté à évaluer cliniquement la volémie, une radiographie de thorax peut parfois être utile.
- Sérologie VZV pour les enfants n'ayant pas eu un diagnostic clinique antérieur de varicelle, sérologie rougeole chez les enfants n'ayant pas reçu les 2 doses de ROR.

A visée étiologique :

- Le dosage du complément (C3, C4, CH50 dont la normalité permet d'éliminer d'autres causes de syndrome néphrotique présentant un tableau initial voisin tels que la glomérulonéphrite aigue post-infectieuse, le lupus, la glomérulonéphrite membrano-proliférative ou à dépôts de C3)

L'exploration des anomalies lipidiques ou d'une hypothyroïdie n'est pas systématique lors d'une première poussée, mais est indiquée en cas de syndrome néphrotique prolongé.

3.4.2 Autres examens, selon contexte :

En cas de risque infectieux :

- Recherche de syndrome inflammatoire : NFS, CRP ou PCT
- ECBU en cas de positivité pour les leucocytes et /ou les nitrites à la bandelette
- Examens à adapter en fonction de la clinique

Bilan de coagulation : TCA, TP, antithrombine III, fibrinogène et D-dimères. Ils sont à discuter en cas de syndrome œdémateux important ou de situations augmentant le risque de thrombose (hypovolémie, complication infectieuse, antécédent familial de thrombose).

Complément du bilan étiologique : Certains examens complémentaires peuvent être nécessaires en fonction d'éventuels signes extra-rénaux ou dans le cas de situation atypique (recherche d'anticorps antinucléaires et anti-DNA ; ANCA ; sérologies hépatite B et C, VIH); Radiographie de thorax et échographie abdominale en cas de doute sur un lymphome (rares cas de syndromes paranéoplasiques avec syndrome néphrotique), anticorps anti-PLA2R chez l'adolescent de plus de 12 ans (diagnostic différentiel avec Glomérulonéphrite Extramembraneuse)

Échographie rénale : en cas de ponction biopsie rénale.

Place de la ponction biopsie rénale :

- En cas de syndrome néphrotique d'allure idiopathique, **la biopsie rénale n'est pas indiquée** au diagnostic
- Elle doit être discutée dans les cas suivants :
 - D'emblée, en cas de situation atypique : âge inférieur à 1 an, hématurie macroscopique, HTA confirmée, insuffisance rénale organique, dosage du complément abaissé, suspicion de maladie dysimmunitaire avec signes extrarénaux
 - Secondairement, en l'absence de réponse à la corticothérapie (à l'issue des 4 semaines de corticothérapie orale et la réalisation de 3 bolus de Solumédrol)

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Principes généraux

4.1.1 Objectifs

- Prévenir et traiter les complications aiguës du syndrome néphrotique
- Obtenir une rémission complète du syndrome néphrotique
- Prévenir les rechutes
- Prévenir et traiter les complications à long terme liées aux effets secondaires des médicaments afin d'assurer le meilleur confort possible pour les patients qui développent des rechutes fréquentes ou une corticodépendance
- Apprendre au patient la surveillance de la maladie et du traitement.

4.1.2 Professionnels impliqués

Les professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique des enfants ayant un syndrome néphrotique idiopathique sont :

- L'équipe de néphrologie pédiatrique
- Les médecins de proximité : pédiatre et médecin généraliste
- L'équipe paramédicale
- L'équipe de diététique
- L'équipe de psychologues et leur relai de proximité
- Le service social et leur relai de proximité
- Le médecin scolaire en fonction des cas (formes chroniques)

La prise en charge initiale privilégie en premier recours, le pédiatre de l'hôpital de proximité et le médecin généraliste ou le pédiatre de ville.

Le recours au pédiatre néphrologue est nécessaire d'emblée en cas de complications, de résistance à la corticothérapie, d'une forme familiale de syndrome néphrotique, ou secondairement en cas de rechute.

Chez l'adolescent qui présente une forme persistante de syndrome néphrotique, il est recommandé d'initier précocement la préparation à la transition. Un programme de préparation à la transition et au transfert vers un service adulte, s'appuyant sur des questionnaires permettant d'évaluer les connaissances et les capacités d'autonomisation du jeune patient avant son passage en médecine adulte, est disponible sur le site ORKID. (www.filiereorkid.com/transition).

4.1.3 Rôle des associations de malades

Les associations de malades ont plusieurs rôles :

- Elles organisent l'information des malades et de leurs proches en publiant des documents et revues d'information, en organisant des réunions d'information, avec la participation des professionnels, partout en France, participant ainsi à leur éducation thérapeutique

- Elles créent une solidarité entre eux et des espaces de rencontre, leur permettant d'échanger leurs expériences
- Elles œuvrent auprès des pouvoirs publics afin d'améliorer la prise en charge des malades et leur qualité de vie
- Elles représentent les malades dans les diverses institutions dédiées à la santé
- Elles stimulent et financent la recherche sur les maladies et les traitements.

L'Association des Malades atteints de Syndrome Néphrotique (AMSN), est plus spécifiquement dédiée à cette maladie (amsn.ambitionrecherche.fr). Il existe d'autres associations de malades dans le domaine des maladies rénales comme France Rein et l'Association pour l'Information et la recherche sur les maladies Rénales Génétiques (AIRG), qui ont une approche plus généraliste.

Les coordonnées des différentes associations sont disponibles sur le serveur Orphanet (www.orpha.net) et sur le site de la filière ORKID (www.filiereorkid.com).

4.1.4 Éducation thérapeutique

Elle débute dès la première visite par la remise d'un livret d'informations sur le syndrome néphrotique idiopathique rédigé à l'intention des enfants et de leurs parents. L'objectif est de permettre au patient **de bien comprendre sa maladie et de dialoguer**, lors des consultations futures avec le médecin, en particulier sur certains aspects liés à la prise en charge thérapeutique tels que :

- Les traitements spécifiques (corticoïdes, immunosuppresseurs), symptomatiques (anticoagulants...) et complémentaires (calcium, vitamine D, autres)
- Le risque de complications liées au syndrome néphrotique et/ou à son traitement
- Les risques liés à l'automédication
- La place de la diététique dans le cadre d'une corticothérapie à forte dose et en cas d'œdèmes
- La stratégie vaccinale : l'adaptation du calendrier vaccinal doit être discutée avec le pédiatre néphrologue, notamment les vaccinations spécifiques (comme pneumocoque, grippe), la contre-indication aux vaccins vivants atténués sous corticothérapie à forte dose ou immunosuppresseurs, la revaccination selon le statut sérologique à distance d'une déplétion en lymphocytes B
- La nécessité de la surveillance : l'enfant et les parents seront informés de l'intérêt de surveiller régulièrement (cf. chapitre 5.3) la présence ou l'absence de protéinurie au moyen de bandelettes urinaires réactives, de type Albustix. Les résultats seront consignés dans un cahier de surveillance où sera également noté le traitement que reçoit l'enfant.

L'adhésion au protocole de traitement doit être surveillée et optimisée, en particulier chez les adolescents. En cas de non-adhésion, l'utilité des différentes thérapeutiques doit être clarifiée. Les causes de non-adhésion doivent être recherchées, une prise en charge psychologique doit être envisagée.

Ce dialogue peut dans certaines situations, s'intégrer dans un programme d'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP).

4.1.5 Impact sur la vie quotidienne

- Le maintien d'une scolarité normale est la règle
- Un projet d'accueil individualisé (PAI) peut se discuter, notamment lors des phases de corticothérapie à hautes doses, qui nécessitent un régime alimentaire adapté
- La pratique d'une activité physique régulière adaptée selon l'état clinique est à favoriser
- La réduction au maximum des facteurs allergisants est à recommander.

4.1.6 Prise en charge diététique

► Principes généraux

Une alimentation thérapeutique contrôlée en sel (Chapitre 4.1.6.3) doit être **initiée à la phase aigüe de la prise en charge** pour améliorer les œdèmes et accompagnera le traitement corticoïde à forte dose jusqu'à obtention de la rémission du syndrome néphrotique idiopathique. Il **sera repris lors des poussées avec œdèmes**.

En parallèle, sous traitement corticoïde, l'alimentation doit être équilibrée, avec un contrôle des apports caloriques pour prévenir la prise de poids et des apports en glucides pour prévenir l'apparition d'un diabète cortico induit.

Par contre, dès lors que la dose de corticoïdes diminue, le régime pourra être progressivement élargi. De plus, en dehors d'œdèmes importants ou d'une hypertension artérielle avérée, on peut souvent tolérer un régime normal à la cantine, et contrôlé à la maison, sans recours au PAI ni aux paniers repas, en particulier lors de la prise en charge des rechutes où le traitement corticoïde est plus court (Chapitre 4.3.3)

L'arrêt du traitement corticoïde permet le retour à une alimentation normale, c'est à dire équilibrée, sans restriction en sel et en sucres rapides, avec des quantités adaptées à l'âge de l'enfant.

Enfin, un apport suffisant en **calcium** et **vitamine D** doit être assuré. Il est recommandé de faire une évaluation des apports calciques selon les habitudes alimentaires.

Au total, l'alimentation thérapeutique au cours du traitement corticoïde dans le syndrome néphrotique idiopathique est avant tout une alimentation équilibrée. Des conseils spécifiques et personnalisés peuvent être discutés avec le/la diététicienne du service de néphrologie ou de pédiatrie.

4.1.6.1 Application pratique pour réguler les apports caloriques sous corticothérapie

La corticothérapie induit une perte de la satiété et donc une possible majoration de l'appétit. Ceci peut provoquer une prise de poids rapide et peu harmonieuse. Une alimentation équilibrée, contrôlée en graisses et glucides simples doit être prescrite. On recommande :

- De contrôler (sans supprimer) la consommation de : pain, biscottes, féculents (pommes de terre, pâtes, riz, semoule, riz, farine)
- De consommer modérément des matières grasses (beurre, huile, crème fraîche, margarine...) et d'éviter les modes de préparation tels que les fritures, et les plats en sauce

- De favoriser la consommation de légumes et fruits, crus ou cuits, à chaque repas. Attention cependant à l'apport en sucres des fruits.

4.1.6.2 Application pratique pour réguler les apports glucidiques sous corticothérapie

La corticothérapie induit un risque de développer un diabète dit cortico induit. Une alimentation contrôlée en sucres d'absorption rapide doit être prescrite. On recommande :

- De contrôler la consommation d'aliments naturellement riches en sucres : bonbons, biscuits secs, céréales du petit déjeuner, chocolat, confitures, pâtes à tartiner, pâtisseries, desserts sucrés types flans, crèmes dessert ou entremets, laitages sucrés tels que yaourt au sucre de canne, yaourts aromatisés ou aux fruits, à boire, suisses ou fromages frais sucrés ou aromatisés). Ces aliments ne doivent pas être consommés en prise isolée, mais ils sont à prendre en fin de repas
- De limiter les sucres d'ajout : sucre blanc, sucre roux, de canne, vergeoise, miel, sirop d'agave, sucre de noix de coco ...
- De limiter les boissons sucrées : sodas, jus de fruits (même 100 % pur jus), sirop ...

4.1.6.3 Application pratique pour obtenir des apports sodés contrôlés

L'alimentation thérapeutique contrôlée en sel est à respecter lors des poussées, en cas d'œdèmes et/ou hypertension artérielle avérée.

En cas de syndrome œdémateux majeur, un apport restreint en sel, à 0.5-1 mmol/kg/j de sodium, est parfois nécessaire initialement pour améliorer les symptômes.

Dans les autres cas, **un apport en sel inférieur à 2-3 mmol/kg/j de sodium sans dépasser 4g/jour est recommandé** pendant la corticothérapie quotidienne, mais peut être modulé, en accord avec le médecin.

Aliments très salés interdits en cas de régime restreint en sel (liste non exhaustive) :

- *Parmi les viandes et les poissons* : la charcuterie, le jambon, les pâtés, les rillettes, les viandes et poissons fumés, les crustacés comme le crabe et les crevettes, les œufs de poissons, toutes les conserves, le poisson pané et tous les autres aliments recouverts de panure.
- *Parmi les laitages* : tous les fromages non frais sauf les fromages sans sel
- *Parmi les céréales* : le pain et les biscottes salés, les biscuits variés, les biscuits apéritifs, certaines céréales du petit-déjeuner, les pâtisseries du commerce.
- *Parmi les féculents* : les pommes chips, les pommes dauphine,
- *Parmi les légumes* : tous les légumes en boîte, les plats cuisinés du traiteur ou surgelés, les potages tout prêts en boîte ou en sachet, les olives, les cornichons en boîte. Certaines conserves de légumes sont préparées « sans sel ». La teneur en sodium est indiquée sur la boîte ou sur l'emballage. Il existe aussi des sites internet référençant des produits industriels à teneur pauvre en sel, comme par exemple le site <https://www.regimesanssel.fr>
- *Parmi les corps gras* : le beurre salé, la plupart des margarines, le lard.
- *Parmi les boissons* : les jus de tomate, les jus de légumes, certaines eaux minérales

- *D'autres aliments sont riches en sodium (citrate ou bicarbonate), sans donner le gout salé et sont à éviter* : en particulier les conserves, le sel de céleri, la moutarde, les sauces du commerce, les bouillons,
- Les arômes (Maggi®, Viandox®) et certaines sauces asiatiques (sauce soja).

Aliments permis dans le régime pauvre en sel :

- Tous les aliments « bruts » ou « au naturel », c'est-à-dire non transformés et non cuisinés de façon industrielle (ex : les légumes frais ou surgelés, les légumes secs, le riz, les pâtes ...)
- En cas de doute, lire attentivement les étiquettes. En effet, l'étiquette indique si du sel a été ajouté, ce qui permet de choisir les aliments pauvres en sel (contenant moins de 0.3 grammes (300 milligrammes) de sel pour 100 grammes de produit).
- Les aliments diététiques ou de régime pour lesquels il est indiqué « à teneur en sodium réduite ou très réduite », c'est-à-dire contenant 40 à 120 milligrammes de sodium pour 100 grammes d'aliment. On peut ainsi trouver des fromages, des pâtés, du jambon, des biscottes, des biscuits, de la moutarde, des cornichons, de la sauce tomate, des céréales pour le petit déjeuner, des margarines, des boissons variées, du chocolat.

4.2 Traitement symptomatique

Il doit être initié à la phase aigüe de la prise en charge et accompagnera le traitement spécifique (chapitre 4.3) jusqu'à l'obtention de la rémission du syndrome néphrotique. Il permet d'améliorer la qualité de vie des patients, et d'éviter les manifestations thromboemboliques pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Un enfant en poussée de syndrome néphrotique ne doit pas être immobilisé car le maintien au lit augmente le risque de thrombose.

L'alimentation thérapeutique est contrôlée en sel (Chapitre 4.1.6.3), mais doit apporter une ration protidique normale pour l'âge. Une restriction hydrique n'est indiquée que si la natrémie est inférieure à 130 mmol/l.

Une supplémentation en vitamine D sera prescrite pour tous, et une supplémentation en calcium s'il existe des apports calciques alimentaires insuffisants.

4.2.1 Perfusions d'albumine

Indications : Les indications sont exceptionnelles (avis du pédiatre néphrologue), et sont essentiellement constituées par :

- Une hypovolémie symptomatique (d'autant plus si tachycardie et hypotension artérielle). Des signes tels que céphalées, douleurs abdominales, diminution de l'index cardio-thoracique sur la radiographie thoracique sont évocateurs d'hypovolémie et/ou des signes biologiques tels que augmentation de l'urée, de l'hématocrite.
- La présence d'œdèmes ou d'épanchement ayant un retentissement sur les fonctions vitales.

Risques : Il s'agit d'un substitut du plasma et de fraction protéique du plasma. Risque d'HTA et de réaction allergique.

Administration et surveillance :

En cas d'hypovolémie avec choc hypovolémique, un remplissage à l'Albumine à 5% (20ml/Kg) peut être indiqué. Dans les autres cas, la perfusion à la dose de 1g/kg d'albumine à 20%, doit être lente (3-6h) sous contrôle de la pression artérielle.

En cas d'inflation hydrique menaçante (mais pas en cas d'hypovolémie), la perfusion d'albumine peut être suivie de l'administration de diurétiques (cf. chapitre 4.2.2) au milieu et/ou à la fin de la perfusion d'albumine, surtout en cas d'oligurie.

4.2.2 Diurétiques

Indication : Les diurétiques peuvent être utilisés avec prudence (après avis du pédiatre néphrologue) en cas d'œdèmes et/ou d'épanchements très importants ayant un retentissement clinique. Il est indiqué d'hospitaliser l'enfant et de corriger une éventuelle hypovolémie par perfusion d'albumine avant d'utiliser les diurétiques, qui doivent être manipulés par des praticiens entraînés.

Risque : ils peuvent aggraver une hypovolémie et exposer aux complications thrombo-emboliques.

Administration et surveillance :

Les diurétiques utilisés sont le furosémide (1 à 2 mg/kg), l'amiloride (débuter à 0,2 à 0,5 mg/kg, max 10mg), l'aldactone (5 mg/kg). Leur administration doit faire surveiller la kaliémie, l'apparition de signes cliniques et/ou biologiques d'hypovolémie. L'utilisation de l'amiloride ou de l'aldactone est contre-indiquée en cas d'altération de la fonction rénale.

4.2.3 Antihypertenseurs

En cas d'HTA (ce qui est rare dans les formes corticosensibles), toutes les classes d'antihypertenseurs sont utilisables à condition de veiller à leurs contre-indications respectives.

4.2.4 Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2)

Il n'y a pas d'indication aux IEC/ARA2 à visée anti-protéïnurique dans le syndrome néphrotique corticosensible.

S'ils sont utilisés comme antihypertenseur, ils sont à utiliser avec prudence en raison du risque d'hypovolémie pouvant accompagner une rechute et du risque d'insuffisance rénale aigue.

4.2.5 Hypolipidémiant

Il n'y a pas d'indication à la phase initiale du traitement et dans les formes qui restent corticosensibles.

4.2.6 Prévention et traitement des thromboses

► Mesures générales

Ces mesures de prévention sont à appliquer systématiquement pour réduire le risque de thrombose :

- Favoriser la mobilisation quotidienne et éviter le repos au lit
- Corriger une hypovolémie
- Proscrire les ponctions artérielles ou de veines profondes
- Éviter de laisser en place des perfusions veineuses même périphériques y compris les cathéters obturés
- Proscrire les cathéters centraux
- Éviter les perfusions inutiles
- Éviter l'usage de diurétiques
- Prescrire des bas de contention chez les patients pubères

► Traitements antiagrégants et anticoagulants

Indication :

Il n'existe à ce jour aucun consensus basé sur la littérature ou sur avis d'expert. Aucun traitement n'est recommandé à titre systématique. Trois stratégies sont envisageables :

- Les mesures préventives seules et l'absence thérapeutique
- Les mesures préventives et un traitement antiagrégant plaquettaire
- Les mesures préventives et un traitement anticoagulant

Il est recommandé d'évaluer le risque de thrombose au cas par cas, selon les antécédents personnels et familiaux, l'intensité de l'anasarque et la mobilité de l'enfant. Pour certains auteurs, seuls les syndromes néphrotiques majeurs avec anasarque ou mobilisation faible ou nécessité d'une voie veineuse, justifient un traitement préventif anticoagulant. Pour les formes modérées, il peut être proposé un traitement antiagrégant par aspirine voire même une abstention thérapeutique sous surveillance clinique attentive.

Risque : complication hémorragique

Administration et surveillance : (les traitements ci-dessous sont proposés à titre indicatif, se rapprocher d'un néphrologue pédiatre pour les pratiques spécifiques de chaque centre) :

- Antiagrégant (acétylsalicylate de lysine) : 3 à 5 mg/kg/jour
- Anticoagulant : HBPM (héparine de bas poids moléculaire) avec monitoring de l'anti Xa (objectif d'anticoagulation préventive forte (anti Xa : 0.3-0.5)).
- Dans une forme classique de syndrome néphrotique, la rémission est attendue dans un délai médian de 10 jours. Il n'y a de ce fait, pas d'indication au relai de l'HBPM par AVK

Arrêt : Le traitement antiagrégant ou anticoagulant sera arrêté après rémission

4.2.7 Infection et vaccinations

► Infection bactérienne

Lors des poussées, les complications bactériennes fréquentes du syndrome néphrotique idiopathique sont les infections de liquide d'ascite (en règle à pneumocoque), les ostéomyélites et les méningites (à pneumocoque et autres germes encapsulés : méningocoque, hémophilus). En cas d'infection sévère avec hypogammaglobulinémie, une substitution en Immunoglobulines Intraveineuses peut être discutée en plus de l'antibiothérapie adaptée.

Il n'y a pas d'indication à une antibiothérapie probabiliste systématique en cas de poussée ni à une antibioprophylaxie. La prescription d'une antibiothérapie doit se faire uniquement en cas d'infection déclarée.

En cas de rechute du syndrome néphrotique contemporaine d'une infection sans critère de gravité, il est recommandé de traiter celle-ci au préalable et d'attendre quelques jours avant de reprendre un traitement par corticoïdes à forte dose. La guérison de l'infection suffit parfois à entraîner une rémission.

► Infections virales

4.2.7.1 Varicelle

Prévention vaccinale :

En l'absence d'antécédent de varicelle maladie, il est nécessaire de contrôler le taux des anticorps anti-varicelle. Si le taux n'est pas protecteur, il faut envisager la vaccination lorsque la corticothérapie est administrée sur un mode discontinu, un jour sur deux, chez un enfant en rémission (chapitre 4.2.7). La vaccination n'est pas recommandée sous corticoïdes à forte dose ou autres immunosuppresseurs.

Alternative : la vaccination de l'entourage proche peut être proposée en l'absence d'antécédent de varicelle maladie.

Contage :

Au vu de la littérature, il est recommandé en cas de contage chez un enfant non protégé, de prescrire de l'aciclovir per os, 10 mg/kg 3 fois par jour à débiter au plus tard 7 jours après le contage pour une durée de 7 à 10 jours

Application :

- **Chez l'enfant de plus de 6 ans la dose per os recommandée est de 200 mg x 4 /j**
- Chez l'enfant de plus de 12 ans, le valaciclovir peut être proposé
- Chez l'enfant sous fortes doses de corticoïdes, inhibiteur des calcineurines (Ciclosporine ou Tacrolimus) ou mycophenolate mofetil, des immunoglobulines spécifiques antivaricelle (VARITECT®) peuvent être obtenues sur ATU (de cohorte) pour un traitement dans les 48-96h suivant le contage.

Varicelle maladie :

En cas de varicelle déclarée, on discutera en fonction de la gravité et du degré d'immunosuppression, l'aciclovir PO (faible absorption) ou IV et la baisse ou l'arrêt temporaire des traitements immunosuppresseurs.

4.2.7.2 Herpès

En cas de poussées sous corticothérapie ou immunosuppresseur, traitement par aciclovir per os.

► Vaccinations

Le respect du calendrier vaccinal est la règle.

Les vaccins inactivés peuvent être administrés sous immunosuppresseurs, et même pendant une rechute (cf. recommandations HAS sur la vaccination).

En l'absence d'antécédents de maladie ou en cas de séronégativité, les **vaccins vivants atténués** (varicelle, rougeole) doivent être administrés le plus tôt possible, en rémission, dès lors que la dose de prednisone est inférieure à 2 mg/kg/j (et < 20 mg/j pour les enfants de plus de 10 kg), durant plus de 14 jours (Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. Paris, Haut Conseil de la santé publique, 2014 <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>) et plus de 3 mois après les bolus de corticoïdes et en l'absence de tout traitement immunosuppresseur, jusqu'à 6 mois après l'arrêt pour le Rituximab. Les vaccins vivants peuvent être administrés sous elmisole (Levamisole®, en ATU), qui est un anti-helminthe immunomodulateur mais non immunosuppresseur.

Des données récentes suggèrent qu'en cas de forte immunosuppression, des rappels vaccinaux supplémentaires peuvent être nécessaires

4.2.7.3 Vaccination antipneumococcique

La vaccination antipneumococcique est à proposer de façon systématique dès que possible y compris en poussée, en suivant les recommandations du calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales du Ministère de la Santé¹ :

- Pour les enfants de moins de 24 mois : schéma vaccinal antipneumococcique 13 valences avec à partir de 2 ans, proposition du vaccin polysidique 23 valent.
- Pour les enfants âgés de 2 ans à moins de 5 ans :
 - Non vaccinés antérieurement avec le vaccin conjugué 13-valent : deux doses de vaccin conjugué 13-valent à deux mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin 13-valent.
 - Vaccinés avant l'âge de 24 mois avec le vaccin conjugué 13-valent : une dose de vaccin poly-osidique 23-valent.
- Pour les enfants de plus de 5 ans :
 - réaliser une dose de vaccin conjugué 13-valent puis 2 mois après une dose de vaccin polysidique 23 valent

4.2.7.4 Rougeole

En l'absence d'antécédent rougeoleux ou de vaccination complète, le statut vaccinal doit être contrôlé dès la première poussée, pour mise à jour du calendrier vaccinal avant l'indication d'un éventuel immunosuppresseur, qui contre-indiquerait par la suite les vaccins vivants en suivant les recommandations vaccinales en lien avec la corticothérapie (chapitre 4.2.7.3).

4.2.7.5 Grippe

La vaccination antigrippale est recommandée chaque année avec le vaccin inactivé injectable (jamais le vaccin administré par voie nasale)

La vaccination de l'entourage est recommandée.

¹(http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_ministere_sante_2014.pdf; page 20-21)

4.2.7.6 BCG

Le **BCG est contre-indiqué** sous traitement immunosuppresseur en raison des risques de BCGite localisée ou systématisée.

4.2.7.7 DTP

On préconise d'effectuer les **rappels de DTPolio** selon le calendrier vaccinal. Si les parents sont réticents, on peut contrôler régulièrement les sérologies et ne revacciner qu'en cas de taux non protecteurs, au besoin pendant une rechute.

4.2.7.8 HPV

La **vaccination contre le papillomavirus** est recommandée chez les filles et les garçons à partir de l'âge de 9 ans.

4.2.7.9 Situations particulières

En cas de voyage envisagé à l'étranger, certaines vaccinations préalables ne pourront plus être réalisées sous traitement immunosuppresseur notamment le vaccin contre la fièvre jaune. Une consultation spécifique pour avis aux voyageurs peut être proposée.

4.3 Traitements spécifiques

Pour des raisons de simplicité, les guides médecin citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la maladie concernée. Il est entendu que chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

4.3.1 Définitions

Rémission et corticorésistance

A l'issue de la phase initiale du traitement corticoïdes, 3 situations sont possibles :

- **Une rémission complète** : elle est définie sur une miction par un rapport protéinurie/créatininurie inférieur 20 mg/mmol (ou 0,2 g/g) ou une protéinurie négative (ou traces) à la bandelette au moins 3 jours consécutifs (ou une protéinurie des 24h inférieure à 100mg/m²/j). Cela définit la **corticorésistance du syndrome néphrotique**.
- **Une rémission partielle** : elle est définie par un rapport protéinurie/créatininurie entre 20 et 200 mg/mmol ou entre 0,2 et 2 g/g) avec une albuminémie supérieure à 30 g/l.
- **Une corticorésistance** : elle est définie par l'absence de rémission complète 8 jours après les perfusions de solumédrol faisant suite aux 4 semaines de corticothérapie per os (cf chapitre 4.3.2).

Rechutes et corticodépendance

- La **rechute** : elle est définie par une protéinurie à la bandelette $\geq 3+$ pendant 3 jours consécutifs, et confirmée par un rapport protéinurie/créatininurie supérieur à 200 mg/mmol (ou 2 g/g). Elle nécessite toujours une adaptation thérapeutique.
- La **rechute compliquée** : elle se définit par une rechute nécessitant l'hospitalisation pour un ou plusieurs des motifs suivants : anasarque, hypovolémie symptomatique ou insuffisance rénale aiguë nécessitant un traitement par albumine IV, thrombose ou infection sévère (i.e. sepsis, péritonite, pneumopathie, cellulite...)
- La **protéinurie non néphrotique** : elle est définie par un rapport protéinurie/créatininurie inférieure à 200mg/mmol (ou 2 g/g), sans œdème ni prise de poids. La prise en charge thérapeutique doit être discutée avec le pédiatre néphrologue après s'être assuré de l'absence de foyer infectieux et de la bonne adhésion au traitement.

Il faut distinguer 3 types d'évolution du syndrome néphrotique à rechutes selon le délai de survenue par rapport à la corticothérapie et la fréquence des rechutes :

- Les **rechutes espacées** : le syndrome néphrotique à rechutes espacées est défini par la survenue de < 2 rechutes dans les 6 mois suivant la première rémission ou de < 3 rechutes sur toute période de 12 mois
- Les **rechutes fréquentes** : le syndrome néphrotique à rechutes fréquentes est défini par la survenue de ≥ 2 rechutes dans les 6 mois suivant la première rémission ou de ≥ 3 rechutes sur toute période de 12 mois
- La **corticodépendance** : le syndrome néphrotique corticodépendant se définit par la survenue ≥ 2 rechutes sous corticothérapie ou dans les 2 semaines qui suivent l'arrêt

Évolution

On parle de **rémission prolongée** en l'absence de rechute pendant 12 mois sous traitement OU sans traitement.

On parle de **syndrome néphrotique contrôlé sous traitement** en cas de rémission prolongée OU de rechutes espacées ET de l'absence de toxicité liée aux traitements.

On parle de **syndrome néphrotique non contrôlé sous traitement** en cas de rechutes fréquentes OU de toxicité liée aux traitements.

On considère la **guérison** si aucune rechute n'a eu lieu pendant 2 ans après arrêt de tout traitement spécifique. Cela n'exclut pas néanmoins une rechute tardive.

4.3.2 Traitement de l'épisode initial

Il est nécessaire de traiter toute infection avant de débiter la corticothérapie. De plus, les patients ayant séjourné en zone d'endémie de l'anguillulose doivent recevoir un traitement antiparasitaire prophylactique (ivermectine 200ug/kg) avant le début de la corticothérapie.

Lorsque le tableau clinique est modéré, il est possible de retarder de quelques jours le début de la corticothérapie en espérant une rémission spontanée de la protéinurie. Le traitement symptomatique doit être, lui, mis en place d'emblée.

Le traitement de l'épisode initial influe sur l'évolution ultérieure de la maladie. Le schéma thérapeutique adopté par la Société de Néphrologie Pédiatrique consiste en l'administration de **prednisone** :

- Elle est prescrite à la dose de 60 mg/m²/jour, en 1 prise matinale, avec un maximum de 60 mg/jour. La protéinurie disparaît le plus souvent entre le 8^{ème} et le 15^{ème} jour de traitement. Le traitement est poursuivi pour 4 semaines à cette posologie.
 - En cas de rémission, la prednisone est poursuivie sous forme discontinue un jour sur deux, à la dose de 40mg/m² (maximum 40mg) en 1 prise matinale pendant 4 semaines.
- La dose et la durée totale du traitement de la première poussée sont désormais de 2240 mg/m² sur 8 semaines, conformément aux recommandations internationales.
 - Il n'est plus recommandé de décroissance progressive par palier, car les études récentes n'ont pas montré de bénéfice en terme de risque de rechute ou de corticodépendance.
 - La décroissance progressive pour se prémunir du risque d'insuffisance corticotrope n'est pas non plus indiquée, celle-ci ayant été exceptionnellement rapportée dans les études (<0,02%).
 - Chez les enfants de moins de 4 ans, certaines études peuvent suggérer qu'une corticothérapie à plus forte dose pourrait réduire le risque de rechute dans cette population. Des études complémentaires dans cette population sont nécessaires.

Alternatives :

- En cas de difficultés d'administration de la prednisone (du fait du goût amer), elle peut être remplacée par la prednisolone à la même posologie.
 - Chez les enfants où l'adhésion à la corticothérapie est mauvaise, un traitement par corticoïde retard par voie injectable (Kenacort®) peut être discuté (avis du néphrologue pédiatre).
 - Une étude récente suggère un bénéfice à associer à la prednisone, après la première rémission et pour une durée de 6 mois, un traitement par levamisole (Chapitre 4.3.3.4.1) pour réduire le risque de rechute à 1 an. Des résultats supplémentaires et à plus long terme sont attendus pour confirmer cette proposition
- Si la protéinurie persiste à l'issue des 4 premières semaines de traitement (**corticorésistance ou rémission partielle** (Chapitre 4.3.1.1)), trois perfusions de méthylprednisolone à la dose de 1 g/1,73m² (ou 500mg/m²) sont effectuées. Ces perfusions sont réalisées en milieu hospitalier sur une durée de 4 à 6 heures sous contrôle de la pression artérielle et du rythme cardiaque (risque de bradycardie). La corticothérapie orale est poursuivie à la même dose entre les perfusions soit 60 mg/m²/j (60mg au maximum). La corticorésistance est alors définie par la persistance de la protéinurie néphrotique 8 jours après la fin des perfusions (Chapitre 4.3.1.2).

Certains auteurs proposent l'adjonction d'autres traitements lors de la poussée initiale, ciblant les 80% des enfants qui rechutent ou les 50% qui sont corticodépendants dans la première année d'évolution de la maladie. Des études supplémentaires sont requises.

4.3.3 Traitement des rechutes

Poser le diagnostic de rechute

Une protéinurie transitoire non néphrotique peut survenir notamment à l'occasion d'un épisode infectieux. En l'absence de prise de poids, œdèmes ou d'hypoalbuminémie, il est possible d'attendre une rémission spontanée.

La rechute nécessite toujours une adaptation thérapeutique : reprise d'une corticothérapie et évaluation de l'indication d'un éventuel traitement d'entretien.

Chez un enfant sous une corticothérapie alternée, il est également possible de prescrire une corticothérapie quotidienne jusqu'à la guérison de l'épisode infectieux à la même posologie que celle qu'il recevait de manière discontinue.

1^{ère} ligne de traitement de la Rechute

La rechute est traitée par la reprise de la corticothérapie à pleine dose avec une décroissance plus rapide par rapport au traitement initial (chapitre 4.3.2) selon le schéma suivant :

- Prednisone (ou prednisolone), 60 mg/m² par jour (max 60mg) à poursuivre 3 jours après disparition de la protéinurie
- Puis 40 mg/m² (max 40mg) un jour sur deux pendant 4 semaines
- Puis arrêt.

Certaines publications récentes évaluent la non infériorité de réduire à 2 semaines le palier à 40mg/m² un jour sur deux.

D'autres études proposent l'adjonction d'une autre thérapeutique pour permettre le sevrage des corticoïdes.

Des études sont nécessaires pour confirmer ces propositions.

Traitement des rechutes suivantes

Chez l'enfant, 80 % des patients avec un syndrome néphrotique corticosensible rechutent et la moitié sont rechuteurs fréquents et nécessitent la reprise de ce schéma de corticothérapie de manière itérative. Dans ces situations peuvent apparaître des complications de la corticothérapie, en particulier un ralentissement de la croissance staturale, des vergetures, une cataracte, un glaucome, une ostéoporose, un diabète sucré ou des troubles psychiques. Il faut alors envisager le recours à d'autres traitements. La multiplicité des rechutes dans certains contextes sociaux, géographiques ou psychologiques peut aussi conduire à cette décision sans qu'il y ait de signes majeurs d'imprégnation corticoïde.

Lorsque la corticothérapie est jugée insuffisante ou toxique et qu'un autre traitement est envisagé, l'avis d'un pédiatre néphrologue est alors requis.

Aucune stratégie fondée sur un niveau de preuves suffisant ne peut être proposée. Les arguments du choix du pédiatre néphrologue intégreront le niveau de corticodépendance, l'âge du patient, la faisabilité pour le patient de la surveillance nécessaire et les risques de chacune de ces thérapeutiques.

De ce fait, il est décrit ci-dessous les classes thérapeutiques actuellement disponibles avec certaines indications, certaines modalités pratiques d'utilisation ainsi que le cadre général de

surveillance en lien avec la thérapeutique. Néanmoins l'association de plusieurs molécules à visée synergique peut nécessiter une adaptation des posologies et une surveillance spécifique.

4.3.3.1 Lévamisole (prescription sous ACC nominative)

Indication et base argumentaire :

Il est actuellement proposé en cas de syndrome néphrotique à rechutes fréquentes ou faible niveau de corticodépendance.

Modalité pratique et surveillance thérapeutique :

La posologie recommandée est de 2,5 mg/kg, un jour sur deux (max 150mg). Le médicament peut être obtenu sur ACC (Autorisation d'accès compassionnel accordée par l'ANSM à titre nominatif). Après deux mois, la corticothérapie est progressivement diminuée. Le traitement est maintenu au moins 12 à 24 mois.

Quelques études observationnelles suggèrent une efficacité supérieure d'une prise quotidienne à 2 ou 2.5 mg/kg/j. Des études sont nécessaires pour confirmer ces propositions.

Il peut aussi être proposé en association avec d'autres thérapeutiques.

ESI et leurs surveillances :

Les effets indésirables sont rares, les plus communément rapportés étant le rash cutané, la neutropénie et les anomalies du bilan hépatique. Ils sont transitoires et réversibles à l'arrêt. Plus rarement, des cas de vascularite à ANCA, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés, surtout en cas de traitement prolongé.

Il est recommandé une surveillance de la numération formule sanguine et du bilan hépatique tous les 3 mois. Une recherche d'ANCA est recommandée avant initiation et tous les 6-12 mois en cas de traitement prolongé.

4.3.3.2 Mycophénolate mofétil (prescription hors AMM)

Indication et base argumentaire :

Des études de la littérature montrent que le mycophénolate mofétil (MMF) est efficace dans le syndrome néphrotique à rechutes fréquentes ou corticodépendant pour maintenir la rémission malgré l'arrêt de la corticothérapie. Cependant, la majorité des patients rechutent après arrêt du traitement.

Modalité pratique et surveillance thérapeutique :

La posologie recommandée est de 1200mg/m²/jour en deux prises quotidiennes espacées idéalement de 12 heures.

Il existe une variabilité interindividuelle pouvant nécessiter une mesure d'AUC (mesure de pharmacocinétique avec établissement d'une aire sous la courbe). Chez les patients non contrôlés, il est recommandé de cibler une AUC de l'acide mycophénolique au-dessus de 50 mg.h/l.

Le traitement est maintenu au moins 12 à 24 mois. Il peut être proposé un arrêt progressif sur 3 à 6 mois.

ESI et leurs surveillances :

Ce traitement peut être responsable de troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, perte d'appétit), pouvant être limités par une introduction progressive du traitement, la prise du médicament pendant les repas et un contrôle de l'AUC. Il peut être responsable d'ESI hématologiques (leucopénie, anémie) et d'élévation des transaminases. Ces effets sont rares et le plus souvent modérés. Ils nécessitent une surveillance pendant toute la durée du traitement tant

clinique que biologique avec bilan hépatique et numération formule sanguine au minimum tous les 3 mois et en cas de symptômes. Il s'agit d'un traitement immunosuppresseur, Le risque d'infections opportunistes est possible.

Le mycophenolate est tératogène. Une contraception est obligatoire chez toutes les adolescentes en âge de procréer et sexuellement actives. L'information est nécessaire et le « formulaire d'accord de soins des patientes susceptibles de procréer » est à signer chaque année. Les documents sont disponibles sur le lien : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/mycophenolate-mofetil>.

Alternative : Le mycophenolate sodique (MPS) peut être utilisé en cas d'intolérance au mycophenolate mofetil, 500mg de MMF correspondant à 360mg de MPS

4.3.3.3 Inhibiteurs des calcineurines

1) Ciclosporine (AMM)

Indication et base argumentaire :

Les études ont montré que la ciclosporine permet de maintenir une rémission malgré l'arrêt de la corticothérapie dans 85% des cas. Néanmoins, des rechutes surviennent dans la grande majorité des cas lors de la décroissance du traitement ou après son arrêt.

Modalité pratique et surveillance thérapeutique : La ciclosporine est prescrite à la dose initiale de 150 mg/m²/jour (ou 3-5 mg/kg/j, max 250mg) en deux prises matin et soir à heures régulières, et dans les mêmes conditions de prise (par rapport au repas). Du fait d'une grande variabilité interindividuelle, le suivi biologique par dosage sanguin du taux résiduel (T0) est recommandé.

A titre indicatif, des taux résiduels T0 de 60 à 100 µg/L peuvent être proposés au début du traitement. Une surveillance du T2 peut aussi être réalisée, visant des taux 2 heures après la prise de 300 à 550 ng/ml. Il est ensuite recommandé la plus petite dose efficace pour maintenir la rémission.

ESI et leurs surveillances :

Le traitement par ciclosporine nécessite une surveillance étroite à la fois clinique et biologique. Elle comprend le suivi de la pression artérielle, de la fonction hépatique, de la numération formule sanguine, de la fonction rénale et de la kaliémie (surtout en cas de traitement associé par des inhibiteurs du système rénine angiotensine). La fréquence du suivi dépend des doses utilisées.

La ciclosporine peut également entraîner des effets secondaires esthétiques : hypertrichose, hypertrophie gingivale. De plus, il s'agit d'un traitement immunosuppresseur, Le risque d'infections opportunistes est possible.

Ces médicaments nécessitent un contrôle d'abord mensuel puis tous les 3 mois du taux résiduel ou du taux à 2h après administration. Les valeurs cibles dépendent de la durée et de l'efficacité du traitement et sont à fixer avec un pédiatre néphrologue.

Les patients doivent être prévenus de l'interférence possible avec le pamplemousse, l'orange sanguine, la grenade et le Millepertuis ou certains médicaments, notamment les macrolides, l'érythromycine ou certains anticonvulsivants, ou anti-acides.

Des lésions histologiques de néphrotoxicité avec des travées de fibrose interstitielle et de tubes atrophiques peuvent se développer sans altération de la fonction rénale. Il est recommandé d'éviter un traitement prolongé plus de 2 ou 3 ans. Si le traitement doit être prolongé, une biopsie rénale de contrôle peut être réalisée après 2-3 ans pour s'assurer de l'absence de toxicité rénale et adapter la stratégie de traitement.

2) Tacrolimus (hors AMM)

Indication et base argumentaire :

L'efficacité équivalente du tacrolimus par rapport à la ciclosporine est basée sur des études observationnelles, un premier essai randomisé comparant les 2 médicaments est en cours. Le tacrolimus est souvent préféré devant l'absence des effets indésirables esthétiques. De plus, l'utilisation de formes retard permet un traitement en une prise quotidienne.

Modalité pratique et surveillance thérapeutique :

Le tacrolimus est prescrit à la dose initiale de 0,2 mg/kg/jour (max 10mg) en deux prises matin et soir à heures régulières et dans les mêmes conditions de prise (par rapport au repas). Du fait d'une grande variabilité interindividuelle, le suivi biologique par dosage sanguin du taux résiduel (T0) est recommandé.

A titre indicatif, un taux résiduel de 3 à 7 µg/l est recherché initialement puis il est recommandé de viser la plus petite dose efficace pour maintenir la rémission en phase d'entretien.

ESI et leurs surveillances :

La même surveillance clinique et biologique qu'un traitement par ciclosporine est nécessaire. Il est recommandé d'éviter un traitement prolongé plus de 2-3 ans. Si le traitement doit être prolongé, une biopsie rénale de contrôle peut être réalisée après 2-3 ans pour s'assurer de l'absence de toxicité rénale et adapter la stratégie de traitement.

Le tacrolimus n'induit pas d'hirsutisme et moins d'hypertrophie gingivale que la ciclosporine. En revanche, un risque de diabète induit est possible, en particulier sur un terrain à risque (histoire familiale de diabète, obésité...). Les patients doivent être prévenus de l'interférence possible avec le pamplemousse, l'orange sanguine, la grenade et le Millepertuis ou certains médicaments, notamment les macrolides, l'érythromycine ou certains anticonvulsivants, ou anti-acides.

Il s'agit d'un traitement immunosuppresseur, Le risque d'infections opportunistes est possible.

4.3.3.4 Le Rituximab (anticorps anti CD20) (hors AMM)

Indication et base argumentaire :

La déplétion B par rituximab est recommandée en cas de rechute fréquentes ou de corticodépendance, après échec d'une autre ligne de traitement épargneur de corticoïde, ou en cas de difficulté d'observance des traitements oraux. En effet, plusieurs essais randomisés ont démontré sur la dernière décennie l'efficacité de la déplétion B par rituximab dans cette situation et la bonne tolérance à court et moyen terme. Des études supplémentaires sont requises pour déterminer le schéma optimal d'utilisation (indication, nombre de perfusion, durée de déplétion B).

Modalité pratique et surveillance thérapeutique :

La prescription et l'administration se fait en milieu hospitalier. La dose de 375 mg/m² de surface corporelle est la plus usitée (max 1000mg), à administrer par une perfusion à débit progressif, après prémédication. Plusieurs schémas de traitements sont possibles, le plus souvent 1 à 2 perfusions hebdomadaires, qui peuvent être renouvelées selon la durée de déplétion B visée. Il est recommandé le suivi du phénotypage lymphocytaire avec compte des lymphocytes B CD19+ a l'initiation, à J7 puis régulier jusqu'à la reconstitution B. En cas de déplétion B courte ou d'échec de déplétion B, la recherche d'anticorps anti-rituximab peut aider à guider la suite du traitement.

Il est recommandé de suspendre les traitements oraux dans les 2 à 3 mois qui suivent la perfusion.

ESI et leurs surveillances :

La recherche de tout foyer infectieux (notamment respiratoire), une numération formule sanguine, la vérification de l'absence d'infection par le virus de l'hépatite B et une mesure du taux d'immunoglobulines est recommandée avant l'initiation d'un traitement par rituximab.

Les réactions lors de la perfusion sont rapportées dans 30-50% des cas, du fait du risque de relargage de cytokines, il est donc nécessaire de réaliser une surveillance attentive de la température et un monitoring cardio respiratoire.

Le suivi au long cours nécessite : une surveillance du risque infectieux et une surveillance hématologique régulière jusqu'à au moins 6 mois post perfusion ainsi que devant tous signes infectieux (risque de neutropénie). Une antibioprophylaxie de la pneumocystose peut être prescrite. Une substitution en immunoglobulines peut être nécessaire en cas d'hypogammaglobulinémie secondaire et d'infections. Un contrôle de la protection vaccinale est recommandé à distance de la reconstitution B.

- Alternatives : L'utilisation de biosimilaires du rituximab ou d'autres anticorps monoclonaux anti CD20 comme l'obinutuzumab ou l'ofatumumab a été rapportée dans le syndrome néphrotique corticodépendant ou à rechute fréquente, avec un profil de tolérance et des modalités de surveillance comparable à ceux du rituximab. Leur place par rapport au rituximab reste à déterminer avec les essais randomisés à venir.

4.3.3.5 Agents alkylants

Indication et base argumentaire :

Longtemps utilisés avec une efficacité de rémission de 40-50% à un an et 35% à 2 ans, ils sont maintenant réservés à des cas particuliers (sur prescription d'un pédiatre néphrologue) et ne sont plus prescrits de façon courante du fait de leur toxicité potentielle. Le plus utilisé est le cyclophosphamide.

Modalité pratique et surveillance thérapeutique :

En cas d'utilisation du cyclophosphamide, le traitement per os est prescrit sur 10-12 semaines pour une dose cumulée de 160 mg/kg (soit environ 2 mg/kg/j).

D'autres indications, posologies et voies sont possibles.

ESI et leurs surveillances :

Les parents doivent être informés du risque infectieux et du risque de gonadotoxicité des agents alkylants (cyclophosphamide et chlorambucil) et du risque de perte de cheveux (rare à cette dose).

Un contrôle régulier de la numération formule sanguine est nécessaire (par exemple 1 fois par semaine pendant un mois puis tous les mois) et le traitement doit être transitoirement interrompu si le taux de polynucléaires est inférieur à 2000/mm³, celui de lymphocyte à 800/mm³ et celui de plaquettes à 100000/mm³.

4.3.3.6 Corticothérapie alterne prolongée

En cas de syndrome néphrotique à rechute, l'attitude classique a longtemps été de proposer en première intention une corticothérapie alterne prolongée à faible dose et à la plus petite dose efficace.

Cette stratégie, reposant sur un faible niveau de preuve, peut être discutée en cas de contre-indication ou non disponibilité des immunosuppresseurs. Dans tous les autres cas, les différentes classes médicamenteuses discutées ci-dessus peuvent être considérées d'emblée.

De plus, en cas de syndrome néphrotique non contrôlé sous corticothérapie alterne prolongée, de rechute compliquée ou de corticodépendance, l'introduction d'un traitement d'épargne cortisonique est recommandée

4.3.3.7 Autres options thérapeutiques :

En cas de syndrome néphrotique non contrôlé, après au moins une ligne de traitement d'épargne cortisonique, il est recommandé d'inclure l'enfant dans un essai clinique, si disponible.

En cas de syndrome néphrotique non contrôlé, certains auteurs proposent parfois d'associer plusieurs des traitements listés ci-dessus, avec une attention particulière portée à la surveillance des effets indésirables potentiels.

4.4 Prise en charge du syndrome néphrotique corticorésistant

La prise en charge d'un syndrome néphrotique corticorésistant sort du domaine de la présente recommandation. Une biopsie rénale est indiquée afin de confirmer qu'il s'agit d'un syndrome néphrotique idiopathique (lésions glomérulaires minimes, hyalinose segmentaire et focale ou prolifération mésangiale diffuse) et le distinguer du syndrome néphrotique résultant d'une autre maladie glomérulaire.

Une étude génétique sera réalisée à la recherche de mutations de certains gènes, ceci d'autant plus qu'il existe une consanguinité chez les parents.

- Si une anomalie génétique est retrouvée, seul un traitement symptomatique à visée antiprotéinurique est indiqué car les immunosuppresseurs n'ont pas d'effets bénéfiques.
- Si aucune anomalie génétique n'est retrouvée, la deuxième ligne de traitement proposée consiste en l'association d'un anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus (prescription hors AMM)) et de prednisone. L'intérêt des agents alkylants ou du MMF n'est pas démontré.

Le traitement symptomatique doit être élargi à la prise en charge des complications d'un syndrome néphrotique chronique (suivi thyroïdien, lipidique...).

La stratégie de suivi et de traitement de ces formes graves relève d'un pédiatre néphrologue. En effet, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur l'approche thérapeutique, d'autres stratégies comme les immunoabsorptions des immunoglobulines, les plasmaphèreses et ou les immunothérapies sont à envisager après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

5 Suivi

La surveillance clinique et paraclinique, la rythmicité, l'organisation du suivi entre néphrologue pédiatre, pédiatre et/ou médecin généraliste, dépend du profil évolutif du syndrome néphrotique idiopathique qui est variable d'un patient à l'autre. Le suivi dépend également des risques iatrogènes à moyen et long terme. Il dépend enfin des possibilités et habitudes locales ou régionales.

5.1 Objectifs

- S'assurer de l'adhésion au traitement et à sa surveillance
- Vérifier la tolérance au traitement et dépister la survenue des complications liées au traitement
- S'assurer que les mesures hygiéno-diététiques sont réalisées
- Surveiller la survenue des rechutes
- Dépister la survenue des complications du syndrome néphrotique
- Veiller au respect du calendrier vaccinal (chapitre 4.2.7.3). La vaccination contre la grippe doit être encouragée chaque année.
- Amener l'enfant à l'âge adulte avec une taille et un cursus scolaire satisfaisants.

5.2 Professionnels impliqués

- Le suivi du patient atteint du syndrome néphrotique est du domaine du pédiatre, du pédiatre néphrologue et du médecin généraliste.
- Après le traitement initial, une consultation au moins annuelle du néphrologue pédiatre est recommandée, plus précocément en cas de corticorésistance ou de survenue de rechute ou de complications.
- La prise en charge pédiatrique est tout au long du suivi multidisciplinaire, comprenant notamment l'équipe de diététique et les infirmières d'éducation thérapeutique.

5.3 Examens de suivi

- Surveillance clinique : évolution de la courbe pondérale et staturale, du développement pubertaire et de la pression artérielle.
- Surveillance régulière des urines par bandelettes au domicile : plusieurs fois par semaine initialement pour progressivement s'espacer quand les bandelettes deviennent négatives.
- En cas de bandelettes urinaires négatives et en l'absence de circonstances particulières (surveillance de traitements médicamenteux, ou complications), les examens biologiques sanguins ne sont pas justifiés.
- En cas de corticothérapie prolongée, même à faible dose, un examen ophtalmologique annuel est nécessaire (recherche de cataracte, glaucome).
- Une surveillance osseuse (caclémie, phosphatémie, calciurie, créatininurie, 25 OH Vit D et ostéodensitométrie) peut être proposée en cas de dose cumulée de corticoïdes importante.

Annexe 1. 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^r BENSMAN Albert, Néphrologue pédiatre, Paris

P^r CHAUVEAU Dominique, Néphrologue, Toulouse

P^r DANTAL Jacques, Néphrologie, Nantes

Pr DURRBACH Antoine, Néphrologie, Paris

Pr LANG Philippe, Néphrologie, Paris

Dr LESAVRE Philippe, Néphrologue, Paris

P^r 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^r VANHILLE Philippe, Néphrologie, Valenciennes

Groupe de travail multidisciplinaire

D^r 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

Annexe 2. 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 BAUDOIN 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 3. 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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Boyer O, Baudouin V, Bérard É, Biebuyck-Gougé N, Dossier C, Guignon V, et al. Recommandations vaccinales pour les enfants avec un syndrome néphrotique idiopathique. *Néphrologie & Thérapeutique*. mai 2020;16(3):177-83.
6. Cammas B, Harambat J, Bertholet-Thomas A, Bouissou F, Morin D, Guignon 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.
7. 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.
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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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. Mühlig 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, Guignonis 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.

