

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

Sommaire

Liste des abréviations	3
Synthèse pour le médecin généraliste	4
Texte du PNDS	7
1 Introduction.....	7
2 Bilan initial	8
2.1 Objectifs.....	8
2.2 Professionnels impliqués.....	8
2.3 Examen initial	8
2.4 Examens complémentaires	9
3 Prise en charge thérapeutique.....	11
3.1 Principes généraux.....	11
3.2 Traitement symptomatique.....	15
3.3 Traitements spécifiques	21
3.4 Prise en charge du syndrome néphrotique corticorésistant.....	30
4 Suivi.....	32
Objectifs.....	32
Professionnels impliqués.....	32
Examens de suivi.....	32
Annexe 1. Groupes d'experts du PNDS (2008)	34
Annexe 2 Groupe d'experts actualisation du PNDS Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant Avril 2016.....	35

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins

Synthèse pour le médecin généraliste

Le syndrome néphrotique se définit par une protéinurie abondante (caractérisée par un rapport protéinurie sur créatininurie supérieur à 0,2 g/mmol ou supérieur à 2g/g sur un échantillon d'urine ou par un débit protidique supérieur à 50 mg/kg/j sur un recueil) associé à une hypoalbuminémie inférieure à 30g/l.

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, hématurie macroscopique, HTA sévère) et/ou d'une complication doit conduire à un avis spécialisé auprès d'un pédiatre néphrologue. (chapitre 2.3).

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 soit sans HTA sévère, ni insuffisance rénale organique ni hématurie macroscopique. Cependant, une hématurie microscopique (de faible abondance), une pression artérielle à la limite supérieure de la normale ou une insuffisance rénale fonctionnelle est parfois retrouvée à la phase initiale.

Le rôle du pédiatre ou du pédiatre néphrologue est (chapitre 3.1.2) :

- 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).

Les moyens thérapeutiques à mettre en place par un pédiatre néphrologue 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 3.2).
- 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 survenue de rechutes fréquentes ou de complications (chapitre 3.3).

Le but du suivi (spécialisé ou non) comprend (chapitre 4) :

- 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 pédiatrique (poids, taille, pression artérielle...) ainsi que la gestion 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 différents 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.

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, 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 3.1.4).
- Un régime sans sel doit être instauré 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 3.1.6).

- 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.
- Le soutien psychologique de l'enfant et de sa famille : il peut être parfois nécessaire.

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 0,2g/mmol (ou >2g/g, ou supérieure à 200mg/mmol) ou une protéinurie sur recueil supérieure à 50 mg/kg/j
- Et d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l.
- Il s'y associe habituellement des œdèmes. 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 10 ans.

Le syndrome néphrotique idiopathique répond habituellement rapidement à la corticothérapie avec une disparition de la protéinurie dans 90% des cas. Environ 80% de ces enfants auront une ou plusieurs rechutes conduisant à poursuivre la corticothérapie ou à entreprendre d'autres traitements immuno-suppresseurs. Cette corticothérapie peut être responsable d'effets secondaires sérieux obligeant à recourir à d'autres traitements. 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. Environ 10 % des enfants ne répondent pas à la corticothérapie. On parle alors de corticorésistance. Dans ce cas la maladie évolue dans la moitié des cas vers l'insuffisance rénale terminale. Après biopsie rénale et analyse génétique, d'autres immunosuppresseurs sont proposés pour réduire le risque d'évolution 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». 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 Bilan initial

2.1 Objectifs

- Confirmer le diagnostic de syndrome néphrotique idiopathique avec exclusion d'un syndrome néphrotique secondaire ou infantile
- 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.

2.2 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 (insuffisance rénale, thrombose, infection)
- Suspicion de syndrome néphrotique secondaire : forme impure, manifestations extra rénales, âge inférieur à 2 ans ou supérieur à 10 ans.

2.3 Examen initial

2.3.1 Anamnèse

- Antécédents personnels et familiaux augmentant le risque de syndrome néphrotique secondaire, infantile ou génétique :

- ▶ Notion de consanguinité, antécédents familiaux de syndrome néphrotique
- ▶ Antécédents d'autres néphropathies, de terrain dysimmunitaire.
- 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

2.3.2 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 tachycardie et d'une hypovolémie (soif, asthénie, douleurs abdominales, évaluation des œdèmes et des épanchements séreux (plèvre, péritoine, péricarde)
- La recherche de foyers infectieux (ORL, dentaire, broncho pulmonaire, digestif, urinaire)
- La recherche de complications :
 - ▶ Infectieuses : température, sepsis sévère, péritonite...
 - ▶ Thrombo emboliques : dyspnée, douleur thoracique ou abdominale, signes évocateurs d'une thrombophlébite cérébrale (céphalées, vomissements ou troubles de la conscience)
- 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).

2.4 Examens complémentaires

2.4.1 Examens systématiques lors de la découverte du syndrome néphrotique :

A visée diagnostique :

- Urinaire : Bandelettes urinaires (recherche de protéinurie et d'hématurie) ; rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon d'urines ou protéinurie des 24 h, compte d'hématies par ml en cas d'hématurie sur la bandelette urinaire.

- Sanguin : Protidémie et albuminémie (l'électrophorèse des protides étant de moins en moins prescrite dans cette indication).

A visée de dépistage des complications :

- Bilan hydro électrolytique : Ionogramme sanguin, créatininémie, urée sanguine.
- En cas de difficulté à évaluer cliniquement la volémie, une radio de thorax peut parfois être utile.

A visée étiologique :

- Le dosage du complément (C3, C4, CH50 dont la normalité permet d'éliminer d'autres syndromes néphrotiques présentant un tableau initial voisin)

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.

2.4.2 Autres examens, selon contexte :

Complément 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

Complément du bilan de coagulation : TCA, TQ, 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).

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 ; sérologies hépatite B et C); Radiographie de thorax et échographie abdominale en cas de doute sur un lymphome (rares cas de syndromes paranéoplasiques avec syndrome néphrotique)

Échographie rénale : en cas de ponction biopsie rénale.

Place de la ponction biopsie rénale :

- En cas de syndrome néphrotique idiopathique corticosensible, **la biopsie rénale n'est pas justifiée** en début de prise en charge.
- Elle peut être discutée dans les cas suivants :
 - En l'absence de réponse à la corticothérapie (à l'issue du premier mois de corticothérapie et la réalisation de 3 bolus de Solumédrol)
 - En cas de situation atypique d'emblée : âge inférieur à 2 ans ou supérieur à 10 ans, hématurie macroscopique, insuffisance rénale d'allure organique, suspicion de maladie dysimmunitaire avec signes extrarénaux

3 Prise en charge thérapeutique

3.1 Principes généraux

3.1.1 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.

3.1.2 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, de rechutes précoces du syndrome néphrotique, ou d'une forme familiale de syndrome néphrotique, ou secondairement en cas de rechutes répétées ou de nécessité d'une corticothérapie.

Chez l'adolescent qui présente une forme persistante de syndrome néphrotique, les consultations associant un pédiatre néphrologue et un néphrologue adulte devraient être initiées à cette période pour faciliter le transfert de la prise en charge par un service adulte.

3.1.3 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 la Fédération Nationale d'Aide aux Insuffisants Rénaux (FNAIR), l'Association pour l'Information et la recherche sur les maladies Rénales Génétiques (AIRG) ont une approche plus généraliste.

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

3.1.4 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 (importance du régime dans le cadre d'une corticothérapie à forte dose)

- La stratégie vaccinale : elle doit être discutée avec le pédiatre néphrologue notamment sur l'adaptation du calendrier vaccinal, la contre-indication aux vaccins vivants atténués sous corticothérapie à forte dose ou autres immunosuppresseurs, les vaccinations spécifiques (notamment pneumocoque, grippe)
- La nécessité de la surveillance : l'enfant et les parents seront informés de l'intérêt de surveiller régulièrement (cf § 4.3) la présence ou l'absence de protéinurie au moyen de bandelettes réactives. 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'Education Thérapeutique du Patient (ETP).

3.1.5 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.

3.1.6 Prise en charge diététique

► Principes généraux

Le régime restreint en sel (Chapitre 3.1.6.3) doit être **initié à la phase aigüe de la prise en charge** et accompagnera le traitement spécifique (corticoïde voire autres immunosuppresseurs) jusqu'à obtention de la rémission du syndrome néphrotique idiopathique. Il **sera repris lors des poussées avec hypoalbuminémie < 30g/l**. En parallèle, un apport protidique entre 1 à 2g/kg/j doit être préconisé.

Sous une corticothérapie à fortes doses, le régime comprendra là encore **des apports sodés restreints** et un **contrôle calorique**

(chapitre 3.1.6.2). Par contre, le régime peut être abandonné lorsque la dose de corticoïdes diminue et sera à adapter en fonction de la tolérance et des habitudes de l'enfant.

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.

► **Application pratique pour réguler les apports caloriques sous corticothérapie**

La corticothérapie induit une perte de la satiété. Ceci peut provoquer une prise de poids rapide et peu harmonieuse. Un régime pauvre en sucres et pauvre en graisses doit être prescrit. On recommande :

- De diminuer la consommation de sucres : suppression des sucres d'absorption rapide (sucreries, gâteaux, chocolat, confitures et boissons sucrées).
- D'éviter les aliments riches en graisses (beurre, fromage, huiles de friture,).

► **Application pratique pour obtenir des apports sodés restreints**

Le régime restreint en sel correspond à **un apport en sel (NaCl) inférieur à 35 mg/kg/j soit 1 mmol/kg/j de sodium sans dépasser 30 à 40 mmol/j.**

Il est à respecter lors des poussées s'accompagnant d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l ou lors du traitement par corticothérapie à forte dose. Lors de la baisse de la corticothérapie, il doit être progressivement levé en fonction de la tolérance et des habitudes alimentaires.

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 surgelé.
- Parmi les laitages : tous les fromages non frais sauf les fromages sans sel dont certaines pâtes à tartiner.
- Parmi les céréales : le pain et les biscottes salés, les biscuits variés, les biscuits apéritifs, certaines céréales de petit-déjeuner, les pâtisseries du commerce.
- Parmi les légumes : tous les légumes en boîte, les pommes chips, pommes dauphine, 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 pour des légumes sous vide.

- 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 goût 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 « nature » non cuisinés de façon industrielle, conservés par le froid (surgelés ou congelés) ou sous vide. L'étiquette indique si du sel a été ajouté.
- 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.

3.2 Traitement symptomatique

Il doit être initié à la phase aigüe de la prise en charge et accompagnera le traitement spécifique (chapitre 3.3) 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 doit apporter une ration protidique de 1 à 2 g/kg/j, normale pour l'âge. Elle doit être restreinte en sel. Une restriction hydrique n'est indiquée que si la natrémie est inférieure à 130 mmol/l. Le régime restreint en sel (<1 mmol/kg/j soit 35 mg/kg/j) doit être mis en place jusqu'à la rémission et il peut être abandonné lorsque la dose de corticoïdes diminue en fonction de la tolérance et des habitudes de l'enfant (chapitre 3.1.6.1).

Une supplémentation calcium et surtout en vitamine D sera prescrite d'autant plus volontiers si il existe des apports claciques alimentaires insuffisants et/ou une carence en vitamine D.

3.2.1 Perfusions d'albumine

Indication :

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 et/ou des signes biologiques tels que hyponatrémie < 120 mEq/l, hyper-urémie, augmentation de l'hématocrite sont évocateurs d'hypovolémie
- 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 4% (1g/Kg) peut être indiqué. Dans les autres cas, la perfusion à la dose de 1g/kg d'albumine à 20%, doit être lente (3-4h) 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 au milieu et/ou à la fin de la perfusion d'albumine.

3.2.2 Diurétiques

Indication : ils doivent être utilisés avec prudence (avis du pédiatre néphrologue) en cas d'œdèmes et/ou d'épanchements très importants ayant un retentissement clinique. Ils doivent être manipulés par des praticiens entraînés.

Risque : en aggravant l'hypovolémie, ils peuvent exposer aux complications thrombo-emboliques.

Administration et surveillance :

Les diurétiques utilisés sont le furosémide (1 à 2 mg/kg), l'amiloride (0,5 à 0,7 mg/kg), l'aldactone (5 mg/kg). 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.

Il est indiqué d'hospitaliser l'enfant et de corriger une éventuelle hypovolémie par perfusion d'albumine avant d'utiliser les diurétiques.

3.2.3 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.

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

Dans le syndrome néphrotique, ils sont utilisés pour diminuer le débit de la protéinurie en cas d'échec des traitements spécifiques (corticothérapie, immunosuppresseurs). **Ils ne sont donc pas prescrits pour cette indication dans les formes corticosensibles.**

3.2.5 Hypolipidémiant

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

Dans le cadre d'un syndrome néphrotique réfractaire, il n'existe pas d'étude contrôlée démontrant la tolérance et les effets bénéfiques d'un traitement hypolipidémiant par statines. Les données disponibles chez l'adulte suggèrent néanmoins qu'un tel traitement peut être envisagé chez l'enfant présentant une hyperlipidémie (hors AMM). Un bilan hépatique et un dosage des enzymes musculaires (CPK) seront réalisés lors de la mise en route du traitement et au cours du suivi. Dans tous les cas, la prévention des facteurs de risque cardiovasculaires généraux (obésité, tabagisme, etc) devra être réalisée chez les enfants et adolescents avec syndrome néphrotique réfractaire.

3.2.6 Prévention et traitement des thromboses

► Mesures générales

- 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 antiagrégant et anticoagulants

Indication :

Il n'existe à ce jour aucun consensus basé sur la littérature ou sur avis d'expert.

Pour certains, seuls les syndromes néphrotiques majeurs avec anasarque 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.

Pour d'autres auteurs, la présence d'une au moins des anomalies suivantes représente un facteur de risque de complications thrombotiques justifiant un traitement anticoagulant :

- Albuminémie < 20 g/l
- Fibrinogène > 6 g/l
- Antithrombine III < 70 %
- D-dimères > 1000 ng/ml

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/j

Anticoagulant :

- Dans une forme classique de syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant (rémission attendue en 8 à 15 j) le traitement par AVK n'est pas indiqué du fait de l'impossibilité de l'équilibrer en moins de 15 jours. Une HBPM (héparine de bas poids moléculaire) avec monitoring de l'antiXa peut être justifiée (objectif d'anticoagulation préventive forte (anti Xa : 0.3-0.5).
- Secondairement, en l'absence de rémission (et après avis spécialisé), un relais progressif par AVK peut être institué jusqu'à obtention de l'INR souhaité (2 et 3) à poursuivre jusqu'à obtention d'une albuminémie supérieure à 20 g/l. Une surveillance INR accrue est nécessaire en début de traitement. Ultérieurement, si le traitement est poursuivi (forme cortico-résistantes) la surveillance peut être réalisée à domicile à l'aide d'un dispositif d'automesure (Coagu-check®).

Arrêt : Le traitement sera arrêté après rémission

3.2.7 Infection et vaccinations

► Infection bactérienne

Lors des poussées, les complications bactériennes fréquentes du syndrome néphrotique idiopathique sont les péritonites, les ostéomyélites et les méningites (à pneumocoque et à germes encapsulés).

Il n'y a pas d'indication à une antibiothérapie systématique en cas de poussée. 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, 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

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 3.2.7). La vaccination n'est pas recommandée sous corticoïde à forte dose ou autres immunosuppresseurs.

Alternative : la vaccination de l'entourage proche peut être proposée en l'absence 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 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 antivarielle (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.

Herpès

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

► Vaccinations

Le respect du calendrier vaccinal doit être la règle dans la mesure du possible. Néanmoins dans les cas de poussées, de rechutes fréquentes, de corticodépendance, le pédiatre néphrologue peut être amené à différer le calendrier vaccinal. Les vaccinations (hors vaccins vivants) seront proposées préférentiellement pendant les périodes de

rémission stable sans traitement ou avec une corticothérapie <15mg/m² par prise mais ils peuvent être réalisés sous pleine dose (cf recommandations HAS sur la vaccination).

Il faut prendre en compte néanmoins les points suivants :

- Le risque accru d'infection grave à pneumocoque
- Le risque accru d'infection grave sous immunosuppresseurs
- La limitation liée aux immunosuppresseurs et à la corticothérapie forte dose pour les vaccins vivants atténués : aucune vaccination par un vaccin vivant atténué ne doit être réalisée sous immunosuppresseur ou dans les 3 mois suivant les bolus de méthylprednisolone. Sous corticothérapie alternée seule, le bénéfice/risque peut être discuté en suivant les recommandations de l'HAS (1).

Vaccination antipneumococcique

La vaccination antipneumococcique est à proposer de façon systématique dès que possible 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

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 3.2.7.3).

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

Grippe

La vaccination antigrippale est recommandée chaque année.
La vaccination de l'entourage peut être proposée.

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.

3.3 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.

3.3.1 Définitions

► Rémission et corticorésistance

A l'issue du traitement, 3 situations sont possibles :

- **Une rémission complète** : elle est définie par un rapport protéinurie/créatininurie inférieur à 0,02 en g/mmol(ou 0,2 g/g) ou une protéinurie inférieure à 5 mg/kg/j. Cela définit la corticosensibilité du syndrome néphrotique.
- Une rémission partielle : **elle est définie par une diminution franche du débit de protéinurie par rapport au niveau initial avec une albuminémie supérieure à 30 g/l.**
- **Une corticorésistance** : elle est définie par la persistance d'un rapport protéinurie/créatininurie supérieur à 0,2 g/mmol/l (ou 2 g/g) ou une protéinurie supérieure à 50mg/kg/j, associée à une abuminémie <30g/l, 8 jours après les perfusions de solumédrol faisant suite au 4 semaines de corticothérapie per os (cf chapitre 3.3.2).

► **Rechutes et corticodépendance**

La Société de Néphrologie Pédiatrique propose d'introduire la terminologie suivante pour graduer les rechutes afin de moduler la réponse thérapeutique :

- La **rechute complète** : elle est définie par un rapport protéinurie/créatinurie supérieur à 0,2 g/mmol (ou 2 g/g) ou d'une protéinurie supérieure à 50 mg/kg/j et s'accompagne d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l. Elle nécessite toujours une adaptation thérapeutique.
- La **rechute modérée** : elle est définie par un rapport protéinurie/créatinurie supérieure à 0,2 g/mmol (ou 2 g/g) **et** une albuminémie supérieure à 30g/l, sans œdèmes ni prise de poids
- La **protéinurie non néphrotique** : elle est définie par un rapport protéinurie/créatinurie inférieure à 0,2 g/mmol (ou 2 g/g) **et** une albuminémie supérieure à 30g/l, sans œdème ni prise de poids

En cas de rechute modérée ou de protéinurie non néphrotique, la prise en charge thérapeutique doit néanmoins être rediscutée avec le pédiatre néphrologue après s'être assuré de l'absence de foyer infectieux et de la bonne adhésion au traitement.

Il faut distinguer deux types de syndrome néphrotique à rechutes selon le délai de survenue par rapport à la corticothérapie :

- Les **rechutes espacées** : survenant plus de trois mois après l'arrêt de la corticothérapie (syndrome néphrotique à rechutes espacées)
- La corticodépendance : elle se définit par une rechute survenant lors de la décroissance de la corticothérapie ou moins de trois mois après l'arrêt de celle-ci (syndrome néphrotique corticodépendant).

On parle de rechutes fréquentes si 2 rechutes complètes en 6 mois sont constatées.

► **Guérison**

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

3.3.2 Traitement de l'épisode initial

Il est nécessaire de traiter toute infection avant de débiter 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 à 2 prises, avec un maximum de 60 mg/jour. La protéinurie disparaît généralement entre le 8^{ème} et le 15^{ème} jour de traitement. Le traitement est poursuivi pour 30 jours à cette posologie.
- En cas de rémission, la prednisone est poursuivie sous forme discontinuée un jour sur deux, en une prise matinale. La durée totale du traitement de la première poussée est ainsi de quatre mois et demi et correspond à une dose cumulée de prednisone de 3990 mg/m². Le schéma de décroissance est le suivant :
 - 60 mg/m² 1 jour sur deux, en une prise matinale (60 mg 1j/2 au maximum) pendant deux mois.
 - Puis la dose est diminuée par palier de 15 mg/m² tous les 15 jours.
 - Alternative : chez les enfants de moins de 5 ans qui ont des difficultés à avaler les comprimés, la prednisone peut être remplacée par la prednisolone.
 - Alternative : chez les enfants où l'adhésion à la corticothérapie est mauvaise, un traitement par corticoïde retard par voie injectable (Kenacort®) peut être discuté, par le néphrologue pédiatre.
- Si la protéinurie persiste à l'issue des quatre premières semaines de traitement (corticorésistance ou rémission partielle (Chapitre 3.3.1.1)), trois perfusions de méthylprednisolone à la dose de 1 g/1,73m² sont effectuées, à 48 heures d'intervalle. 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 les perfusions (Chapitre 3.3.1.2)).

D'autres protocoles de sociétés savantes et de récentes publications pourraient faire proposer des protocoles plus courts dans les formes rapidement corticosensibles. A l'inverse, certains auteurs proposent l'adjonction d'autres traitements lors de la poussée initiale pour 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.

3.3.3 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 ou d'hypoalbuminémie, il est possible d'attendre une rémission spontanée. 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.

En cas de rechutes, la prise en charge sera modulée en fonction du type de rechute (Chapitre 3.3.1.2).

► 1^{ère} Rechute survenant plus de trois mois après arrêt du traitement :

De nombreux paramètres peuvent influencer la réponse thérapeutique et sont à discuter avec un pédiatre néphrologue. Si on décide d'une reprise de la corticothérapie à pleine dose, le schéma de la poussée initiale soit une corticothérapie de 4 mois^{1/2} (chapitre 3.3.2) peut être proposé. Une alternative avec une décroissance plus rapide par rapport au traitement initial peut être proposée selon le schéma suivant :

- Prednisone, 60 mg/m² par jour à poursuivre 6 jours après disparition de la protéinurie
- Puis 60 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis 45 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis 30 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis 15 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis arrêt.

Certaines publications récentes proposent des attitudes différentes selon le délai de survenue et l'intensité de la rechute : maintien d'une corticothérapie alternée pour des durées plus longues ou adjonction d'un autre thérapeutique pour permettre le sevrage des corticoïdes.

Des études sont nécessaires pour confirmer ces propositions.

► 1^{ère} Rechute survenant lors de la décroissance de la corticothérapie ou moins de trois mois après son arrêt

Si la protéinurie redevient positive lors d'un épisode infectieux banal (hors complications de syndrome néphrotique) chez un patient sous corticothérapie à dose alternée, on peut proposer dans un premier temps de repasser à la même posologie de façon quotidienne en attendant la résolution de l'épisode infectieux. La persistance de la

protéinurie au-delà de 7 à 15 jours doit faire envisager une autre stratégie.

En dehors d'un contexte infectieux ou en cas d'échec de l'attitude précédente, l'attitude classique est de reprendre le schéma de corticothérapie suivant :

- Prednisone, 60 mg/m² par jour à poursuivre 6 jours après disparition de la protéinurie
- Puis 60 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis 45 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis 30 mg/m² un jour sur deux pendant 1 mois
- Puis 15 mg/m² un jour sur deux pendant 12 à 18 mois ou à une dose légèrement supérieure au palier auquel la rechute est survenue.

Ici encore, des publications récentes proposent dans ce cas l'adjonction d'une autre thérapeutique pour permettre un sevrage plus rapide des corticoïdes. L'avis d'un pédiatre néphrologue est nécessaire et des études sont requises pour préciser ce point.

► **Traitement des rechutes suivantes**

Selon le niveau de corticothérapie pour lequel la rechute est survenue, la dose d'attaque peut être moindre et la décroissance de la corticothérapie plus rapide pour arriver plus vite au-dessus du seuil de la dernière rechute.

Au cours de l'application du protocole de corticothérapie discontinuée prolongée, lorsque la dose de prednisone nécessaire pour maintenir la rémission est élevée, il peut 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. Plusieurs classes médicamenteuses peuvent être considérées.

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.

Lévamisole

Indication et base argumentaire :

Il est actuellement proposé après la troisième poussée ou lorsque le niveau de corticodépendance dépasse 15 mg/m², un jour sur deux mais reste modéré. Ce traitement est alors efficace dans environ 50 à 75%. Après deux mois, la corticothérapie est progressivement diminuée. En l'absence d'efficacité, le traitement est arrêté au bout de 6 mois.

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

Modalité pratique et surveillance thérapeutique :

La posologie recommandée est de 2,5 mg/kg, un jour sur deux. Le médicament peut être obtenu sur ATU (autorisation temporaire d'utilisation accordée par l'ANSM à titre nominatif).

ESI et leurs surveillances :

De nombreux effets secondaires ont été imputés à ce traitement mais sont rarement observés parmi lesquels HTAP, agranulocytose, vascularite et effets neurologiques.

Une numération formule sanguine doit être faite mensuellement du fait du risque de neutropénie, réversible après arrêt du lévamisole.

Une NFS doit être réalisée devant tout épisode infectieux sévère à la recherche d'une neutropénie.

Mycophénolate mofétil (prescription hors AMM)

Indication et base argumentaire :

Des études de la littérature montrent que le mycophénolate mofétil est efficace dans la néphrose corticodépendante en permettant de diminuer le degré de corticodépendance, voire d'arrêter la corticothérapie.

Modalité pratique et surveillance thérapeutique :

Le mycophénolate mofétil se prescrit en deux prises quotidiennes espacées idéalement de 12 heures. Débuté à la dose de 600 mg/m²/j avec une augmentation progressive à 1,2 g/m²/j, il permet de maintenir la rémission malgré la diminution ou l'arrêt de la

corticothérapie. Cependant, la majorité des patients rechutent après arrêt du traitement.

Il existe une variabilité interindividuelle pouvant nécessiter une mesure d'ASC (mesure de pharmacocinétique avec établissement d'une aire sous la courbe) pour trouver la posologie adéquate pour le patient.

ESI et leurs surveillances :

Ce traitement peut être responsable de troubles digestifs après la prise médicamenteuse pouvant être limités par une introduction progressive du traitement, la prise du médicament pendant les repas et un contrôle de l'AUC.

Une surveillance pendant toute la durée du traitement est nécessaire tant clinique que biologique avec une surveillance du bilan hépatique et de la numération formule sanguine au minimum tous les 3 mois et en cas de symptômes. Le risque d'infections opportunistes est possible.

Inhibiteurs des calcineurines

1) Ciclosporine

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 en deux prises matin et soir à heures régulières, en dehors des heures de repas. Du fait d'une grande variabilité interindividuelle, la dose sera à adapter en fonction des dosages sanguins.

A titre indicatif, des taux résiduels de 140 à 200 µg/L peuvent être proposés en début de traitement puis une décroissance progressive pour essayer de garder le patient en rémission avec des résiduels inférieurs à 100 µg/L une surveillance du T2 peut aussi être réalisée.

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.

Ces médicaments nécessitent un contrôle mensuel 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.

Des lésions histologiques de néphrotoxicité avec des travées de fibrose interstitielle et de tubes atrophiques peuvent se développer sans altération de la fonction rénale. Une biopsie rénale de contrôle peut être réalisée en cas de traitement prolongé au-delà de 18 à 24 mois.

2) Tacrolimus (hors AMM)

Indication et base argumentaire :

Le tacrolimus donne des résultats comparables. 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 en deux prises matin et soir à heures régulières et en dehors des heures de repas. Du fait d'une grande variabilité interindividuelle, la dose sera à adapter en fonction des dosages sanguins.

A titre indicatif, en début de traitement un taux résiduel de 6 à 10 µg/l est recherché puis un taux plus bas entre 3 et 6 µg/l peut être proposé en phase d'entretien.

ESI et leurs surveillances :

La même surveillance clinique et biologique qu'un traitement par ciclosporine est nécessaire. Le tacrolimus n'induit pas d'hirsutisme et moins d'hypertrophie gingivale que la ciclosporine. Un risque de diabète induit est possible.

Le Rituximab (anticorps anti CD20) (hors AMM)

Indication et base argumentaire :

D'usage plus récent dans la néphrose corticodépendante dont il augmente la durée de rémission, sa place dans l'arsenal thérapeutique reste encore à définir. Initialement proposé en dernière

ligne thérapeutique après échec des autres prises en charge, il semble au vu d'études récentes qu'on puisse le proposer plus précocement dans l'escalade thérapeutique et notamment comme alternative aux anticalcineurines utilisées de façon prolongée. Des études supplémentaires sont requises.

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, à administrer par une perfusion à débit progressif.

Le nombre de dose et leur fréquence ne sont pas définis de manière consensuelle.

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.

Lors de la perfusion, du fait du risque de relargage de cytokines, il est 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 substitution en immunoglobulines peut être nécessaire en cas d'hypogammaglobulinémie secondaire.

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. Le chlorambucil peut également être proposé.

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 g/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 $2000/\text{mm}^3$, celui de lymphocyte à $800/\text{mm}^3$ et celui de plaquettes à $100000/\text{mm}^3$.

Autres options thérapeutiques :

Des publications récentes sur des nombres limités de patients souffrant de formes de néphrose résistantes aux autres traitements, font état de l'efficacité d'autres thérapeutiques. Parmi celles-ci on peut citer :

- Les techniques d'échanges plasmatiques ou d'immunoabsorption.
- L'utilisation de traitements dirigés contre certaines cytokines inflammatoires.

D'autres études sont requises pour préciser leur place éventuelle dans la prise en charge du syndrome néphrotique.

3.4 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, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur l'approche thérapeutique, le traitement proposé consiste habituellement 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.

4 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.

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 3.2.7.3). 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.

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.
- Le service de pédiatrie apportera l'aide du conseil diététique et des infirmières d'éducation thérapeutique.

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.
- Une récurrence de protéinurie, ce d'autant plus que l'histoire du SNI a été chronique justifie un avis d'un pédiatrie néphrologue.

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 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