

French Translation of the IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-resistant Nephrotic Syndrome

Pediatric Nephrology
<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04519-1>

GUIDELINES



IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome

Agnes Trautmann¹ · Marina Vivarelli² · Susan Samuel³ · Debbie Gipson⁴ · Aditi Sinha⁵ · Franz Schaefer¹ · Ng Kar Hui⁶ · Olivia Boyer^{7,8} · Moin A Saleem⁹ · Luciana Feltran¹⁰ · Janina Müller-Deile¹¹ · Jan Ulrich Becker¹² · Francisco Cano¹³ · Hong Xu¹⁴ · Yam Ngo Lim¹⁵ · William Smoyer¹⁶ · Ifeoma Anochie¹⁷ · Koichi Nakanishi¹⁸ · Elisabeth Hodson¹⁹ · Dieter Haffner^{20,21,22} · on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 21 December 2019 / Revised: 7 February 2020 / Accepted: 21 February 2020
© The Author(s) 2020

Abstract

Idiopathic nephrotic syndrome newly affects 1–3 per 100,000 children per year. Approximately 85% of cases show complete remission of proteinuria following glucocorticoid treatment. Patients who do not achieve complete remission within 4–6 weeks of glucocorticoid treatment have steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). In 10–30% of steroid-resistant patients, mutations in podocyte-associated genes can be detected, whereas an undefined circulating factor of immune origin is assumed in the remaining ones. Diagnosis and management of SRNS is a great challenge due to its heterogeneous etiology, frequent lack of remission by further immunosuppressive treatment, and severe complications including the development of end-stage kidney disease and recurrence after renal transplantation. A team of experts including pediatric nephrologists and renal geneticists from the International Pediatric Nephrology Association (IPNA), a renal pathologist, and an adult nephrologist have now developed comprehensive clinical practice recommendations on the diagnosis and management of SRNS in children. The team performed a systematic literature review on 9 clinically relevant PICO (Patient or Population covered, Intervention, Comparator, Outcome) questions, formulated recommendations and formally graded them at a consensus meeting, with input from patient representatives and a dietician acting as external advisors and a voting panel of pediatric nephrologists. Research recommendations are also given.

Keywords Steroid-resistant nephrotic syndrome · Children · Chronic kidney disease · Genetics · Outcome · Pediatrics · Immunosuppressive treatment

Translators: Prof Albert Bensman, Prof Olivia Boyer, Lorna Rouhaud, Néphrologie pédiatrique, Institut Imagine, Université de Paris, centres de référence SNI et MARHEA, Hôpital Necker, APHP, Paris, France.

Date of the translation: September 25, 2020

Please, to cite this article, use the citation provided below including doi:

Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, Hui NK, **Boyer** O, Saleem MA, Feltran L, Müller-Deile J, Becker JU, Cano F, Xu H, Lim YN, Smoyer W, Anochie I, Nakanishi K, Hodson E, Haffner D; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020 May 7. doi: 10.1007/s00467-020-04519-1.

Recommandations de l'IPNA pour le diagnostic et la prise en charge du syndrome néphrotique cortico-résistant de l'enfant

Agnes Trautmann¹, Marina Vivarelli², Susan Samuel³, Debbie Gipson⁴, Aditi Sinha⁵, Franz Schaefer¹, Ng Kar Hui⁶, Olivia Boyer^{7,8}, Moin A Saleem⁹, Luciana Feltran¹⁰, Janina Müller-Deile¹¹, Jan Ulrich Becker¹², Francisco Cano¹³, Hong Xu¹⁴, Yam Ngo Lim¹⁵, William Smoyer¹⁶, Ifeoma Anochie¹⁷, Koichi Nakanishi¹⁸, Elisabeth Hodson¹⁹, Dieter Haffner^{20,21} au nom de l'Association internationale de néphrologie pédiatrique

¹ Division de néphrologie pédiatrique, Centre de pédiatrie et de médecine des adolescents, Heidelberg, Allemagne

² Division de néphrologie et de dialyse, Département des surspécialités pédiatriques, Hôpital pédiatrique et centre de recherche Bambino Gesù, Rome, Italie

³ Section de néphrologie pédiatrique, Département de pédiatrie, Alberta Children's Hospital, Université de Calgary, Calgary, Canada

⁴ Division de néphrologie, Université du Michigan, Michigan, États-Unis

⁵ Division de néphrologie, Département de pédiatrie, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, Inde

⁶ Département de pédiatrie, École de médecine Yong Loo Lin, Université nationale de Singapour, Singapour

⁷ Laboratoire des maladies rénales héréditaires, Institut Imagine, INSERM U1163, Université Paris Descartes, Paris, France

⁸ Département de néphrologie pédiatrique, centre de référence pour le syndrome néphrotique idiopathique chez les enfants et les adultes, Hôpital Necker, APHP, 75015 Paris, France

⁹ Département de néphrologie pédiatrique, Université de Bristol, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, Royaume-Uni

¹⁰ Hôpital Samaritano et HRim/UNIFESP, Université fédérale de São Paulo, São Paulo, Brésil

¹¹ Département de néphrologie, Hôpital universitaire d'Erlangen, Erlangen, Allemagne

¹² Institut de pathologie, Hôpital universitaire de Cologne, Cologne, Allemagne

¹³ Département de néphrologie ; Hôpital pour enfants Luis Calvo Mackenna, Université du Chili

¹⁴ Département de néphrologie ; hôpital pour enfants de l'université de Fudan, Shanghai, Chine

¹⁵ Département de pédiatrie, Centre médical de Prince Court, Kuala Lumpur, Malaisie

¹⁶ L'Institut de recherche de l'hôpital national pour enfants, Université de l'État de l'Ohio, Columbus, États-Unis

¹⁷ Département de pédiatrie, Hôpital universitaire de l'Université de Port Harcourt, Port Harcourt, Rivers State, Nigeria

¹⁸ Département de la santé et du bien-être de l'enfant (pédiatrie), École supérieure de médecine, Université des Ryukyus, Okinawa, Japon

¹⁹ *Cochrane Kidney and Transplant*, Centre pour la recherche sur le rein, L'hôpital pour enfants de Westmead et l'École de santé publique de Sydney, Université de Sydney, Sydney, Australie

²⁰ Département pédiatrique des maladies rénales, hépatiques et métaboliques, Hôpital des enfants de la faculté de médecine de Hanovre, Allemagne

²¹ Centre médical pour les maladies rares, Hôpital pour enfants de la faculté de médecine de Hanovre, Hanovre, Allemagne.

Correspondance : Dieter Haffner, M.D., Département de pédiatrie des maladies rénales, hépatiques et métaboliques, Centre de recherche pédiatrique, École de médecine de Hanovre, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hanovre, Allemagne. Tél : +49 511 532 3212 ; Fax : +49 511 532 3911 ; Courriel : Haffner.Dieter@mh-hannover.de

Résumé

Le syndrome néphrotique idiopathique touche 1-3/100 000 enfants par an. Environ 85% des enfants présentent une rémission complète du syndrome néphrotique sous corticoïdes. Les patients qui n'obtiennent pas une rémission complète après 4 à 6 semaines de corticothérapie présentent un syndrome néphrotique cortico-résistant (SNCR). Chez 10 à 30 % des patients cortico-résistants, des mutations des gènes podocytaires peuvent être identifiées, tandis que le rôle d'un facteur circulant d'origine immunitaire est postulé dans les autres cas. Le diagnostic et la prise en charge du SNCR sont complexes du fait de ses causes variées, de sa résistance fréquente aux différents traitements immunosuppresseurs et de ses complications potentiellement graves telles que l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale et la récurrence du SRNS après transplantation rénale. Un groupe d'experts comprenant des néphrologues pédiatres et des néphrogénéticiens de l'*International Pediatric Nephrology Association (IPNA)*, un néphropathologiste et un néphrologue pour adultes ont établi des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge du SNCR chez l'enfant. Le groupe a effectué une revue systématique de la littérature à partir de 9 questions PICO (Patient ou Population concernée, Intervention, Comparateur, Résultat) cliniquement pertinentes et formulé des recommandations lors d'une réunion de consensus. Ces recommandations ont été revues et validées par des experts externes incluant des représentants des patients, une diététicienne et des néphrologues pédiatres. Des suggestions de futurs projets de recherche sont également données.

Mots-clés : Syndrome néphrotique résistant aux stéroïdes, enfants, maladie rénale chronique, génétique, résultats, pédiatrie, traitement immunosuppresseur

Introduction

Le syndrome néphrotique idiopathique (SN), caractérisé par une protéinurie abondante, une hypoalbuminémie et/ou la présence d'œdèmes [1,2], touche environ 1 à 3 enfants de moins de 16 ans sur 100 000 [3-5]. Environ 85% des enfants présentent une rémission complète de la protéinurie après une corticothérapie orale quotidienne par prednisone (PDN) à dose standard [6]. Ceux qui n'obtiennent pas de rémission après 4 à 6 semaines de traitement sont considérés comme ayant un syndrome néphrotique cortico-résistant (SNCR) [7]. La durée de la corticothérapie nécessaire pour qu'un patient soit considéré comme cortico-résistant est débattue et des corticothérapies plus longues (6-8 semaines), ou des bolus de méthylprednisolone intraveineux (MPDN), sont préconisés par certaines équipes [6].

Chez 10 à 30 % des patients atteints de SNCR sporadique, des mutations dans les gènes podocytaires peuvent être détectées, tandis que le rôle d'un facteur circulant d'origine immunitaire est supposé dans les autres cas [8-10]. Les principales entités histopathologiques rencontrées dans le SNCR sont la glomérulosclérose focale et segmentaire (HSF), les lésions glomérulaires minimales (LGM) et la sclérose mésangiale diffuse (SMD). Le traitement comprend généralement des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (IEC/ARA2) et les anticalcineurines chez les patients atteints de formes non génétiques du SNCR. Avec cette approche, une rémission complète ou partielle peut être obtenue dans 50 à 70 % des cas [6,7].

La gestion du SNCR est un grand défi en raison de son étiologie hétérogène, de l'absence fréquente de rémission sous traitement immunosuppresseur et des complications incluant la toxicité des médicaments, les infections, la thrombose, le développement d'une insuffisance rénale terminale (IRT) et la rechute après une transplantation rénale [11]. Il n'existe actuellement aucune recommandation fondée sur des données probantes et élaborée de manière systématique sur le diagnostic et la prise en charge des enfants atteints de SNCR, à l'exception d'un document ciblé de la ligne directrice *KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes)* [6]. C'est pourquoi l'Association internationale de néphrologie pédiatrique (*IPNA*) a réuni un groupe de travail sur les recommandations de pratique clinique (RPC) en décembre 2018 afin d'élaborer des RPC pour le diagnostic et la prise en charge des enfants atteints de SNCR. Des recommandations de recherche à venir concernant les mesures clés à prendre chez les patients atteints de SNCR sont également présentées.

Méthodes

Aperçu des lignes directrices du projet

Nous avons suivi la déclaration de principes de la *RIGHT (Reporting Items for practice Guidelines in Healthcare)* [12]. Trois groupes ont été constitués : un groupe central, un groupe d'experts externes et un groupe de votants.

Le groupe central était composé de 18 membres de l'*IPNA*, dont des néphrologues pédiatriques, un généticien rénal, des épidémiologistes, un néphrologue pour adultes et un pathologiste rénal. Les compétences et les responsabilités individuelles des membres du groupe central sont indiquées dans le tableau complémentaire S1.

Le groupe d'experts externes comprenait trois représentants des patients et un diététicien. Les représentants des patients ont discuté du manuscrit fourni par les membres du groupe central au sein de leur association locale de parents et leurs suggestions ont ensuite été intégrées au manuscrit.

Le groupe des votants comprenait 23 néphrologues pédiatriques, dont 3 à 5 représentants de chaque société régionale de l'*IPNA* ayant une expertise dans la gestion des SNCR chez les enfants. Les membres du groupe de votants ont été invités par questionnaire électronique à indiquer leur niveau d'accord sur une échelle de 5 points (fortement en désaccord, en désaccord, ni d'accord ni en désaccord, d'accord, fortement d'accord)

(méthode Delphi). Pour les sujets qui n'ont pas atteint un niveau de consensus de 70 %, les recommandations ont été réévaluées et modifiées par le groupe central, puis réexaminées par le groupe des votants jusqu'à ce qu'un niveau de consensus de >70 % soit atteint.

Élaboration des questions du PICO

Nous avons élaboré les questions PICO (Patient ou Population concernée, prise en charge et comparaison des différents traitements, Résultats) comme suit [13] : Population : Enfants (>3 mois et <18 ans) atteints de SNCR ; prise en charge et comparaison d'un traitement par rapport à l'absence de traitement, à un autre traitement ou à un placebo ;

En fonction des résultats, nous avons fait les recommandations pour le diagnostic, le traitement et le suivi des enfants atteints de SNCR (y compris l'efficacité pour induire une rémission et les effets secondaires des médicaments).

Etude de la littérature

La base de données PubMed a été consultée pour les études publiées avant le 15 septembre 2019, toutes les revues systématiques des essais contrôlés randomisés (ERC) sur le traitement des SNCR de l'enfant, les ERC, les essais prospectifs non contrôlés, les études d'observation et les études de registre portant sur le diagnostic et le traitement des enfants atteints de SNCR, limitées aux études en anglais.

Dans la mesure du possible, les méta-analyses d'ERC utilisant des ratios de risque ont été citées à partir de la revue systématique Cochrane mise à jour, concernant la prise en charge des enfants ayant un SNCR [14].

Des détails complémentaires et un résumé des publications utilisées pour ces ERC sont donnés dans le matériel supplémentaire (tableaux supplémentaires S2-S5).

Système de notation

Nous avons suivi le système de notation de l'Académie américaine de pédiatrie (figure 1 ; [15] [16,15]). La qualité des preuves a été notée comme suit : Élevée (A), modérée (B), faible (C), très faible (D) ou sans objet (X). Ce dernier terme fait référence à des situations exceptionnelles où des études de validation ne peuvent être réalisées parce que le bénéfice ou le préjudice prédomine clairement. Cette lettre a été utilisée pour classer les contre-indications des traitements et les paramètres de sécurité. La force d'une recommandation a été classée comme forte, modérée, faible ou discrétionnaire (lorsqu'aucune recommandation ne peut être faite).

Limites du processus d'élaboration des lignes directrices

Le SNCR est une maladie rare. Par conséquent, la taille et le nombre de certains ERC sont faibles et de mauvaise qualité méthodologique, de sorte que la plupart des recommandations sont faibles à modérées. En raison du budget limité de cette initiative de l'IPNA, les représentants des patients et les diététiciens n'ont été inclus qu'en tant qu'experts externes.

Recommandations de pratique clinique

Définitions

- Nous recommandons la quantification de la protéinurie par le rapport protéines/créatinine (PU/CR) dans un premier échantillon d'urine du matin (AM) ou de 24 heures au moins une fois avant de définir un patient comme SNCR et/ou de commencer une autre immunosuppression. Nous suggérons d'utiliser cette valeur de base pour évaluer la réponse ultérieure (grade A, forte recommandation).

Aggregate evidence quality	Benefit or harm predominates	Benefit and harm balanced
Level A • Intervention : well designed and conducted trials, meta-analyses on applicable populations • Diagnosis : independent gold-standard studies or applicable populations	Strong recommendation	Weak recommendation (based on balance of benefit and harm)
Level B Trials or diagnostic studies with minor limitations : consistent findings from multiple observational studies	Moderate recommendation	
Level C Single or few observational studies or multiple Studies with inconsistent findings or major limitations		
Level D Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Weak recommendation (based on low-quality evidence)	No recommendation may be made
Level X Exceptional situations where validating Studies cannot be performed and benefit or harm clearly predominates	Moderate recommendation	Strong recommendation

Figure 1 : Niveau des preuves et force des recommandations telles qu'elles sont actuellement utilisées par l'Académie américaine de pédiatrie. Reproduit avec l'autorisation de [15].

- Nous suggérons d'utiliser les définitions énumérées dans le tableau 1 pour le diagnostic et la prise en charge du SNCR (grade B, recommandation modérée).
- Nous suggérons d'utiliser la "période de confirmation", qui est la période de temps entre 4 et 6 semaines à partir du début de la prise de prednisolone/prednisone orale aux doses standard, pour évaluer la réponse à un traitement ultérieur avec des glucocorticoïdes et initier le IEC/ARA2 (grade C, recommandation faible).
- Nous recommandons également de procéder à une étude génétique et/ou à une biopsie rénale à ce moment (grade B, recommandation modérée).
- Nous suggérons d'inclure les données histologiques, cliniques et génétiques de tous les patients atteints de SNCR dans des registres de patients et des bases de données génétiques afin d'aider à améliorer notre compréhension de la maladie et de son traitement (non classé).

Preuves et justification

Évaluation de la protéinurie

La définition habituelle d'un syndrome néphrotique (SN) chez l'enfant est une protéinurie >40 mg/h/m² ou ≥1,000 mg/m²/jour ou le rapport protéinurie/créatininurie (PU/CR) ≥200 mg/mmol (2 mg/mg) ou 3+ sur les bandelettes urinaires associé à une hypoalbuminémie (<30 g/l) et/ ou des œdèmes [17].

Les bandelettes urinaires sont utiles pour le dépistage et la surveillance à domicile de la protéinurie, mais les décisions thérapeutiques doivent être basées sur au moins une quantification précise de la protéinurie, c'est-à-dire le PU/CR sur le premier échantillon d'urine du matin, ou un prélèvement d'urine des 24 heures après un traitement de plus de 4 semaines avec une prednisolone/prednisone à dose pleine.

Le premier échantillon d'urine du matin est préféré aux échantillons de la journée pour réduire l'influence de la protéinurie orthostatique [18,19].

Étant donné la relation linéaire entre le PU/CR sur un échantillon d'urine et les protéinuries des 24 heures, la détermination du PU/CR est recommandée. Si la mesure du PU/CR est de

≥200 mg/mmol (2 mg/mg), le traitement du SNCR doit commencer.

L'expression semi-quantitative des résultats des bandelettes urinaires est donnée dans le tableau complémentaire S6.

Définition du syndrome néphrotique cortico-résistant (SNCR)

Le traitement initial des enfants atteints de syndrome néphrotique idiopathique comprend généralement une corticothérapie (prednisone/prednisolone) orale de 60 mg/m²/jour ou 2 mg/kg/jour (maximum 60 mg/jour) pendant 4 à 6 semaines, suivie de 40 mg/m² ou 1,5 mg/kg 1 jour /2 (QOD) pendant 4 à 6 semaines supplémentaires.

Après les 4 premières semaines de prednisolone/prednisone orale à dose pleine, une rémission complète peut être observée (PU/CR ≤ 20 mg/mmol (0,2 mg/mg ou bandelettes urinaires négatives ou à l'état de traces à trois occasions consécutives ou plus), ce qui affirme le syndrome néphrotique corticosensible (SNCS).

Quand une rémission uniquement partielle est observée, on prescrit 2 semaines supplémentaires de prednisone (PDN) orales quotidiennes avec ou sans 3 bolus de méthylprednisolone (MPDN) (500 mg/m² ou 15 mg/kg), et l'adjonction d'un IEC/ARA2 (Fig. 2). Si la rémission complète est obtenue à 6 semaines, l'enfant est défini comme un SNCS "à réponse tardive" et traité comme un SNCS. Si aucune rémission n'est obtenue à 6 semaines, le diagnostic de SNCR est confirmé (Fig. 2).

Nous recommandons de pratiquer une biopsie rénale et d'obtenir les résultats des tests génétiques (lorsqu'ils sont disponibles) dès que possible, idéalement dans les deux semaines qui suivent la confirmation de la corticorésistance.

Si les résultats génétiques ne sont pas disponibles, nous suggérons de commencer le traitement par anticalcineurines et de réévaluer le traitement après avoir reçu les résultats génétiques. Dans les pays à faibles ressources où l'évaluation génétique et/ou histopathologique n'est pas disponible, un traitement immunosuppresseur immédiat avec anticalcineurines peut être commencé. Si les anticalcineurines ne sont pas disponibles, un traitement intraveineux ou oral au cyclophosphamide (CPH) peut être entamé (voir ci-dessous). Des détails sur les preuves et la justification de ces définitions sont donnés dans le matériel complémentaire.

Définition du syndrome néphrotique résistant aux anticalcineurines

Parmi les enfants définis comme des SNCR sans cause génétique, une proportion importante réagira aux anticalcineurines dans un laps de temps variable (semaines à mois). Les enfants présentant un SNCR initial qui répondent à un traitement par anticalcineurines, restent en rémission stable avec des rechutes inexistantes ou peu fréquentes, soit développent un SNCS secondaire.

La résistance aux anticalcineurines est définie lorsqu'un enfant ne parvient pas à être mis en rémission, au moins partielle, après au moins 6 mois de traitement par anticalcineurines administré à des doses et des niveaux sanguins adéquats.

Tableau 1 - Définitions du syndrome néphrotique chez les enfants

Terme	Définition
Protéinurie néphrotique	Rapport protéinurie/créatininurie (Pu/Cr) \geq 200 mg/mmol (2 mg/mg) dans le premier recueil urinaire du matin ou dans un recueil des urines de 24 heures \geq 1,000 mg/m ² /jour correspondant à 3+ ou 4+ sur les bandelettes urinaires
Syndrome néphrotique	Protéinurie néphrotique et soit hypoalbuminémie (taux d'albumine sérique < 30 g/l) soit oedèmes lorsque le taux d'albumine sérique n'est pas disponible
SNCS	Rémission complète dans les 4 semaines suivant l'administration de prednisone ou de prednisolone à la dose standard (60 mg/m ² /jour ou 2 mg/kg/jour, maximum 60 mg/jour).
SNCR	Absence de rémission complète dans les 4 semaines suivant le traitement par prednisone ou prednisolone à la dose standard.
Période intermédiaire	Il s'agit d'une période entre 4 et 6 semaines à partir du début de la prednisone pendant laquelle la réponse à une prednisone orale supplémentaire et/ou à des bolus de MPDN et IEC/ARA2 est observée chez les patients n'obtenant qu'une rémission partielle à 4 semaines. Un patient obtenant une rémission complète à 6 semaines est défini comme un répondeur tardif. Un patient n'ayant pas obtenu de rémission complète à 6 semaines, bien qu'il ait obtenu une rémission partielle à 4 semaines, est défini comme un SNCR.
Rémission complète	est définie par un rapport protéinurie/créatininurie (Pu/Cr) (sur la première miction du matin ou un échantillon des urines de 24 heures) \leq 20 mg/mmol (0,2 mg/mg) ou une protéinurie négative ou traces à la bandelette urinaire à trois occasions consécutives ou plus.
Rémission partielle	est définie par un Pu/Cr (sur la première miction du matin ou un échantillon des urines de 24 heures) >20 mais <200 mg/mmol et, si disponible, albumine sérique \geq 30 g/l.

Rechute d'une protéinurie néphrotique

Elle est définie comme suit : bandelette urinaire $\geq 3+$ pendant 3 jours consécutifs, ou Pu/Cr ≥ 200 mg/mmol (2 mg/mg) sur un premier échantillon d'urine du matin, avec ou sans réapparition d'œdèmes chez un enfant chez qui on avait auparavant obtenu une rémission partielle ou complète.

SNCR résistant aux anticalcineurines

Absence de rémission au moins partielle après 6 mois de traitement par anticalcineurines à des posologies adéquates.

SNCR multirésistant

Absence de rémission complète après 12 mois de traitement avec 2 agents d'épargne stéroïdienne de famille pharmacologique différente à des doses standard (voir texte).

Résistance secondaire aux stéroïdes

Enfant présentant une sensibilité initiale aux stéroïdes qui, lors de rechutes ultérieures, développe un SNCR

Rechute d'un syndrome néphrotique post-transplantation rénale

Enfant atteint d'un SNCR qui présente en post-transplantation rénale une réapparition de protéinurie néphrotique en l'absence d'autres causes mises en évidence et/ou un effacement des pieds des podocytes sur la biopsie rénale. Ce diagnostic doit également être envisagé en cas de protéinurie persistante (Pu/Cr ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) chez un patient précédemment anurique, ou une augmentation de l'Pu/Cr ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) chez un patient présentant une protéinurie pré-existante au moment de la transplantation en l'absence d'autres causes.

Pu/Cr, rapport protéine/créatinine urinaire ; SNCS, syndrome néphrotique sensible aux stéroïdes ; SNCR, syndrome néphrotique résistant aux stéroïdes ; PDN, prednisolone ou prednisone ; MPDN, méthylprednisolone ; IEC/ARA2, système rénine-angiotensine-aldostérone

Définition du syndrome néphrotique multirésistant aux médicaments

Les enfants résistants aux anticalcineurines peuvent être traités avec d'autres types d'agents stéroïdes (voir section : "Traitement immunosuppresseur de première ligne chez les enfants atteints de SNCR", Fig. 2 et Tableau 2). Les patients atteints de SNCR sont définis comme "multirésistants" en l'absence de rémission complète après 12 mois de traitement avec 2 traitements d'épargne stéroïdienne distincts (y compris les anticalcineurines) administrés à des doses standard.

Diagnostic initial traitement d'un enfant atteint de SNCR

- Nous vous recommandons de rechercher avec minutie les antécédents familiaux pour les manifestations rénales et extra-rénales, y compris en recherchant une consanguinité. Lorsque des maladies rénales sont présentes chez des membres de la famille, il convient d'obtenir, dans la mesure du possible, l'âge de leur apparition, leur évolution clinique, y compris la réponse aux médicaments, la fonction rénale, ainsi que les résultats de la biopsie rénale et des tests génétiques (grade A, forte recommandation).
- Nous recommandons un examen physique minutieux du patient, y compris une recherche des anomalies extra-rénales telles que les anomalies squelettiques, neurologiques, oculaires, auriculaires et urogénitales, ainsi que des causes secondaires (principalement infectieuses) de syndrome néphrotique (Tableau 2) (grade A, forte recommandation). [20-22]
- Nous suggérons que des analyses de sang, de sérum et d'urine énumérées dans le tableau 2 soient effectuées pour rechercher les causes immunologiques ou infectieuses du SNCR et pour évaluer le degré de protéinurie, le DFG estimé et l'histologie rénale (grade B, recommandation modérée).
- Nous suggérons de proposer des analyses d'urine aux frères et sœurs des patients atteints du SNCR avant même de procéder à un test génétique (grade C, recommandation modérée).

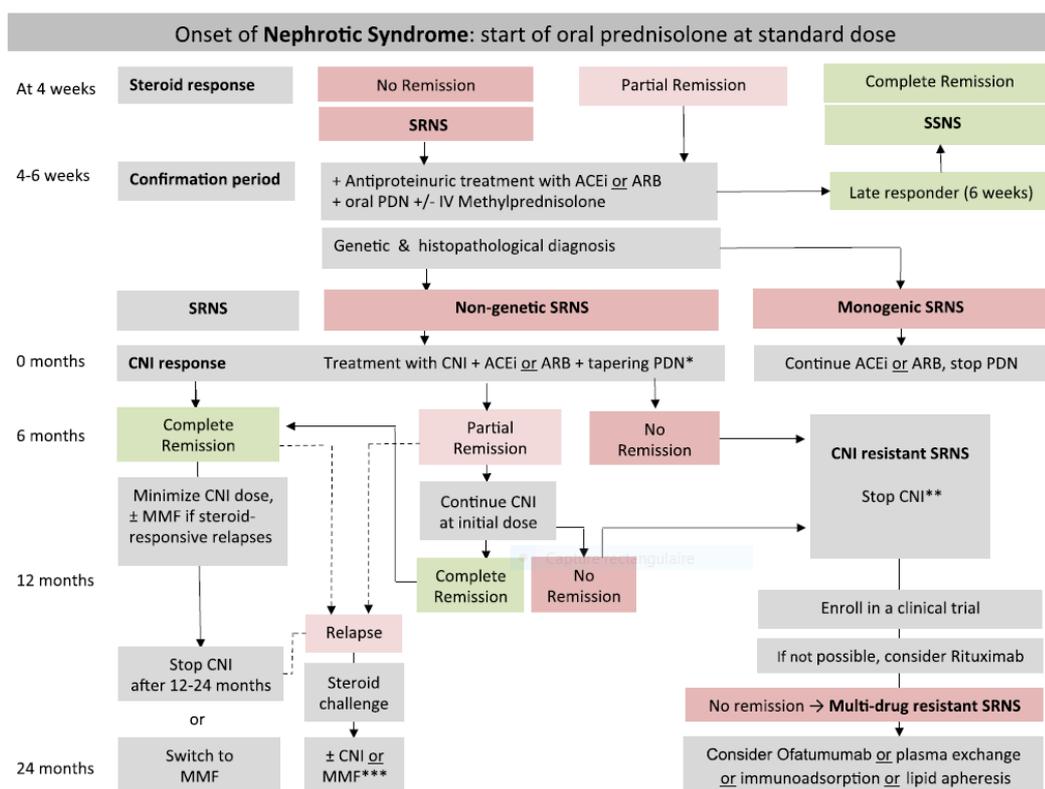


Figure 2 : Algorithme pour la prise en charge des enfants atteints d'un syndrome néphrotique. Les patients sont classés en fonction de leur réponse à un traitement de 4 semaines avec de la prednisone orale (PDN). Les patients sans rémission complète passent à une autre étape au cours de laquelle les réponses à un traitement par prednisone orale (PDN), avec ou sans, bolus de methylprednisolone (MPDN) en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) sont évaluées et une étude génétique et histopathologique est pratiquée. Les patients atteints d'un SNCR non génétique doivent être candidats à une immunosuppression plus poussée, alors que ceux qui présentent une forme monogénique ne le sont pas (de plus amples détails sont donnés dans

le texte). Dans les pays à faibles ressources où l'évaluation génétique et/ou histopathologique n'est pas disponible, un traitement immunosuppresseur immédiat par anticalcineurines (CNI) peut être mis en place. Si les CNI ne sont pas disponibles, un traitement intraveineux ou oral par cyclophosphamide peut être prescrit.

*= Nous suggérons de réduire progressivement la prednisone (PDN) après la mise en route d'un CNI comme suit : 40 mg/m² 1 j/2 pendant 4 semaines, 30 mg/m² 1j/2 pendant 4 semaines, 20 mg/m² 1j/2 pendant 4 semaines, 10 mg/m² 1j/2 pendant 8 semaines, et arrêter ensuite ;

** = le traitement CNI peut être poursuivi en cas de rémission partielle ;

*** = en cas d'absence de réponse complète dans les 4 semaines, de rechutes fréquentes ou d'effets secondaires des médicaments, nous recommandons de suivre le protocole SNCR réfractaire ;

SNCR, syndrome néphrotique résistant aux stéroïdes ; IEC, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ARA, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine ; PDN, prednisone ; IV, intraveineuse ; CNI, anticalcineurine ; MMF, Mycophénolatemofetil

Preuves et justification

L'identification précoce des formes génétiques du SNCR (énumérées dans le tableau 3) est importante, car ces patients ont peu de chances de bénéficier d'une immunosuppression prolongée et potentiellement nocive.

La recherche des antécédents familiaux pour reconnaître les formes familiales et un examen physique minutieux pour identifier les anomalies extra-rénales (indiquées dans le tableau complémentaire S7) des affections génétiques sont essentiels.

Parfois, le SNCR peut être secondaire à des causes infectieuses, principalement le cytomégalovirus (CMV), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'hépatite B, le paludisme, le parvovirus B19 et la syphilis.

Les autres causes du SNCR peuvent être la drépanocytose, le lymphome, la glomérulonéphrite extramembraneuse, la glomérulonéphrite membranoproliférative, la glomérulopathie à C3, la néphropathie à IgA, le lupus érythémateux systémique, le syndrome d'Alport / glomérulopathie collagène IV, l'amylose et la microangiopathie thrombotique (MAT). Le traitement de ces affections doit être envisagé en particulier chez les patients présentant un DFG estimé réduit (DFGe) et peut inclure une biopsie rénale, des tests génétiques et/ou l'évaluation du complément C3, C4, des anticorps antinucléaires, des anticorps antistreptococciques et des ANCA.

Plus tard dans l'évolution de la maladie, un faible DFGe peut rendre compte d'une progression de la maladie, d'une lésion rénale aiguë (LRA) ou d'une toxicité médicamenteuse. L'échographie rénale, y compris l'étude en Doppler, aide à évaluer les anomalies congénitales des reins et des voies urinaires et la thrombose vasculaire, qui peut également être une cause de protéinurie. Étant donné le risque de 25% de maladie chez les frères et sœurs si un patient présente un SNCR autosomique récessif, l'analyse d'urine est recommandée pour les frères et sœurs.

Tableau 2 : Bilan initial et suivi d'un enfant atteint du syndrome néphrotique résistant aux stéroïdes

Investigations	Examen initial	Surveillance
Evaluation Clinique		
Antécédents du patient	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 3 mois
- Y compris les résultats des bandelettes urinaires à domicile, l'activité physique, les épisodes de fièvre, de douleurs, les douleurs abdominales, les oedèmes, la fatigue, la fréquentation scolaire, l'adhésion aux traitements,		

le cycle menstruel chez les adolescentes		
- Recherche d'une cause secondaire (drépanocytose, VIH, LED, HepB, paludisme, parvovirus B19)	<input checked="" type="checkbox"/>	Selon le cas
- Recherche d'une tuberculose dans les zones d'endémie avant la prescription d'un immunosuppresseur	<input checked="" type="checkbox"/>	Selon le cas
Examen Clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 3 mois
Recherche de signes d'œdèmes (ascite, épanchement péricardique et pleural), de tétanie, d'adénopathies		
Toxicité des médicaments (par exemple, les yeux, la peau)		Tous les 3 mois
Etat du squelette	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 3 mois
Recherche d'une dysmorphie, d'organes génitaux ambigus	<input checked="" type="checkbox"/>	Selon le cas
Examen neurologique complet et évaluation standardisée de l'état cognitif	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 12 mois ou selon le cas
Statut pubertaire : recherche d'une mélanodermie, volume des testicules chez les garçons (chez les patients âgés de plus de 10 ans)	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 12 mois
Prise de la pression artérielle	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 3 mois; surveillance ambulatoire annuelle de la pression artérielle sur 24 heures chez les patients souffrant d'hypertension artérielle
Anthropométrie (a)	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 3 mois (tous les mois chez les nourrissons)
- Courbe de croissance : taille/ poids		
- Périmètre crânien < 2 ans.		
- Calcul de l'IMC et de la vitesse de croissance annuelle tous les 3 mois et tous les mois chez les nourrissons		
Etat des vaccinations	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 12 mois ou selon le cas
- les vérifier et les compléter, en particulier pour les bactéries encapsulées – pneumocoque, méningocoque, haemophilus influenza et varicella-zoster si disponible.		

Antécédents familiaux	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 12 mois ou selon le cas
- Recherche de manifestations rénales et extrarénales		
- Consanguinité		
Bilan biologique		
URINE	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 3 mois (plus fréquemment jusqu'à la rémission)
Urines sur une miction (sur la première miction du matin) sur les urines de 24 heures : protéines/créatinine	Essentiel	
Etude du sédiment urinaire avec recherche d'une hématurie	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 6 à 12 mois
Sur une miction : rapport calcium/créatinine, protéinurie de faible poids moléculaire (par exemple α 1-microglobuline/créatinine)	Sous condition	
SANG	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 3 mois (plus fréquemment jusqu'à la rémission et en cas d'IRC de stade 4 - 5)
Hémogramme complet	Essentiel	
Créatinine, urée		Tous les jours ou tous les deux jours lors de l'utilisation de doses élevées de diurétiques
Électrolytes (y compris le calcium ionisé, le potassium* et albumine corrigé si disponible)		
Sérum albumine, protéines totales		
Analyse des gaz du sang (HCO_3)		
C-reactive protéine	<input checked="" type="checkbox"/>	Selon les besoins (décision clinique)
Estimation du DFG (b)	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 3 mois (plus fréquemment au stade 4 de l'insuffisance rénale)
ALP, PTH, 25(OH) vitamine D	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 12 mois (plus fréquemment chez les patients atteints d'une insuffisance rénale de stade 3-5)

Profil lipidique (cholestérol LDL et HDL, triglycérides)	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 12 mois ou selon le cas
Tests de coagulation de base (taux de prothrombine (INR), TCA, fibrinogène, ATIII), dépistage systématique des thrombophilies chez les patients ayant déjà eu des accidents thrombotiques, ayant des lignes veineuses centrales, une protéinurie persistante néphrotique et/ou des antécédents familiaux d'événements thrombotiques	<input checked="" type="checkbox"/>	Au moment du diagnostic et ensuite, le cas échéant, par exemple en cas de rechute
Fonction thyroïdienne (T3, FT4, TSH)	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 12 mois ou selon le cas, en particulier chez les patients présentant une protéinurie prolongée
Immunoglobuline G	<input checked="" type="checkbox"/>	En cas d'infections récurrentes
Glucose/glucose à jeun	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 6 mois ou selon le cas
HbA1c	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 12 mois ou selon le cas
C3, anticorps antinucléaires	<input checked="" type="checkbox"/>	Selon le cas
ds-ADN, ENA, ANCA (en fonction du tableau clinique)	Sous condition	Selon le cas
Tests HBs-Ag, anti-HCV-IgG, syphilis et VIH	<input checked="" type="checkbox"/>	Avant la prise de prednisolone et le cas échéant
État des vaccinations, y compris les taux sanguins des anticorps	<input checked="" type="checkbox"/>	Annuellement ou selon le cas
GENETIQUE		
Séquençage à haut débit	<input checked="" type="checkbox"/>	Dépistage génétique étendu pour les patients atteints de SNCR en fonction des nouvelles découvertes (tableau 3) ; séquençage à haut débit si indiqué. A pratiquer avant la transplantation, si elle n'a pas été effectuée auparavant
SURVEILLANCE DES MÉDICAMENTS		
CsA et Tacrolimus : Taux résiduels	-	Chaque semaine pendant la période d'introduction (pendant 4 semaines), puis tous les 3 mois ou selon le cas
MMF : cinétique de l'acide mycophénolique cinétique (2h) (c)	-	Aire sous la courbe (AUC) après 4 semaines de traitement, puis tous les 6-12 mois ou selon le cas

Rituximab	-	numération des cellules B CD19 : 1 mois après la première dose (nadir), puis tous les 1-3 mois jusqu'à la réapparition des cellules B
Les statines : Créatinine kinase (CK)	-	Tous les 6 mois si prise de statines
Corticothérapie prolongée :	-	examen ophtalmologique à la recherche d'une cataracte et pour la prise de la pression intraoculaire Etude de la densité minérale osseuse lombaire
	Sous condition	
IMAGERIE		
Échographie rénale : échogénicité rénale et taille des reins et avant la pratique d'une biopsie rénale	<input checked="" type="checkbox"/>	Au moment de la présentation (biopsie pré-rénale obligatoire)
Échographie de l'abdomen et du thorax (à la recherche d'une ascite, d'épanchement pleural, d'une thrombose)	<input checked="" type="checkbox"/>	Selon le cas
Échographie cardiaque (masse ventriculaire gauche, épanchements)	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 12 mois chez les patients hypertendus ou en cas d'œdème grave
Radiographie du thorax	<input checked="" type="checkbox"/>	Si indiqué
	facultatif	
Radiographie du poignet gauche (évaluation de l'âge osseux chez les enfants de plus de 5 ans, minéralisation)	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les 12 mois ou selon le cas
HISTOPATHOLOGIE		
Biopsie rénale	<input checked="" type="checkbox"/>	Voir le texte : au moment du diagnostic, et ensuite si indiqué : en cas de baisse inexpliquée du DFGe, d'augmentation inexpliquée de la protéinurie, pour exclure et/ou surveiller la néphrotoxicité des anticalcineurines pendant un traitement prolongé (< 2 ans)
ÉVALUATION ALIMENTAIRE		
Examen et conseils d'un diététicien concernant l'apport en sel, potassium, calories et protéines	<input checked="" type="checkbox"/>	Tous les trois mois (plus fréquemment chez les nourrissons, les patients mal nourris et les patients atteints d'une insuffisance rénale au stade 4-5)

L'EVALUATION DE L'IMPLICATION EXTRARENALE

En fonction de la maladie sous-jacente et des caractéristiques extrarénales cliniquement évidentes :



Si indiqué

Si indiqué

- *IRM cérébrale* (par exemple microcéphalie, retard psychomoteur, retard mental, épilepsie myoclonique, tremblements, ataxie, hypotonie...)

- *Évaluation interdisciplinaire par Ophtalmologie* (par exemple microcorie, cataracte, glaucome, atrophie optique, kératocône, taches maculaires, lenticone, nystagmus),

- *Cardiologie* (par exemple, les malformations cardiaques congénitales),

- *Endocrinologie* (organes génitaux ambigus, puberté retardée, aménorrhée primaire, pseudohermaphrodisme, diabète sucré),

- *Dermatologie* (par exemple, l'épidermolyse bulleuse),

- *Orthopédie* (rotule absente ou hypoplasique, dysplasie spondyloépiphytaire),

- *Immunologie* (immunodéficience des cellules T),

- *Hématologie* (thrombocytopénie avec grosses plaquettes, corps de Döhle),

- *Audiologie* (perte auditive neurosensorielle)

ALP, phosphatase alcaline ; PTH, hormone parathyroïdienne ; CsA, cyclosporine A ; BP, tension artérielle ; MMF, mycophénolate mofétil

(a), les données anthropométriques doivent être comparées aux normes nationales ou internationales mises à jour (tableaux de l'OMS [20]).

(b), DFG (ml/min/1,73m²) = k hauteur (cm)/créatinine plasmatique (mg/dl) ; où k est une constante = 0,413. Chez les patients mal nourris ou obèses, il convient d'utiliser des équations basées sur la cystatine [21].

(c), selon Gellerman et al [22].

Indications pour les tests génétiques et la biopsie rénale

- Nous recommandons, si possible, que des tests génétiques soient effectués chez tous les enfants ayant reçu un diagnostic de SNCR primaire (grade B, recommandation modérée).
- Nous suggérons de donner la priorité des tests génétiques aux cas familiaux (antécédents familiaux de protéinurie/hématurie ou d'IRC d'origine inconnue), ceux présentant des signes extra-rénaux et ceux qui sont en cours de préparation à une transplantation rénale (grade C, recommandation faible).
- Nous recommandons une biopsie rénale chez tous les enfants ayant un SNCR, sauf en cas d'infection connue ou de maladie secondaire associée à une malignité, chez les patients ayant des cas familiaux et/ou syndromiques ou des causes génétiques de SNCR (grade A, forte recommandation).
- Nous suggérons un test génétique avant une biopsie rénale chez les enfants atteints de SNCR, en particulier dans les cas prioritaires (voir ci-dessus), à condition que les résultats soient facilement disponibles (dans les semaines qui suivent) (grade D,

- faible recommandation).
- Nous ne recommandons pas de réaliser un test génétique chez les patients présentant une sensibilité initiale aux stéroïdes qui développent ensuite une résistance aux stéroïdes (grade C, recommandation modérée).

Preuves et justification

Tests génétiques

Les tests génétiques chez les patients atteints de SNCR :

- i) peuvent fournir aux patients et aux familles un diagnostic sans équivoque,
- ii) peuvent découvrir une forme de SNCR qui se prête à un traitement (par exemple coenzyme Q10),
- iii) peuvent éviter la nécessité d'une biopsie rénale et permettre un sevrage précoce de la thérapie immunosuppressive,
- iv) peuvent permettre un conseil génétique précis et bien informé, y compris sur le risque de récurrence après la transplantation [23,24], et
- v) peuvent permettre un diagnostic et une gestion appropriée des manifestations extrarénales [25,26].

Grâce à la technologie de séquençage à haut débit de l'exome entier, 10 à 30 % des enfants sont aujourd'hui atteints d'une maladie monogénique [8]. Les mutations des gènes ENSP2, WT1 et ENSP1 sont les causes génétiques de SNCR les plus courantes chez les patients européens, représentant respectivement 42, 16 et 13 % des cas génétiques [26]. Les mutations du gène de la ENSP2 sont responsables de SNCR dans environ 20 à 30 % des cas caucasiens sporadiques [23]. La probabilité d'identifier une mutation causale est inversement liée à l'âge au moment de l'apparition de la maladie et augmente en cas d'antécédents familiaux positifs ou de présence de manifestations extrarénales (27), mais les gènes couramment impliqués dans une population peuvent ne pas être courants dans une autre population (28-30). Chez les patients atteints de formes monogéniques du SNCR, le traitement immunosuppresseur doit être interrompu car il existe des preuves de l'inefficacité de ce traitement [31].

Biopsie rénale

La biopsie rénale permet d'exclure les autres diagnostics différentiels énumérés ci-dessus (par exemple la glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM)) et de confirmer une podocytopathie primaire (LGM, HSF ou SMD). De plus, elle permet de détecter et de classer l'atrophie tubulaire, la fibrose interstitielle et la glomérulosclérose comme marqueurs de pronostic [32,33]. Une fois qu'un enfant est défini comme ayant un SNCR, une biopsie rénale doit être effectuée selon les normes actuelles décrites dans le matériel complémentaire, afin de déterminer la pathologie sous-jacente avant d'entamer un traitement par anticalcineurines, à moins qu'une forme monogénique claire du SNCR connue pour ne pas répondre à l'immunosuppression soit identifiée. Ceci est particulièrement pertinent dans les contextes où l'accès aux tests génétiques est limité.

Tableau 3 : Gènes à inclure dans le séquençage de la prochaine génération (à partir de [8]) chez un enfant atteint de SNCR

Gène	Héritage	N°Accession	Maladie
ACTN4*	AD	NM_004924	Familial et sporadique : SNCR (généralement adulte)
ADCK4*	AR	NM_024876 SRNS	SNCR
ALG1	AR	NM_019109	Trouble congénital de la glycosylation
ANKFY1	AR	NM_001330063.2	SNCR pédiatrique
ANLN	AD	NM_018685	HSF (principalement adulte)
ARHGAP24	AD	NM_001025616	HSF
ARHGDI1	AR	NM_001185078	SNC
AVIL	AR	NM_006576.3	SNCR
CD151	AR	NM_004357	SN lésions cutanées bulleuses pré-tibiales, surdité neurosensorielle, sténose bilatérale du canal lacrymal, dystrophie des ongles et thalassémie mineure
CD2AP	AD/AR	NM_012120	HSF/SNCR
CFH	AR	NM_000186	GNMP type II + SN
CLCN5	XR	NM_001127898.4	Maladie de Dent +/- HSF +/- hypercalurie et néphrolithiase
COL4A3*	AR	NM_000091	Maladie des alpages/HSF
COL4A4	AR	NM_000092	Maladie des alpages/HSF
COL4A5*	XR	NM_000495	Maladie des alpages/HSF
COQ2	AR	NM_015697	Maladie mitochondriale/néphropathie isolée

COQ6	AR	NM_182476	SN ± surdité de perception ; SMD
CRB2*	AR	NM_173689	SRNS
CUBN	AR	NM_001081	Protéinurie intermittente de la gamme néphrotique ± avec épilepsie
DGKE*	AR	NM_003647	Syndrome hémolytique et urémique, SNCR
DLC1 AR	AR	NM_182643.3	SNCS et SNCR pour enfants et adultes
E2F3	AD	NM_001949	HSF + retard mental (délétion de gènes entiers)
EMP2	AR	NM_001424	Les SNCR et SNCS de l'enfance
FAT1	AR	NM_005245.4	Combinaison de SNCR, d'ectasie tubulaire, d'hématurie et facultative
FN1	AD ?	NM_212482.3	Glomérulopathie à fibronectine
GAPVD1	AR	NM_001282680.3	Début précoce SN
INF2	AD	NM_022489	Neuropathie de Charcot-Marie-Tooth familiale et sporadique associée à la HSF
ITGA3	AR	NM_002204	Maladie pulmonaire interstitielle congénitale, syndrome néphrotique et épidermolyse bulleuse légère
ITGB4	AR	NM_000213	Épidermolyse bulleuse et atrésie du pylore + HSF
ITSN1	AR	NM_003024.3	SNC/SNCR/SNCS (avec LGM/HSF sur biopsie)
ITSN2	AR	NM_019595.4	SNCS/SNCD (avec LGM/GNMP sur la biopsie)
KANK1	AR	NM_015158	SNCS
KANK2	AR	NM_015493	SNCS/SNCD ± hématurie

KANK4	AR	NM_181712	SNCR + hématurie
KIRREL1	AR	NM_018240.7	SNCR
LAGE3	AR	NM_006014.4	SN avec microcéphalie primaire
LAMA5	AR	NM_005560.6	SN juvénile
LAMB2*	AR	NM_002292	Syndrome de Pierson
LCAT	AR	NM_000229.2	Maladie du Norum
LMNA	AD	NM_170707	Lipodystrophie partielle familiale + HSF
LMX1B*	AD	NM_002316	Syndrome de la rotule de l'ongle ; également HSF sans implication extrarénale
MAFB	AD	NM_005461.5	HSF avec le syndrome de rétraction de Duane
MAGI2	AR	NM_012301.4	SN +/- déficience neurologique
MMACHC	AR	NM_015506.3	Carence en cobalamine C, MAT et syndrome néphrotique
MYO1E*	AR	NM_004998	SNCR familiale
NEU1	AR	NM_000434.4	Néphrosialidose (Sialidose de type II+ SN juvénile)
NPHP4	AR	NM_015102.5	Néphronophtise avec HSF et protéinurie de rang néphrotique
NPHS1*	AR	NM_004646	SNC/SNCR
NPHS2*	AR	NM_014625	SNC, SNCR
NUP85	AR	NM_024844.5	SNCR
NUP93*	AR	NM_014669	SNCR juvénile
NUP107*	AR	NM_020401	SNCR juvénile
NUP160	AR	NM_015231.2	SNCR
NUP205	AR	NM_015135	SNCR juvénile

NXF5	XR	NM_032946	HSF avec co-ségrégation des troubles du bloc cardiaque
OCRL*	XR	NM_000276	Maladie de Dent - 2, syndrome de Lowe, ± HSF, ± protéinurie de la gamme néphrotique
OSGEP	AR	NM_017807.4	SN avec microcéphalie primaire
PAX2	AD	NM_003987	HSF adulte sans manifestations extrarénales
PDSS2	AR	NM_020381	Le syndrome de Leigh
PLCe1	AR	NM_016341	CNS/SRNS
PMM2	AR	NM_000303	Trouble congénital de la glycosylation
PODXL*	AD	NM_005397	HSF
PTPRO	AR	NM_030667	SN
SCARB2	AR	NM_005506	Action myoclonie syndrome d'insuffisance rénale ± perte d'audition
SGPL1	AR	NM_003901.4	Insuffisance surrénale primaire et SNCR
SMARCAL1	AR	NM_014140	Dysplasie immuno-osseuse de Schimke
SYNPO	AD	NM_007286	HSF sporadique (mutations du promoteur)
TBC1D8B	XR	NM_017752.3	SRNS à début précoce avec HSF
TNS2	AR	NM_170754.3	SNCS/SNCD (avec LGM/HSF/SMD sur la biopsie)
TP53RK	AR	NM_033550.4	SN avec microcéphalie primaire
TPRKB	AR	NM_001330389.1	SN avec microcéphalie primaire
TRPC6*	AD	NM_004621	SRNS familial et sporadique (principalement adulte)
TTC21B AR	AR	NM_024753	HSF avec participation tubulointerstitielle

WDR73 AR	AR	NM_032856	Syndrome de Galloway-Mowat (microcéphalie et SNCR)
WT1*	AD	NM_024426	SNCR sporadique (enfants : peut être associé à des organes génitaux anormaux) ; Syndrome de Denys-Drash et Frasier
XPO5	AR	NM_020750	SNCR juvénile
ZMPSTE24	AR	NM_005857	Dysplasie mandibuloacrale avec HSF
MYH9	AD/assoc.	NM_002473	Maladie liée au MYH9 ; Syndromes d'Epstein et de Fechtner
APOL1*	Allèles à risque G1, G2	NM_003661	Sensibilité accrue au HSF et à l'IRT chez les Afro-Américains, les Hispano-Américains et les personnes d'origine africaine

AD autosomique dominant, AR autosomique récessif, SNC syndrome néphrotique congénitale, SMD sclérose mésangiale diffuse, IRT insuffisance rénale terminale, HSF Hyalinose segmentaire et focale, GNMP glomérulonéphrite membranoproliférative, SN syndrome néphrotique, SNCD syndrome néphrotique cortico-dépendant, SNCR syndrome néphrotique cortico-résistant, SNCS syndrome néphrotique cortico-sensible

** Gènes avec une mutation probable ou connue, ou un allèle à risque dans cette cohorte.*

Tests et conseils génétiques

- Nous recommandons une analyse complète du panel de gènes (c'est-à-dire un „*next generation sequencing*“ pour inclure tous les gènes du SNCR actuellement connus, ce qui est actuellement l'approche la plus rentable pour les tests génétiques) (les gènes sont énumérés dans le tableau 3), à moins que le phénotype clinique ne suggère une affection spécifique, auquel cas nous suggérons de procéder plutôt à une analyse d'un seul gène (grade B, recommandation modérée).
- Nous suggérons de déterminer la pathogénicité des variantes génétiques identifiées selon les directives de l'*American College of Medical Genetics* [34]. Une analyse de ségrégation familiale peut être effectuée dans certains cas (niveau B, recommandation modérée).
- Nous recommandons un conseil génétique pour les patients et leurs familles afin de les aider à interpréter les résultats génétiques anticipés et imprévus. (catégorie B, recommandation modérée).

Preuves et justification

Nous recommandons de procéder à des tests génétiques selon les normes en vigueur [24,35]. Cela inclut la confirmation des variants pathogènes ou probablement pathogènes par le séquençage de Sanger. Dans les cas où aucune mutation causale n'est trouvée dans les panels de gènes connus, le séquençage de l'exome entier ou du génome entier peut être envisagé, surtout si la suspicion d'une étiologie génétique est élevée. La prudence et

l'expertise sont nécessaires pour interpréter des variantes d'importance inconnue [36]. Sans conseil génétique, les patients et leurs familles peuvent ne pas comprendre la signification des découvertes génétiques [37].

Dépistage des infections

- Nous recommandons une évaluation pour la tuberculose subclinique selon les directives spécifiques à chaque pays (c'est-à-dire radiographie pulmonaire, test à la tuberculine, quantiferon), en cas de suspicion clinique ou en cas de résidence ou de voyage dans des zones endémiques (grade C, recommandation modérée).
- Nous suggérons de faire des tests pour l'hépatite B, C, la syphilis et le VIH : i) pour exclure les causes secondaires de syndrome néphrotique et ii) avant l'immunosuppression, en particulier le rituximab, étant donné l'état endémique de ces infections dans divers pays (grade C, recommandation faible).

Preuves et justification

En tenant compte de la prévalence des maladies dans chaque pays et de l'évaluation des risques individuels, il convient de procéder à des évaluations des infections causant des formes secondaires de SNCR.

Traitement

Traitement non immunosuppresseur de première ligne chez les enfants atteints de syndrome néphrotique cortico-résistant (SNCR)

- Nous recommandons de commencer les antagonistes du système rénine-angiotensine (IEC/ARA2) avec soit des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), soit des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) une fois le diagnostic de SNCR posé (Fig. 2) (grade B, recommandation modérée).
- Nous suggérons de quantifier le changement de la protéinurie du premier matin après le début du traitement par IEC/ARA2 (grade D, recommandation faible).
- Nous suggérons de viser les doses maximales autorisées indiquées dans le tableau S8, telles qu'elles sont tolérées (grade C, recommandation faible).
- Les IEC ou les ARA doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'IRC de stade 4, et ils ne doivent pas être commencés ou doivent être arrêtés en cas de déplétion du volume intravasculaire, de lésion rénale aiguë (LRA), d'hyperkaliémie ou de vomissements/diarrhées fréquents (grade X, recommandation forte).
- Nous suggérons d'utiliser le IEC/ARA2 avec un métabolisme non rénal (c'est-à-dire le ramipril et les ARA) car ils ne s'accumulent pas à l'insuffisance rénale (grade D, faible recommandation).
- Chez les adolescentes, la contraception doit être assurée afin d'éviter les effets tératogènes du IEC/ARA2 (grade X, forte recommandation).

Preuves et justification

Chez les patients atteints d'IRC, le blocage du IEC/ARA2 par les IEC ou les ARA diminue la pression intra-glomérulaire, ralentit la progression de l'IRC et réduit la protéinurie [38-42]. Nous recommandons de viser les doses maximales autorisées telles qu'elles sont tolérées, car des effets antiprotéinuriques dose-dépendants de l'IEC avec des réductions d'environ 30 % sont attendus [39]. Des rémissions complètes ont été signalées chez des enfants atteints de SNCR après un traitement par IEC ou ARA sans médicaments supplémentaires autres que la prednisone [43]. Par conséquent, chez les enfants dont le SNCR est confirmé ou suspecté, ce traitement peut être commencé dès 4 semaines après le début de la

prednisone.

Cependant, les IEC/ARA peuvent augmenter le risque d'IRA, en particulier chez les patients atteints d'IRC avancée ou de déplétion du volume intravasculaire [44,45]. Le traitement combiné avec les IEC et les ARA est déconseillé en raison du risque accru d'effets indésirables, y compris l'IRA et le décès [46]. Les agents dont le métabolisme n'est pas rénal doivent être préférés car ils ne s'accumulent pas en cas d'insuffisance rénale chronique (tableau S8) [44]. La contraception est essentielle chez les adolescentes pour éviter l'effet tératogène des IEC/ARA2 (47).

Traitement immunosuppresseur de première ligne chez les enfants atteints de syndrome néphrotique cortico-résistant (SNCR)

- Nous recommandons que les anticalcineurines (cyclosporine ou tacrolimus) soient la thérapie immunosuppressive de première ligne chez les enfants atteints de SNCR et qu'ils soient commencés une fois le diagnostic confirmé (Fig. 2) (grade B, recommandation modérée).
- Nous suggérons de réduire progressivement le traitement par prednisone (PDN) une fois le diagnostic du SNCR établi et d'arrêter la thérapie par prednisone (PDN) après 6 mois (grade D, recommandation faible).
- Nous recommandons d'interrompre ou de retarder le traitement par prednisone (PDN) chez les patients présentant un DFGe <30 ml/min/1,73m², une IRA et/ou une hypertension non contrôlée (grade X, recommandation forte).
- Nous recommandons de suspendre le traitement par anticalcineurines et d'arrêter le traitement par prednisone (PDN) chez les patients présentant une forme monogénique du SNCR (grade B, recommandation modérée).
- Lorsque les anticalcineurines ne sont pas disponibles ou inabordables, nous suggérons d'utiliser le CPH [par voie intraveineuse ou po] avec ou sans stéroïdes à forte dose (grade D, recommandation faible).
- Nous recommandons de sensibiliser les patients et les familles aux effets secondaires potentiels des médicaments immunosuppresseurs, comme indiqué dans le tableau 4 (grade X, forte recommandation).

Preuves et justification

Inhibiteurs de la calcineurine

L'utilisation des anticalcineurines comme thérapie de première ligne chez les enfants atteints de SNCR a été évaluée dans 8 études comparant l'efficacité de la cyclosporine (CsA) avec un placebo [48], l'absence de traitement [49,50], la MPDN intraveineuse [51], mycophénolatemofetil (MMF) avec dexaméthasone [52], ou tacrolimus (TAC) [53,54], et cyclosporine (CsA) ou tacrolimus (TAC) avec cyclophosphamide (CPH) intraveineux [55,56], sur le résultat de "nombre avec rémissions complètes ou partielles" (Tableau supplémentaire S2).

La CsA comparée au placebo, à l'absence de traitement ou au CPH intraveineux a montré un résultat supérieur (~75% contre 22%) indépendamment de l'histopathologie (rapport de risque 3,50 [95% CI 1,04-9,57] [14]. Il n'y a pas eu de différence de résultat lorsque la TAC a été comparée à la CsA (rapport de risque 1,05 [95% CI 0,87-1,25]) [53,54,14]. La CsA ou le TAC étaient plus efficaces que le CPH par voie intraveineuse (78 % contre 40 % ; rapport de risque de 1,98 [IC à 95 % 1,25-3,13]) [56,55]. La CsA comparée au MMF en combinaison avec la dexaméthasone était aussi efficace (46 % contre 33 % ; rapport de risque 1,38 [95 % IC 0,9-2,10] [52]. La CsA était plus efficace que le MMF pour maintenir la rémission (90 % contre 45 % ; rapport de risque 2,01 [95 % IC 1,32-3,07] [57]. Lorsque la CsA a été comparée au placebo, à l'absence de traitement ou au MPDN, aucune différence n'a été détectée dans le nombre de patients développant une insuffisance rénale terminale (IRT), mais le nombre d'événements était très faible [48,58,51]. Lorsque les anticalcineurines ont

été comparées au CPH intraveineux, on a constaté une augmentation des effets indésirables graves avec le CPH, mais il n'y avait pas de différences en termes de néphrotoxicité persistante ou de décès [55]. Aucune différence n'a été détectée dans les comparaisons de CsA, MMF + dexaméthasone, ou TAC en termes de résultats de l'IRT, ou de diminution de 50% du DFGe [55,57,53,52].

Le traitement par anticalcineurines est déconseillé chez les patients présentant une baisse du DFGe, une insuffisance rénale aiguë (IRA) et/ou une hypertension non contrôlée en raison de leurs effets néphrotoxiques. Cependant, chez les patients atteints d'IRC chronique et n'ayant aucune autre option pour contrôler la maladie, les IRC peuvent améliorer la protéinurie et la survie à long terme des reins [59].

Les patients atteints de SNCR qui ne présentent pas de rémission au moins partielle sous anticalcineurines à 6 mois sont considérés comme résistants aux anticalcineurines. Ceux qui ne répondent pas aux anticalcineurines, plus un autre agent actif par un mécanisme distinct au terme de 12 mois cumulés de thérapie, sont considérés comme étant multirésistants aux médicaments (voir supra).

Si une forme monogénique du SNCR connue pour ne pas répondre à l'immunosuppression est identifiée chez un patient et qu'aucune réponse n'a été précédemment observée chez lui, l'immunosuppression doit être arrêtée. Nous suggérons que les patients appartenant à cette catégorie continuent le traitement par IEC/ARA2 jusqu'à ce qu'ils atteignent des stades avancés d'insuffisance rénale et ne puissent plus tolérer les IEC/ARA2 (Fig.2).

Agents alkylants en cas de moyens thérapeutiques faibles

Par rapport au prednisone/placebo, le CPH n'a montré aucune différence dans l'obtention d'une rémission complète (rapport de risque 1,06 95% IC 0,61-1,87) [60,61]. Dans l'ensemble, 36 % des enfants sous CPH contre 35 % sous prednisone (PDN) ont obtenu une rémission complète [60]. Des taux de rémission similaires ont été observés chez les patients recevant le CPH par voie intraveineuse ou orale (environ 50 % chacun) [62-64] [14].

La réponse au CPH rapportée dans certaines études peut indiquer un certain chevauchement entre le SNCS et le SNCR [65,66]. Des études plus anciennes ont pu inclure des enfants ayant des causes monogéniques de syndrome néphrotique, étant donné que les tests génétiques n'étaient pas couramment disponibles pour les patients avant 2000-2010, ce qui a entraîné de faibles taux de réponse au CPH. Le CPH peut être testé pour induire une rémission dans des environnements à ressources limitées, mais doit être arrêté en cas de non-réponse. Le chlorambucil n'ayant été évalué dans aucune étude, nous ne faisons aucune suggestion quant à son utilisation.

Tableau 4 : Complications et effets secondaires courants liés aux médicaments à évaluer pour le suivi des patients

Types de médicaments	Effets secondaire courants liés aux médicaments	Prévention
Tous	Infections récurrentes (bactériennes, virales, fongiques)	Dosages appropriés des médicaments immunosuppresseurs Vaccination (si possible)
Glucocorticoïdes	Syndrome de Cushing Hypertension artérielle Intolérance au glucose Retard de croissance Diminution de la densité	Dans tous ces cas : utilisation prudente des glucocorticoïdes, pas de traitement prolongé,

	minérale osseuse Cataracte, glaucome Problèmes de comportement	intérêt de prescrire des épargnants aux corticoïdes
Anticalcineurines	Hypertension Néphrotoxicité Neurotoxicité (tremblements) Crampes des membres inférieurs Hypomagnésémie Interaction avec d'autres médicaments	Dosage adéquat mais minimal de médicaments immunosuppresseurs, adapté par une surveillance des médicaments. Réduction de la dose en cas d'effets secondaires importants
Complications spécifiques au Tacrolimus :	Intolérance au glucose et diabète sucré	
Complications spécifiques à la Cyclosporine	Hypertrichose Hyperplasie gingivale	
Mycophénolatemofetil (MMF)	Hématologique : - Leucopénie/neutropénie - Pancytopénie Intolérance gastro-intestinale (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) Perte de poids Problèmes dermatologiques : supplémentaires - verrues - néoplasme de la peau Neurologique : - maux de tête - paresthésie	Ces différentes complications des médicaments immunosuppresseurs justifient des posologies adéquates mais minimum Nécessite une bonne protection solaire et UV
RITUXIMAB	- Hep. B et hépatite fulminante Infections spécifiques Prophylaxie par cotrimoxazole Hypogammaglobulinémie Leucopénie/neutropénie Pancytopénie Réactions aiguës à la perfusion - angioedème - bronchospasme, - urticaire Leucoencéphalitemultifocale progressive (LMP), induite par le virus JC	Pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> Vaccination contre l'Hépatite B Pré-médication

Modalités de prescription et de surveillance des anticalcineurines

- Nous suggérons une dose initiale de CsA de 3-5 mg/kg/jour (max. 250 mg/jour au départ) administrée par voie orale deux fois par jour (catégorie B, faible recommandation).
- Nous suggérons de doser les taux résiduels de CsA à des intervalles réguliers en visant des niveaux de CsA dans le sang total compris entre 80 et 120 ng/mL sur la base d'essais validés par spectrométrie de masse (catégorie B, faible recommandation).
- Nous suggérons une dose initiale de TAC de 0,1-0,2 mg/kg/jour (max. 5 mg/jour au départ) administrée par voie orale deux fois par jour (catégorie B, faible recommandation).
- Nous suggérons de doser les taux résiduels de TAC en visant des niveaux minimums entre 4-8 ng/mL. Nous suggérons également des intervalles de dosages d'au moins 3 jours (catégorie B, faible recommandation).
- Nous suggérons de surveiller les taux résiduels de CsA/TAC au moins une fois par semaine jusqu'à ce que les niveaux cibles soient atteints, puis tous les 1-3 mois avec la créatinine sérique comme paramètre de sécurité (grade D, recommandation faible) [Tableau 2].
- Nous recommandons de réduire le dosage d'anticalcineurines ou de le retirer si le DFGe descend en dessous de 30 ml/min/1,73 m² (grade X, forte recommandation).

Preuves et justification

Bien que la surveillance de la CsA, 2 heures après la prise (T₂) qui correspond au pic, soit le point le plus précis pour l'évaluation du niveau thérapeutique [67], les niveaux cibles de T₂ chez les patients atteints de SNCR ne sont pas bien établis en pratique courante pour une utilisation en routine.

Il est recommandé de procéder à des mesures de taux résiduels du sang total par spectrométrie de masse. Ces tests donnent des taux plus bas que les immunoessais, qui étaient utilisés auparavant. Les taux de cyclosporine rapportés dans les Etudes Randomisées Controlées (R) varient considérablement [48,58,49,56,52,53]. Des études plus récentes utilisent des taux résiduels de CsA (80-150 ng/mL), avec une posologie initiale de départ de 5-6 mg/kg/jour [53,55,57,54].

Étant donné que même de faibles taux résiduels de CsA peuvent être associés à une néphrotoxicité à long terme chez les enfants atteints de syndrome néphrotique, nous suggérons de viser des taux résiduels de CsA de 80-120 ng/ml. Des taux plus élevés peuvent être plus efficaces mais ils nécessitent, par sécurité, une surveillance régulière de la créatinine sérique.

Des posologies élevées de cyclosporine (niveaux de C₂ >600 ng/ml) ont montré un risque accru de néphrotoxicité, en particulier lorsqu'elles sont administrées en association avec des ECA/ARA chez les enfants atteints de syndrome néphrotique corticodépendant (SNCD) [68]. Les taux doivent être surveillés chaque semaine jusqu'à l'état d'équilibre, puis tous les 1 à 3 mois.

Durée du traitement par anticalcineurines

- Nous suggérons une période de traitement minimum de 6 mois pour déterminer la réponse aux anticalcineurines (grade B, faible recommandation).
- Nous recommandons d'arrêter les anticalcineurines si une rémission partielle n'est pas obtenue à 6 mois (grade B, recommandation modérée).
- Si une rémission complète est obtenue, les doses d'anticalcineurines doivent être réduites à la dose la plus faible nécessaire pour maintenir la rémission. Nous suggérons également d'envisager l'arrêt des anticalcineurines après 12 à 24 mois chez ces patients afin de réduire le risque de néphrotoxicité (grade C,

recommandation faible). Chez ces patients, le passage au MMF peut être envisagé pour minimiser la néphrotoxicité et maintenir la rémission (voir infra).

- Si des rechutes surviennent après l'arrêt des anticalcineurines, nous suggérons de reprendre les patients sous anticalcineurines pour un essai en même temps que 4 semaines de prednisone (PDN) orale à forte dose. On peut également envisager un MMF ou un autre traitement (grade C, faible recommandation).
- Si une rémission partielle est obtenue, nous suggérons de continuer les anticalcineurines à la même posologie pendant au moins 12 mois (grade C, faible recommandation).

Preuves et justification

En raison du risque de néphrotoxicité et des effets secondaires liés à l'immunosuppression à long terme (voir tableau 4), les anticalcineurines doivent être interrompus après 6 mois si une rémission au moins partielle n'est pas obtenue. Si une rémission complète est obtenue, nous suggérons d'envisager l'arrêt des anticalcineurines après 12-24 mois. Voir la section "Traitement de la rechute"

Mycophénolate Mofetil

- Si une immunosuppression est envisagée chez un enfant atteint de SNCR avec un DFG <30 ml/min/1,73m², nous suggérons d'utiliser le MMF plutôt que les anticalcineurines en raison du risque de leur néphrotoxicité (grade C, faible recommandation).
- Nous suggérons d'envisager l'utilisation du MMF pour maintenir la rémission chez les enfants atteints de SNCR en rémission sous anticalcineurines s'ils développent une rechute sensible aux stéroïdes (grade C, faible recommandation).
- Chez les patients atteints du SNCR chez lesquels une rémission complète a été obtenue après un traitement par anticalcineurines pendant au moins 12 mois, nous suggérons d'envisager la conversion au MMF plutôt que de poursuivre les anticalcineurines (grade C, faible recommandation).

Preuves et justification

Si l'immunosuppression est envisagée chez un enfant ayant un SNCR et une DFG <30 ml/min/1,73 m², le MMF peut être utilisé pour éviter la néphrotoxicité des anticalcineurines. La CsA n'a pas été supérieure au MMF en association avec la dexaméthasone pour obtenir une rémission (45 % contre 33 %) [52].

Lorsque chez un enfant ayant un SNCR, il a été obtenu une rémission avec un traitement par anticalcineurines mais qu'il fait ensuite une rechute sensible aux stéroïdes ; sur la base d'études contrôlées randomisées évaluant le MMF dans le syndrome néphrotique corticosensible (SNCS) en rechute [69,22,70], le MMF peut être utilisé pour maintenir la rémission.

La justification du passage à un protocole immunosuppresseur sans anticalcineurines est d'éviter la toxicité à long terme de l'anticalcineurine. Un protocole de conversion de l'anticalcineurine au mycophénolate mofetil a été appliqué avec succès chez des enfants atteints de SNCR après 1,7 années en moyenne de traitement par anticalcineurines avec un suivi régulier [71].

Cependant, dans une étude, la conversion du TAC au MMF s'est avérée moins efficace au maintien de la rémission chez les patients chez lesquels une rémission avait été obtenue par le TAC (57).

Nous suggérons une dose de départ de MMF de 1200 mg/m² par jour, et une surveillance du MMF chez les patients atteints SNCR en visant une aire sous la courbe (AUC) > 50 µg x h/ml sur la base des résultats obtenus chez les patients atteints d'un syndrome néphrotique corticosensible [22].

Répétition de la biopsie rénale

- En cas de baisse inexplicée du DFGe ou d'une augmentation de la protéinurie au cours du suivi, nous suggérons d'envisager une nouvelle biopsie rénale pour évaluer la néphrotoxicité de l'anticalcineurine (grade C, faible recommandation).
- Nous suggérons d'envisager une biopsie rénale chez les patients qui ont une exposition prolongée aux anticalcineurines (>2 ans) ou qui en reprennent en traitement pour la deuxième fois (grade C, faible recommandation).

Preuves et justification

Une diminution inexplicée du DFGe ou une augmentation de la protéinurie peut être due à la progression de la maladie ou à la néphrotoxicité, en particulier chez les patients sous anticalcineurines au long cours ; ce qui est évoqué en présence d'une hyalinisation artériolaire, d'une vacuolisation des muscles lisses, d'un collapsus glomérulaire ischémique, d'une hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire, d'une fibrose interstitielle et d'une atrophie tubulaire en microscopie optique et de lésions mitochondriales en microscopie électronique [72].

Association avec les glucocorticoïdes

- Nous ne recommandons pas un traitement de routine prolongé (>6 mois) de corticothérapie (PDN) en association avec un anticalcineurine et un IEC/ARA2. (grade C, recommandation modérée)
- Nous suggérons de réduire la prednisone après la mise en route d'un anticalcineurine comme suit : 40 mg/m² 1 jour/2 pendant 4 semaines, 30 mg/m² 1 j/2 pendant 4 semaines, 20 mg/m² 1j/2 pendant 4 semaines, 10 mg/m² 1j/2 pendant 8 semaines, puis arrêt (grade D, faible recommandation).

Preuves et justification

La prednisone a été associée dans plusieurs études [56,52,53,55]. La dose et la durée de la prednisone (PDN) allaient de 1 mg/kg/j pendant 6 mois 1 j/2 à 0,3 mg/kg/j pendant 6 mois.

Il n'y a pas de preuve qu'un traitement prolongé par prednisone orale soit bénéfique chez les patients atteints du SNCR mais il peut entraîner une toxicité stéroïdienne ; nous suggérons donc une réduction progressive de la prednisone en utilisant le schéma suggéré ci-dessus [73,74]. Le sevrage de la prednisone peut être plus rapide, en particulier chez les patients présentant une toxicité glucocorticoïde. Cependant, cela ne s'applique pas à un certain nombre de patients ayant un SNCR qui se mettent en rémission complète avec un anticalcineurine et se comportent ensuite comme des patients ayant un syndrome néphrotique cortico dépendant.

Ces patients peuvent être traités par une corticothérapie orale à faible dose, administrée un jour sur deux.

Approches de deuxième ligne

- Les patients ayant un SNCR chez lesquels il n'a pas été obtenu de rémission même partielle par les anticalcineurines (sans maladie génétique ou syndromique), doivent être contactés pour participer à un essai clinique évaluant des nouveaux traitements pour le SNCR (non classé).

- Si un essai clinique n'est pas disponible, l'utilisation du rituximab peut être envisagée (grade C, faible recommandation).
- Nous suggérons d'administrer deux perfusions de rituximab à une dose de 375 mg/m² par perfusion afin de réduire le nombre de cellules CD19 en dessous de 5 par microlitre ou de 1% (généralement 1-2 perfusions en deux semaines) (grade C, faible recommandation).
- Le rituximab ne doit pas être utilisé en cas de tuberculose, d'hépatite B, de virus JC. En cas de suspicion clinique ou d'un contexte endémique, les patients doivent bénéficier d'un dépistage par une radiographie pulmonaire, un test cutané ou sanguin de la tuberculose, une sérologie HBs-Ag en cas d'élévation des enzymes hépatiques et un examen du liquide céphalo-rachidien en cas de symptômes neurologiques suggérant une infection par le virus JC avant de commencer le rituximab (grade X, forte recommandation).
- Chez les patients résistants ou intolérants au rituximab, l'utilisation de l'ofatumumab et de thérapies extracorporelles de purification du sang telles que l'échange de plasma, l'immunoabsorption ou l'aphérèse lipidique peuvent être envisagée (grade C, faible recommandation)

Preuves et justification

Des études observationnelles ont montré des rémissions complètes chez ~30% des patients traités avec le rituximab comme thérapie de secours du SNCR multirésistant [75-85]. Cependant, le rituximab n'était pas supérieur aux protocoles de traitement comprenant des échanges plasmatiques et des immunoabsorptions [85].

Dans la plupart des études, les patients ayant un SNCR multirésistant aux médicaments ont reçu du rituximab à une dose de 375 mg/m² par perfusion. Une ou deux perfusions sur deux semaines étaient généralement suffisantes pour réduire le nombre de cellules CD19 en dessous de 5 par microlitre ou de 1% du nombre de lymphocytes.

Chez les patients qui obtiennent une rémission partielle ou complète, il convient de surveiller la protéinurie au réveil et la numération des lymphocytes B puis d'administrer une deuxième injection de rituximab lorsque la protéinurie augmente significativement après la reconstitution des lymphocytes B (numération des CD19 > 5 par microlitre ou 1 % de la numération lymphocytaire).

Les contre-indications du rituximab comprennent l'hépatite B, la tuberculose, les infections par le virus JC. La prophylaxie au cotrimoxazole et la réalisation d'un programme de vaccinations adapté à l'âge sont recommandées (voir 5.2.2 et 5.2.3). Les taux sériques d'IgG doivent être surveillés après le traitement par rituximab, car ils se sont avérés faibles chez environ 30 % des patients [86,87].

Dans plusieurs études pédiatriques à faible effectif, des cas résistants ou intolérants au rituximab ainsi que des patients sans traitement préalable au rituximab auraient connu une rémission complète grâce à un autre agent de déplétion des cellules CD20, l'ofatumumab [88-90]. L'ofatumumab a été administré dans deux études à une dose initiale de 300 mg/1,73m² (max 300 mg) suivie de 5 doses hebdomadaires de 2000 mg/1,73m² (max 2000 mg) [89,90] et dans un autre cas clinique 750 mg/1,73m² [88].

Diverses thérapies pharmacologiques et extracorporelles ont été appliquées expérimentalement chez des patients souffrant de SNCR multirésistants aux traitements médicamenteux.

Une rémission partielle ou complète a été observée et rapportée dans des cas cliniques ou des petites séries de patients recevant des plasmaphéreses, des échanges plasmatiques, des immunoabsorptions, des aphéreses lipidiques [91-93], l'abatacept qui est un inhibiteur de la B7-1 [94-96], et du galactose oral [97-99].

L'inclusion des patients dans les essais cliniques testant ces thérapies et d'autres nouvelles thérapies est fortement encouragée (les études en cours sont répertoriées ici : <https://kidneyhealthgateway.com/trials-research/>).

Arrêt de l'immunosuppression chez les patients non répondants

- Nous recommandons que le dépistage de tous les gènes des podocytopathies connues soit pratiqué pour permettre de proposer des nouvelles immunosuppressions (grade X, recommandation forte).
- Nous conseillons d'évoquer avec les patients et leurs parents le risque élevé de progression vers l'insuffisance rénale terminale en cas de formes héréditaires et/ou d'un SNCR multirésistant aux médicaments (grade X, forte recommandation).
- Nous recommandons d'interrompre les traitements immunosuppresseurs inefficaces et de poursuivre la prise en charge non immunosuppressive, y compris le IEC/ARA2 et d'autres mesures de soutien (grade X, forte recommandation).
- Chez les patients atteints d'une maladie non génétique, nous suggérons d'explorer les options disponibles pour les nouvelles thérapies évaluées dans le cadre d'essais cliniques (grade X, forte recommandation).
- Chez les patients ayant une forme héréditaire et chez qui a été obtenue une rémission partielle ou complète grâce à l'immunosuppression, nous suggérons :
La ou les variantes génétiques devraient être examinées pour confirmer si elles sont effectivement ou probablement pathogènes (grade A, forte recommandation).
La décision de poursuivre ou d'interrompre l'immunosuppression doit être prise après consultation des parents sur les avantages escomptés de la rémission (diminution des symptômes ; risque potentiellement moindre de progression de la maladie) par rapport aux risques potentiels (toxicité liée au traitement ; infections) et au coût du traitement (catégorie A, forte recommandation).

Preuves et justification

La non-réponse est associée à une progression rapide vers l'insuffisance rénale terminale [100,101,11].

Chez les patients atteints de formes génétiques du SNCR, des réponses complètes (2,7-3,0 %) ou partielles (10,8-16 %) à l'immunosuppression ont été signalées [101,102,100,11] dans un petit nombre de cas. Les patients ayant des formes génétiques de SNCR évoluent plus souvent vers une insuffisance rénale comparés à ceux qui n'en présentent pas. (71-74% contre 4-29%). Il ont une survie rénale médiane plus courte (45-48 mois contre 58-205 mois) [100-102,11].

Compte tenu du risque par rapport au bénéfice, nous suggérons de supprimer l'immunosuppression chez les patients atteints de SNCR monogénique qui n'ont pas répondu à un traitement préalable. Chez ceux qui présentent des défauts dans la voie COQ, une supplémentation en COQ10 peut être envisagée [103-105].

Bien que la probabilité de réponse aux thérapies expérimentales soit faible chez les patients atteints de formes multirésistantes, un traitement pourrait être envisagé après avoir fait part directement aux patients et leurs parents de la faible probabilité de bénéfice et la possibilité de toxicité de ces thérapies [89,106,91,107,108].

Mesures supplémentaires pour réduire les symptômes et contrôler l'œdème

Sel

- Nous suggérons d'éviter un apport excessif en sel chez les enfants atteints de SNCR (tableau S11) (grade C, faible recommandation).
- Lorsqu'elle est disponible, une diététicienne doit conseiller les patients et les familles sur les aliments à faible teneur en sel et sur les aliments à forte teneur en sel à éviter (catégorie D, faible recommandation).

Fluide

- Nous ne recommandons pas la restriction systématique en liquides chez les patients atteints du SNCR (grade C, faible recommandation).
- Nous suggérons un apport hydrique équilibré en tenant compte du débit et du volume urinaire de la natrémie (catégorie C, faible recommandation).

Diurétiques

- Nous suggérons d'envisager un traitement avec des diurétiques de l'anse (par exemple le furosémide) chez les patients souffrant d'un œdème grave. Chez les patients présentant un œdème réfractaire, l'ajout de métolazone, de thiazides ou de diurétiques d'épargne potassique peut également être envisagé (grade C, recommandation modérée).
- Les diurétiques ne doivent pas être administrés aux patients présentant des signes de déplétion volémique, notamment une élévation du temps de recoloration, une tachycardie, une hypotension et une oligurie en raison des risques de thrombose et d'insuffisance rénale aiguë (grade X, forte recommandation).

Perfusions d'albumine

- Nous suggérons de traiter les patients présentant un œdème réfractaire (épanchements péricardiques/pleuraux, anasarque, œdème génital) et/ou une hypovolémie symptomatique ou une hypoperfusion rénale (oligurie due à une hypovolémie) par des perfusions d'albumine humaine (grade C, recommandation modérée).
- Nous suggérons une dose initiale d'albumine à 20-25% à une posologie 0,5-1 g/kg du poids corporel, administrée par voie intraveineuse sur une période de 4-8 heures, et l'ajout de furosémide (1-2 mg/kg administré par voie intraveineuse) au milieu et/ou à la fin de la perfusion (grade C, recommandation faible).
- Les enfants recevant des perfusions d'albumine doivent d'abord être surveillés par des prises de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque toutes les 30 minutes et la perfusion doit être ralentie ou arrêtée s'ils développent des symptômes suggérant une surcharge vasculaire (grade X, recommandation forte).

Protéines

- Il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander un apport accru de protéines chez les patients atteints du SNCR (non classé).

Preuves et justification

Un œdème grave dans le SNCR peut être associé soit à une contraction volémique ("patient hypovolémique") soit à une expansion volémique ("patient hypervolémique") [109]. Par conséquent, toutes les mesures doivent être adaptées en fonction du degré d'œdème et de l'état du volume intravasculaire.

Les signes cliniques de la déplétion volémique sont la vasoconstriction périphérique (allongement du temps de recoloration), la tachycardie, l'hypotension, l'oligurie, une rétention urinaire de sodium (fraction d'excrétion du sodium (FeNa) <0,2%). En revanche, l'hypertension et une FeNa >0,2 % sont évocateurs d'une surcharge [110-112].

Sel

La formation d'œdèmes dans le syndrome néphrotique idiopathique est associée à une

rétenion de sel et/ou à une diminution de l'excrétion de sel (109). En conséquence, une restriction alimentaire stricte de l'apport en sodium <2 mEq/kg/jour (<35 mg/kg/jour) a été proposée pour les enfants atteints de SN (113,114,110). Cependant, une restriction aussi stricte en sodium ne semble pas être réalisable chez les enfants et peut ne pas être nécessaire chez de nombreux patients. Par conséquent, au lieu d'une limite supérieure, nous recommandons d'éviter un apport excessif en sel en fonction du degré d'œdème (tableau supplémentaire S11). Cela nécessite généralement des conseils diététiques - de la part d'un diététicien.

Fluide

Une restriction générale des liquides aux deux tiers des besoins a été préconisée chez les enfants atteints de syndrome néphrotique (SN) [7 114]. Cependant, cela peut exposer les patients qui présentent déjà une déplétion du volume intravasculaire ("patient hypovolémique") malgré la présence d'un œdème concomitant, à un risque d'hypovolémie symptomatique. C'est pourquoi nous ne recommandons pas la restriction liquidienne de routine chez les patients atteints de SNCR. Nous suggérons plutôt un apport hydrique équilibré en tenant compte du débit et du volume urinaires et de la natrémie (une hyponatrémie suggère une surcharge hydrique). Les patients doivent éviter les aliments salés, car ils augmentent la soif (tableau complémentaire S11).

Diurétiques

Le traitement de l'œdème grave chez les enfants atteints de syndrome néphrotique (SN) avec des diurétiques seuls est sûr et efficace en présence d'une surcharge volémique ("patient hypervolémique") [113], alors qu'un traitement agressif avec des diurétiques comporte le risque d'hypovolémie intravasculaire, d'insuffisance rénale aiguë et de thrombose chez les patients hypovolémiques [115].

Par conséquent, nous suggérons d'envisager un traitement aux diurétiques (de préférence les diurétiques de l'anse) chez les patients ayant des œdèmes graves uniquement lorsqu'une hypovolémie a été exclue sur la base des indicateurs cliniques susmentionnés. Le traitement combiné avec la métolazone, les thiazides ou les diurétiques d'épargne potassique, y compris l'amiloride (un inhibiteur des canaux sodiques épithéliaux) et la spironolactone (un antagoniste de l'aldostérone), peut augmenter la diurèse par rapport à un diurétique de l'anse seul et doit être envisagé chez les patients souffrant d'un œdème réfractaire [116].

Les patients doivent être surveillés de près pour éviter une hypokaliémie ou une hyperkaliémie grave, une baisse de la volémie et une alcalose [117-120]. Comme le furosémide a une courte durée d'action ($t_{1/2}$ 6h) et une grande variation de biodisponibilité orale (10-100%), il doit être administré au moins deux fois par jour en doses orales ou en intraveineuse si la réponse diurétique est faible [121,122].

Perfusions d'albumine

Les perfusions d'albumine associées à des diurétiques de l'anse augmentent la diurèse grâce à l'amélioration de la pression oncotique et de l'hémodynamique rénale chez les patients ayant un œdème réfractaire grave, en particulier chez les patients hypovolémiques (123-125).

Cependant, ils n'agissent que de façon transitoire (126) et sont parfois associés à des réactions allergiques (127), à une insuffisance respiratoire et à une insuffisance cardiaque congestive, surtout lorsqu'ils sont administrés trop rapidement, utilisés chez des patients hypervolémiques ou oliguriques (126).

Par conséquent, une évaluation minutieuse du volume intravasculaire du patient et de son débit urinaire est obligatoire [110]. Des doses allant jusqu'à 1 g/kg, administrées sous forme

d'albumine à 20-25% sur une période d'au moins 4 heures, sont considérées comme sûres (128). Nous suggérons de limiter les perfusions d'albumine aux patients présentant un œdème grave (épanchements péricardiques/pleuraux, anasarque, œdème génital), une hypovolémie symptomatique ou une hypoperfusion rénale. L'ajout de furosémide au milieu et/ou à la fin de la perfusion améliore la réponse diurétique.

Apport en protéines

L'hypoalbuminémie est associée à plusieurs complications dans le SNCR, notamment les thromboses et le risque d'insuffisance rénale aiguë (115), mais il n'existe aucune preuve qu'un apport accru de protéines orales améliore les niveaux d'albumine sérique ou l'état du patient (129).

Recommandations pour l'hygiène de vie

- Nous recommandons d'encourager l'activité physique et une alimentation saine chez les enfants atteints de SNCR en s'adaptant aux capacités du patient et au stade de l'insuffisance rénale. Le tabagisme est fortement déconseillé (catégorie C, recommandation modérée)

Preuves et justification

Les patients atteints de SNCR ont un risque accru de maladie cardiovasculaire (130) et d'atteintes osseuses (131,132). Il est donc recommandé de pratiquer une activité physique régulière, de s'abstenir de fumer, de vapoter ou de consommer des drogues, et d'avoir une alimentation saine comme celle recommandée dans la population générale.

La nutrition doit être guidée par un diététicien permettant un apport énergétique adéquat et évitant un apport élevé en sel (voir supra) ou en phosphore et adaptée à l'âge chronologique ou à l'âge statural chez les enfants de petite taille et au stade d'insuffisance rénale. [133,134]. Il est préférable de manger des repas préparés à la maison avec des ingrédients frais plutôt que des repas en conserves, congelés ou emballés (tableau S11), car ces derniers ont une teneur beaucoup plus élevée en sel et en phosphore inorganique, qui a une absorption intestinale de 100 % (134).

Surveillance et prise en charge des complications des syndromes néphrotiques et des effets secondaires des médicaments

Suivi des complications

- Nous recommandons de surveiller les complications des syndromes néphrotiques persistants et les effets secondaires des médicaments (voir tableau 4) (grade B, recommandation modérée).

Preuves et justification

Les complications liées à la maladie comprennent les infections, l'hypogammaglobulinémie, l'hyperlipidémie, l'hypertension, l'hypothyroïdie, les accidents thromboemboliques, la carence en vitamine D, le retard de croissance, l'obésité, la malnutrition, l'insuffisance rénale aiguë et chronique.

Les effets secondaires potentiels des médicaments sont présentés dans le tableau 4, et les principaux paramètres des résultats à utiliser dans les registres/études sont présentés dans le tableau supplémentaire S9.

Prises en charge - Prévention et traitement

Hypogammaglobulinémie – supplémentation en immunoglobulines

- Nous suggérons que la supplémentation en immunoglobulines soit envisagée en cas de faibles taux sériques d'IgG ET d'infections récurrentes et/ou graves (grade D, faible recommandation).

Preuves et justification

Les arguments contre la supplémentation systématique en IgG chez les patients présentant un faible taux d'IgG sont :

- a) la perte urinaire rapide après la perfusion,
- b) les préparations commerciales d'immunoglobulines contiennent de faibles titres d'IgG contre les bactéries principalement responsables des épisodes septiques (staphylocoques, streptocoques, bactéries gram-négatives) [135],
- c) les coûts élevés.

Nous suggérons d'envisager une supplémentation prophylactique des IgG comme dans les autres cas d'hypogammaglobulinémie secondaire chez les patients présentant des infections récurrentes et/ou graves (136).

Prophylaxie antibiotique

- Nous ne recommandons pas l'antibioprophylaxie de routine chez les enfants atteints du SNCR (grade C, faible recommandation).
- Nous suggérons une antibioprophylaxie par cotrimoxazole chez les patients traités par rituximab pour une période de 3 à 6 mois en fonction de la récupération des cellules B et de la co-médication immunosuppressive (grade C, faible recommandation).

Preuves et justification

Bien que 60 % des décès des SNCR soient attribuables à une infection [137], il n'existe aucune preuve permettant de recommander une antibioprophylaxie chez les enfants atteints de SNCR [138-142]. Trente à 50 % des infections sont dues à des infections à pneumocoques, le reste étant dû à des bacilles à Gram négatif, principalement *E.coli* [143,137,114,2,144-146]. Il a été estimé que 110 enfants devraient être traités pendant un an pour prévenir une péritonite à pneumocoques [147].

Étant donné la mortalité élevée de la pneumonie à *pneumocystis jirovecii*, nous suggérons d'administrer du cotrimoxazole aux patients sous traitement par rituximab pendant une période de 3 à 6 mois, en fonction de la récupération des cellules B et de l'utilisation de co-médications immunosuppressives supplémentaires [75]. La posologie prophylactique du cotrimoxazole recommandée est de 5-10 mg de TMP/kg/jour ou 150 mg de TMP/m²/jour chez les nourrissons (agés de plus de 4 semaines) et les enfants, administrée en une seule dose quotidienne ou en deux doses fractionnées toutes les 12 heures 3 fois par semaine (jours consécutifs ou alternés) avec une dose maximale de TMP de 320 mg/jour [148]. La dose orale chez les adolescents est de 80 à 160 mg de TMP par jour ou 160 mg de TMP 3 fois par semaine [149]. Alors qu'une réduction de 50 % de la dose de cotrimoxazole est nécessaire lorsque le DFGe est inférieur à 30 ml/m²/min, l'utilisation du cotrimoxazole n'est pas recommandée lorsque le DFGe est inférieur à 15 ml/m²/min. Dans ces cas, une autre option peut être la pentamidine prophylactique en aérosol, mais les preuves de son efficacité sont insuffisantes.

Vaccination

- Nous recommandons de revoir le statut vaccinal de l'enfant dès le début de la maladie et d'effectuer toutes les vaccinations sans délai, en particulier pour les bactéries encapsulées (pneumocoque, méningocoque, haemophilus influenzae) et, si possible, le virus varicelle-zona (grade A, forte recommandation).
- Nous suggérons d'administrer annuellement le vaccin antigrippal inactivé (grade A, forte recommandation).
- Nous recommandons de suivre les directives nationales de vaccination pour l'administration de vaccins inactifs et vivants atténués chez les patients immunodéprimés (grade A, forte recommandation)
- Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux patients atteints de SNCR sous traitement immunosuppresseur quotidien, y compris les anticalcineurines, mycophenolate mofetil et prednisone (grade X, forte recommandation).

Prévention de l'infection par la varicelle

- Nous recommandons de traiter les patients sensibles (c'est-à-dire ceux qui ne sont pas ou insuffisamment immunisés contre la varicelle et qui sont exposés à la varicelle) par des immunoglobulines anti-varicelle-zona (VZIG) (grade A, forte recommandation).
- Si la VZIG n'est pas disponible, nous suggérons un traitement par acyclovir oral (10 mg/kg/jour pendant 7 jours) dans les 7 à 10 jours suivant l'exposition (grade C, recommandation modérée).
- Nous recommandons que le vaccin contre la varicelle soit administré aux patients non immunisés en rémission et non sous médicaments immunosuppresseurs (grade A, forte recommandation).

Preuves et justification

L'infection par la varicelle peut mettre en danger la vie des enfants atteints d'un SNCR. La *Food and Drug Administration (FDA)* a approuvé la VZIG pour réduire les symptômes de la varicelle chez les patients sensibles, c'est-à-dire ceux qui ne sont pas immunisés et qui n'ont pas d'antécédents de varicelle [150]. La VZIG doit être administrée dès que possible jusqu'à 10 jours après l'exposition [151-154]. Malheureusement, la VZIG n'est pas facilement disponible dans la plupart des pays. Deux petites études menées chez 52 enfants immunocompétents et un enfant sur huit souffrant de maladie rénale sous corticothérapie suggèrent que l'administration d'acyclovir réduit le risque de varicelle lorsqu'il est administré dans les 7 à 10 jours suivant l'exposition et qu'il est poursuivi pendant 7 jours [155-157]. Une fois en rémission et non sous traitement immunosuppresseur, le vaccin contre la varicelle doit être administré aux patients non immunisés et aux membres de leur famille.

Prévention de la thrombose

- Nous recommandons de mobiliser les patients autant que possible et de ne pas poser de voie veineuse centrale, sauf en cas de besoin spécifique et transitoire (grade X, forte recommandation).
- Il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander une anticoagulation prophylactique systématique pour les enfants atteints du SNCR et n'ayant pas d'antécédents ou de risque de thrombose (non classé).
- Nous suggérons une anticoagulation préventive avec de l'héparine de faible poids moléculaire ou des anticoagulants oraux chez les patients ayant des antécédents d'accidents thromboemboliques veineux, et d'envisager un traitement pour ceux qui présentent des facteurs de risque supplémentaire (voies veineuses centrales à demeure, prédisposition thrombophile héréditaire connue, maladies aiguës avec

hospitalisation, infection ou risque de déshydratation) (grade C, faible recommandation).

- Nous suggérons un dépistage des thrombophilies chez les patients atteints de SNCR présentant des facteurs de risques supplémentaires, notamment des voies veineuses centrales, une protéinurie persistante néphrotique et des antécédents familiaux de prédisposition thromboembolique (tableau 2) (grade C, faible recommandation).

Preuves et justification

Une incidence de 3 % d'événements thromboemboliques a été signalée chez les enfants atteints de syndrome néphrotique (SN) (résumé dans [158-160]).

Les facteurs de risque comprennent l'hypercoagulabilité liée à la maladie, la prédisposition thrombophile sous-jacente, les infections (161) et le traitement, par exemple les voies veineuses centrales.

Chez tous les enfants ayant un SNCR, des tests de coagulation de base (indiqués dans le tableau 2) doivent être effectués lors du bilan initial. Nous suggérons d'étendre le dépistage des thrombophilies chez les patients à haut risque (événements thrombotiques antérieurs ou prédisposition thrombotique héréditaire connue) en recherchant les déficiences héréditaires des protéines anticoagulantes (par exemple la protéine C, la protéine S et l'antithrombine) et les polymorphismes d'un seul nucléotide dans les gènes de la prothrombine (facteur II G20210A) et du facteur V (facteur V G1691A). Nous suggérons également d'envisager une anticoagulation préventive avec de l'héparine de faible poids moléculaire chez les patients atteints de SNCR à haut risque thrombotique à court terme, avec des antagonistes de la vitamine K à long terme (158).

Traitement de l'hyper ou de la dyslipidémie

- Nous suggérons d'envisager un traitement hypolipémiant en fonction de l'âge chez les enfants présentant un syndrome néphrotique multirésistant persistant avec un taux de cholestérol LDL à jeun élevé (>130 mg/dl ; >3,4 mmol/l) (grade C, faible recommandation).

Preuves et justification

L'hyper-/dyslipidémie prolongée complique le syndrome néphrotique persistant et constitue un facteur de risque de morbidité cardiovasculaire, mais les données permettant d'orienter le traitement antihyperlipidémique chez les enfants sont rares (162-166). Des études non contrôlées chez des enfants atteints de syndrome néphrotique ont montré une réduction des taux de cholestérol LDL et total de 30 à 40 % en utilisant une combinaison de statines et de changements de style de vie, mais une étude chez des enfants atteints de SNCR n'a montré aucune réduction significative des taux de lipides (167-169).

Étant donné la forte morbidité cardiovasculaire associée à la dyslipidémie, nous suggérons d'envisager un traitement hypolipémiant chez les enfants atteints de SNCR et présentant des taux de cholestérol LDL persistants >130 mg/dl (3,4 mmol/l), en commençant par des changements de mode de vie, notamment des modifications de l'alimentation, une activité physique accrue et un contrôle du poids (166). Il n'y a pas de preuves permettant de recommander l'utilisation de statines hypolipémiants dans le SNCR. Certains experts suggèrent d'envisager l'utilisation de statines lorsque le taux de cholestérol LDL à jeun est constamment >160 mg/dl (4,1 mmol/l) [170,140] ou plus tôt [>130 mg/dl (3,4 mmol/l)], en cas de facteurs de risques cardiovasculaires supplémentaires [166].

Suppléments de calcium, de magnésium et de vitamine D

- Nous suggérons d'administrer du calcium par voie orale en cas d'hypocalcémie en fonction des niveaux de calcium ionisé et/ou corrigé par l'albumine (grade C, faible

- recommandation).
- Nous suggérons de compléter avec du cholécalciférol ou de l'ergocalciférol si les niveaux de vitamine D 25-OH sont faibles (<30 ng/mL) (grade C, recommandation modérée).
 - Nous suggérons d'administrer du magnésium par voie orale en cas d'hypomagnésémie symptomatique (grade D, recommandation faible).

Preuves et justification

Les enfants atteints de SNCR ont des pertes urinaires de protéine de liaison de la vitamine D et de 25-dihydroxyvitamine D et peuvent développer une carence en vitamine D entraînant une hypocalcémie, une hyperparathyroïdie et une altération de la minéralisation osseuse (171). La supplémentation en vitamine D est efficace chez ces patients (172-174) et recommandée comme chez les autres patients atteints d'insuffisance rénale (175). Le traitement de l'insuffisance rénale chronique peut provoquer une hypomagnésémie entraînant des crampes dans les jambes. L'administration de magnésium par voie orale permet d'éviter les épisodes hypomagnésémiques symptomatiques.

Remplacement de l'hormone thyroïdienne

- Nous recommandons de substituer la lévothyroxine (T4) en cas d'hypothyroïdie (grade A, forte recommandation).

Preuves et justification

L'hypothyroïdie chez les enfants atteints de SNCR est le résultat d'une perte urinaire de protéines de liaison de la thyroxine [176,177]. Par conséquent, les niveaux de TSH et de T4 libre doivent être régulièrement surveillés chez les patients présentant une protéinurie de haut grade persistante (tableau 2) [178,179]. Pour les enfants ayant un taux de TSH >10 mU/l et un faible taux de T4 libre, nous recommandons de les traiter avec de la lévothyroxine (T4) [180]. Chez les enfants asymptomatiques présentant une élévation de la TSH de 4,5 à 10 mU/l et une T4 libre normale, la fonction thyroïdienne peut être surveillée périodiquement et l'indication de traitement réévaluée [180,177,181].

Traitement de l'hypertension et des complications associées à l'insuffisance rénale chronique (IRC)

- Nous recommandons le traitement de l'hypertension et des complications associées aux maladies rénales chroniques telles que l'anémie, l'acidose métabolique et l'hyperparathyroïdie, conformément aux directives actuelles (grade A, forte recommandation).

Preuves et justification

Les enfants atteints de SNCR ont un risque significativement accru de maladie cardiovasculaire [130,132]. Comme chez tout enfant atteint d'insuffisance rénale chronique, l'hypertension artérielle (>95e percentile selon l'âge, le sexe et la taille) doit être traitée en visant des valeurs de pression artérielle <75e percentile chez les enfants sans protéinurie, et <50e percentile chez les enfants avec protéinurie [182 183]. Les autres complications associées à l'IRC doivent être traitées conformément aux directives actuelles [184 133 175].

Diagnostic, prévention et traitement de la rechute du SNCR dans les reins natifs

Prévention des rechutes

- Aucun paramètre clinique ou histologique au moment de la présentation clinique initiale n'est disponible pour prédire la rechute du SNCR (non classé).

Preuves et justification

On ignore dans quelle mesure les médicaments doivent être réduits ou arrêtés une fois la rémission obtenue [71,53]. Une rechute s'est produite chez jusqu'à 70 % des patients répondant au traitement par anticalcineurine après un arrêt de 6 ou 12 mois. Nous recommandons de poursuivre le traitement immunosuppresseur par anticalcineurines ou mycophenolate mofetil après une rémission sur une période d'au moins un an [6,57]. Une réduction graduelle du dosage au lieu d'un arrêt brutal peut prévenir une rechute précoce [50].

Traitement de la rechute

Rechute sur le traitement par anticalcineurines

- Nous recommandons de surveiller l'observance des anticalcineurines à l'aide de taux sériques résiduels selon le calendrier de surveillance indiqué dans le tableau 2 (grade C, recommandation modérée).
- Nous suggérons l'administration orale de prednisone 60 mg/m² par jour jusqu'à la rémission ou pour une période maximale de 4 semaines, avec une diminution ultérieure lorsque la rémission est obtenue (grade C, faible recommandation).
- En cas d'absence de réponse, de rechutes fréquentes ou d'effets secondaires des médicaments, nous recommandons de suivre le protocole SNCR réfractaire (voir 3.1) (non classé).

Rechute après l'arrêt du traitement immunosuppresseur

- Nous suggérons de donner une corticothérapie par voie orale (60 mg/m² par jour) jusqu'à la rémission ou pour une période maximale de 4 semaines, avec une diminution ultérieure lorsque la rémission est atteinte. Sinon, nous suggérons de reprendre l'agent immunosuppresseur, qui a pu prévenir les rechutes (grade D, faible recommandation).
- En cas d'absence de réponse complète dans les 4 semaines, de rechutes fréquentes ou d'effets secondaires des médicaments, nous recommandons de suivre le protocole SNCR réfractaire (voir 3.1) (non classé).

Preuves et justification

SNCR en rechute et rôle des stéroïdes

Plusieurs études ont montré l'efficacité de la prednisone dans les SNCR en rechute à 2 mg/kg/j pour induire une rémission [52,53] avec un passage à 1 jour sur 2, suivi d'une diminution progressive jusqu'à la fin du sixième mois [185,186]. La méthylprednisolone par voie intraveineuse a également été efficace pour induire une rémission chez les patients en rechute [74,71,187]. Il est également raisonnable de reprendre les médicaments non glucocorticoïdes qui étaient efficaces chez le patient en question.

Prise en charge des enfants atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT)

Patients dialysés

- Nous recommandons de mesurer la protéinurie avant la transplantation chez les patients ayant une fonction rénale résiduelle afin de faciliter la surveillance précise de

la rechute après la transplantation (grade A, forte recommandation).

- Nous recommandons de discuter avec la famille du risque de récurrence après une transplantation rénale lors du projet de transplantation (catégorie A, forte recommandation).
- Si la transplantation doit avoir lieu avant la disparition du syndrome néphrotique chez le patient en insuffisance rénale terminale, nous suggérons d'envisager des néphrectomies médicales ou chirurgicales avant la transplantation (grade D, faible recommandation).

Preuves et justification

La préparation à la transplantation nécessite idéalement la disparition du SN pour minimiser les risques thromboemboliques et améliorer le suivi d'une récurrence post-transplantation. Si une disparition de la protéinurie n'est pas observée après le début de la dialyse à la vue des protéinuries des 24 heures, nous suggérons d'envisager des néphrectomies médicales ou chirurgicales. Toutefois, il convient également d'envisager les avantages de la fonction rénale résiduelle et du débit urinaire pour faciliter la dialyse.

Sélection des receveurs de greffe

- Nous recommandons que des tests génétiques soient effectués avant la transplantation pour informer du risque de récurrence du SNCR (grade B, recommandation modérée).
- Nous recommandons de proposer une transplantation de rein aux enfants atteints d'une insuffisance rénale terminale secondaire au SNCR, quelle qu'en soit la cause génétique ou non (catégorie B, recommandation modérée).
- Nous suggérons que les risques et les avantages d'une nouvelle transplantation chez un patient ayant des antécédents de récurrence du SNCR soient discutés au sein de l'équipe de transplantation avec le patient et sa famille lors de la planification d'une nouvelle transplantation (grade A, recommandation forte).

Preuves et justification

Les facteurs associés à la récurrence post-transplantation d'un SNCR sont les suivants :

- formes non génétiques vs. monogéniques (récurrence 24% vs. 0% dans la cohorte brésilienne (188) et 50% vs. 7% dans la cohorte européenne (101) ;
- résistance initiale aux stéroïdes vs. sensibilité aux stéroïdes (RC 30, 95 % IC 6,6-135,9) [189]
- délai avant l'IRT <48 mois vs. >48 mois (RC 11,7, 95 % IC 1,53-89,1) et pourcentage de glomérulosclérose <55% à la biopsie rénale (RC 16, 95 % IC 1,45-1,76) [190].
- Les enfants ayant des antécédents de récurrence du SNCR lors d'une transplantation antérieure ont une probabilité de >80 % de récurrence lors d'une transplantation ultérieure [188].
- Une rémission complète et partielle a été rapportée chez 63 % et 8 % des patients présentant une récurrence du SNCR après une transplantation avec une survie de l'allogreffe de 50 % à 10 ans [191,192].

Sélection des donneurs de greffe

- Nous recommandons que les candidats donneurs vivants d'allogreffes aient un test génétique dans le cadre de l'évaluation du SNCR génétique si celui-ci est disponible (grade X, forte recommandation).
- Nous recommandons qu'un candidat donneur présentant une variante pathogène ou probablement pathogène dans un gène dominant, avec ou sans symptômes, soit exclu en tant que donneur potentiel (grade X, forte recommandation).

- Un porteur hétérozygote d'un variant génétique récessif du SNCR peut être considéré comme un donneur potentiel, après conseil génétique (sauf pour les porteurs de variations pathologiques dans COL4A5, COL4A3 et COL4A4) (grade C, faible recommandation).
- Un porteur asymptomatique d'une variante de signification inconnue peut être considéré comme un donneur de greffe après une évaluation et un conseil approfondi lorsque d'autres options de don d'organes ne sont pas disponibles (grade C, faible recommandation).
- Nous recommandons que le risque attendu de récurrence et d'échec prématurés de l'allogreffe soit inclus dans l'examen de la candidature du donneur (catégorie A, recommandation forte).

Preuves et justification

Le don de rein d'un donneur vivant dans le contexte d'une maladie rénale génétique doit être précédé d'une évaluation détaillée du donneur, d'un examen minutieux du mode de transmission de la maladie et d'un conseil et d'un test génétique [193,194]. Si les antécédents familiaux d'une maladie rénale génétique avec un mode de transmission autosomique récessif ne sont pas considérés comme une contre-indication au don de rein par un donneur vivant, les données de suivi à long terme font défaut (193).

Dans les cas où le SNCR suit un mode de transmission autosomique dominant, le don de reins provenant de donneurs vivants apparentés dans la famille dont les membres sont atteints est découragé. S'il n'est pas certain que le candidat donneur soit atteint d'une maladie rénale génétique et que cette maladie puisse provoquer une insuffisance rénale chronique, le don ne doit être effectué qu'après avoir informé le candidat donneur des risques que la maladie se manifeste plus tard dans la vie [193,194].

Les porteurs hétérozygotes (mères et sœurs) d'une mutation COL4A5 doivent être dissuadés de faire un don de rein, car on sait qu'ils peuvent développer une IRT [195]. Des conseils similaires doivent être donnés aux donneurs présentant des défauts hétérozygotes pathogènes dans d'autres COL4A (COL4A3 et COL4A4). En outre, le risque pour les donneurs porteurs de mutations hétérozygotes de l'ENSP2 peut être modifié par des variantes telles que le R229Q, qui sont considérées comme ayant une variante dominante négative qui pourrait théoriquement présenter un risque pour le donneur [196,197]. Les tests incluant l'évaluation de la protéinurie et de l'hématurie effectués dans le cadre de l'évaluation du donneur doivent être interprétés avec une attention particulière dans le cadre du SNCR familial. Si l'évaluation génétique du donneur potentiel est normale mais que les antécédents familiaux sont positifs, le don ne doit être effectué qu'après un consentement éclairé complet.

Acceptation d'un donneur vivant pour une transplantation de rein compte tenu du risque de récurrence

- Les donneurs vivants ou décédés sont encouragés pour les patients atteints de SNCR non génétique qui reçoivent leur première allogreffe (grade B, recommandation modérée).

Preuves et justification

Des proportions similaires de patients ayant une rechute ont été observées parmi les allogreffes de donneurs vivants par rapport aux allogreffes de donneurs décédés (10-50% contre 3-45%), mais la survie des allogreffes était supérieure dans les allogreffes de donneurs vivants par rapport aux allogreffes de donneurs décédés [198-200].

Interdiction de transplantation chez les patients ayant déjà eu une récurrence

- Nous décourageons le don par donneur vivant à des receveurs qui ont eu une récurrence de la maladie lors de la première transplantation (grade B, recommandation modérée).
- La transplantation d'un donneur décédé peut être proposée aux receveurs potentiels ayant des antécédents de perte d'allogreffe à la suite d'une récurrence de syndrome néphrotique (SN), en particulier si la dialyse est difficile à maintenir ou associée à des événements mettant la vie en danger, comme des infections graves, une croissance insuffisante et/ou une faible qualité de vie (grade C, recommandation faible).

Preuves et justification

La transplantation ne doit pas être retardée chez les patients atteints de SNCR, car cela ne réduit pas le risque de récurrence [200-204]. La récurrence de la première allogreffe indique un risque de 60 à 80 % de récurrence pour les allogreffes suivantes [204,203,199]. Les stratégies utilisées pour gérer les maladies récurrentes (anticalcineurines à forte dose, méthylprednisolone intraveineuse, rituximab et thérapies extracorporelles) ont induit une rémission dans environ 60 % des cas [200,205,206]. Bien que quelques rapports suggèrent qu'un diagnostic précoce et une thérapie agressive de la maladie récurrente peuvent donner des résultats comparables à ceux des allogreffes sans récurrence [207,208], les résultats après la récurrence sont généralement médiocres pour les patients qui ne répondent pas aux interventions [209-214]. Par conséquent, les transplantations répétées de donneurs vivants sont déconseillées dans les cas de récurrences de la maladie du SNCR. Et la transplantation de donneurs décédés, plutôt que la dialyse, est considérée comme éthiquement appropriée.

Prévention de la récurrence après une transplantation rénale

- Il n'existe pas suffisamment de preuves pour recommander des stratégies de prise en charge visant à prévenir la rechute chez les enfants qui vont bénéficier d'une première greffe de rein (non classée).
- Nous suggérons la plasmaphérese prophylactique ou l'immunoabsorption ou l'aphérese lipidique et le rituximab périopératoire chez les enfants ayant des antécédents de perte d'allogreffe due à une récurrence de syndrome néphrotique lors d'une première transplantation (grade C, faible recommandation).

Preuves et justification

Il n'existe pas de stratégies préventives éprouvées pour réduire la probabilité de récurrence chez les patients atteints de SNCR, alors qu'ils vont recevoir une première transplantation rénale.

Les stratégies de prévention des récurrences du SNCR chez les patients atteints d'un SNCR primaire non génétique ayant des antécédents de récurrence dans l'année suivant la transplantation se sont avérées efficaces dans des rapports de cas cliniques et de petites séries comprenant 8 patients. Elles comprennent une plasmaphérese prophylactique trois fois par semaine pendant deux semaines, commençant une semaine avant la transplantation avec donneur vivant ou dans le jour suivant la transplantation avec un donneur décédé. Elles comportent des échanges plasmatiques de 1,5 volume et du rituximab en péri-opératoire ou immédiatement après la transplantation avec ou sans une deuxième dose après le septième jour de la transplantation [215-217,93].

Rechute après la transplantation (comme décrit dans le tableau 1)

- Nous recommandons de surveiller les récurrences à partir du jour de la transplantation du rein en surveillant le rapport protéinurie/créatininurie (Pu/Cr), quotidiennement pendant toute la durée de l'hospitalisation initiale post-transplantation, puis périodiquement (par exemple, chaque semaine pendant 4 semaines, chaque mois

pendant 1 an, puis chaque trimestre par la suite) (catégorie C, recommandation modérée).

- Nous suggérons que chez un patient précédemment anurique, l'Pu/Cr post-transplantation ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) peut indiquer une récurrence précoce, une infection ou d'autres diagnostics et nécessite une évaluation (grade C, recommandation faible).
- Nous suggérons que chez un patient présentant une protéinurie prévalente au moment de la transplantation, une augmentation de l'Pu/Cr ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) peut indiquer une récurrence précoce, une infection ou d'autres diagnostics et nécessite une évaluation (grade C, faible recommandation).
- Nous suggérons que la nécrose tubulaire aiguë (NTA) d'apparition précoce ou la non-fonction/dysfonctionnement du greffon doivent être considérées comme les premiers signes de récurrence (grade C, faible recommandation).
- Nous suggérons qu'une allogreffe de biopsie n'est pas nécessaire pour diagnostiquer une récurrence rapide de la NTA telle que définie dans le tableau 1, mais une allogreffe de biopsie est recommandée pour exclure un diagnostic différentiel dans le cas d'une protéinurie subnéphrotique, d'une récurrence après 48 heures ou d'un retard de la fonction du greffon (grade B, recommandation modérée).
- Nous suggérons qu'une évaluation diagnostique précède les ajustements du traitement immunosuppresseur en cas de récurrence tardive du syndrome néphrotique (>3 mois après la transplantation), y compris l'évaluation de l'infection, les sérologies des anticorps spécifiques du donneur et l'histopathologie et la microscopie électronique (catégorie B, recommandation modérée).

Preuves et justification

Le syndrome néphrotique peut réapparaître très tôt, dans les 24 heures suivant la transplantation. C'est affirmé par un rapport Pu/Cr ≥ 100 mg/mmol (1 mg/mg) chez un patient précédemment anurique (tableau 1). Une nécrose tubulaire aiguë (NTA) à apparition précoce ou une non-fonction/dysfonction du greffon doivent être considérées comme les premiers signes de récurrence sur le greffon [218,219].

Un diagnostic de récurrence de HSF est évoqué sur la biopsie rénale en présence d'un effacement diffus des pieds des podocytes même en l'absence d'autres anomalies histopathologiques comme les cicatrices glomérulaires définissant le HSF. La protéinurie tardive ou insidieuse nécessite une biopsie rénale pour exclure les diagnostics différentiels, notamment la microangiopathie thrombotique de *novo* et le rejet à médiation humorale avec glomérulopathie du transplant, car les deux peuvent montrer un HSF secondaire [191,220-222].

Traitement des récurrences

- Nous recommandons de mettre en place un traitement spécifique de la récurrence du SN dès que possible après l'établissement du diagnostic (grade X, forte recommandation).
- Nous suggérons la prescription de doses croissantes d'anticalcineurines, des bolus de méthylprednisolone et/ou des plasmaphèreses (ou immunoadsorption) avec ou sans rituximab (grade C, faible recommandation).
- Nous suggérons de commencer le IEC/ARA2 lorsqu'aucune rémission complète n'est obtenue à la suite d'un traitement ciblé contre les récurrences (grade C, recommandation faible).

Preuves et justification

Les stratégies utilisées pour gérer la récurrence, y compris les anticalcineurines à forte dose, la méthylprednisolone intraveineuse, le rituximab et les thérapeutiques extracorporelle ont

induit une rémission dans environ 60 % des cas de rechutes post-transplantation [198,223]. Nous suggérons pour les patients, traités par le rituximab, d'administrer une seconde dose de rituximab (375 mg/m²) en cas de déplétion incomplète des cellules B et/ou de récurrence de protéinurie.

Remerciements :

Les auteurs remercient les membres du panel de vote représentant les sociétés régionales de l'IPNA, c'est-à-dire l'ESPN, pour leur précieuse contribution : Elena Levtchenko (Département de pédiatrie, Université de Leuven, Belgique), Jun Oh (Département de néphrologie pédiatrique, Hôpital universitaire pour enfants, Hambourg, Allemagne), Rezan Topaloglu (Division de néphrologie pédiatrique, Département de pédiatrie, École de médecine, Université Hacettepe, Ankara, Turquie), Georges Deschenes (APHP Robert-Debré, Paris, France), Pierre Cochat (Lyon, France) ; ANZPNA : Siah Kim (Sydney Children's Hospital Network, Sydney, Australie), Anna Francis (Queensland Children's Hospital, Brisbane, Australie), Nick Larkins (Perth Children's Hospital, Perth, Australie) ; JSPN : Yutaka Harita (Département de pédiatrie, Université de Tokyo, Japon), Riku Hamada (Centre médical métropolitain pour enfants de Tokyo, Tokyo, Japon), Hiroshi Kaito (Hôpital pour enfants de la préfecture de Hyogo, Kobe, Japon) ; ASPN : Chia-Shi Wang (Emory University and Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, États-Unis), Rasheed Gbadegesin (Duke University Medical, Durham, États-Unis), Michelle Rheault (Département de pédiatrie, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, États-Unis) ; ALANEPE : Vera Koch (Instituto da Criança HCFMUSP, Sao Paulo, Brésil), Jaime Restrepo (Fundacion Valle del Lili, Cali, Colombie), Melvin Bonilla-Felix (Université de Porto Rico - École de médecine, San Juan, Porto Rico) ; AFPNA : Bashir Admani (Université de Nairobi, Nairobi, Kenya), Pepe Ekulu (Hôpital universitaire de Kinshasa, Kinshasa, RD Congo), Mignon McCulloch (Hôpital pour enfants de la Croix-Rouge, Le Cap, Afrique du Sud) ; AFPNA : Arvind Bagga (Division de néphrologie, Département de pédiatrie, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, Inde), Shen Qian (Hôpital pour enfants de l'Université de Fudan, Shanghai, Chine), Khalid Alhasan (Université du Roi Saoud, Département de pédiatrie, Riadh, Arabie Saoudite).

Les auteurs tiennent également à remercier les représentants des patients agissant en tant qu'experts externes : Chandana Guha (assistante de recherche et patiente partenaire, Centre de recherche sur le rein,

The Children's Hospital at Westmead, Sydney School of Public Health, The University of Sydney, Australie). Clemens Brauner (Organisation de patients pour les enfants atteints de NC en Basse-Saxe, Hanovre, Allemagne). Wendy Cook (directrice et coordinatrice de la collecte de fonds de l'organisation de patients "*Nephrotic syndrome Trust*" (NeST), Royaume-Uni.

Les auteurs tiennent également à remercier Stefanie Steinmann (thérapeute en nutrition, hôpital pour enfants, école de médecine de Hanovre, Allemagne) d'avoir agi en tant qu'expert externe et d'avoir discuté de ce manuscrit au sein du groupe de travail allemand sur la nutrition des enfants atteints de maladies rénales.

Financement : L'Association internationale de néphrologie pédiatrique a lancé, organisé et financé cette initiative, qui comprenait les frais de voyage et d'hébergement des membres du groupe de base. Le bailleur de fonds n'a eu aucune influence sur le contenu de la ligne directrice.

Intérêts divergents : D.H. a reçu des subventions de recherche de Kyowa Kirin et Amgen, et a reçu des honoraires de conférencier et/ou de consultant de Amgen, Sandoz, Kyowa Kirin, Pfizer, Merck Serono, Horizon et Chiesi. O.B. a reçu des honoraires de conférencier et/ou de consultant de Amgen, Chiesi, Novartis et Octapharma. Tous ces honoraires n'avaient aucun rapport avec le sujet de la présente ligne directrice. Les autres auteurs ne déclarent aucun intérêt concurrent.

RÉFÉRENCES

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R (2018) Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* (London, England) 392 (10141):61-74. doi:10.1016/s0140-6736(18)30536-1
2. Eddy AA, Symons JM (2003) Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* (London, England) 362 (9384):629-639. doi:10.1016/s0140-6736(03)14184-0
3. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM (2001) Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 16 (12):1040-1044. doi:10.1007/s004670100021
4. El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, Ket JC, van Wijk JA (2011) Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 26 (8):1241-1246. doi:10.1007/s00467-011-1851-8
5. Dossier C, Lapidus N, Bayer F, Sellier-Leclerc AL, Boyer O, de Pontual L, May A, Nathanson S, Orzechowski C, Simon T, Carrat F, Deschenes G (2016) Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic? *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 31 (12):2299-2308. doi:10.1007/s00467-016-3509-z
6. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM (2013) Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 28 (3):415-426. doi:10.1007/s00467-012-2310-x
7. Tullus K, Webb H, Bagga A (2018) Management of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adolescents. *The Lancet Child & adolescent health* 2 (12):880-890. doi:10.1016/s2352-4642(18)30283-9
8. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, Nabhan MM, Kerecuk L, Hegde S, Hughes D, Marks S, Feather S, Jones C, Webb NJ, Ognjanovic M, Christian M, Gilbert RD, Sinha MD, Lord GM, Simpson M, Koziell AB, Welsh GI, Saleem MA (2017) Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney international* 91 (4):937-947. doi:10.1016/j.kint.2016.10.013
9. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Madda J (2005) Combination of immunosuppressive agents in treatment of steroid-resistant minimal change disease and primary focal segmental glomerulosclerosis. *Renal failure* 27 (5):523-530. doi:10.1080/08860220500198623
10. Sampson MG (2017) The Democratization of Genomic Inquiry Empowers Our Understanding of Nephrotic Syndrome. *Transplantation* 101 (12):2814-2815. doi:10.1097/tp.0000000000001897
11. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higueta LMS, Jankauskiene A, Drozd D, Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, Kuzma-Mroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczyk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F (2017) Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 28 (10):3055-3065. doi:10.1681/asn.2016101121
12. Chen Y, Yang K, Marusic A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, Akl EA, Schunemann HJ, Chan ES, Falck-Ytter Y, Ahmed F, Barber S, Chen C, Zhang M, Xu B, Tian J, Song F, Shang H, Tang K, Wang Q, Norris SL (2017) A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement. *Annals of internal medicine* 166 (2):128-132. doi:10.7326/m16-1565
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of clinical epidemiology* 64 (4):395-400. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
14. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM (2019) Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *The Cochrane database of systematic reviews*

2019 (11). doi:10.1002/14651858.CD003594.pub6

15. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wuhl E, Bacchetta J, Santos F, Grenda R, Edefonti A, Harambat J, Shroff R, Tonshoff B, Haffner D (2019) Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *15* (9):577-589. doi:10.1038/s41581-019-0161-4

16. Classifying recommendations for clinical practice guidelines (2004). *Pediatrics* 114 (3):874-877. doi:10.1542/peds.2004-1260

17. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children (1981). *The Journal of pediatrics* 98 (4):561-564. doi:10.1016/s0022-3476(81)80760-3

18. Slev PR, Bunker AM, Owen WE, Roberts WL (2010) Pediatric reference intervals for random urine calcium, phosphorus and total protein. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 25 (9):1707-1710. doi:10.1007/s00467-010-1544-8

19. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J (2000) Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 105 (6):1242-1249. doi:10.1542/peds.105.6.1242

20. de Onis M, Habicht JP (1996) Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *The American journal of clinical nutrition* 64 (4):650-658. doi:10.1093/ajcn/64.4.650

21. Bjork J, Nyman U (2019) Validation of standardized creatinine and cystatin C GFR estimating equations in a large multicentre European cohort of children. *34* (6):1087-1098. doi:10.1007/s00467-018-4185-y

22. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tonshoff B, Hoyer P, Querfeld U (2013) Mycophenolate mofetil versus cyclosporin A in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 24 (10):1689-1697. doi:10.1681/asn.2012121200

23. Lovric S, Ashraf S, Tan W, Hildebrandt F (2016) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: when and how? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 31 (11):1802-1813. doi:10.1172/jci89626
10.1093/ndt/gfv355

24. Preston R, Stuart HM, Lennon R (2019) Genetic testing in steroid-resistant nephrotic syndrome: why, who, when and how? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (2):195-210. doi:10.1007/s00467-017-3838-6

25. Emma F, Salviati L (2017) Mitochondrial cytopathies and the kidney. *Nephrologie & therapeutique* 13 Suppl 1:S23-s28. doi:10.1016/j.nephro.2017.01.014

26. Trautmann A, Lipska-Zietkiewicz BS, Schaefer F (2018) Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Frontiers in pediatrics* 6:200. doi:10.3389/fped.2018.00200

27. Sen ES, Dean P, Yarram-Smith L, Bierzynska A, Woodward G, Buxton C, Dennis G, Welsh GI, Williams M, Saleem MA (2017) Clinical genetic testing using a custom-designed steroid-resistant nephrotic syndrome gene panel: analysis and recommendations. *Journal of medical genetics* 54 (12):795-804. doi:10.1136/jmedgenet-2017-104811

28. Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, Araki J, Hattori M, Ikeda M, Honda M, Nozu K, Nakazato H, Yoshikawa N, Kagami S, Muramatsu M, Choi Y, Cheong HI, Doi T (2006) Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 21 (11):3133-3138. doi:10.1093/ndt/gfl347

29. Maruyama K, Iijima K, Ikeda M, Kitamura A, Tsukaguchi H, Yoshiya K, Hoshii S, Wada N, Uemura O, Satomura K, Honda M, Yoshikawa N (2003) NPHS2 mutations in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese children. *Pediatric nephrology (Berlin,*

Germany) 18 (5):412-416. doi:10.1007/s00467-003-1120-6

30. Yu Z, Ding J, Huang J, Yao Y, Xiao H, Zhang J, Liu J, Yang J (2005) Mutations in NPHS2 in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Chinese children. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 20 (5):902-908. doi:10.1093/ndt/gfh769

31. Anochie IC, Eke FU, Okpere AN (2012) Familial focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in a Nigerian family and exclusion of mutations in NPHS2, WT1 and APOL1. *West African journal of medicine* 31 (4):273-276

32. Hommos MS, Zeng C, Liu Z, Troost JP, Rosenberg AZ, Palmer M, Kremers WK, Cornell LD, Fervenza FC, Barisoni L, Rule AD (2018) Global glomerulosclerosis with nephrotic syndrome; the clinical importance of age adjustment. *Kidney international* 93 (5):1175-1182. doi:10.1016/j.kint.2017.09.028

33. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, Anarat A, Caliskan S, Emma F, Gellermann J, Oh J, Baskin E, Ksiazek J, Remuzzi G, Erdogan O, Akman S, Dusek J, Davitaia T, Ozkaya O, Papachristou F, Firszt-Adamczyk A, Urasinski T, Testa S, Krmar RT, Hyla-Klekot L, Pasini A, Ozcakar ZB, Sallay P, Cakar N, Galanti M, Terzic J, Aoun B, Caldas Afonso A, Szymanik-Grzelak H, Lipska BS, Schnaidt S, Schaefer F (2015) Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 10 (4):592-600. doi:10.2215/cjn.06260614

34. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine* 17 (5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30

35. Watanabe A, Feltran LS, Sampson MG (2019) Genetics of Nephrotic Syndrome Presenting in Childhood: Core Curriculum 2019. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. doi:10.1038/gim.2015.30
10.1053/j.ajkd.2019.01.033

36. Weber S, Buscher AK, Hagmann H, Liebau MC, Heberle C, Ludwig M, Rath S, Alberer M, Beissert A, Zenker M, Hoyer PF, Konrad M, Klein HG, Hoefele J (2016) Dealing with the incidental finding of secondary variants by the example of SRNS patients undergoing targeted next-generation sequencing. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (1):73-81. doi:10.1007/s00467-015-3167-6

37. Gbadegesin RA, Winn MP, Smoyer WE (2013) Genetic testing in nephrotic syndrome--challenges and opportunities. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 9 (3):179-184. doi:10.1007/s00467-018-3994-3
10.1038/nrneph.2012.286

38. Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Moller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F (2009) Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *The New England journal of medicine* 361 (17):1639-1650. doi:10.1056/NEJMoa0902066

39. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V (2004) Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 19 (1):45-50. doi:10.1007/s00467-003-1314-y

40. van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, de Zeeuw D, Wuhl E, Schaefer F (2018) Early Proteinuria Lowering by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Predicts Renal Survival in Children with CKD. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (8):2225-2233. doi:10.1007/s00467-016-3495-1
10.1681/asn.2018010036

41. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, Zhao N, Liu L, Lv J, Zhang H, Wang H (2016) Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in

- Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 67 (5):728-741. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.011
42. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, Caruso M, Remuzzi G (2017) Achieving remission of proteinuria in childhood CKD. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 32 (2):321-330. doi:10.1007/s00467-016-3495-1
43. Yi Z, Li Z, Wu XC, He QN, Dang XQ, He XJ (2006) Effect of foscipril in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 21 (7):967-972. doi:10.1007/s00467-006-0096-4
44. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, Ku E (2018) Use of Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 72 (6):873-884. doi:10.1681/asn.2018010036
10.1053/j.ajkd.2018.06.010
45. Tullus K (2011) Safety concerns of angiotensin II receptor blockers in preschool children. *Archives of disease in childhood* 96 (9):881-882. doi:10.1136/archdischild-2011-300172
46. Stotter BR, Ferguson MA (2019) Should ACE inhibitors and ARBs be used in combination in children? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (9):1521-1532. doi:10.1007/s00467-018-4046-8
47. Polifka JE (2012) Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology* 94 (8):576-598. doi:10.1002/bdra.23027
48. Lieberman KV, Tejani A (1996) A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 7 (1):56-63
49. Garin EH, Orak JK, Hiott KL, Sutherland SE (1988) Cyclosporine therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. A controlled study. *American journal of diseases of children* (1960) 142 (9):985-988. doi:10.1001/archpedi.1988.02150090083029
50. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvardi E, Gusmano R, Locatelli F, et al. (1993) A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney international* 43 (6):1377-1384. doi:10.1038/ki.1993.194
51. Bhaumik SK MA, Barman SK (2002) Comparison of pulse methylprednisolone vs. cyclosporine based therapy in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis (abstract)
. *Indian journal of nephrology* 12 ((4)):190
52. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, Moxey-Mims MM, Hogg RJ, Watkins SL, Fine RN, Hogan SL, Middleton JP, Vehaskari VM, Flynn PA, Powell LM, Vento SM, McMahan JL, Siegel N, D'Agati VD, Friedman AL (2011) Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney international* 80 (8):868-878. doi:10.1038/ki.2011.195
53. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A (2009) Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 53 (5):760-769. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.033
54. Valverde S (2010) Efficacy of prednisone-tacrolimus vs. prednisone-cyclosporine in steroid-resistant nephrotic syndrome [abstract]
. *Pediatric Nephrology* 25 ((9)):1804
55. Gulati A, Sinha A, Gupta A, Kanitkar M, Sreenivas V, Sharma J, Mantan M, Agarwal I, Dinda AK, Hari P, Bagga A (2012) Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney international* 82 (10):1130-1135. doi:10.1038/ki.2012.238
56. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W (2008) Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome—a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische

- Nephrologie. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 23 (9):1483-1493. doi:10.1007/s00467-008-0794-1
57. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, Hari P, Dinda AK, Bagga A (2017) Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 92 (1):248-257. doi:10.1007/s00467-017-3634-3
10.1016/j.kint.2017.01.019
58. Ponticelli C (1993) Cyclosporine in idiopathic nephrotic syndrome. *Immunopharmacology and immunotoxicology* 15 (4):479-489. doi:10.3109/08923979309035241
59. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nachman P, Praga M, Yoshikawa N (2007) Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. *Kidney international* 72 (12):1429-1447. doi:10.1038/sj.ki.5002553
60. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. (1996) Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 10 (5):590-593
61. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International study of Kidney Disease in Children (1974). *Lancet* (London, England) 2 (7878):423-427
62. Mantan M, Sriram CS, Hari P, Dinda A, Bagga A (2008) Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 23 (9):1495-1502. doi:10.1007/s00467-008-0860-8
63. Elhence R, Gulati S, Kher V, Gupta A, Sharma RK (1994) Intravenous pulse cyclophosphamide--a new regime for steroid-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 8 (1):1-3. doi:10.1007/bf00868243
64. Shah KM, Ohri AJ, Ali US (2017) A Randomized Controlled Trial of Intravenous versus Oral Cyclophosphamide in Steroid-resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Indian journal of nephrology* 27 (6):430-434. doi:10.4103/ijn.IJN_201_16
65. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN (2003) Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 18 (4):351-356. doi:10.1007/s00467-003-1095-3
66. Gulati S, Kher V (2000) Intravenous pulse cyclophosphamide--a new regime for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Indian pediatrics* 37 (2):141-148
67. Knight SR, Morris PJ (2007) The clinical benefits of cyclosporine C2-level monitoring: a systematic review. *Transplantation* 83 (12):1525-1535. doi:10.1097/01.tp.0000268306.41196.2c
68. Kengne-Wafo S, Massella L, Diomed-Camassei F, Gianviti A, Vivarelli M, Greco M, Stringini GR, Emma F (2009) Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 4 (9):1409-1416. doi:10.2215/cjn.01520209
69. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ (2008) Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 23 (11):2013-2020. doi:10.1007/s00467-008-0899-6
70. Uddin GM RM, Rahman MH, Roy RR, Begum A, Huque SS. (2016) Comparative efficacy of mycophenolate mofetil and cyclosporine in children with frequent relapse nephrotic syndrome [abstract]. *Pediatric Nephrology* 31 ((10)):1852-1853
71. Gellermann J, Ehrich JH, Querfeld U (2012) Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27 (5):1970-1978. doi:10.1093/ndt/gfr572
72. Singh L, Singh G, Sharma A, Sinha A, Bagga A, Dinda AK (2015) A comparative study on renal biopsy before and after long-term calcineurin inhibitors therapy: an insight for

- pathogenesis of its toxicity. *Human pathology* 46 (1):34-39. doi:10.1016/j.humpath.2014.09.003
73. Niaudet P (1994) Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *French Society of Pediatric Nephrology. The Journal of pediatrics* 125 (6 Pt 1):981-986. doi:10.1016/s0022-3476(05)82020-7
74. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J (2007) Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 22 (8):2183-2193. doi:10.1093/ndt/gfm092
75. Bagga A, Sinha A, Moudgil A (2007) Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine* 356 (26):2751-2752. doi:10.1056/NEJMc063706
76. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K (2008) Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 23 (3):481-485. doi:10.1007/s00467-007-0640-x
77. Gulati A, Sinha A, Jordan SC, Hari P, Dinda AK, Sharma S, Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A (2010) Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and -dependent nephrotic syndrome: multicentric report. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 5 (12):2207-2212. doi:10.2215/cjn.03470410
78. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K (2013) Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 28 (2):257-264. doi:10.1007/s00467-012-2319-1
79. Kamei K, Ishikura K (2016) Rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (2):337-338. doi:10.1007/s00467-015-3205-4
80. Fujinaga S, Sakuraya K (2017) Repeated Administrations of Rituximab along with Steroids and Immunosuppressive Agents in Refractory Steroid-resistant Nephrotic Syndrome. *Indian pediatrics* 54 (1):49-50. doi:10.1007/s13312-017-0996-3
81. Zachwieja J, Silska-Dittmar M (2018) Multicenter analysis of the efficacy and safety of a non-standard immunosuppressive therapy with rituximab in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. doi:10.1111/1440-1681.13046
82. Sun L, Xu H, Shen Q, Cao Q, Rao J, Liu HM, Fang XY, Zhou LJ (2014) Efficacy of rituximab therapy in children with refractory nephrotic syndrome: a prospective observational study in Shanghai. *World journal of pediatrics : WJP* 10 (1):59-63. doi:10.1007/s12519-014-0453-5
83. Kari JA, El-Morshedy SM, El-Desoky S, Alshaya HO, Rahim KA, Edrees BM (2011) Rituximab for refractory cases of childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 26 (5):733-737. doi:10.1007/s00467-011-1778-0
84. Basu B, Mahapatra TK, Mondal N (2015) Mycophenolate Mofetil Following Rituximab in Children With Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 136 (1):e132-139. doi:10.1542/peds.2015-0486
85. Magnasco A, Ravani P, Edefonti A, Murer L, Ghio L, Belingheri M, Benetti E, Murtas C, Messina G, Massella L, Porcellini MG, Montagna M, Regazzi M, Scolari F, Ghiggeri GM (2012) Rituximab in children with resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 23 (6):1117-1124. doi:10.1681/asn.2011080775
86. Fujinaga S, Nishino T, Umeda C, Tomii Y, Watanabe Y, Sakuraya K (2019) Long-term outcomes after early treatment with rituximab for Japanese children with cyclosporine- and steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (2):353-357. doi:10.1007/s00467-018-4145-6
87. Kronbichler A, Gauckler P, Lee KH, Shin JI, Malvezzi P, Mayer G (2019) Immunoabsorption in nephrotic syndrome: Where are we now and where are we going from here? *Atherosclerosis Supplements*. doi:10.1016/j.atherosclerosisup.2019.08.027
88. Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F, Ghiggeri G (2017) Ofatumumab in two pediatric nephrotic syndrome patients allergic to rituximab. *Pediatric*

- nephrology (Berlin, Germany) 32 (1):181-184. doi:10.1007/s00467-016-3498-y
89. Wang CS (2017) Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *F1000Research* 32 (5):835-841. doi:10.12688/f1000research.10165.1
10.1007/s00467-017-3621-8
90. Basu B (2014) Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *The New England journal of medicine* 370 (13):1268-1270. doi:10.1056/NEJMc1308488
91. Muso E, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K, Watanabe T, Yokoyama H, Sato H, Uchida S, Wada T, Shoji T, Takemura T, Yuzawa Y, Ogahara S, Sugiyama S, Iino Y, Sakai S, Ogura Y, Yukawa S, Nishizawa Y, Yorioka N, Imai E, Matsuo S, Saito T (2015) A Prospective Observational Survey on the Long-Term Effect of LDL Apheresis on Drug-Resistant Nephrotic Syndrome. *Nephron extra* 5 (2):58-66. doi:10.1159/000437338
92. Shah L (2019) LDL-apheresis-induced remission of focal segmental glomerulosclerosis recurrence in pediatric renal transplant recipients. *International journal of genomics*. doi:10.1155/2019/2197837
10.1007/s00467-019-04296-6
93. Raina R, Krishnappa V (2019) An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (10):1655-1669. doi:10.1007/s00467-018-4061-9
94. Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakrrouch S, Magueel D, Sageshima J, Chen L, Ciancio G, Faridi MH, Behr D, Campbell KN, Chang JM, Chen HC, Oh J, Faul C, Arnaout MA, Fiorina P, Gupta V, Greka A, Burke GW, 3rd, Mundel P (2013) Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *The New England journal of medicine* 369 (25):2416-2423. doi:10.1056/NEJMoa1304572
95. Jayaraman VK, Thomas M (2016) Abatacept experience in steroid and rituximab-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *BMJ case reports* 2016. doi:10.1136/bcr-2016-214396
96. Dado D, Parikh S, Ayoub I, Rovin B, Nadasdy T, Hebert L (2018) Abatacept efficacy in steroid-resistant minimal-change disease revealed by the speed of proteinuria reduction after the start of abatacept. *Clinical nephrology* 89 (5):376-380. doi:10.5414/cn109290
97. Mishra OP, Singh AK (2014) Galactose treatment in focal and segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (5):935. doi:10.1007/s00467-013-2731-1
98. Sgambat K, Banks M, Moudgil A (2013) Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 28 (11):2131-2135. doi:10.1007/s00467-013-2539-z
99. Trachtman H, Savin VJ (2014) Galactose treatment in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (5):931. doi:10.1007/s00467-013-2700-8
100. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Zietkiewicz BS, Bodria M, Ozaltin F, Emma F, Anarat A, Melk A, Azocar M, Oh J, Saeed B, Gheisari A, Caliskan S, Gellermann J, Higuaita LMS, Jankauskiene A, Drozd D, Mir S, Balat A, Szczepanska M, Paripovic D, Zurowska A, Bogdanovic R, Yilmaz A, Ranchin B, Baskin E, Erdogan O, Remuzzi G, Firszt-Adamczyk A, Kuzma-Mroczkowska E, Litwin M, Murer L, Tkaczyk M, Jardim H, Wasilewska A, Printza N, Fidan K, Simkova E, Borzecka H, Staude H, Hees K, Schaefer F (2017) Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *BioMed research international* 28 (10):3055-3065. doi:10.1155/2017/1757940
10.1681/asn.2016101121
101. Buscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, Baig S, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Weber LT, Kemper MJ, Tonshoff B, Hoyer PF, Konrad M, Weber S (2016) Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 11 (2):245-253. doi:10.2215/cjn.07370715
102. Buscher AK, Kranz B, Buscher R, Hildebrandt F, Dworniczak B, Pennekamp P, Kuwertz-Broking E, Wingen AM, John U, Kemper M, Monnens L, Hoyer PF, Weber S, Konrad M (2010) Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology :*

CJASN 5 (11):2075-2084. doi:10.2215/cjn.01190210

103. Starr MC, Chang IJ, Finn LS, Sun A, Larson AA, Goebel J, Hanevold C, Thies J, Van Hove JLK, Hingorani SR, Lam C (2018) COQ2 nephropathy: a treatable cause of nephrotic syndrome in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 33 (7):1257-1261. doi:10.1007/s00467-018-3937-z

104. Eroglu FK, Ozaltin F, Gonc N, Nalcacioglu H, Ozcakar ZB, Yalnizoglu D, Gucer S, Orhan D, Eminoglu FT, Gocmen R, Alikasifoglu A, Topaloglu R, Duzova A (2018) Response to Early Coenzyme Q10 Supplementation Is not Sustained in CoQ10 Deficiency Caused by CoQ2 Mutation. *Pediatric neurology* 88:71-74. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2018.07.008

105. Atmaca M, Gulhan B, Korkmaz E, Inozu M, Soylemezoglu O, Candan C, Bayazit AK, Elmaci AM, Parmaksiz G, Duzova A, Besbas N, Topaloglu R, Ozaltin F (2017) Follow-up results of patients with ADCK4 mutations and the efficacy of CoQ10 treatment. 32 (8):1369-1375. doi:10.1007/s00467-017-3634-3

106. Lieberman KV, Pavlova-Wolf A (2017) Adrenocorticotrophic hormone therapy for the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children and young adults: a systematic review of early clinical studies with contemporary relevance. *Journal of nephrology* 30 (1):35-44. doi:10.1007/s40620-016-0308-3

107. Awanami Y, Fukuda M, Nonaka Y, Takashima T, Matsumoto K, Yamasaki M, Miyazono M, Ikeda Y (2017) Successful treatment of a patient with refractory nephrotic syndrome with PCSK9 inhibitors: a case report. *BMC nephrology* 18 (1):221. doi:10.1186/s12882-017-0644-0

108. Suzuki H, Tsukamoto T, Muso E (2017) Rituximab-Resistant Nephrotic Syndrome With Successful Induction of Remission by Low-Density Lipoprotein Apheresis. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* 21 (3):295-296. doi:10.1111/1744-9987.12561

109. Bockenbauer D (2013) Over- or underfill: not all nephrotic states are created equal. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 28 (8):1153-1156. doi:10.1007/s00467-013-2435-6

110. Cadnapaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW (2014) The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (7):1159-1167. doi:10.1007/s00467-013-2567-8

111. Schrier RW, Fassett RG (1998) A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome. *Kidney international* 53 (5):1111-1117. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00864.x

112. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, Koomans HA (1999) Pathophysiology of edema formation in children with nephrotic syndrome not due to minimal change disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 10 (2):323-331

113. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK (2009) Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone--a prospective study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 4 (5):907-913. doi:10.2215/cjn.04390808

114. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJ (2016) The non-immunosuppressive management of childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31 (9):1383-1402. doi:10.1007/s00467-015-3241-0

115. Rheault MN, Zhang L, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supe-Markovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Carpenter SL, Kerlin BA, Smoyer WE (2015) AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 10 (12):2110-2118. doi:10.2215/cjn.06620615

116. Gupta S, Pepper RJ, Ashman N, Walsh SB (2018) Nephrotic Syndrome: Oedema Formation and Its Treatment With Diuretics. *Frontiers in physiology* 9:1868. doi:10.3389/fphys.2018.01868

117. Fallahzadeh MA, Dormaneh B, Fallahzadeh MK, Roozbeh J, Fallahzadeh MH, Sagheb MM (2017) Acetazolamide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide Versus

- Furosemide and Hydrochlorothiazide Followed by Furosemide for the Treatment of Adults With Nephrotic Edema: A Randomized Trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 69 (3):420-427. doi:10.1053/j.ajkd.2016.10.022
118. Lemieux G, Beauchemin M, Gougoux A, Vinay P (1981) Treatment of nephrotic edema with bumetanide. *Canadian Medical Association journal* 125 (10):1111-1112, 1117
 119. Garin EH (1987) A comparison of combinations of diuretics in nephrotic edema. *American journal of diseases of children* (1960) 141 (7):769-771. doi:10.1001/archpedi.1987.04460070071028
 120. Mahdavinia S OH, Hoseini R, Shsheikhvatan M (2016) Amiloride vs hydrochlorothiazide therapy in children with nephrotic syndrome: A clinical trial. *International Journal of Children and Adolescents Vol. 2 (No. 3):29-31*
 121. Prandota J (1983) Pharmacokinetics of furosemide urinary elimination by nephrotic children. *Pediatric research* 17 (2):141-147. doi:10.1203/00006450-198302000-00012
 122. Engle MA, Lewy JE, Lewy PR, Metcalf J (1978) The use of furosemide in the treatment of edema in infants and children. *Pediatrics* 62 (5):811-818
 123. Fliser D, Zurbuggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, Ritz E (1999) Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney international* 55 (2):629-634. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00298.x
 124. Dharmaraj R, Hari P, Bagga A (2009) Randomized cross-over trial comparing albumin and frusemide infusions in nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 24 (4):775-782. doi:10.1007/s00467-008-1062-0
 125. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW (2014) Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *Journal of critical care* 29 (2):253-259. doi:10.1016/j.jcrc.2013.10.004
 126. Haws RM, Baum M (1993) Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 91 (6):1142-1146
 127. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossettias G (2009) Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* 7 (3):216-234. doi:10.2450/2009.0094-09
 128. Reid CJ, Marsh MJ, Murdoch IM, Clark G (1996) Nephrotic syndrome in childhood complicated by life threatening pulmonary oedema. *BMJ (Clinical research ed)* 312 (7022):36-38. doi:10.1136/bmj.312.7022.36
 129. Rodrigo R, Bravo I, Pino M (1996) Proteinuria and albumin homeostasis in the nephrotic syndrome: effect of dietary protein intake. *Nutrition reviews* 54 (11 Pt 1):337-347. doi:10.1111/j.1753-4887.1996.tb03800.x
 130. Sethna CB, Ng DK, Jiang S, Saland J, Warady BA, Furth S, Meyers KE (2019) Cardiovascular disease risk among children with focal segmental glomerulosclerosis: a report from the chronic kidney disease in children study. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 34 (8):1403-1412. doi:10.1007/s00467-019-04229-3
 131. Ribeiro D, Zawadzinski S, Pittet LF, Chevalley T, Girardin E, Parvex P (2015) Effect of glucocorticoids on growth and bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *European journal of pediatrics* 174 (7):911-917. doi:10.1007/s00431-014-2479-z
 132. Lee JM, Kronbichler A (2019) Review on long-term non-renal complications of childhood nephrotic syndrome. doi:10.1111/apa.15035
 133. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary (2009). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 53 (3 Suppl 2):S11-104. doi:10.1053/j.ajkd.2008.11.017
 134. McAlister L, Pugh P, Greenbaum L, Haffner D, Rees L, Anderson C, Desloovere A, Nelms C, Oosterveld M, Paglialonga F, Polderman N, Qizalbash L, Renken-Terhaerd J, Tuokkola J, Warady B, Walle JV, Shaw V, Shroff R (2019) The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. doi:10.1007/s00467-019-04370-z
 135. Ljungberg P, Holmberg C, Jalanko H (1997) Infections in infants with congenital

- nephrosis of the Finnish type. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 11 (2):148-152. doi:10.1007/s004670050246
136. Karim MYBBP (2018) Hypogammaglobulinemia. *BMJ Best Practices* (bestpracticesbmjcom) Mar 21, 2018
137. Minimal change nephrotic syndrome in children: deaths during the first 5 to 15 years' observation. Report of the International Study of Kidney Disease in Children (1984). *Pediatrics* 73 (4):497-501
138. Pasini A, Benetti E, Conti G, Ghio L, Lepore M, Massella L, Molino D, Peruzzi L, Emma F, Fede C, Trivelli A, Maringhini S, Materassi M, Messina G, Montini G, Murer L, Pecoraro C, Pennesi M (2017) The Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) consensus document on the management of nephrotic syndrome in children: Part I - Diagnosis and treatment of the first episode and the first relapse. *Italian journal of pediatrics* 43 (1):41. doi:10.1186/s13052-017-0356-x
139. Nuorti JP, Whitney CG (2010) Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 59 (Rr-11):1-18
140. Gipson DS, Massengill SF, Yao L, Nagaraj S, Smoyer WE, Mahan JD, Wigfall D, Miles P, Powell L, Lin JJ, Trachtman H, Greenbaum LA (2009) Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 124 (2):747-757. doi:10.1542/peds.2008-1559
141. Wu HM, Tang JL, Cao L, Sha ZH, Li Y (2012) Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* (4):Cd003964. doi:10.1002/14651858.CD003964.pub3
142. Bagga A (2008) Revised guidelines for management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Indian journal of nephrology* 18 (1):31-39. doi:10.4103/0971-4065.41289
143. Uncu N, Bulbul M, Yildiz N, Noyan A, Kosan C, Kavukcu S, Caliskan S, Gunduz Z, Besbas N, Gur Guven A (2010) Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5-year multicenter study. *European journal of pediatrics* 169 (1):73-76. doi:10.1007/s00431-009-0989-x
144. Gorenssek MJ, Lebel MH, Nelson JD (1988) Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 81 (6):849-856
145. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE (1982) Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970-1980. *American journal of diseases of children* (1960) 136 (8):732-736. doi:10.1001/archpedi.1982.03970440076023
146. Gulati S, Kher V, Arora P, Gupta S, Kale S (1996) Urinary tract infection in nephrotic syndrome. *The Pediatric infectious disease journal* 15 (3):237-240. doi:10.1097/00006454-199603000-00012
147. McIntyre P, Craig JC (1998) Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *Journal of paediatrics and child health* 34 (4):314-317. doi:10.1046/j.1440-1754.1998.00232.x
148. HHS (2016) HHS Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services Available at http://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatricspdf Accessed 2016
149. HHS (2017) HHS Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfonihgov/contentfiles/lvguidelines/adult_oipdf Accessed 2017
150. FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella (2012). *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 61 (12):212
151. Updated recommendations for use of VariZIG--United States, 2013 (2013). *MMWR*

Morbidity and mortality weekly report 62 (28):574-576

152. Administration FaD (2012) FDA approves VariZIG for reducing chickenpox symptoms. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration 2012

153. Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF (2007) Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 56 (Rr-4):1-40

154. Levin MJ, Duchon JM, Swamy GK, Gershon AA (2019) Varicella zoster immune globulin (VARIZIG) administration up to 10 days after varicella exposure in pregnant women, immunocompromised participants, and infants: Varicella outcomes and safety results from a large, open-label, expanded-access program. *PloS one* 14 (7):e0217749. doi:10.1371/journal.pone.0217749

155. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C (1997) Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *The Pediatric infectious disease journal* 16 (12):1162-1165. doi:10.1097/00006454-199712000-00012

156. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, Yazaki T, Ozaki T, Yamada A, Imanishi J (1993) Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics* 92 (2):219-222

157. Goldstein SL, Somers MJ, Lande MB, Brewer ED, Jabs KL (2000) Acyclovir prophylaxis of varicella in children with renal disease receiving steroids. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 14 (4):305-308. doi:10.1007/s004670050764

158. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE (2014) Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 29 (6):989-997. doi:10.1007/s00467-013-2525-5

159. Andrew M, Brooker LA (1996) Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 10 (1):88-99. doi:10.1007/bf00863459

160. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB (2000) Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 15 (1-2):74-78. doi:10.1007/s004679900253

161. Carpenter SL, Goldman J, Sherman AK, Selewski DT, Kallash M, Tran CL, Seamon M, Katsoufis C, Ashoor I, Hernandez J, Supe-Markovina K, D'Alessandri-Silva C, DeJesus-Gonzalez N, Vasylyeva TL, Formeck C, Woll C, Gbadegesin R, Geier P, Devarajan P, Smoyer WE, Kerlin BA, Rheault MN (2019) Association of infections and venous thromboembolism in hospitalized children with nephrotic syndrome. *34* (2):261-267. doi:10.1007/s00467-018-4072-6

162. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE (2018) Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nature reviews Nephrology* 14 (1):57-70. doi:10.1038/nrneph.2017.155

163. Kong X, Yuan H, Fan J, Li Z, Wu T, Jiang L (2013) Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* (12):Cd005425. doi:10.1002/14651858.CD005425.pub2

164. Suryawanshi SP, Das B, Patnaik AN (2011) Myocardial infarction in children: Two interesting cases. *Annals of pediatric cardiology* 4 (1):81-83. doi:10.4103/0974-2069.79633

165. Silva JM, Oliveira EA, Marino VS, Oliveira JS, Torres RM, Ribeiro AL, Simal CJ, Ribeiro MC (2002) Premature acute myocardial infarction in a child with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 17 (3):169-172. doi:10.1007/s00467-001-0793-y

166. Hari P, Khandelwal P, Smoyer WE (2019) Dyslipidemia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. doi:10.1007/s00467-019-04301-y

167. Coleman JE, Watson AR (1996) Hyperlipidaemia, diet and simvastatin therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome of childhood. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 10 (2):171-174. doi:10.1007/bf00862065

168. Sanjad SA, al-Abbad A, al-Shorafa S (1997) Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy. *The Journal of pediatrics* 130 (3):470-474. doi:10.1016/s0022-3476(97)70213-0

169. Hari P, Khandelwal P, Satpathy A, Hari S, Thergaonkar R, Lakshmy R, Sinha A, Bagga A (2018) Effect of atorvastatin on dyslipidemia and carotid intima-media thickness in children with refractory nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 33 (12):2299-2309. doi:10.1007/s00467-018-4036-x
170. Nishi S, Ubara Y, Utsunomiya Y, Okada K, Obata Y, Kai H, Kiyomoto H, Goto S, Konta T, Sasatomi Y, Sato Y, Nishino T, Tsuruya K, Furuichi K, Hoshino J, Watanabe Y, Kimura K, Matsuo S (2016) Evidence-based clinical practice guidelines for nephrotic syndrome 2014. *Clinical and experimental nephrology* 20 (3):342-370. doi:10.1007/s10157-015-1216-x
171. Alon U, Chan JC (1984) Calcium and vitamin D homeostasis in the nephrotic syndrome: current status. *Nephron* 36 (1):1-4. doi:10.1159/000183106
172. Selewski DT, Chen A, Shatat IF, Pais P, Greenbaum LA, Geier P, Nelson RD, Kiessling SG, Brophy PD, Quiroga A, Seifert ME, Straatmann CE, Mahan JD, Ferris ME, Troost JP, Gipson DS (2016) Vitamin D in incident nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 31 (3):465-472. doi:10.1007/s00467-015-3236-x
173. Denburg MR (2016) Skeletal manifestations of renal disease in childhood. *Current opinion in nephrology and hypertension* 25 (4):292-300. doi:10.1097/mnh.0000000000000233
174. Singh DN, Krishnamurthy S, Kamalanathan SK, Harichandrakumar KT, Sivamurukan P (2018) Three-monthly bolus vitamin D supplements (1000 vs 400 IU/day) for prevention of bone loss in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome: a randomised clinical trial. *Paediatrics and international child health* 38 (4):251-260. doi:10.1080/20469047.2018.1505589
175. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Cozzolino M, Bacchetta J, Edefonti A, Stefanidis CJ, Vande Walle J, Ariceta G, Klaus G, Haffner D, Schmitt CP (2017) Clinical practice recommendations for treatment with active vitamin D analogues in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 32 (7):1114-1127. doi:10.1093/ndt/gfx080
176. Ito S, Kano K, Ando T, Ichimura T (1994) Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 8 (4):412-415. doi:10.1007/bf00856516
177. Dagan A, Cleper R, Krause I, Blumenthal D, Davidovits M (2012) Hypothyroidism in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27 (6):2171-2175. doi:10.1093/ndt/gfr665
178. Kapoor K, Saha A, Dubey NK, Goyal P, Suresh CP, Batra V, Upadhyay AD (2014) Subclinical non-autoimmune hypothyroidism in children with steroid resistant nephrotic syndrome. *Clinical and experimental nephrology* 18 (1):113-117. doi:10.1007/s10157-013-0800-1
179. Sharma S, Dabla PK, Kumar M (2015) Evaluation of Thyroid Hormone Status in Children with Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: A North India Study. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets* 15 (4):321-324
180. Vigone MC, Capalbo D, Weber G, Salerno M (2018) Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated? *Journal of the Endocrine Society* 2 (9):1024-1039. doi:10.1210/js.2017-00471
181. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F (2016) Subclinical hypothyroidism in childhood - current knowledge and open issues. *Nature reviews Endocrinology* 12 (12):734-746. doi:10.1038/nrendo.2016.100
182. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A (2009) Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension* 27 (9):1719-1742. doi:10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b
183. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli

- S, Webb NJ, Wuhl E, Zanchetti A (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension* 34 (10):1887-1920. doi:10.1097/hjh.0000000000001039
184. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG, Leonard MB (2017) Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney international* 92 (1):26-36. doi:10.1016/j.kint.2017.04.006
185. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Yata N, Kaneko T, Honda M (2009) Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 24 (11):2177-2185. doi:10.1007/s00467-009-1264-0
186. Prasad N, Manjunath R, Rangaswamy D, Jaiswal A, Agarwal V, Bhadauria D, Kaul A, Sharma R, Gupta A (2018) Efficacy and Safety of Cyclosporine versus Tacrolimus in Steroid and Cyclophosphamide Resistant Nephrotic Syndrome: A Prospective Study. *Indian journal of nephrology* 28 (1):46-52. doi:10.4103/ijn.IJN_240_16
187. Montane B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G (2003) Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 18 (8):772-777. doi:10.1007/s00467-003-1174-5
188. Feltran LS, Varela P, Silva ED, Veronez CL, Franco MC, Filho AP, Camargo MF, Koch Nogueira PC, Pesquero JB (2017) Targeted Next-Generation Sequencing in Brazilian Children With Nephrotic Syndrome Submitted to Renal Transplant. *Transplantation* 101 (12):2905-2912. doi:10.1097/tp.0000000000001846
189. Ding WY, Koziell A, McCarthy HJ, Bierzynska A, Bhagavatula MK, Dudley JA, Inward CD, Coward RJ, Tizard J, Reid C, Antignac C, Boyer O, Saleem MA (2014) Initial steroid sensitivity in children with steroid-resistant nephrotic syndrome predicts post-transplant recurrence. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 25 (6):1342-1348. doi:10.1681/asn.2013080852
190. Kim SJ, Ha J, Jung IM, Ahn MS, Kim M, Lee HS, Cheong HI, Choi Y (2001) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in Korean pediatric patients. *Pediatric transplantation* 5 (2):105-111
191. Francis A, Didsbury M, McCarthy H, Kara T (2018) Treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis post-kidney transplantation in Australian and New Zealand children: A retrospective cohort study. *Pediatric transplantation* 22 (5):e13185. doi:10.1111/ptr.13185
192. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ (2002) Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *The New England journal of medicine* 347 (2):103-109. doi:10.1056/NEJMoa013036
193. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberu J, Bakr MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK, Segev DL, Taler SJ, Tanabe K, Wright L, Zeier MG, Cheung M, Garg AX (2017) KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* 101 (8S Suppl 1):S1-s109. doi:10.1097/tp.0000000000001769
194. Andrews PA, Burnapp L, Manas D, Bradley JA, Dudley C (2012) Summary of the British Transplantation Society/Renal Association U.K. guidelines for living donor kidney transplantation. *Transplantation* 93 (7):666-673. doi:10.1097/TP.0b013e318247a7b7
195. Gross O, Weber M, Fries JW, Muller GA (2009) Living donor kidney transplantation from relatives with mild urinary abnormalities in Alport syndrome: long-term risk, benefit and outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 24 (5):1626-1630. doi:10.1093/ndt/gfn635
196. Hildebrandt F, Heeringa SF (2009) Specific podocin mutations determine age of onset of nephrotic syndrome all the way into adult life. *Kidney international* 75 (7):669-671. doi:10.1038/ki.2008.693
197. Straner P, Balogh E, Schay G, Arrondel C, Miko A, L'Aune G, Benmerah A, Perczel A, D KM, Antignac C, Mollet G, Tory K (2018) C-terminal oligomerization of podocin mediates

- interallelic interactions. *Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease* 1864 (7):2448-2457. doi:10.1016/j.bbadis.2018.04.008
198. Trachtman R, Sran SS, Trachtman H (2015) Recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 30 (10):1793-1802. doi:10.1007/s00467-015-3062-1
199. Striegel JE, Sibley RK, Fryd DS, Mauer SM (1986) Recurrence of focal segmental sclerosis in children following renal transplantation. *Kidney international Supplement* 19:S44-50
200. Lee SE, Min SI, Kim YS, Ha J, Ha IS, Cheong HI, Kim SJ, Choi Y, Kang HG (2014) Recurrence of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: experience of a Korean tertiary center. *Pediatric transplantation* 18 (4):369-376. doi:10.1111/ptr.12257
201. Donckerwolcke RA, Broyer M, Brunner FP, Brynger H, Jacobs C, Kramer P, Selwood NH, Wing AJ (1983) Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, XI, 1981. *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association European Dialysis and Transplant Association* 19:61-91
202. Cameron JS, Senguttuvan P, Hartley B, Rigden SP, Chantler C, Koffman G, Williams DG, Ogg CS (1989) Focal segmental glomerulosclerosis in fifty-nine renal allografts from a single centre; analysis of risk factors for recurrence. *Transplantation proceedings* 21 (1 Pt 2):2117-2118
203. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Montagnino G, Messa P (2010) Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 23 (2):208-216. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.00977.x
204. Newstead CG (2003) Recurrent disease in renal transplants. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 18 Suppl 6:vi68-74. doi:10.1093/ndt/gfg1068
205. Garrouste C, Canaud G, Buchler M, Rivalan J, Colosio C, Martinez F, Aniot J, Dudreuilh C, Pereira B, Caillard S, Philipponnet C, Anglicheau D, Heng AE (2017) Rituximab for Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation: Clinical Outcomes. *Transplantation* 101 (3):649-656. doi:10.1097/tp.0000000000001160
206. Kashgary A, Sontrop JM, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R, Clark WF (2016) The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC nephrology* 17 (1):104. doi:10.1186/s12882-016-0322-7
207. Sener A, Bella AJ, Nguan C, Luke PP, House AA (2009) Focal segmental glomerular sclerosis in renal transplant recipients: predicting early disease recurrence may prolong allograft function. *Clinical transplantation* 23 (1):96-100. doi:10.1111/j.1399-0012.2008.00908.x
208. Fencl F, Vondrak K, Rosik T, Zieg J, Chadimova M, Hacek J, Dusek J, Seeman T (2016) Recurrence of nephrotic proteinuria in children with focal segmental glomerulosclerosis: early treatment with plasmapheresis and immunoadsorption should be associated with better prognosis. *Minerva pediatrica* 68 (5):348-354
209. Ingulli E, Tejani A (1991) Incidence, treatment, and outcome of recurrent focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation in 42 allografts in children--a single-center experience. *Transplantation* 51 (2):401-405. doi:10.1097/00007890-199102000-00025
210. Staeck O, Halleck F, Budde K, Khadzhyrov D (2017) Long-Term Outcomes of Kidney Transplant Recipients With Primary Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Transplantation proceedings* 49 (10):2256-2259. doi:10.1016/j.transproceed.2017.10.001
211. Francis A, Trnka P, McTaggart SJ (2016) Long-Term Outcome of Kidney Transplantation in Recipients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 11 (11):2041-2046. doi:10.2215/cjn.03060316
212. Tejani A, Stablein DH (1992) Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2 (12

Suppl):S258-263

213. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA, Teixeira-Pinto A, Wong G (2017) Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney international* 92 (2):461-469. doi:10.1016/j.kint.2017.03.015
214. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD, 3rd, Ko CW, Kirk AD, Welch PG, Peters TG, Agodoa LY (2001) Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 37 (2):366-373. doi:10.1053/ajkd.2001.21311
215. Meyer TN, Thaïss F, Stahl RA (2007) Immunoabsorption and rituximab therapy in a second living-related kidney transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 20 (12):1066-1071. doi:10.1111/j.1432-2277.2007.00562.x
216. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, McCarthy ET, Savin VJ (2005) Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 5 (12):2907-2912. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01112.x
217. Audard V, Kamar N, Sahali D, Cardeau-Desangles I, Homs S, Remy P, Aouizerate J, Matignon M, Rostaing L, Lang P, Grimbert P (2012) Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 25 (5):e62-66. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01462.x
218. Cleper R, Krause I, Bar Nathan N, Mor M, Dagan A, Weissman I, Frishberg Y, Rachamimov R, Mor E, Davidovits M (2016) Focal segmental glomerulosclerosis in pediatric kidney transplantation: 30 years' experience. *Clinical transplantation* 30 (10):1324-1331. doi:10.1111/ctr.12825
219. Kim EM, Striegel J, Kim Y, Matas AJ, Najarian JS, Mauer SM (1994) Recurrence of steroid-resistant nephrotic syndrome in kidney transplants is associated with increased acute renal failure and acute rejection. *Kidney international* 45 (5):1440-1445. doi:10.1038/ki.1994.188
220. Pelletier JH, Kumar KR, Engen R, Bensimhon A, Varner JD, Rheault MN, Srivastava T, Straatmann C, Silva C, Davis TK, Wenderfer SE, Gibson K, Selewski D, Barcia J, Weng P, Licht C, Jawa N, Kallash M, Foreman JW, Wigfall DR, Chua AN, Chambers E, Hornik CP, Brewer ED, Nagaraj SK, Greenbaum LA, Gbadegesin RA (2018) Recurrence of nephrotic syndrome following kidney transplantation is associated with initial native kidney biopsy findings. *33 (10):1773-1780*. doi:10.1007/s00467-018-3994-3
221. Pardon A, Audard V, Caillard S, Moulin B, Desvaux D, Bentaarit B, Remy P, Sahali D, Roudot-Thoraval F, Lang P, Grimbert P (2006) Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 21 (4):1053-1059. doi:10.1093/ndt/gfk005
222. Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG (2006) Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 6 (7):1660-1665. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01361.x
223. Araya CE, Dharnidharka VR (2011) The factors that may predict response to rituximab therapy in recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. *Journal of transplantation* 2011:374213. doi:10.1155/2011/374213