




## French translation of the IPNA Clinical Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children with Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome

Pediatric Nephrology  
<https://doi.org/10.1007/s00467-022-05739-3>

GUIDELINES



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

Agnes Trautmann<sup>1</sup> · Olivia Boyer<sup>2</sup> · Elisabeth Hodson<sup>3</sup> · Arvind Bagga<sup>4</sup> · Debbie S. Gipson<sup>5</sup> · Susan Samuel<sup>6</sup> · Jack Wetzels<sup>7</sup> · Khalid Alhasan<sup>8</sup> · Sushmita Banerjee<sup>9</sup> · Rajendra Bhimma<sup>10</sup> · Melvin Bonilla-Felix<sup>11</sup> · Francisco Cano<sup>12</sup> · Martin Christian<sup>13</sup> · Deirdre Hahn<sup>14</sup> · Hee Gyung Kang<sup>15</sup> · Koichi Nakanishi<sup>16</sup> · Hesham Safouh<sup>17</sup> · Howard Trachtman<sup>18</sup> · Hong Xu<sup>19</sup> · Wendy Cook<sup>20</sup> · Marina Vivarelli<sup>21</sup> · Dieter Haffner<sup>22</sup>  · on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 15 June 2022 / Revised: 3 August 2022 / Accepted: 22 August 2022  
© The Author(s) 2022

#### Responsible translator:

**Prof Olivia Boyer:** Néphrologie pédiatrique, CRMR du syndrome néphrotique de l'enfant et de l'adulte, Hôpital Necker Enfants malades, Intitut Imagine, Université Paris Cité, Paris, France.

#### Date of the translation: March 2023

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

Agnes Trautmann Olivia Boyer, Elisabeth Hodson, Arvind Bagga, Debbie S. Gipson, Susan Samuel, Jack Wetzels, Khalid Alhasan, Sushmita Banerjee, Rajendra Bhimma, Melvin Bonilla-Felix, Francisco Cano, Martin Christian, Deirdre Hahn, Hee Gyung Kang, Koichi Nakanishi, Hesham Safouh, Howard Trachtman, Hong Xu, Wendy Cook, Marina Vivarelli, Dieter Haffner; International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2022 Oct 21. doi: 10.1007/s00467-022-05739-3. Epub ahead of print. PMID: 36269406.

## **Recommandations de pratique clinique de l'IPNA pour le diagnostic et la prise en charge des enfants atteints du syndrome néphrotique cortico-sensible**

Agnes Trautmann<sup>1\*</sup>, Olivia Boyer<sup>2\*</sup>, Elisabeth Hodson<sup>3</sup>, Arvind Bagga<sup>4</sup>, Debbie S. Gipson<sup>5</sup>, Susan Samuel<sup>6</sup>, Jack Wetzels<sup>7</sup>, Khalid Alhasan<sup>8</sup>, Sushmita Banerjee<sup>9</sup>, Rajendra Bhimma<sup>10</sup>, Melvin Bonilla-Felix<sup>11</sup>, Francisco Cano<sup>12</sup>, Martin Christian<sup>13</sup>, Deirdre Hahn<sup>14</sup>, Hee Gyung Kang<sup>15</sup>, Koichi Nakanishi<sup>16</sup>, Hesham Safouh<sup>17</sup>, Howard Trachtman<sup>18</sup>, Hong Xu<sup>19</sup>, Wendy Cook<sup>20</sup>, Marina Vivarelli<sup>21\*</sup>, Dieter Haffner<sup>22\*</sup>, au nom de l'Association internationale de néphrologie pédiatrique

\*Ces auteurs ont contribué de manière égale et doivent donc être considérés comme co-premiers et co-derniers auteurs.

### **Affiliations :**

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

2 Département de Néphrologie Pédiatrique, Centre de Référence du Syndrome Néphrotique Idiopathique de l'Enfant et de l'Adulte, Institut Imagine, Université de Paris, Hôpital d'Enfants Necker, APHP, Paris, France

3 Cochrane Kidney and Transplant, Centre for Kidney Research, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australie

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

5 Département de pédiatrie, Division de néphrologie, Université du Michigan, Ann Arbor MI, USA

6 Section de néphrologie pédiatrique, département de pédiatrie, Alberta Children's Hospital Research Institute, université de Calgary, Canada

7 Département de néphrologie, Centre médical de l'université Radboud, Nimègue, Pays-Bas

8 Département de pédiatrie, Collège de médecine, Université du roi Saud, Riyad, Arabie saoudite

9 Département de néphrologie pédiatrique, Institute of Child Health, Kolkata, Inde

10 Université de KwaZulu-Natal, Durban, Afrique du Sud

11 Département de pédiatrie, Université de Porto Rico - Campus des sciences médicales, San Juan, Porto Rico

12 Département de néphrologie pédiatrique, Hôpital pour enfants Luis Calvo Mackenna, Université du Chili, Santiago, Chili

13 Unité rénale pour enfants, Hôpital pour enfants de Nottingham, Nottingham, Royaume-Uni

14 Division de néphrologie pédiatrique, département de pédiatrie, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australie

15 Division de néphrologie pédiatrique, département de pédiatrie, Seoul National University Children's Hospital & Seoul National University College of Medicine, Séoul, Corée.

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

17 Unité de néphrologie pédiatrique, Faculté de médecine, Université du Caire, Égypte

18 Université du Michigan, Département de pédiatrie, Division de néphrologie, Ann Arbor MI, USA

19 Département de néphrologie, Hôpital pour enfants de l'Université Fudan, Shanghai, Chine

20 Nephrotic Syndrome Trust (NeST), Somerset, Royaume-Uni

21 Division de néphrologie et de dialyse, département des sous-spécialités pédiatriques, hôpital pédiatrique Bambino Gesù IRCCS, Rome, Italie

22 Département des maladies rénales, hépatiques et métaboliques pédiatriques, Hôpital pour enfants de la faculté de médecine de Hanovre, Hanovre et Centre des maladies rares, faculté de médecine de Hanovre, Hanovre, Allemagne.

**Mots-clés :** Syndrome néphrotique cortico-sensible - SNCS - Enfants - Syndrome néphrotique à rechutes fréquentes - Syndrome néphrotique cortico-dépendant - Toxicité des glucocorticoïdes - Pédiatrie - Traitement immunosuppresseur.

**Correspondance :**

Dieter Haffner, M.D.

Département des maladies rénales, hépatiques et métaboliques pédiatriques

Centre de recherche pédiatrique

École de médecine de Hanovre

Carl-Neuberg-Str. 1

30625 Hannover, Allemagne

Téléphone : +49 511 532 3212

Fax : +49 511 532 3911

Email : Haffner.Dieter@mh-hannover.de

## **Résumé**

Le syndrome néphrotique idiopathique est la maladie glomérulaire pédiatrique la plus fréquente, touchant de 1,15 à 16,9 enfants/100 000 par an dans le monde. Il se caractérise par une protéinurie massive, une hypoalbuminémie et/ou des œdèmes concomitants. Environ 85 à 90 % des patients obtiennent une rémission complète de la protéinurie dans les 4 à 6 semaines suivant l'introduction d'un traitement par glucocorticoïdes, et présentent donc un syndrome néphrotique cortico-sensible (SNCS). Parmi les patients qui sont cortico-sensibles, 70 à 80 % auront au moins une rechute pendant le suivi, et jusqu'à 50 % de ces patients auront des rechutes fréquentes ou deviendront cortico-dépendants. La dose et la durée du traitement par glucocorticoïdes pour prolonger l'intervalle entre les rechutes restent un sujet de débat, et la morbidité liée aux glucocorticoïdes reste élevée. Différents immunosuppresseurs d'épargne stéroïdienne ont été utilisés dans la pratique clinique; cependant, le choix de ces médicaments et le moment de leur introduction au cours de la maladie varient considérablement d'une pratique à l'autre. Il est donc nécessaire de formuler des recommandations internationales de pratique clinique fondées sur des données probantes afin de guider la pratique clinique et de réduire les variations de pratique. L'Association internationale de néphrologie pédiatrique (IPNA) a réuni une équipe d'experts comprenant des néphrologues pédiatres, un néphrologue adulte et un représentant des patients pour élaborer des recommandations sur le diagnostic et la prise en charge du SNCS chez l'enfant. Après avoir effectué une revue systématique de la littérature sur 12 questions PICO (Patient ou population couverte, Intervention, Comparateur, Résultat) cliniquement pertinentes, des recommandations ont été formulées et formellement gradées lors de plusieurs réunions de consensus virtuelles. De nouvelles définitions pour aider à guider les modifications thérapeutiques sont établies et des recommandations pour les questions de recherche importantes sont proposées.

## Introduction

Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI), caractérisé par une protéinurie massive, une hypoalbuminémie et/ou des œdèmes concomitants, est la maladie glomérulaire la plus fréquente chez l'enfant. Son incidence est comprise entre 1,15 et 16,9 pour 100 000 enfants et varie selon l'origine ethnique et géographique [1, 2]. Jusqu'à la découverte des glucocorticoïdes comme traitement efficace pour induire une rémission dans les années 1950, le syndrome néphrotique (SN) de l'enfant était associé à une mortalité élevée (environ 40 %) due à une insuffisance rénale aiguë (IRA), à une maladie rénale chronique (MRC), à des infections systémiques et à des événements thromboemboliques. La majorité des enfants touchés (environ 85 %) présentent une rémission complète de la protéinurie dans les 4 à 6 semaines suivant l'introduction de la prednisolone/prednisone quotidienne (PDN) et ont un SN cortico-sensible (SNCS). Cependant, environ 70 à 80 % des patients connaîtront au moins une rechute au cours du suivi. Environ 50 % des patients ont des rechutes fréquentes ou sont cortico-dépendants [1, 3-5]. Le SNCS peut disparaître spontanément après la puberté, mais 10 à 30 % des patients continuent d'avoir des rechutes à l'âge adulte [6-8]. Les biopsies rénales ne sont pas systématiquement réalisées chez les enfants atteints de SNCS car leur utilité pronostique ou clinique est limitée. Si une biopsie est effectuée, les diagnostics les plus fréquents sont les lésions glomérulaires minimes (LGM) caractérisées par l'effacement des pieds des podocytes en microscopie électronique, et un rein normal en microscopie optique ou une légère prolifération mésangiale avec dépôts d'IgM, ou moins fréquemment une hyalinose segmentaire focale (HSF) [9].

La prise en charge des rechutes du SNCS est un grand défi. L'utilisation prolongée ou fréquente de glucocorticoïdes à forte dose est associée à une intoxication stéroïdienne et à une réduction de la qualité de vie (QDV) [10]. Plusieurs traitements d'épargne stéroïdienne sont disponibles mais ils peuvent être associés à des effets indésirables importants [11-14]. L'objectif à long terme du traitement du SN est d'éviter les rechutes, de minimiser les effets secondaires et d'améliorer la qualité de vie.

Il n'existe pas de recommandation internationale, fondées sur des données probantes et élaborées de manière systématique, pour le diagnostic et la prise en charge des enfants atteints de SNCS, à l'exception d'un sous-chapitre des KDIGO [15]. Par conséquent, l'Association internationale de néphrologie pédiatrique (IPNA) a réuni un groupe de travail en octobre 2019 afin d'élaborer des recommandations pour la pratique clinique pour le diagnostic et la prise en charge des enfants atteints de SNCS. Ce document fournit des recommandations fondées sur une revue systématique de la littérature et une approche pragmatique. De nouvelles définitions sont établies pour guider les modifications thérapeutiques afin de minimiser la fréquence des rechutes et la toxicité des médicaments. Des recommandations pour de futures recherches visant à améliorer les résultats chez les enfants atteints de SNCS sont également proposées.

## Méthodes

### *Principes méthodologiques*

Nous avons suivi la déclaration de principes de la RIGHT (Reporting Items for practice Guidelines in HealThcare) [16]. Trois groupes ont été constitués : un groupe d'auteurs principaux, un groupe d'experts externes et un panel de votants. Le groupe central était composé de 16 membres de l'IPNA, dont des néphrologues et des épidémiologistes pédiatriques, un néphrologue adulte et un représentant des patients. L'expertise individuelle et les responsabilités des membres du groupe central sont indiquées dans le tableau supplémentaire S1. Le groupe d'experts externes comprenait trois représentants des patients, un pédiatre généraliste, deux endocrinologues pédiatriques, deux experts en transition et trois diététiciens. Les représentants des patients ont discuté du manuscrit fourni par les membres du groupe central au sein de leurs associations respectives de patients et

de familles, et leurs suggestions ont ensuite été intégrées au manuscrit. Le panel de votants comprenait 32 néphrologues pédiatres, dont 3 à 7 représentants de chaque société régionale de l'IPNA spécialisés dans la prise en charge du SNCS de l'enfant. Les membres du panel de votants ont été invités par questionnaire électronique à indiquer leur niveau d'accord sur une échelle en 5 points (fortement en désaccord, en désaccord, ni en accord ni en désaccord, en accord, fortement en accord) (selon la 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 principal, puis réexaminées par le panel de votants jusqu'à ce qu'un niveau de consensus de > 70 % soit atteint.

### *Élaboration des questions PICO*

Nous avons élaboré les questions PICO (Patient ou population couverte, Intervention, Comparateur, Résultat) comme suit [17] : Population : Enfants (> 3 mois et < 18 ans) atteints de SNCS ; Intervention et Comparateurs : traitement comparé à l'absence de traitement, à un autre traitement ou à un placebo ; Résultats visés : recommandations pour le traitement et le suivi des enfants atteints de SNCS (y compris l'efficacité pour induire une rémission et les effets secondaires des médicaments). Les définitions du syndrome néphrotique ont été revues et de nouvelles définitions des résultats du traitement ont été élaborées.

### *Etude de la littérature*

La base de données PubMed a été consultée pour les études publiées avant le 11 janvier 2022 ; toutes les revues systématiques d'essais randomisés contrôlés (ERC) sur le traitement du SNCS chez les enfants, les essais prospectifs non contrôlés, les études d'observation et les études de registre sur le diagnostic et le traitement des enfants atteints de SNCS, limitées aux études humaines en anglais, ont été récupérées. Dans la mesure du possible, les rapports de risque (RR) avec des intervalles de confiance (IC) de 95 % ont été cités à partir de deux revues systématiques Cochrane évaluant des ERC d'interventions pour le SNCS infantile, mises à jour en 2020 [10, 12]. Des détails supplémentaires et un résumé des publications utilisées pour ce RPC sont fournis dans le matériel supplémentaire (tableaux supplémentaires S2-S10).

### *Système de gradation*

Nous avons suivi le système de gradation de l'Académie américaine de pédiatrie [18] (Fig. 1 ; [18]). Le niveau de preuves a été classé comme étant élevé (A), modéré (B), faible (C), très faible (D) ou non applicable (X). Cette dernière catégorie fait référence à des situations exceptionnelles où des études de validation ne peuvent pas être réalisées parce que le bénéfice ou le préjudice prédomine clairement. Cette lettre X a été utilisée pour noter les contre-indications des thérapeutiques et des paramètres de sécurité. La force d'une recommandation a été classée comme forte, modérée, faible ou discrétionnaire (lorsqu'aucune recommandation ne peut être établie).

<u>Aggregate evidence quality</u>	<u>Benefit or harm predominates</u>	<u>Benefit and harm balanced</u>
<b>Level A</b> • <u>Intervention</u> : well designed and conducted trials, <u>meta-analyses</u> on applicable populations • <u>Diagnosis</u> : <u>independent gold-standard studies</u> or applicable populations	Strong recommendation	Weak recommendation (based on balance of <u>benefit and harm</u> )
<b>Level B</b> Trials or diagnostic <u>studies with minor limitations</u> : consistent <u>findings from multiple observational studies</u>	Moderate recommendation	
<b>Level C</b> Single or few <u>observational studies</u> or multiple <u>Studies with inconsistent findings</u> or major limitations		
<b>Level D</b> Expert opinion, case reports, <u>reasoning from first principles</u>	Weak recommendation (based on <u>low-quality evidence</u> )	No recommendation <u>may be made</u>
<b>Level X</b> Exceptional situations where <u>validating Studies cannot be performed</u> and <u>benefit or harm clearly predominates</u>	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 [18].

## Recommandations pour la pratique clinique

### 1) Définitions et bilan diagnostique

#### Définitions

- Nous recommandons d'utiliser les définitions données dans le tableau 1 pour le diagnostic et la prise en charge des enfants atteints de SNCS (grade X, recommandation modérée).

#### *Niveau de preuves et justification*

Les définitions présentées dans ce manuscrit sont en accord avec les recommandations de pratique clinique de l'IPNA publiées précédemment pour le diagnostic et la prise en charge des enfants atteints de syndrome néphrotique cortico-résistant (SNCR) [19] et avec les KDIGO 2021 pour la prise en charge des maladies glomérulaires [15, 20]. De plus, de nouvelles définitions sont établies pour guider les modifications thérapeutiques, par exemple l'introduction de traitements d'épargne stéroïdienne. Il convient de noter que les patients présentant une réponse tardive, c'est-à-dire une rémission entre 4 et 6 semaines de traitement par PDN, sont définis comme des "SNCS à réponse tardive" et doivent être pris en charge comme des SNCS mais en anticipant une évolution potentiellement plus sévère.

La définition proposée du **syndrome néphrotique à rechutes fréquentes (SNRF)** diffère des définitions précédentes, y compris celles des KDIGO. La dose cumulée de PDN pour le premier épisode de SNCS correspond généralement à ~115 mg/kg. Chaque rechute ajoute ~40-45 mg/kg ; trois rechutes signifient 120-130 mg/kg, et quatre rechutes signifient 160 mg/kg sur 12 mois. Un enfant présentant 4 rechutes en un an serait donc exposé à ~0,5 mg/kg/jour de PDN, ce qui pourrait ne pas être acceptable en termes de risque de toxicité. Par conséquent, nous proposons de réviser la définition du SNRF pour inclure les enfants présentant 2 rechutes ou plus dans les 6 premiers mois de la maladie, ou 3 rechutes ou plus sur une période de 12 mois. Cette nouvelle définition du SNRF indique une modification

thérapeutique visant à réduire les rechutes et la toxicité des glucocorticoïdes. Cette modification est justifiée par le profil de toxicité des glucocorticoïdes, l'anxiété que les rechutes provoquent chez les patients et les familles et leur demande de réduire les doses et durées de glucocorticoïdes. Cette nouvelle définition du SNRF favorise une décision médicale partagée avec les patients et les familles. De plus, elle reconnaît le fait que de nombreux centres de néphrologie pédiatrique dans le monde appliquent déjà ce seuil dans la pratique clinique en routine pour optimiser la réduction des glucocorticoïdes.

La définition du **syndrome néphrotique cortico-dépendant (SNCD)**, a également été affinée. Le terme "dose de prednisone/prednisolone (PDN) recommandée" a été ajouté afin de promouvoir un protocole uniforme chez tous les enfants atteints de SN, qu'ils soient en rechute ou en rémission. En outre, l'expression "PDN pour une première poussée ou une rechute" vise à préciser que les patients qui rechutent sous traitement d'entretien à FAIBLE dose de PDN ou dans les 14 jours après l'arrêt ne sont pas dépendants des glucocorticoïdes. Seule une rechute sous traitement d'entretien à FORTE dose de PDN ou dans les 14 jours après l'arrêt (c'est-à-dire 2 mg/kg par jour ou 1,5 mg/kg un jour sur deux) entre dans le cadre de cette définition.

En ce qui concerne la définition de **l'hypoalbuminémie, un seuil de 30 g/l** est généralement utilisé. Cependant, il existe une variation significative entre les dosages de l'albumine sérique dans différents laboratoires. Les KDIGO 2021 indiquent : " Voir les valeurs spécifiques aux laboratoires : l'albumine sérique doit être mesurée par des méthodes d'électrophorèse capillaire (EC) au bromocrésol violet (BC ; colorimétrique) ou par immunonéphélométrie (iMN). Les méthodes au vert de bromocrésol (BC) peuvent donner des résultats faussement élevés" [20]. Les valeurs de l'albumine sérique mesurées par le BC sont environ 5,5 g/l plus élevées que celles mesurées par les méthodes BC, EC ou iMN [21], de sorte que la définition du degré d'hypoalbuminémie nécessaire pour répondre à une définition du SN varie en fonction de la méthode utilisée pour quantifier la concentration d'albumine sérique. Le biais entre les différents dosages d'albumine peut affecter la décision clinique [22]. Cependant, tant qu'une méthode spécifique est utilisée de manière cohérente en fonction des pratiques de laboratoire locales, les changements de la concentration d'albumine sérique peuvent être suivis dans le temps.

En ce qui concerne **la croissance staturale**, nous suggérons d'utiliser la définition du retard de croissance staturale recommandée pour les enfants atteints d'IRC, c'est-à-dire une vitesse de croissance < 25<sup>e</sup> percentile et/ou une taille <3<sup>e</sup> percentile [23]. La vitesse de croissance doit être calculée sur la base d'une période d'observation d'au moins 6 mois. Nous suggérons également d'utiliser les valeurs seuils de l'indice de masse corporelle (IMC) pour l'âge et le sexe afin de définir le surpoids (25-30 kg/m<sup>2</sup>) ou l'obésité (≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), comme le recommande l'International Obesity Taskforce [24]. Pour toutes les analyses anthropométriques, il convient d'appliquer les valeurs de référence nationales ou, si elles ne sont pas disponibles, les normes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (<https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards>).

## Évaluation clinique

- **Nous recommandons un bilan pour le diagnostic du syndrome néphrotique (SN) chez tous les enfants présentant un œdème dépendant de la gravité (grade A, forte recommandation).**
- **Nous recommandons d'utiliser des échantillons d'urine ponctuels, de préférence une première miction matinale, ou alternativement un échantillon d'urine de 24 heures pour évaluer la protéinurie (grade B, recommandation modérée).**
- **Nous recommandons de confirmer la protéinurie de l'intervalle néphrotique au moins une fois par une quantification de la protéinurie avant d'initier le traitement pour le premier épisode (grade B, recommandation modérée).**

### *Niveau de preuves et justification*

Les œdèmes périorbitaires sont le principal signe clinique du SN chez les enfants ayant une présentation typique. Ils peuvent être initialement asymétriques et sont souvent confondus à tort avec une allergie. Les œdèmes dépendent de la gravité et se localisent aux extrémités inférieures en position debout, et aux paupières et à la partie dorsale du corps en position couchée. Les œdèmes sont indolores, blancs, mous et prennent le godet, gardant les traces des vêtements ou de la pression des doigts. L'anasarque peut se développer avec une ascite et/ou des épanchements pleuraux et péricardiques. Des efforts sont en cours pour normaliser l'évaluation de l'œdème. Les complications du SN peuvent être révélateurs de la maladie (par exemple, des douleurs abdominales liées à une hypovolémie sévère, une ascite, une péritonite ou une pneumonie, une dyspnée liée à un épanchement pleural, une ascite, une pneumonie ou une embolie pulmonaire).

Les causes extrarénales d'œdèmes doivent être envisagées, notamment les causes hépatiques (insuffisance hépatocellulaire, cirrhose, syndrome de Budd-Chiari), digestives (entéropathie exsudative, maladie cœliaque, lymphangiectasie), la malnutrition sévère, l'insuffisance cardiaque, l'œdème angioneurotique héréditaire, le syndrome de fuite capillaire et les anomalies thyroïdiennes.

Les critères biologiques diagnostiques chez les enfants atteints de SN sont une protéinurie de débit néphrotique (tableau 1) définie par 3+ sur la bandelette urinaire sur un échantillon d'urines le matin, un rapport protéine-créatinine urinaire (RPCU)  $\geq 200$  mg/mmol ( $\geq 2$  mg/mg) ou une protéinurie  $> 40$  mg/m<sup>2</sup>/h ou  $\geq 1000$  mg/m<sup>2</sup>/jour dans une recueil d'urines de 24 heures (tableau 1). L'utilisation d'un échantillon des 1<sup>er</sup> urines du matin est préférée pour éviter les erreurs d'échantillonnage et en raison de son excellente corrélation avec l'excrétion protéique urinaire de 24 heures [25]. Bien que l'analyse de la bandelette urinaire soit utile pour le dépistage et la surveillance à domicile, nous recommandons de confirmer la protéinurie de débit néphrotique au moins une fois par la quantification de la protéinurie soit sur un échantillon d'urines (si possible, la première miction du matin), soit sur une protéinurie des 24 heures avant d'initier le traitement du premier épisode. Les échantillons des 1<sup>er</sup> urines du matin aident à exclure une protéinurie orthostatique [25, 26]. Les correspondances semi-quantitatives des bandelettes réactives sont présentées dans le tableau supplémentaire S11. Le rapport protéinurie/créatinurie (PU/CrU) est utilisé de préférence dans le SNCS car le rapport albumine-créatinine urinaire, bien que plus spécifique, est moins pertinent dans la protéinurie de la débit néphrotique. En outre, il n'existe pas de définition universellement acceptée de la protéinurie néphrotique lorsqu'on utilise le rapport albumine-créatinine urinaire.

### **Bilan diagnostique initial**

- **Nous recommandons que les enfants présentant un SN aient un bilan diagnostique comme indiqué dans la figure 2 et le tableau 2 (les grades sont indiqués dans le tableau).**
- **Nous ne recommandons pas de biopsie rénale systématique ni d'analyse génétique dans le bilan diagnostique initial des enfants atteints de SN typique et sont âgés de plus d'un an (grade B, recommandation modérée).**
- **Nous recommandons d'envisager une analyse génétique et/ou une biopsie rénale dans les cas de SN à début infantile (âge 3-12 mois) (grade B, recommandation faible).**

### *Niveau de preuves et justification*

#### SN syndromique et familial

Un examen physique à la recherche des atteintes extrarénales suggérant une forme génétique de SN est recommandé (tableau 2). Les patients présentant des atteintes extrarénales évocatrices d'un SNCR monogénique doivent avoir une analyse génétique en



1<sup>e</sup> intention. Le bilan diagnostique chez les patients présentant un SN congénital (âge < 3 mois) doit être réalisé conformément aux récentes recommandations de pratique clinique [27, 28]. **Après la période néonatale, en cas d'antécédents de SNCS dans la famille, le traitement par PDN doit être commencé conformément aux présentes recommandations du SNCS.** en cas d'antécédent familial de cause monogénique de SNCR, nous recommandons une analyse génétique en 1<sup>e</sup> intention.

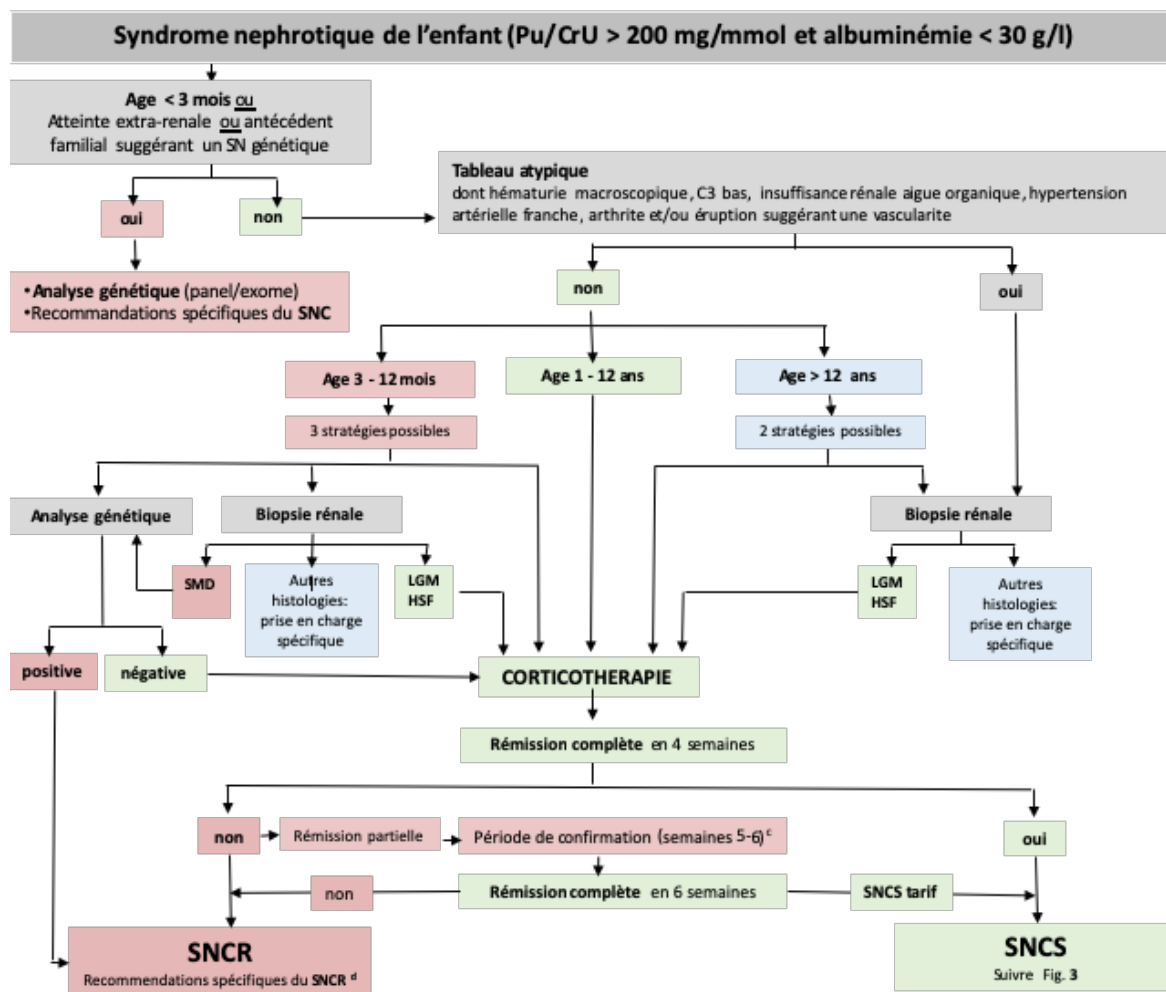
#### Impact de la présentation typique et de l'âge

Les SN survenant après 1 an et dont la présentation est typique sont le plus souvent des SNCS associés à des LGM. La probabilité de LGM est la plus élevée entre 2 et 7 ans et diminue par la suite [9, 29]. La biopsie rénale permet d'exclure les diagnostics différentiels (par exemple, la glomérulonéphrite extra-membraneuse) et de confirmer une podocytopathie primaire (LGM, HSF ou sclérose mésangiale diffuse (SMD)). La mise en évidence d'une SMD ou d'une néphropathie membraneuse a des implications thérapeutiques car ces entités sont traitées avec des protocoles spécifiques (néphropathie membraneuse) ou peuvent nécessiter un test génétique (SMD). De plus, elle permet de détecter et de grader l'atrophie tubulaire, la fibrose interstitielle et la glomérulosclérose comme marqueurs pronostiques [9].

Cependant, il n'y a pas suffisamment de preuves pour identifier une limite d'âge claire au-delà de laquelle la probabilité d'un diagnostic différentiel est suffisamment élevée pour indiquer une biopsie rénale dès le diagnostic chez les enfants atteints de SN. Par conséquent, nous suggérons que l'indication d'une biopsie rénale initiale chez les enfants plus âgés (>12 ans) soit posée au cas par cas. Les caractéristiques atypiques suggérant la nécessité d'une biopsie rénale comprennent une hématurie macroscopique, un taux de C3 bas, une hypertension artérielle soutenue, un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) diminué et non lié à une hypovolémie/insuffisance rénale fonctionnelle, une arthrite et/ou une éruption cutanée, ou d'autres signes extrarénaux suggérant une glomérulonéphrite. Nous suggérons également de réaliser une biopsie rénale chez les patients présentant un syndrome néphrotique et une hématurie microscopique persistante dans les populations ayant une incidence élevée de maladies glomérulaires telles que la néphropathie à IgA en Asie de l'Est. Pour réduire les biopsies rénales inutiles, la découverte de plus de 30 GR/HPF dans les urines fraîches peut être utilisée comme critère pour réaliser une biopsie rénale dans la pratique clinique [30].

#### SN infantile

Environ 50 % des enfants atteints de SN infantile (âgés de 3 à 12 mois) ont une cause génétique de SN qui ne répond généralement pas au traitement par glucocorticoïdes [31, 32]. La découverte d'une SMD à la biopsie rénale suggère fortement une cause génétique sous-jacente, c'est-à-dire des variants pathogènes dans les gènes *WT1*, *PLCE1* ou *PDSS2* [33-36]. Par conséquent, nous suggérons de suivre l'une des trois stratégies suivantes pour le SN infantile sans manifestation extrarénale (Figure 2) : i) un test génétique d'emblée, si les résultats sont rapidement disponibles, avec une corticothérapie standard administrée si le test génétique est négatif ; ii) une biopsie rénale première, suivie d'une corticothérapie standard en cas de LGM et de HSF, d'un test génétique en cas de SMD, et d'un traitement spécifique en cas d'autres pathologies rénales sous-jacentes ; iii) de commencer une corticothérapie standard, puis prescrire un test génétique et une biopsie rénale en cas de SNCR. Les données actuelles ne nous permettent pas de recommander une des ces 3 stratégies plutôt que les autres.



**Figure 2 : Algorithme de prise en charge initiale d'un enfant atteint de syndrome néphrotique.**

Les patients sont pris en charge en fonction de leur âge, de leur présentation clinique et de leur réponse à un traitement de 4 semaines par prednisolone/prednisone (PDN) par voie orale.

<sup>a</sup>Chez les enfants atteints de SN congénital, nous recommandons de suivre les recommandations spécifiques pour le SNC [27].

<sup>b</sup>Chez les enfants âgés de 3 à 12 mois au moment de l'apparition du syndrome (SN infantile), il n'existe pas d'approche de prise en charge claire et fondée sur des preuves. Nous suggérons de suivre l'une des trois approches suivantes chez les enfants sans manifestations extrarénales : i) test génétique d'emblée, si les résultats sont rapidement disponibles, avec une corticothérapie standard si le test génétique est négatif ; ii) biopsie rénale d'emblée, suivie d'une corticothérapie standard en cas de LGM et de HSF, d'un test génétique en cas de SMD, et d'un traitement spécifique en cas d'autres histopathologies rénales sous-jacentes ; iii) début d'une corticothérapie standard, évaluation à 4 semaines, puis initiation du test génétique et de la biopsie rénale en cas de SNCR. Les patients âgés de plus d'un an au moment de l'apparition de la maladie sont caractérisés en fonction de leur réponse à un traitement de 4 semaines à la prednisolone orale (PDN).

Nous suggérons que la décision de réaliser une biopsie rénale chez les enfants plus âgés (>12 ans) soit prise au cas par cas.

<sup>c</sup>Les patients ne présentant pas de rémission complète après 4 semaines entrent dans la période de confirmation au cours de laquelle les réponses à 2 semaines supplémentaires de PDN et/ou des bolus de méthylprednisolone (MPDN) +/- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) sont vérifiées et une analyse génétique et une biopsie rénale sont réalisées [19].

<sup>d</sup>Chez les enfants atteints de SNCR, nous recommandons de suivre les recommandations publiées pour le SNCR [19]. De plus amples détails sont donnés dans le tableau 2 et dans le texte.

HSF : hyalinose segmentaire et focale ; LGM : lésions glomérulaires minimes ; PU/CrU : protéinurie/créatininurie ; SMD : sclérose mésangiale diffuse ; SN : syndrome néphrotique ; SNC : syndrome néphrotique congénital ; SNCR : syndrome néphrotique cortico-résistant ; SNCS : syndrome néphrotique cortico-sensible.

Reproduit et traduit avec permission des éditeurs de *Pediatric Nephrology*, Springer.

## **Indications pour l'orientation vers un néphrologue pédiatre.**

- **Nous recommandons d'adresser le patient à un néphrologue pédiatre en cas de :**
  - **SN atypique suggérant un diagnostic différentiel du SN idiopathique.**
  - **Antécédent familial de SN.**
  - **SN congénital ou infantile.**
  - **SN débutant après l'âge de 12 ans.**
  - **SN secondaire**
  - **SNCR**
  - **SNCS répondeur tardif**
  - **SNRF ou SNCD**
  - **SNCS avec toxicités médicamenteuses ou rechutes compliquées. (grade X, recommandation modérée).**

### *Niveau de preuves et justification*

Le SNCS suit une évolution chronique chez la plupart des enfants et, idéalement, tous les enfants atteints de SNCS devraient être pris en charge par ou en collaboration avec un néphrologue pédiatre dès le départ. Dans certains pays, la rareté des néphrologues pédiatres ou l'éloignement des centres de référence tertiaires obligent les pédiatres généralistes à assumer la responsabilité principale [37].

## **2) Traitement immunosuppresseur de la 1<sup>e</sup> poussée de SN idiopathique**

### **Dose, durée et stratégie d'administration de la PDN lors de l'épisode initial de SN.**

- **Après avoir réalisé le bilan diagnostique initial comme indiqué ci-dessus, et si la décision est prise de débuter une corticothérapie, nous recommandons que les nourrissons > 3 mois et les enfants ou adolescents (1-18 ans) présentant leur premier épisode de SN idiopathique reçoivent de la PDN quotidienne soit pendant**
  - **4 semaines à 60 mg/m<sup>2</sup> ou 2 mg/kg (dose maximale de 60 mg/jour), suivies d'une PDN à 40 mg/m<sup>2</sup> ou 1,5 mg/kg (dose maximale de 40 mg un jour sur deux) pendant 4 semaines,**
  - ou bien**
  - **6 semaines à 60 mg/m<sup>2</sup> ou 2 mg/kg (dose maximale de 60 mg/jour), suivies de PDN à 40 mg/m<sup>2</sup> ou 1,5 mg/kg (dose maximale de 40 mg un jour sur deux) pendant 6 semaines.**
- (**grade A, forte recommandation**).
- **Nous recommandons d'administrer la PDN par voie orale en une seule dose le matin pour le traitement de l'épisode initial et des rechutes ultérieures (grade B, recommandation modérée).**
- **Nous ne recommandons pas de décroissance progressive de la corticothérapie alternée (grade A, forte recommandation).**
- **Nous suggérons que la dose de PDN soit calculée soit par le poids, soit par la surface corporelle en fonction du poids sec estimé (grade B, recommandation faible).**

### *Niveau de preuves et justification*

Les glucocorticoïdes sont largement utilisés dans le traitement du SN, et leur efficacité est bien établie chez les enfants âgés de plus d'un an ayant une présentation typique. Chez les enfants âgés de 3 à 12 mois au moment de l'apparition de la maladie, il n'existe pas de méthode de prise en charge claire et fondée sur un haut niveau de preuves. L'approche de la prise en charge doit tenir compte de la disponibilité des analyses génétiques. En l'absence d'atteintes extrarénales, la priorité peut être donnée soit aux analyses génétiques, soit à la biopsie rénale, soit à la mise en route de la corticothérapie et à son évaluation à 4 semaines (voir supra) (Fig. 2).

Étant donné qu'environ 50 % des enfants développeront un SNRF ou un SNCD, l'utilisation d'une corticothérapie prolongée a été largement étudiée pour son efficacité à réduire la fréquence des rechutes (tableau S3). Contrairement aux données antérieures suggérant un avantage de la corticothérapie prolongée [38], quatre ERC bien conçus, récemment publiés et présentant un faible risque de biais, qui ont évalué 775 enfants, ont démontré que la prolongation du traitement par PDN au-delà de 2 ou 3 mois dans l'épisode initial de SNCS ne réduit pas le risque de rechutes [39-42]. Étant donné qu'il n'existe pas d'ERC bien conçus comparant une corticothérapie de 2 mois à un traitement de 3 mois, nous recommandons un traitement de 8 semaines ou de 12 semaines pour l'épisode initial de SNCS, conformément aux KDIGO [15, 20] (tableau S3). La récente étude PREDNOS 2019 n'a identifié aucune différence entre les différentes durées de traitement [42]. Sur la base des données disponibles, nous recommandons une posologie unique quotidienne de PDN.

Les effets indésirables de la PDN chez les enfants atteints de SNCS sont fréquents. Une analyse des effets indésirables de la PDN dans 14 ERC évaluant le traitement par PDN dans l'épisode initial de SNCS avec des périodes d'observation de 12 à 24 mois a révélé que l'hypertension (13 %), les troubles psychologiques (21 %), l'aspect cushingoïde (41 %) et les infections (22 %) étaient fréquents, quelle que soit la dose cumulée de PDN utilisée en induction [10]. (Tableau S4). Les recommandations pour les recherches futures sont indiquées dans le tableau S12.

#### Dosage quotidien unique

Deux petits ERC [43, 44] et une étude observationnelle [45] ont démontré qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité avec un profil de toxicité plus faible lorsque la PDN est administrée en une seule dose matinale plutôt qu'en plusieurs doses. Les avantages potentiels du régime à dose unique quotidienne comprennent une meilleure adhésion au traitement, un risque moindre de suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) et de troubles du sommeil. La division de la dose présente certaines considérations pratiques pour l'utilisation des médicaments chez les enfants en minimisant le nombre de pilules ou le volume du liquide à chaque dose.

Nous ne recommandons pas de décroissance progressive des doses lors de la corticothérapie alterne. Aucun des quatre ERC cités ci-dessus n'a utilisé un schéma de diminution progressive de la PDN dans le bras expérimental. Sur les 775 enfants inclus, il n'y a eu qu'un seul cas possible d'insuffisance surrénalienne mais non confirmé dans le groupe témoin [41]. Les schémas thérapeutiques de ces quatre ERC sont présentés dans le tableau 3.

#### Dose maximale de PDN

La dose traditionnelle de PDN pour l'induction d'une rémission lors du premier épisode de SN est de 60 mg/m<sup>2</sup> par jour ou 2 mg/kg par jour. La plupart des recommandations nationales ou internationales [15, 46-48] recommandent une dose maximale de 60 mg/jour, bien que les directives allemandes conseillent une dose maximale de 80 mg/jour [46, 49]. Aucune étude n'a formellement évalué l'efficacité de doses supérieures à 60 ou 80 mg/jour dans le SNCS.

Bien que des doses plus faibles de PDN soient associées à un risque réduit d'effets secondaires, ces doses peuvent ne pas être aussi efficaces. Un seul petit ERC (n=60) a montré qu'une dose plus faible de PDN (40 mg/m<sup>2</sup>/jour) pendant l'épisode initial de SN était associée à un délai de rémission plus long que la dose standard (60 mg/m<sup>2</sup> par jour ; 11,4 +/- 4,0 contre 9,6 +/- 2,6 jours) [50]. A 24 mois, le taux de rémission prolongée était plus faible chez les garçons recevant 40 mg/m<sup>2</sup> par jour mais il n'y avait pas de différence chez les filles [51]. Une cohorte rétrospective d'enfants atteints de SNCS a démontré qu'une dose cumulée

plus faible de PDN ( $<2\ 500\ \text{mg/m}^2$ ) utilisée pendant le traitement d'induction du premier épisode de SN est associée à un délai plus court avant la première rechute, à un taux plus élevé de rechutes et à une utilisation plus importante de traitements d'épargne stéroïdienne, par rapport à des doses plus élevées ( $>3\ 000\ \text{mg/m}^2$ ) [52]. Par conséquent, nous recommandons de traiter le premier épisode de SN avec une dose de  $60\ \text{mg/m}^2$  par jour (ou  $2\ \text{mg/kg}$  par jour).

#### Dosage en fonction de la surface corporelle ou du poids

Les enfants plus jeunes, en particulier, recevront des doses de PDN plus élevées (jusqu'à 15 % [53]) en utilisant une stratégie de dosage en fonction de la surface corporelle (SC) plutôt qu'en fonction du poids. Les connaissances sont limitées quant à savoir si la dose de PDN doit être calculée en fonction du poids ou de la surface corporelle. Afin d'éviter un surdosage de PDN chez les enfants oedématisés, nous suggérons de calculer la dose de PDN en fonction du poids sec estimé. Deux petits ERC [54, 55] avec 146 participants ont comparé la dose basée sur le poids à la dose basée sur la SC chez de jeunes enfants (poids  $<30\ \text{kg}$ , SC  $<1\ \text{m}^2$ ) lors de l'épisode initial de SNCS ou d'une rechute de SNCS. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en terme d'efficacité ou de toxicité des glucocorticoïdes en comparant la dose de PDN basée sur le poids à celle basée sur la SC, mais la durée du suivi était courte dans les deux études. Un patient du groupe SC a développé une encéphalopathie hypertensive [55]. La dose cumulée moyenne de PDN était plus faible avec le dosage basé sur le poids dans les deux études [54, 55]. Lorsque la taille n'est pas disponible, les doses de PDN qui se rapprochent de  $60\ \text{mg/m}^2$  et de  $40\ \text{mg/m}^2$  peuvent être estimées à partir des formules :  $2 \times \text{poids} + 8$  et  $\text{poids} + 11$  respectivement [56].

#### **Traitement combiné avec des glucocorticoïdes et un agent non stéroïdien pour l'épisode initial de SNCS.**

- **Nous ne recommandons pas d'ajouter d'autres médicaments immunomodulateurs ou immunosuppresseurs au PDN pour le traitement de l'épisode initial de SNCS (grade C, recommandation faible).**

#### *Niveau de preuves et justification*

Les études visant à réduire le nombre de rechutes en ajoutant un traitement d'épargne des glucocorticoïdes au traitement par PDN pour l'épisode initial de SN sont rares. Zhang et al. ont étudié l'efficacité de l'ajout d'azithromycine en association avec un traitement par PDN chez des enfants présentant un premier épisode de SN [57]. La durée médiane avant la rémission était de 6 jours dans le groupe ayant reçu azithromycine + PDN, et de 9 jours dans le groupe PDN seul ( $p < 0,0001$ ). Il n'y avait aucune différence en terme de rechutes à 6 mois.

Un ERC a démontré que l'ajout de 8 semaines de ciclosporine (CsA) à la PDN dans les 4 premières semaines de traitement du premier épisode de SN (après avoir obtenu une rémission pendant 3 jours) réduisait le risque de première rechute dans les 6 premiers mois (RR 0,33, IC 95 % 0,13-0,83), mais aucune différence n'a été observée à 12 mois (RR 0,72, IC 95 % 0,46-1,13) [58]. Des ERC sont en cours chez des enfants pour étudier les avantages de l'ajout de mycophénolate mofétil (MMF) [59] ou de lévamisole (LEV) [60] à la PDN lors de l'épisode initial de SN en rémission, mais il n'y a pas de résultats publiés sur lesquelles baser les recommandations actuelles. De plus, un pourcentage significatif d'enfants atteints de SNCS ont des rechutes espacées et n'auront jamais besoin d'un traitement d'épargne stéroïdienne. Par conséquent, en raison des effets secondaires potentiels inutiles et du coût supplémentaire, le traitement initial associant des glucocorticoïdes et un agent d'épargne stéroïdien ne peut être recommandé actuellement.

## **Type de glucocorticoïde pour induire une rémission/maintien de la rémission chez les enfants atteints de SNCS.**

- **Nous recommandons que la prednisone et la prednisolone soient utilisées de manière interchangeable, et à la même dose, tant lors de la présentation initiale que lors des rechutes (grade B, recommandation modérée).**

### *Niveau de preuves et justification*

Pour le traitement du SN de l'enfant, la prednisone et la prednisolone ont été utilisées de manière interchangeable et à une dose équivalente. La prednisone est une pro-drogue de la prednisolone [61]. La conversion de la prednisone en prednisolone biologiquement active se produit principalement dans le foie. Cette conversion n'est pas un facteur limitant, même en cas d'insuffisance hépatique sévère [62, 63]. Le SN n'influence pas la conversion de la prednisone en prednisolone [64, 65]. Le SN aigu et l'hypoalbuminémie ne réduisent pas l'absorption des corticoïdes ou la conversion de la prednisone en prednisolone [65, 66]. Dans la pratique clinique, la prednisolone et la prednisone sont généralement administrées par voie orale. La prednisolone est agréable au goût et est le choix préféré des jeunes enfants [67, 68].

### Déflazacort vs. prednisone/prednisolone

Le déflazacort est un glucocorticoïde synthétique, dérivé oxazoline de la prednisolone. Six mg de déflazacort ont approximativement la même activité anti-inflammatoire que 5 mg de prednisolone ou de prednisone. Il n'y avait pas de différence entre le déflazacort et la PDN quant au nombre d'enfants obtenant une rémission lors du premier épisode de SNCS dans deux petits ERC [69, 70]. Cependant, moins d'enfants ont rechuté après un traitement par déflazacort qu'après un traitement par PDN [69, 71]. Deux cas de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés chez deux enfants atteints de SN, qui ont reçu du déflazacort [72]. A l'heure actuelle, les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation du déflazacort plutôt que du PDN dans le traitement de la NS.

La méthylprednisolone intraveineuse à des doses équivalentes à la prednisone orale (la dose équivalente est de 5 mg pour 4 mg de méthylprednisolone IV) peut être utilisée dans les situations où un patient est incapable de tolérer les médicaments oraux ou si l'adhésion peut être un problème. Le traitement intraveineux doit être limité à une courte durée avec l'intention de passer à la voie orale dès que possible.

### **3) Surveillance pendant la phase aiguë et suivi**

- **Nous recommandons d'éduquer les familles à surveiller les protéines urinaires à domicile pour permettre une identification précoce de la réponse à la PDN et des rechutes (grade X, recommandation modérée).**
- **Nous suggérons d'utiliser le test de coagulation thermique ou le test à l'acide sulfosalicylique comme méthodes alternatives de surveillance à domicile si le test à la bandelette pour la protéinurie n'est pas disponible (grade C, recommandation faible).**
- **Nous recommandons une surveillance régulière des patients atteints de SN pendant la phase aiguë et pendant le suivi, comme indiqué dans le tableau 4 (les grades sont indiqués dans le tableau).**
- **Nous recommandons d'envisager une biopsie rénale chez les patients atteints de SNCS pendant le suivi si les résultats peuvent influencer la thérapie ou clarifier le pronostic. Cela inclut les patients sous exposition prolongée aux anticalcineurines (> 2 ans), en particulier avec des doses élevées, et/ou présentant des signes de toxicité des anticalcineurines tels qu'une diminution inexplicquée du DFGe (grade B recommandation modérée).**



### *Niveau de preuves et justification*

La surveillance de l'activité de la maladie et des complications potentielles est obligatoire pour une gestion adéquate des rechutes et la prévention des complications, y compris la toxicité des médicaments, comme indiqué dans le tableau 4. Le SNCR secondaire doit conduire à un bilan diagnostique plus poussé, comme recommandé précédemment [19]. La pierre angulaire de la surveillance de la maladie repose sur une surveillance régulière à domicile, généralement par bandelette urinaire. En cas d'indisponibilité des bandelettes, le test de coagulation thermique ou le test semi-quantitatif à l'acide sulfosalicylique peuvent être utilisés pour détecter les protéines urinaires [73-76]. Les détails de la réalisation du test de coagulation thermique sont disponibles dans le matériel supplémentaire.

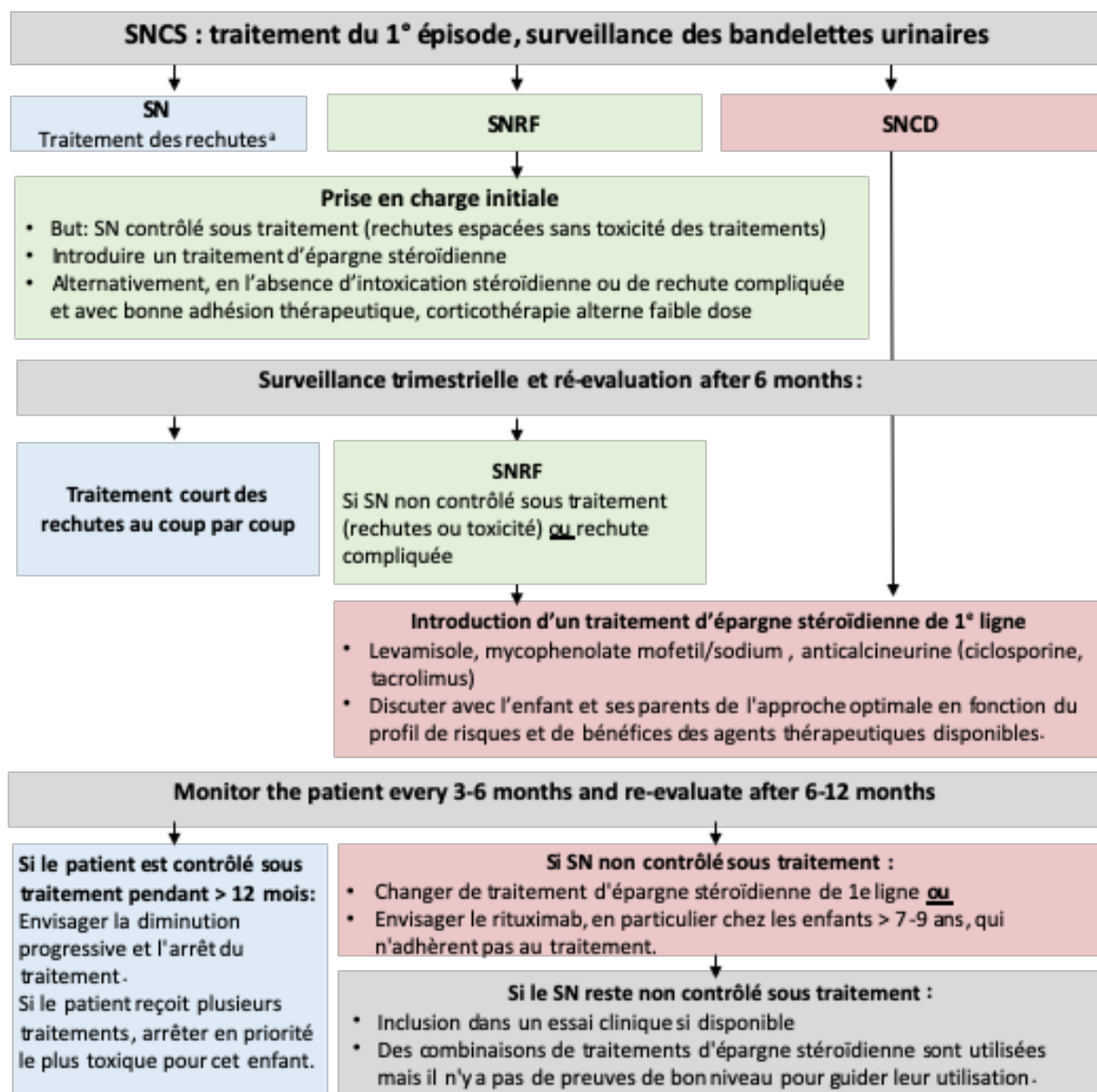
La surveillance clinique pendant le suivi recherche les complications de la maladie et/ou les effets indésirables du traitement. L'exposition chronique aux anticalcineurines peut entraîner une néphrotoxicité, qui est associée à la dose et à la durée d'utilisation des anticalcineurines [77]. Par conséquent, une biopsie rénale peut influencer le traitement des patients atteints de SNCS, c'est-à-dire indiquer la conversion vers un autre traitement non néphrotoxique. Cela concerne les patients exposés de manière prolongée aux anticalcineurines (> 2 ans), notamment à des doses élevées, et/ou présentant des signes de toxicité des anticalcineurines tels qu'une diminution inexplicée du DFGe.

#### **4) Traitement de première intention du SNCS récidivant (Fig.3).**

- **Nous recommandons que les rechutes de SNCS soit traitées par une dose quotidienne unique de PDN (2 mg/kg par jour ou 60 mg/m<sup>2</sup> par jour, maximum 60 mg) jusqu'à rémission complète (PU/CrU ≤ 20 mg/mmol (0,2 mg/mg) ou bandelette négative ou trace sur 3 jours consécutifs ou plus), puis diminuée à un jour sur deux de PDN (1,5 mg/kg par dose ou 40 mg/m<sup>2</sup> par dose, maximum 40 mg) pendant 4 semaines (grade B, recommandation modérée).**
- **Il n'est pas recommandé de mettre une décroissance progressive pendant la corticothérapie alternée (grade A, recommandation forte).**

### *Niveau de preuves et justification*

Les enfants présentant des rechutes non compliquées et peu fréquentes sont traités par PDN quotidienne, 60 mg/m<sup>2</sup> jusqu'à rémission complète, suivi dose réduite (40 mg/m<sup>2</sup> par dose) un jour sur deux pendant quatre semaines [78] (voir tableau S3.3). Un seul ERC a évalué si la réduction de la durée du traitement des rechutes par corticothérapie alternée à 2 semaines après la rémission était non inférieure à la durée standard de 4 semaines [79]. Le délai avant la première rechute, le développement du SNRF ou du SNCD et les effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes. La dose cumulée de PDN était plus faible dans le groupe à durée courte. La non-infériorité n'a pas été prouvée par cet essai. Un autre ERC a évalué l'extension de la période de traitement d'un jour sur deux de 36 à 72 jours chez des enfants atteints de SNRF/SNCD, avec une dose cumulative de PDN comparable dans les deux groupes [80]. La proportion d'enfants ayant rechuté dans les 6 mois n'était pas différente entre les deux groupes d'étude (58% pour la longue durée contre 42% pour la courte durée, p=0,26). Une autre étude comparant une période de 2 semaines et de 6 semaines de PDN en alternance avec différentes doses cumulatives de PDN est en cours [81] (Tableau S3.3). Comme présenté dans la section Suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, le risque de suppression surrénalienne suite à une utilisation limitée de la PDN telle que prescrite dans le cadre d'une rechute de SNCS est très faible et ne justifie pas une diminution progressive de la PDN suite au protocole recommandé de traitement des rechutes.



**Figure 3: Algorithme de prise en charge des enfants atteints de SNCS.** Le tableau 5 et le tableau supplémentaire S6 donnent des détails sur le profil de risque et de bénéfice des différents agents d'épargne stéroïdiens. SNRI, syndrome néphrotique à rechutes rares ; SNRF, syndrome néphrotique à rechutes fréquentes ; SNCD, syndrome néphrotique cortico-dépendant; PDN, prednisone/prednisolone ; ANTICALCINEURINES, inhibiteurs de la calcineurine. a comme recommandé dans le texte.

**Traitement quotidien par PDN au début de l'infection pour prévenir les rechutes.**

- Nous ne recommandons pas l'utilisation systématique d'un traitement court par corticothérapie quotidienne à faible dose au début d'une infection des voies respiratoires supérieures pour prévenir les rechutes (grade B, recommandation modérée).
- Nous suggérons d'envisager une courte cure de PDN quotidienne à faible dose au début d'une infection chez les enfants qui prennent déjà une PDN à faible dose alternée et qui ont des antécédents de rechutes répétées associées aux infections (grade D, recommandation faible).



### *Niveau de preuves et justification*

L'ERC PREDNOS 2 [82], dont la puissance était adéquate, qui pouvait être généralisé à l'ensemble de la population SNCS et qui présentait un faible risque de biais, a évalué 271 enfants atteints de SN et d'infection virale respiratoire. L'étude n'a trouvé aucun avantage à administrer cinq jours de PDN à faible dose (15 mg/m<sup>2</sup>, soit 0,5 mg/kg) au début de l'infection virale respiratoire pour prévenir les rechutes. Cette constatation était cohérente dans les sous-groupes d'enfants recevant la PDN un jour sur deux ou les enfants recevant la PDN un jour sur deux et d'autres agents immunosuppresseurs, bien que l'étude n'ait eu la puissance nécessaire que pour l'analyse du groupe entier. En revanche, quatre petits ERC [83-86] incluant entre 36 et 89 patients ont rapporté que l'utilisation d'une faible dose quotidienne de PDN au début d'une infection respiratoire virale réduisait le nombre d'enfants ayant une rechute ultérieure. Ces quatre études présentaient toutes un risque élevé de biais pour un ou plusieurs attributs de l'étude et ont été menées dans des régions géographiques différentes par rapport à l'étude à faible risque de biais. Les ERC mal conçus et présentant un risque accru de biais sont plus susceptibles de surestimer l'efficacité d'un traitement en raison de facteurs de confusion et/ou de la déclaration sélective ou insuffisante des résultats dans les groupes de traitement [87, 88]. Le risque de base qu'une infection respiratoire virale déclenche une rechute détermine le nombre de personnes à traiter pour prévenir une rechute avec l'intervention. Dans la plupart des études considérées ici [83-86] et dans une étude épidémiologique [89], le risque est d'environ 50 %, mais il était beaucoup plus faible (20 %) dans PREDNOS 2. Dans l'ensemble, il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander l'utilisation systématique d'une corticothérapie courte quotidienne à faible dose au début d'une infection respiratoire virale pour prévenir les rechutes. Cependant, une telle approche peut être envisagée chez les enfants qui prennent déjà de la PDN à faible dose un jour sur deux et qui présentent un risque plus élevé de déclencher une rechute lors d'une infection respiratoire virale. Une analyse coût-efficacité de PREDNOS 2 a montré que l'administration d'une corticothérapie orale quotidienne était dominante en termes d'économie de santé [90]. Cela s'explique par un léger avantage en termes de coûts, dû en grande partie au faible coût de la PDN, et par la réduction de la qualité de vie liée à la santé associée à une rechute pour le petit nombre supplémentaire (mais cliniquement non significatif) d'enfants qui ont rechuté dans le groupe placebo [90]. De plus amples informations sont fournies dans le tableau supplémentaire S5.

### **5) SNCS récidivant : traitement de seconde ligne**

#### **Approche optimale pour les enfants atteints de SNRF et de SNCD.**

- **Nous recommandons l'utilisation d'un traitement d'entretien (voir tableau 5) chez tous les patients atteints de SNRF ou de SNCD (grade B, recommandation modérée).**
- **Chez les patients atteints de SNRF, nous recommandons soit l'introduction d'un agent d'épargne stéroïdienne comme détaillé ci-dessous, soit une corticothérapie à faible dose alternée ou quotidienne (grade A, forte recommandation).**
- **Nous recommandons l'introduction d'un agent d'épargne stéroïdienne chez les enfants :**
  - **qui ne sont pas contrôlés sous traitement, ou**
  - **qui souffrent d'une rechute compliquée, ou**
  - **qui présentent un SNCD (grade B, forte recommandation).**
- **Nous recommandons que le choix de l'agent d'épargne stéroïdienne soit fait conjointement avec les patients ou leurs parents afin de choisir le médicament le plus approprié pour chaque individu en fonction de ses préférences et de son profil de tolérance. Cela nécessite non seulement d'informer sur l'efficacité de ces médicaments, mais de leurs effets secondaires possibles tels qu'ils sont énumérés dans le tableau 5 (grade X, forte recommandation).**

- **Nous recommandons l'introduction de l'un des agents d'épargne stéroïdienne suivants (par ordre alphabétique) : anticalcineurines (ICN), cyclophosphamide (CYC), lévamisole (LEV) et mycophénolate mofétil (MMF)/sodium mycophénolique (MPS) (grade A, forte recommandation).**
- **Nous recommandons d'utiliser le RTX comme agent d'épargne stéroïdienne chez les enfants atteints de SNRF ou de SNCD qui ne sont pas contrôlés sous traitement après un cycle de traitement avec au moins un autre agent d'épargne stéroïdienne à dose adéquate, en particulier en cas de non-observance (grade B, recommandation modérée).**
- **Nous recommandons de passer à un autre agent d'épargne stéroïdienne lorsqu'un patient n'est pas contrôlé sous traitement avec l'agent initial (grade X, recommandation forte).**
- **Nous recommandons d'envisager la diminution progressive et l'arrêt du traitement d'entretien par PDN, LEV, MMF/MPS ou un anticalcineurine chez tous les enfants en rémission prolongée depuis au moins 12 mois (grade X, recommandation modérée).**

### *Niveau de preuves et justification*

Le SNCS est une affection à rémissions répétées. Les enfants ayant des rechutes fréquentes, qui nécessitent des cures fréquentes de PDN par voie orale, particulièrement en présence de comorbidités, peuvent développer une toxicité aux glucocorticoïdes (tableau 5). Chez les enfants atteints de SNRF ou de SNCD, il est nécessaire d'équilibrer les risques et les avantages de l'intervention sur une base individuelle. L'objectif est de maintenir chaque patient sous traitement avec un minimum d'effets indésirables. Dans certains centres, l'approche initiale chez les enfants atteints de SNRF est la PDN orale d'entretien à faible dose, tandis que dans d'autres centres, un agent d'épargne stéroïdien est immédiatement mis en place.

### Corticothérapie d'entretien à faible dose

L'utilisation de corticothérapie à faible dose chez les enfants atteints de SNRF pour maintenir la rémission est principalement basée sur deux petites études historiques à un seul bras, non contrôlées, avec un dosage alterné [91] ou quotidien [92]. La posologie alternée a été plus largement adoptée bien qu'elle ne soit pas fondée sur un haut niveau de preuves. Un seul essai randomisé ouvert [93] portant sur 61 patients atteints de SNRF a montré que l'administration d'une faible dose quotidienne (0,25 mg/kg/j) comparée à une dose alternée (0,5 mg/kg/2j) réduisait le risque de rechute pendant les 12 mois de suivi (0,55 rechute/personne-année par rapport à 1,94 rechute/personne-année) et diminuait l'exposition à la PDN pendant un an ( $0,27 \pm 0,07$  par rapport à  $0,39 \pm 0,19$  mg/kg/jour), sans différence au niveau des effets indésirables. Il y avait quelques arguments cliniques d'une réduction de la toxicité des glucocorticoïdes avec le schéma posologique quotidien. L'utilisation préférentielle de la PDN à faible dose quotidienne ou alternée pour la prévention des rechutes dans le SNRF nécessite des données supplémentaires. La transition vers des agents d'épargne stéroïdienne est recommandée chez les patients non contrôlés par le traitement tel que défini dans le tableau 1.

### Agents d'épargne stéroïdienne

Les agents d'épargne stéroïdienne utilisés chez les enfants atteints de SNCS comprennent les anticalcineurines (cyclosporine A (CSA), tacrolimus (TAC)), le cyclophosphamide (CYC), les immunomodulateurs (levamisole (LEV)), les agents anti-prolifératifs (mycophénolate mofétil (MMF)/sodium mycophénolique (MPS)) et les anticorps monoclonaux anti-CD20, principalement le rituximab (RTX)). Les preuves sont insuffisantes pour établir la meilleure option initiale et la séquence optimale d'agents, du moins au plus efficace ou du moins au plus toxique. Le choix de l'agent doit être basé sur les préférences de la famille et du médecin et sur le profil individuel de risque des complications associées au médicament. Les

facteurs à prendre en compte sont le type et la gravité de la maladie, l'âge, y compris le début de la puberté, l'adhésion anticipée, le profil des effets secondaires, les comorbidités, le coût et la disponibilité. Dans les sections suivantes, nous discutons des avantages et des inconvénients de chaque agent disponible et fournissons une feuille de route, basée sur les preuves disponibles, des choix raisonnables en fonction des caractéristiques cliniques de chaque patient atteint de SNCS. Les mêmes considérations s'appliquent au passage d'un agent d'épargne stéroïdienne à un autre. De plus, nous avons ajouté la définition de " SNCS contrôlé sous traitement " afin de proposer une prise en charge pour cette situation.

Dans le tableau 5, nous fournissons la dose, la surveillance, les effets indésirables et les considérations sur le coût des agents thérapeutiques qui sont actuellement utilisés pour les patients atteints de SNCS récidivant. Dans le tableau supplémentaire S6, nous fournissons des preuves basées sur le système GRADE, compte tenu des ERC disponibles (tableau S7), sur les différents agents thérapeutiques épargnant les glucocorticoïdes. Un aperçu des études observationnelles récentes sur les agents thérapeutiques d'épargne stéroïdienne est donné dans le tableau S8.

### **Inhibiteurs de la calcineurine**

- **Lors de l'utilisation des anticalcineurines, il est recommandé de procéder à une surveillance thérapeutique des médicaments afin de garantir une posologie optimale (voir ci-dessous) (grade B, recommandation modérée).**
- **Lors de l'utilisation de la ciclosporine A (CsA), nous recommandons une dose initiale de 3 à 5 mg/kg/jour (dose maximale de 250 mg) divisée en 2 doses (toutes les 12 heures) pour atteindre des taux sanguins minimaux de 60 à 100 ng/ml ou des taux 2 heures après la dose de 300 à 550 ng/ml (grade B, recommandation modérée).**
- **En cas d'utilisation de tacrolimus (TAC), nous recommandons une dose initiale de 0,1-0,2 mg/kg/jour (dose maximale de 10 mg) en 2 doses (toutes les 12 heures) pour atteindre des taux sanguins minimaux de 3-7 ng/ml (grade C, recommandation modérée).**
- **Nous recommandons d'administrer la plus faible dose efficace d'ICN pour maintenir les patients contrôlés sous traitement (grade X, recommandation forte).**
- **Nous recommandons d'éviter l'utilisation prolongée des INC pendant plus de 2 à 3 ans au total (grade B, recommandation modérée).**
- **Si les INC doivent être poursuivis, nous recommandons d'envisager une biopsie rénale après 2-3 ans pour exclure toute toxicité (grade B, recommandation modérée).**

#### *Niveau de preuves et justification*

Les anticalcineurines sont utilisés pour traiter le SNCS récidivant depuis près de 30 ans [94-98]. En raison de l'absence d'effets secondaires esthétiques, le TAC peut être préféré à la CsA. Une étude systématique de la Cochrane n'a pas identifié d'ERC comparant la CsA au TAC chez les enfants atteints de SNCS [12]. Au Japon, un ERC comparant le TAC et la CsA est actuellement en cours (jRCTs031180132, UMIN000004204).

#### Cyclosporine A

Les anticalcineurines sont efficaces pour maintenir la rémission chez les enfants atteints de SNRF et de SNCD. Un seul ERC réalisé au Japon et incluant 108 enfants atteints de SNRF/SNCD a démontré que la CsA, comparée au placebo, réduisait le risque de rechute (taux de rechutes de 0,55 (IC 95 % 0,37-0,82)) [99]. Des études observationnelles ont également démontré une réduction du taux de rechutes avec la CsA par rapport à la PDN [95, 100-105]. Cependant, de nombreux patients présentent des rechutes à l'arrêt de la CsA [101-104, 106]. Ishikura et al. ont rapporté que 84,7 % des patients ont eu une rechute dans les 2 ans suivant la fin du traitement de 2 ans par la CsA et que 59,2 % des patients sont devenu rechuteurs fréquents (cico-dépendants) [106].

Il existe de petits ERC comparant les agents alkylants ou le MMF à la CsA. Par rapport aux agents alkylants, le nombre de patients qui rechutent à la fin du traitement (6-9 mois) sous CsA ne diffère pas (2 études, 95 enfants : RR 0,91, IC 95% 0,55 à 1,48). Cependant, après l'arrêt de ces médicaments et parce que l'effet des agents alkylants, mais pas celui de la CsA, est prolongé après l'arrêt, moins d'enfants rechutent après avoir reçu des agents alkylants par rapport à la CsA seule (risque de rechute à 12-24 mois ; 2 études, 95 enfants : RR 0,51, IC 95 % 0,35 à 0,74) [12].

Deux petits ERC suggèrent que le nombre de patients qui rechutent à 12 mois ne diffère pas entre le MMF et la CsA (2 études, 82 enfants : RR 1,90, IC 95 % 0,66 à 5,46) mais ces résultats sont très imprécis. L'ajout d'une troisième étude à la méta-analyse a indiqué que le taux de rechute par année pourrait être plus élevé avec le MMF qu'avec la CsA (différence moyenne de 0,83 (IC à 95 % de 0,33 à 1,33) [12].

Dans les ERC, le MMF est moins susceptible de provoquer une hypertrichose et une hypertrophie gingivale que la CsA [12, 107-109], mais aucune différence n'a été identifiée en ce qui concerne les autres effets indésirables (hypertension, altération de la fonction rénale et infections).

Trois grandes études d'observation [14, 110, 111] ont montré que les INC étaient plus efficaces pour maintenir la rémission que le MMF. Cependant, les effets indésirables étaient plus fréquents avec les INC.

#### *Tacrolimus*

L'utilisation du TAC dans le SNCS est basée sur l'efficacité de la CsA dans le SNCS [95], sur les résultats d'études observationnelles [14, 97, 110] et sur l'efficacité du TAC en transplantation rénale pédiatrique.

#### *Cyclosporine A versus Tacrolimus*

Il n'y a pas d'ERC qui compare le TAC à la CsA. Un essai du TAC par rapport à la CsA pour le SNRF chez les enfants est en cours au Japon (JRCTs031180132, UMIN000004204). Seules des petites séries de cas sont disponibles [98, 112-114]. Le passage de la CsA au TAC n'est efficace que pour réduire les effets secondaires cosmétiques mais justifie une certaine prudence en raison de l'apparition potentielle d'un diabète sucré [114].

#### Surveillance des anticalcineurines

Les patients doivent être surveillés pour les effets secondaires comme indiqué dans les tableaux 4 et 5. Les indications de surveillance thérapeutique des médicaments sont données ci-dessous.

#### *Cyclosporine A : profil de toxicité*

La néphrotoxicité est l'effet secondaire le plus problématique de la CsA, et son risque est accru après une utilisation pendant plus de 2 ans [115, 116]. La néphrotoxicité chronique induite par la CsA ne peut pas être diagnostiquée uniquement sur la base d'analyses d'urine ou de sang. Il est conseillé d'éviter l'utilisation prolongée de la CsA et d'envisager son arrêt ou de réaliser une biopsie rénale après 2-3 ans pour éviter/détecter la toxicité. Cependant, il n'existe pas de preuve définitive de la nécessité d'une biopsie rénale chez les enfants avec un SNCS traités par des anticalcineurines. Des études cliniques récentes sur la CsA micro-émulsifiée [100, 117] ont démontré une plus faible incidence de néphrotoxicité.

Les effets secondaires esthétiques, tels que l'hypertrichose et l'hyperplasie gingivale, sont fréquents avec la CsA [100-105]. Les infections, l'hypertension et le syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure (PRES) sont également des complications connues du traitement par CsA [100-105, 118].

#### *Tacrolimus : profil de toxicité*

Parmi les effets secondaires du TAC, le diabète sucré tacro-induit est important. Une prudence particulière est requise lorsque le TAC est utilisé chez des patients ayant des antécédents familiaux de diabète sucré ou si des facteurs de risque d'intolérance au glucose (comme une obésité) sont présents [119]. Une fibrose interstitielle rénale a également été

rapportée, comme avec la CsA. Un rapport a décrit une association significative entre des concentrations minimales de TAC plus élevées et une fibrose interstitielle rénale [112].

#### Cyclosporine A : surveillance thérapeutique

La dose de CsA doit être ajustée avec un suivi médicamenteux basé sur des tests validés par spectrométrie de masse en tandem. Selon un ERC multicentrique et prospectif sur le Sandimmun® mené au Japon sur 44 enfants atteints de SNRF, la rémission prolongée était significativement plus élevée dans le groupe à dose ajustée (la dose initiale était ajustée pour maintenir les taux sanguins minimaux dans la fourchette de 80-100 ng/ml pendant les 6 premiers mois, puis dans la fourchette de 60-80 ng/ml pendant les 18 mois suivants) par rapport au groupe à dose fixe de 2,5 mg/kg (la dose initiale a été ajustée pour maintenir les valeurs minimales dans le sang entre 80 et 100 ng/mL pendant les 6 premiers mois, puis fixée à 2,5 mg/kg pendant les 18 mois suivants) (50 vs 15 % ;  $p < 0,01$ ) [95]. Une étude observationnelle multicentrique a évalué Neoral® [101], une préparation microémulsifiée de CsA, chez 62 enfants atteints de SNRF, avec ajustement de la dose en utilisant les mêmes valeurs minimales cibles que celles mentionnées ci-dessus. Cette étude a révélé que la CsA microémulsifiée était efficace et sûre (taux de survie sans rechute au 24e mois, 58 % ; incidence de la néphrotoxicité, 8,6 %), comme la CsA classique [100].

L'ASC0-4 (aire sous la courbe temps-concentration) de la CsA est mieux prédite par la C2 (concentration sanguine de CsA 2 h après la dose) chez les patients ayant reçu une transplantation rénale [120]. Des résultats similaires ont été rapportés chez des enfants atteints de SN [121]. Un ERC multicentrique, prospectif, réalisé au Japon sur 93 enfants atteints de SNRF a comparé deux niveaux cibles de C2 différents : un groupe C2 plus élevé (cible C2 600-700 ng/mL pendant les 6 premiers mois, puis 450-550 ng/mL pendant les 18 mois suivants) et un groupe C2 plus faible (cible C2 450-550 ng/mL pendant les 6 premiers mois, puis 300-400 ng/mL pendant les 18 mois suivants) [94]. Après 24 mois, le taux de rechute était significativement plus faible dans le groupe C2 supérieur que dans le groupe C2 inférieur (0,41 contre 0,95 fois/personne-année ; hazard ratio, 0,43 ; intervalle de confiance à 95%, 0,19 à 0,84 ;  $P < 0,05$ ). Le taux et la sévérité des effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes de traitement [94].

L'absorption de la CsA orale après une administration pré-prandiale (15-30 min avant un repas) est plus importante que l'administration post-prandiale, il peut donc être préférable d'administrer la CsA avant les repas. Le point capital est de l'administrer de manière standardisée, tous les jours de la même façon. L'utilisation concomitante avec d'autres médicaments requiert une attention adéquate car les antimicrobiens macrolides et de nombreux autres médicaments peuvent affecter le métabolisme. Le jus de pamplemousse doit être évité car il inhibe le métabolisme de la CSA et entraîne une augmentation des concentrations sanguines du médicament.

#### Tacrolimus : surveillance thérapeutique des médicaments

Le tacrolimus nécessite un ajustement de la posologie en surveillant les taux sanguins résiduels. Cependant, la posologie et le mode d'administration sûrs et efficaces du TAC n'ont pas encore été établis chez les enfants atteints de SNCS. La posologie et les concentrations sanguines suggérées sont extrapolées à partir des données sur les transplantés rénaux.

Considérations générales sur les bénéfices/risques de l'utilisation des anticalcineurines  
La CsA est très efficace dans le traitement du SNRF/SNCD et permet la diminution progressive et l'arrêt des glucocorticoïdes chez la majorité des patients [95, 100-105]. L'inconvénient du traitement par CsA est que de nombreux patients rechutent après l'arrêt du traitement par CsA (ciclo-dépendance) [101-104, 106]. De plus, les anticalcineurines ont divers effets secondaires, notamment une néphrotoxicité. Par rapport à la CsA, le TAC présente moins d'effets secondaires cosmétiques mais la même néphrotoxicité et un risque de diabète tacro-induit.

### Diminution progressive et arrêt des INC

Si un enfant reste en rémission prolongée pendant au moins 12 à 24 mois et ne prend pas de glucocorticoïdes, l'arrêt des anticalcineurines doit être envisagé pour éviter la néphrotoxicité [115, 116]. Il est préférable de réduire progressivement la dose des anticalcineurines pour les arrêter sur une période d'environ 3 mois plutôt que d'interrompre brusquement le traitement, car en cas de réapparition de la protéinurie pendant la réduction progressive de la dose, la reprise de la dose initiale des anticalcineurines peut être suffisante pour éviter une rechute et un cycle de corticotérapie orale tout en confirmant que le patient a toujours besoin d'un traitement d'entretien.

### **Cyclophosphamide :**

- **En cas d'utilisation de cyclophosphamide (CYC) .**
  - **Nous recommandons de commencer le CYC lorsque le patient est en rémission induite par les glucocorticoïdes et d'utiliser :**
    - soit une cure unique de 2 mg/kg par jour (dose maximale de 150 mg) administrée par voie orale pendant 12 semaines (grade B, recommandation modérée).
    - soit une cure unique de 3 mg/kg par jour (dose maximale de 150 mg) administré par voie orale pendant 8 semaines (grade B, recommandation modérée).
  - **Nous recommandons que la dose cumulée maximale de CYC ne dépasse pas 168 mg/kg (grade C, recommandation modérée).**
  - **Nous recommandons que, si l'adhésion est incertaine, une cure unique de CYC intraveineuse mensuelle (500 mg/m<sup>2</sup> par dose (dose unique maximale de 1 g) x 6 mois) soit administrée (grade B, recommandation modérée).**
  - **Nous recommandons d'administrer le CYC en association avec la PDN orale un jour sur deux, en commençant par une dose de 40 mg/m<sup>2</sup> (1,5 mg/kg) et en réduisant à 10 mg/m<sup>2</sup> (0,3 mg/kg) au cours du traitement (grade D, recommandation faible).**
  - **Nous recommandons de surveiller l'apparition d'une neutropénie (numération absolue des neutrophiles < 1 500/μL) par une numération sanguine complète toutes les 2 semaines (grade D, recommandation faible) et d'arrêter CYC si l'enfant développe une leucopénie (< 4 000/μL) ou une neutropénie (< 1 500/μL) ou une thrombocytopénie significative (< 50 000/μL) (grade X, recommandation forte) et de reprendre le traitement après correction des anomalies en utilisant une dose plus faible (grade X, recommandation forte).**
  - **Nous recommandons de maintenir un apport liquidien élevé pour assurer un débit urinaire élevé pendant le traitement (grade C, recommandation modérée).**

### *Niveau de preuves et justification*

#### Efficacité de la CYC

Une méta-analyse de 4 ERC avec 161 participants [12] comparant CYC avec PDN ou placebo, a montré une réduction du nombre de rechutes de 6 à 12 mois (4 études, 161 enfants ; RR 0,47 [IC 95% 0,34, 0,66]) [12]. Un traitement unique de doses intraveineuses mensuelles de CYC à une dose de 500 mg/m<sup>2</sup> par dose (dose unique maximale de 1 g) x 6 mois peut être administré lorsque l'observance pose problème [122, 123].

Une analyse de 38 essais cliniques randomisés et d'études d'observation évaluant les agents alkylants (CYC et chlorambucil) [13], incluant 1504 patients et 1573 traitements et publiés entre 1960 et 2000, a indiqué des taux de rémission durable de 72% après 2 ans et 36% après 5 ans pour le SNRF ; les taux étaient respectivement de 40% et 24% pour le SNCD. Le maintien de la rémission durable diminue avec le temps, c'est-à-dire 44-57 % après 1 an, 28-42 % après 2 ans, 13-31 % après 5 ans [124-128]. L'effet peut être plus faible chez les enfants âgés de moins de 3 à 5,5 ans [125, 127, 129].



Par rapport aux traitements par CsA limités à 6-12 mois (deux ERC), le taux de rémission prolongée à 2 ans pour les agents alkylants était plus élevé, indiquant que l'effet des agents alkylants durait plus longtemps que celui de la CsA après l'arrêt du traitement [12]. Un essai comparatif non randomisé ([130], n=46) suggère que le RTX est non-inférieur au CYC dans le maintien de la rémission sur 1 an.

Le traitement par cyclophosphamide doit être initié quand le patient est en rémission avec la dose recommandée de PDN en cas de rechute. La littérature publiée examinant l'utilisation du CYC ne traite pas directement de la question de savoir si la co-intervention avec le PDN est nécessaire pour réduire les rechutes ou le risque d'effets indésirables. Les descriptions de la poursuite du PDN ou de l'administration concomitante de PDN pendant le CYC varient considérablement dans la littérature. Les protocoles vont de 10 à 40 mg/m<sup>2</sup> de PDN par jour ou un jour sur deux, à 60 mg/m<sup>2</sup> tous les deux jours. La diminution progressive à la fin du traitement était également très variable [13, 96, 124, 131]. En raison de l'hétérogénéité des pratiques, l'administration du CYC en association avec la PDN orale alternée, en commençant par une dose de 40 mg/m<sup>2</sup> (1,5 mg/kg) et en réduisant à 10 mg/m<sup>2</sup> (0,3 mg/kg) pendant la durée du traitement, a été considérée comme une pratique raisonnable par le comité des lignes directrices. L'administration de PDN par voie orale un jour sur deux peut contribuer à réduire le risque de neutropénie lors de l'instauration initiale du CYC.

#### Profil de toxicité

La leucopénie est survenue chez 32,4 % des patients sous CYC et était plus fréquente avec le CYC seul qu'avec les protocoles CYC plus PDN (22/38 vs 8/52) [13]. La méta-analyse de Latta et coll. a rapporté une alopécie réversible dans 17,8 % des cas, des infections dans 1,5 % des cas, une cystite hémorragique dans 2,2 % des cas et une malignité dans 0,2 % des cas. Cependant, la dose cumulée utilisée dans de nombreuses études incluses était supérieure aux recommandations actuelles [13].

Les études utilisant des doses cumulatives plus faibles [124, 132] rapportent une leucopénie transitoire (7 à 23%) comme principal effet indésirable, l'alopécie transitoire et la cystite hémorragique se produisant dans <1%. Cependant, on manque d'études de suivi à long terme chez les patients qui ont été traités avec ces doses plus faibles.

L'incidence des dysfonctionnements gonadiques (aménorrhée et ménopause prématurée chez les femmes et infertilité chez les hommes et les femmes) dépend de l'âge, du sexe et de la dose cumulée de CYC, indépendamment du mode d'administration du médicament [133-135]. Les données compilées à partir de 8 études portant sur 119 patients de sexe masculin [13] ont démontré un risque d'infertilité fortement lié à la dose (voir le tableau supplémentaire S9).

#### Femmes :

Le CYC peut induire une déplétion des follicules ovariens et un rétrécissement et une fibrose des ovaires. Les femmes traitées avant l'âge de 25 ans ont un risque d'infertilité plus faible que celles traitées après l'âge de 30 ans [136]. Le CYC est associé à des malformations congénitales (ou fœtales) et doit être évité pendant les 10 premières semaines de gestation.

Les filles et les femmes plus jeunes sont moins susceptibles de souffrir d'insuffisance ovarienne en cas d'exposition au CYC, car leur réserve ovarienne est plus importante. Ainsi, il semble que les femmes de moins de 20 ans ne risquent pas de souffrir d'insuffisance ovarienne lors d'un premier traitement par CYC (0 à 4 %), alors que le risque est important chez les femmes de plus de 30 ans (23 à 54 %) et de plus de 40 ans (75 %) [133, 137].

#### Hommes :

CYC entraîne une diminution du nombre de spermatozoïdes et, avec des doses et une durée de traitement plus élevées, peut conduire à une azoospermie irréversible. La sévérité et le risque de toxicité gonadique dus au CYC dépendent de l'activité gonadique au moment du

traitement (mâles prépubères vs mâles sexuellement matures) et de la dose totale cumulée. Des lésions testiculaires sont signalées chez les garçons et les hommes après 7 à 9 g de CYC ; une récupération est documentée chez certains patients [134]. Lentz et al. n'ont pas signalé de risque accru de lésions gonadiques à des doses totales inférieures à 168 mg/kg [138]. Les patients doivent être surveillés pour les effets secondaires comme indiqué dans les tableaux 4 et 5.

#### Balance des risques et des bénéfices

Les agents alkylants, en particulier le CYC, sont utilisés dans les SN pédiatriques depuis plus de cinq décennies. Étant donné que d'autres agents alkylants, comme le chlorambucil, sont actuellement rarement utilisés chez les enfants atteints de SNCS et qu'ils présentent un profil de sécurité inférieur à celui de CYC [13], nous nous sommes concentrés sur CYC. Le CYC et sa surveillance sont relativement peu coûteux et facilement disponibles. Par rapport à des agents tels que le LEV, le MMF et les anticalcineurines, CYC est administré pendant une courte période avec un effet prolongé après l'arrêt du traitement. Ainsi, la surveillance de la sécurité est nécessaire pour une durée plus courte. Le risque de toxicité gonadique est réduit en ne dépassant pas la dose cumulée recommandée. Le CYC doit être utilisé avec prudence chez les mâles péri-pubères. Le risque de cystite hémorragique est très faible avec un traitement oral à cette dose recommandée et avec le maintien de l'apport liquidien et de la diurèse. La leucopénie/neutropénie est l'effet indésirable le plus fréquemment attendu, et l'ajustement de la dose est une composante de tous les protocoles. Il convient de noter que l'utilisation de CYC nécessite un traitement supplémentaire par PDN orale, ce qui peut favoriser une toxicité supplémentaire des glucocorticoïdes. En prenant en compte toutes ces données, les risques potentiels du CYC font préférer l'utilisation d'autres agents d'épargne stéroïdienne, s'ils sont disponibles.

#### **Lévamisole :**

- **Nous recommandons d'utiliser le lévamisole à la dose de 2-2,5 mg/kg un jour sur deux (avec une dose maximale de 150 mg) après l'obtention d'une rémission par PDN à la dose recommandée (grade B, recommandation modérée).**
- **Nous recommandons la surveillance des ANCA au début du traitement, si elle est disponible, et tous les 6 à 12 mois pendant le traitement (grade X, recommandation modérée).**
- **Nous recommandons de surveiller cliniquement les éruptions cutanées et de surveiller la numération formule sanguine et les transaminases tous les 3 à 4 mois (grade X, recommandation modérée.).**

#### *Niveau de preuves et justification*

Un récent ERC multicentrique international a amélioré le niveau de preuves de l'efficacité et de la sécurité du LEV. Gruppen (2018) [139] a comparé le traitement par LEV à un placebo chez 99 enfants atteints de SNRF ou SNCD et a constaté une réduction significative du nombre de rechutes à 12 mois (RR de rechutes sous LEV 0,77, IC 95 % 0,61 à 0,97) [12]. Ainsi, 26% des enfants dans le groupe LEV contre 6% dans le groupe placebo sont restés en rémission à 12 mois. Huit ERC (474 participants) combinés dans une méta-analyse [12] ont indiqué un bénéfice du LEV par rapport au PDN, au placebo ou à l'absence de traitement (RR 0,52, IC 95 % 0,33 à 0,82).

De petits ERC comparatifs entre le LEV et le CYC [140, 141] n'ont montré aucune différence d'efficacité mais n'avaient pas la puissance nécessaire pour montrer de différence. Un ERC n'a pas trouvé de différence d'efficacité entre le MMF et le LEV mais les taux de MMF n'ont pas été mesurés [142]. Les études de Gruppen 2018 [139] et de Sinha 2019 [142] suggèrent que le LEV pourrait être plus efficace dans le SNRF que dans le SNCD. Ces ERC récents [139, 142] ont utilisé une dose de LEV de 2,5 mg/kg/un jour sur 2, maximum 150 mg, pendant 12 mois. La plupart des autres études récentes ont utilisé des doses de 2 à 3 mg/kg



un jour sur deux pendant 6 à 24 mois. Certaines études observationnelles ont utilisé des doses de 2-2,5 mg/kg par jour pendant 4-24 mois [143-149], trois études [147-149] suggérant une réduction des taux de rechute chez les patients qui n'avaient pas répondu au LEV un jour sur deux. Ces données doivent être confirmées par d'autres ERC de plus grande envergure, ayant la puissance nécessaire pour détecter une éventuelle différence.

#### Profil de toxicité

Les effets indésirables les plus courants sont les éruptions cutanées, la leucopénie et les anomalies des enzymes hépatiques. Ils sont généralement transitoires et réversibles à l'arrêt du traitement. Rarement, des arthrites à ANCA (2 % dans Gruppen 2018 [139]), des éruptions cutanées et d'autres symptômes de vascularite ont été rapportés, réversibles à l'arrêt du LEV.

#### Balance des risques et des bénéfices

Alors que la plupart des effets indésirables sont transitoires et réversibles à l'arrêt du traitement, le risque principal est la vascularite à ANCA, en particulier en cas d'utilisation prolongée. Une surveillance régulière telle qu'indiquée dans les tableaux 4 et 5 est conseillée avec arrêt du traitement si les titres d'ANCA sont positifs.

#### Diminution progressive/arrêt du traitement

Les études disponibles ne se prononcent pas sur ce point. L'arrêt du traitement sans diminution progressive doit être envisagé lorsque le patient est en rémission prolongée et n'a plus besoin de glucocorticoïdes depuis au moins 12 mois.

#### Considérations générales sur l'utilisation du lévamisole

Le LEV est un immunomodulateur qui est utilisé depuis plus de 30 ans dans le SN. Son faible coût en fait une option utile, en particulier dans les pays à faibles ressources. Cependant, il n'est pas disponible dans certains pays. L'absence de néphrotoxicité et la facilité de surveillance sont d'autres avantages majeurs. Lors de l'introduction de cet agent, certains médecins préfèrent maintenir une PDN à faible dose, un jour sur deux, les jours sans LEV, pendant quelques mois, puis la PDN orale est réduite et arrêtée, et le patient reste sous LEV seule.

#### **Mycophénolate mofétil (MMF)/mycophénolique sodique (MPS).**

- **En cas d'utilisation du MMF, nous recommandons une dose initiale de 1200 mg/m<sup>2</sup> (dose maximale de 3000 mg) répartie en deux prises orales toutes les 12 heures (grade B, recommandation modérée).**
- **Alternativement, nous recommandons d'utiliser la dose de MPS correspondante, c'est-à-dire que 360 mg de MPS correspondent à 500 mg de MMF (grade B, recommandation modérée).**
- **Nous suggérons de commencer le traitement par MMF/MPS alors que l'enfant reçoit encore une corticothérapie alternée, car l'effet immunosuppresseur du MMF/MPS est retardé (grade C, recommandation faible). Chez la plupart des enfants, la corticothérapie alternée peut ensuite être diminuée et interrompue dans les 6 à 12 semaines.**
- **Nous recommandons d'utiliser la surveillance thérapeutique des médicaments, en visant une aire sous la courbe de l'acide mycophénolique sur 12 heures supérieure à 50 mg·h/L chez les patients non contrôlés sous traitement par MMF malgré l'utilisation de la posologie recommandée (grade B, recommandation modérée).**
- **Nous recommandons que les adolescentes sexuellement actives ne reçoivent du MMF/MPS que si elles utilisent une contraception adéquate (grade X, recommandation forte).**

*Niveau de preuves et justification*

### Dosage et surveillance thérapeutique des médicaments

La dose standard de MMF dans les ERC est de 1200 mg/m<sup>2</sup>/jour divisée en deux doses toutes les 12 heures par voie orale avec une dose quotidienne maximale de 3000 mg. 500 mg de MMF correspondent à 360 mg de MPS. Les patients peuvent commencer à la moitié de la dose et la posologie peut être augmentée après 1 semaine en cas d'absence d'effets secondaires, par exemple leucopénie ou gêne gastro-intestinale.

### Surveillance

La surveillance des effets secondaires est indiquée dans les tableaux 4 et 5.

### Surveillance thérapeutique des médicaments

L'évaluation des taux résiduels d'acide mycophénolique (MPA) n'est pas recommandée car il existe une faible corrélation avec l'efficacité et la sécurité en utilisant des mesures uniques avant la dose [150, 151]. Une stratégie d'échantillonnage limité pour évaluer les profils pharmacocinétiques a été établie chez les enfants atteints de SN sous monothérapie par MMF et en rémission [152], alors qu'un tel profil n'est pas disponible pour ceux sous MPS. Elle nécessite trois mesures de l'acide mycophénolique plasmatique aux temps 0 min (avant administration, C0), 60 min (C1), 120 min (C2) après administration), et permet une bonne estimation de l'AUC<sub>0-12</sub> en utilisant la formule  $AUC_{0-12} = 8,70 + 4,63 * C0 + 1,90 * C1 + 1,52 * C2$  [152]. Chez les enfants atteints de SNRF avec une AUC<sub>0-12</sub> de l'acide mycophénolique > 50 mg x h/l estimée à l'aide de la formule  $AUC = 7,75 + (6,49 * C0) + (0,76 * C0,5) + (2,43 * C2)$  [108, 153], l'efficacité du MMF était similaire à celle de la CsA [108]. Cette dernière formule a été établie chez des patients adultes transplantés cardiaques traités par la CsA en association. Nous recommandons d'utiliser la surveillance thérapeutique des médicaments chez les patients qui ne sont pas contrôlés par le traitement par MMF malgré une posologie adéquate visant à obtenir une eMPA-AUC<sub>0-12</sub> > 50 mg x h/l. A cette fin, l'une ou l'autre des formules mentionnées ci-dessus peut être utilisée [108, 152, 153]. Il convient de noter que les immunodosages mesurent des taux plasmatiques d'acide mycophénolique 10 à 20 % plus élevés que la chromatographie liquide à haute performance (CLHP) ou la spectrométrie de masse (SM) en raison de la réactivité croisée avec les métabolites [154, 155].

### Efficacité du MMF/MPS

Aucun ERC n'a comparé le MMF ou le MPS à la PDN chez les enfants atteints de SNRF ou de SNCD. Cependant, de nombreuses études observationnelles [156-160] (tableau S8) ont indiqué que le MMF ou le MPS sont plus efficaces que la PDN pour maintenir la rémission chez les enfants atteints de SNRF ou de SNCD. Ces études ont montré une réduction d'environ 50 % du taux de rechute sous MMF/MPS, permettant une réduction de la dose ou l'arrêt de la PDN. Les études n'ont pas spécifiquement comparé l'efficacité relative du MMF/MPS chez les enfants atteints de SNRF ou de SNCD.

Quatre ERC ont comparé le MMF à d'autres agents d'épargne stéroïdienne dans le cas du SNRF et du SNCD. Trois ERC ont comparé le MMF à la CsA chez 142 enfants. Deux ERC [107, 108] combinés dans une méta-analyse n'ont trouvé aucune différence dans le nombre d'enfants avec rechute entre le MMF et la CsA (82 enfants : RR 1,90, IC 95% 0,66 à 5,46) [12]. Cependant, le taux de rechute par année était plus élevé chez les enfants traités par le MMF que chez ceux traités par la CsA (3 études, 142 enfants : différence moyenne de 0,83, IC à 95 % de 0,33 à 1,33) lorsqu'une troisième étude a été incluse [12]. Un ERC a comparé le MMF au LEV et n'a trouvé aucune différence dans le nombre d'enfants présentant une rechute à 12 mois entre les traitements [142]. Les niveaux de MPA n'ont pas été mesurés dans cette étude.

Trois études observationnelles portant sur 312 enfants atteints de SNRF ou de SNCD ont comparé le MMF au TAC [14, 110] ou à la CsA [111]. Les taux de MPA n'ont pas été contrôlés dans ces études. Deux de ces études [14, 111] ont trouvé une meilleure efficacité

pour le maintien de la rémission avec les anticalcineurines par rapport au MMF bien que les effets indésirables aient été plus fréquents avec les anticalcineurines.

#### Profil de toxicité

Les effets indésirables les plus courants du MMF sont les douleurs abdominales, la perte d'appétit, la diarrhée et la perte de poids. Ces effets sont moins susceptibles de se produire avec le MPS à enrobage entérique. Cependant, certaines personnes tolèrent mieux le MMF que le MPS. Les autres effets indésirables sont la leucopénie, l'anémie et l'élévation des transaminases. Ces effets indésirables sont peu fréquents et généralement légers et réversibles. La surveillance des effets secondaires doit être effectuée comme indiquée dans les tableaux 4 et 5. Le MMF/MPS étant tératogène au cours des premiers mois de la grossesse, une contraception efficace doit être utilisée par toutes les adolescentes sexuellement actives pendant le traitement par MMF/MPS. Chez les hommes, des données récentes concernant les patients recevant du MMF/MPS après une transplantation rénale et une vaste méta-analyse de différents médicaments [161] indiquent que le risque de malformations congénitales est comparable à celui de la population générale [162].

#### Considérations générales sur les avantages et les risques de l'utilisation du MMF/MPS

Il existe maintenant une vaste littérature sur l'utilisation sûre et efficace du MMF chez les enfants atteints de SNRF et de SNCD, mais les études n'ont pas fait de distinction entre ces groupes. En pratique clinique, le MMF semble plus efficace chez les enfants atteints de SNRF. Ses avantages consistent en l'absence de néphrotoxicité et d'effets secondaires cosmétiques par rapport aux anticalcineurines.

#### Diminution progressive et arrêt du traitement par MMF/MPS

Il n'y a pas d'études sur la durée de l'utilisation du MMF/MPS ou sur le moment où il faut arrêter le traitement par MMF/MPS. Si l'enfant est contrôlé sous traitement pendant au moins 12 mois, on peut envisager de réduire progressivement le MMF pendant 3 à 6 mois, puis de l'arrêter. Comme pour les anticalcineurines, l'avantage de la diminution progressive par rapport à l'arrêt brutal est qu'en cas de protéinurie, le rétablissement du MMF à la dose initiale peut être suffisant pour éviter une rechute tout en établissant que l'enfant a toujours besoin d'un traitement d'entretien. L'utilisation de périodes plus longues peut être envisagée, en particulier à l'âge péri-pubertaire ou en présence d'une toxicité antérieure sévère des glucocorticoïdes.

### **Rituximab**

- **Nous recommandons d'utiliser le RTX comme agent d'épargne stéroïdienne chez les enfants atteints de SNRF ou de SNCD qui ne sont pas contrôlés avec au moins un autre traitement d'épargne stéroïdienne à dose adéquate, en particulier en cas de non-observance (grade B, recommandation modérée). Il est préférable de l'utiliser, tant en termes de sécurité que d'efficacité, au-delà de l'âge de 7-9 ans (grade C, recommandation faible).**
- **Lors de l'utilisation du RTX, nous recommandons une posologie de 375 mg/m<sup>2</sup> pour chaque perfusion, allant de 1 à 4 perfusions (dose maximale de 1000 mg) de préférence lorsque le patient est en rémission (grade C, recommandation modérée).**
- **Nous recommandons de surveiller le nombre total de lymphocytes B CD19(+) au départ et après le traitement par RTX, 7 jours après la perfusion, afin de garantir une déplétion adéquate des lymphocytes B indiquée par un nombre absolu de cellules CD19 < 5 cellules/mm<sup>3</sup> ou < 1 % des lymphocytes totaux (grade B, forte recommandation).**
- **Nous recommandons de surveiller les taux d'IgG au départ et régulièrement après le traitement par RTX afin de détecter une hypogammaglobulinémie (IgG en dessous de la plage normale liée à l'âge) (grade B, forte recommandation).**
- **Nous recommandons une prémédication avec du paracétamol/acétaminophène, des antihistaminiques et/ou des corticoïdes (grade B, recommandation modérée).**

• **Après la ou les perfusions de RTX, nous recommandons l'arrêt progressif de la PDN orale et des autres agents d'épargne stéroïdienne dans les 2 à 3 mois (grade B, forte recommandation).**

*Niveau de preuves et justification*

En termes de schéma posologique, le traitement original de RTX utilisé pour les patients atteints de lymphome nécessitait 375 mg/m<sup>2</sup> administrés en perfusion IV hebdomadaire pendant 4 doses. Les protocoles de RTX utilisés dans les ERC et les études observationnelles disponibles chez les enfants atteints de SNRF/SNCD comprenaient une, deux, quatre et sept perfusions. En plus de la variabilité du nombre de perfusions de RTX, il y a eu une variation dans la posologie du RTX, allant de 375 à 1500 mg/m<sup>2</sup> par traitement, bien que la plupart des études aient utilisé 375 mg/m<sup>2</sup>. La dose de 750 mg/m<sup>2</sup> n'a pas été associée à un meilleur taux de réponse que celle de 375 mg/m<sup>2</sup>, mais une dose plus faible de RTX (100 mg/m<sup>2</sup>) a été associée au risque de rechute précoce (revue dans [163] et dans [164]). En termes de nombre de perfusions par cycle de traitement par RTX, l'utilisation d'une perfusion unique à la dose standard suivie d'une surveillance des cellules CD19 (+) à 7 jours est dérivée d'études réalisées chez des adultes atteints de vascularite rénale associée aux ANCA et de néphropathie membraneuse. Si, 7 jours après la perfusion, le pourcentage de cellules B totales est inférieur à 1% des lymphocytes totaux, cela indique une déplétion adéquate des cellules B [165]. La reconstitution des cellules B est définie lorsque le nombre total de cellules B est > 5/mm<sup>3</sup> en nombre absolu [166].

Efficacité

Au cours de la dernière décennie, un certain nombre d'ERC ont montré que le RTX est raisonnablement sûr à court terme et relativement efficace par rapport aux autres immunosuppresseurs en tant que traitement d'épargne stéroïdien. Cependant, les études diffèrent en termes de populations, de nombre de doses de RTX, de médicaments supplémentaires et de comparateurs. Contrairement aux autres immunosuppresseurs, le manque de suivi à long terme des patients traités par RTX doit être pris en compte au moment de la décision clinique.

Huit ERC ont évalué l'efficacité du RTX chez les enfants atteints de SNRF ou de SNCD. Quatre ERC ont évalué 1 à 4 doses de RTX chez des enfants atteints de SNCD et ciclo-dépendants en comparaison avec un placebo [167, 168] ou des anticalcineurines [169, 170]. Quatre études ont comparé 1 à 2 doses de RTX chez des enfants atteints de SNCD ou de SNRF sous PDN à faible dose par rapport au TAC [171], au PDN à faible dose [172, 173] ou au MMF à faible dose [174]. Une méta-analyse a montré que le nombre de patients présentant une rechute diminuait de 80% à 6 mois et de 50% à 12 mois après le traitement [12]. Une plus longue durée de rémission a été observée chez les enfants dont les rechutes avaient été précédemment traitées par PDN seul [172, 173]. De plus, une vaste étude rétrospective évaluant l'utilisation du RTX chez plus de 500 enfants atteints de SNRF/SNCD a montré que les patients étaient 19 % plus susceptibles de rechuter pour chaque agent d'épargne stéroïdien supplémentaire reçu avant le RTX, et qu'un âge plus jeune lors de la première perfusion était associé à une rechute plus précoce [164, 175, 176].

Profil de toxicité

Les événements indésirables étaient généralement limités à des réactions légères et réversibles lors de la perfusion. Il n'y a pas eu d'augmentation des infections. La neutropénie liée au RTX a été bien documentée dans la littérature, bien que le mécanisme exact ne soit pas bien connu. Chez les enfants, la neutropénie n'est généralement pas associée à des infections bactériennes ou virales graves et la plupart des infections rapportées sont spontanément résolutive. Une supplémentation en facteur de stimulation des granulocytes (G-CSF) peut ne pas être nécessaire, notamment en cas de neutropénie tardive, c'est-à-dire une neutropénie survenant 4 semaines après la dernière perfusion de RTX [177-179].

Aucun décès ou effet indésirable grave n'a été enregistré dans les ERC sur l'utilisation du RTX chez les enfants atteints de SNCS. Bien qu'il existe des rapports de cas de fibrose pulmonaire fatale, de colite ulcéreuse à médiation immunitaire, de myocardite fulminante, de pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* suite à l'utilisation de RTX chez des enfants atteints de SNCS, une étude rétrospective de 511 enfants atteints de SNCS et traités par RTX [180] n'a identifié que deux enfants présentant des complications potentiellement mortelles mais non fatales (pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, myocardite). Cependant, une réduction prolongée et significative du nombre total de cellules B à mémoire et à mémoire commutée ainsi qu'une hypogammaglobulinémie ont été démontrées chez les patients ayant reçu le RTX, en particulier chez les jeunes patients atteints de SNCS [181].

### Surveillance

La surveillance des effets secondaires doit être effectuées comme indiqué dans les tableaux 4 et 5.

### Considérations générales sur les risques et les bénéfices

Le traitement par RTX s'est avéré raisonnablement sûr et efficace pour le SNRF et le SNCD. Compte tenu de son profil d'innocuité incertain à long terme, il est conseillé d'utiliser le RTX comme agent d'épargne stéroïdien de deuxième intention chez les enfants qui ne sont pas contrôlés par au moins un autre traitement d'épargne stéroïdienne de première intention. Comme les effets secondaires à long terme tels que l'hypogammaglobulinémie semblent plus probables et que l'efficacité semble moins convaincante chez les jeunes enfants, l'utilisation du RTX peut être réservée aux enfants plus âgés.

### Traitement par perfusion répétée de RTX

Après le premier traitement par RTX, diverses approches pour les réinjections ont été proposées, soit après une rechute, soit après reconstitution des cellules B, soit après un certain délai. Il n'y a pas de bon niveau de preuve pour guider la décision [164]. D'après une étude rétrospective récente, 30 des 346 enfants inclus ont toléré jusqu'à 7 cycles de perfusions de RTX (principalement dosés à 375 mg/m<sup>2</sup>) avec un profil d'effets secondaires acceptable (le plus fréquent étant l'hypogammaglobulinémie, suivie des infections et de la neutropénie) et une bonne efficacité [182].

### Diminution progressive et arrêt des autres agents immunosuppresseurs après le RTX

On ne sait pas dans quelle mesure les autres agents immunosuppresseurs doivent être diminués ou interrompus après l'administration de RTX. Dans la plupart des études, l'administration de PDN à des doses alternées a été réduite progressivement dans les 2 mois qui ont suivi la réduction et l'arrêt des anticalcineurines. Si les patients prenaient du MMF et de la mizoribine, ces médicaments ont été interrompus après la première dose de RTX. Une étude récente [180] a démontré que la réponse au traitement dépend à la fois de la dose de RTX et de l'utilisation d'une immunosuppression d'entretien. Ils ont documenté que chez les patients SNRF et SNCD compliqués, l'administration d'une "faible dose", c'est-à-dire 375 mg/m<sup>2</sup> de RTX et le maintien de l'immunosuppression (IS), le plus souvent avec le MMF mais dans certains cas avec anticalcineurines ou PDN oral, était équivalente en termes de période médiane sans rechute à l'administration de doses plus élevées sans maintien de l'IS après le RTX [180]. Dans le cas du SNCD, une petite étude de cohorte prospective a révélé que la survie sans rechute 12 mois après le traitement par RTX était plus élevée chez les enfants recevant du MMF que chez les enfants ne recevant pas de MMF [183]. Un ERC évaluant le traitement au MMF après le RTX dans les cas "compliqués" de SNRF et de SNCD a montré que cette approche était utile pour prévenir les rechutes chez 80 % des patients [166]. Un ERC comparant le MMF d'entretien à des perfusions répétées de RTX chez des enfants atteints de SNCD est en cours (étude RITURNS II, NCT03899103). L'utilisation d'INC après des perfusions de RTX pourrait être également utile, mais cela n'a pas été formellement évalué. Ces données suggèrent que chez les enfants atteints de SNCD non contrôlés par le RTX seul, après des perfusions ultérieures de RTX, la stratégie

consistant à maintenir un agent oral d'épargne stéroïdienne (MMF ou un anticalcineurines) pendant au moins 6 mois peut favoriser une rémission prolongée.

#### Arrêt du RTX

Comme avec tous les agents d'épargne stéroïdienne et encore plus avec le RTX, étant donné son effet prolongé, une fois que l'enfant est contrôlé par le traitement, les perfusions de RTX doivent être interrompues.

#### Autres anticorps monoclonaux anti-CD20

En plus du RTX, d'autres anticorps monoclonaux ciblant les cellules B ou modulant leur fonction ou déplétant les plasmocytes ont été employés dans le traitement du SNCS.

#### Ofatumumab

L'ofatumumab, contrairement au rituximab, est un anticorps monoclonal anti-CD20 entièrement humanisé. Un article rapporte deux garçons, âgés de 3 et 14 ans, atteints d'un SNCS persistant, qui étaient allergiques au rituximab. Les deux enfants ont obtenu une rémission prolongée de plus de 12 mois après l'administration d'une dose unique d'ofatumumab [184]. Cependant, un essai clinique récent comparant le RTX et l'ofatumumab a randomisé 140 enfants atteints de SNCD et a montré qu'il n'y avait pas de différence dans le pourcentage de participants ayant rechuté à 12 ou 24 mois [185].

#### **Association de plusieurs agents d'épargne stéroïdienne.**

- **Nous recommandons de recruter dans un essai clinique, si possible, les enfants atteints de SNRF ou de SNCD sévères qui n'ont pas obtenu de rémission prolongée ou qui présentent une toxicité significative du traitement malgré au moins un agent d'épargne stéroïdienne à dose adéquate (grade X, forte recommandation).**

#### *Niveau de preuves et justification*

L'association de différents agents d'épargne stéroïdienne n'est pas supportée par un bon niveau de preuves. Il n'y a pas d'ERC qui compare l'association anticalcineurines plus MMF à anticalcineurines ou MMF seuls. Il existe une seule étude observationnelle portant sur 130 enfants pakistanais atteints de SNCS. Parmi eux, 20 avaient une réponse suboptimale au MMF et la CsA a été ajoutée. 19 sur 20 en ont bénéficié mais seulement 4 avaient une rémission complète et 9 étaient ciclo-dépendants. Dans une publication rétrospective sur l'utilisation du RTX [180], l'utilisation prolongée du MMF ou d'autres agents d'épargne stéroïdienne après un seul cycle de RTX a permis d'induire une rémission prolongée chez ceux qui recevaient une faible dose de RTX (375 mg/m<sup>2</sup> par cycle), mais il n'y avait pas d'augmentation du bénéfice chez ceux qui recevaient des doses plus élevées de RTX (750 mg/m<sup>2</sup> ou plus). Chez les enfants atteints de SNRF ou de SNCD contrôlés par une association de plusieurs immunosuppresseurs, nous suggérons d'arrêter l'agent le plus toxique au niveau individuel en premier.

#### **Autres agents d'épargne stéroïdienne**

- **Nous recommandons de ne pas utiliser la mizoribine, l'azithromycine, l'azathioprine ou l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) pour traiter les enfants atteints de SNCS (grade B, recommandation modérée).**

#### *Niveau de preuves et justification*

Un seul ERC n'a trouvé aucun avantage définitif de l'azithromycine par rapport à la PDN dans l'épisode initial de SNCS [57]. Un seul ERC n'a trouvé aucun avantage à l'azathioprine, à l'ACTH ou à la mizoribine chez les enfants atteints de SNRF/SNCD [186-188].



## 6) Mesures adjuvantes

### Gestion de la volémie, des œdèmes et de la pression artérielle

- Nous recommandons d'évaluer la volémie d'un enfant néphrotique en poussée (grade A, forte recommandation).
- Nous ne recommandons pas de restriction hydrique systématique chez les patients néphrotiques en poussée (grade C, recommandation modérée).
- Nous suggérons une restriction hydrique en cas d'hyponatrémie (< 130 meq/L) et/ou d'œdème sévère en milieu hospitalier (grade C, recommandation faible).
- Nous recommandons un régime pauvre en sel (dose maximale suggérée de 2-3 meq/kg/jour) pendant les rechutes avec œdème modéré ou sévère, et un apport normal en sel pendant la rémission (grade C, recommandation modérée).
- Nous recommandons de surveiller la pression artérielle chez tous les enfants atteints de SNCS et de suivre les recommandations en vigueur sur l'hypertension chez les enfants présentant une hypertension confirmée et persistante (grade A, forte recommandation).
- Nous déconseillons l'administration d'IEC ou d'ARA2 dans le SNCS pour contrôler l'œdème ou l'hypertension artérielle en cas de rechute (grade X, forte recommandation).

### En cas d'hypovolémie ou d'insuffisance rénale aiguë (IRA)

- Chez les patients présentant des signes d'hypovolémie, nous recommandons de ne pas administrer de diurétiques en raison du risque de thrombose, de choc hypovolémique et d'IRA, et d'interrompre l'administration d'IEC ou d'ARA2 (grade X, forte recommandation).
- Nous recommandons d'utiliser des perfusions d'albumine à 20% ou 25% chez les patients présentant des signes d'hypovolémie (y compris oligurie, IRA, temps de remplissage capillaire prolongé, tachycardie et inconfort abdominal) et d'ajouter du furosémide (1-2mg/kg en i.v.) au milieu et/ou à la fin de la perfusion si le volume a été restauré et que le débit urinaire est insuffisant (grade C, recommandation modérée).
- En cas de choc hypovolémique et/ou d'hypotension, nous suggérons d'utiliser de l'albumine à 4% ou 5% sans furosémide (grade C, recommandation faible).
- En cas d'insuffisance rénale aiguë sans hypovolémie, nous recommandons la prise en charge générale de l'insuffisance rénale aiguë, y compris la gestion des fluides, l'éviction des agents néphrotoxiques et l'adaptation de la posologie des médicaments si nécessaire (grade X, forte recommandation).

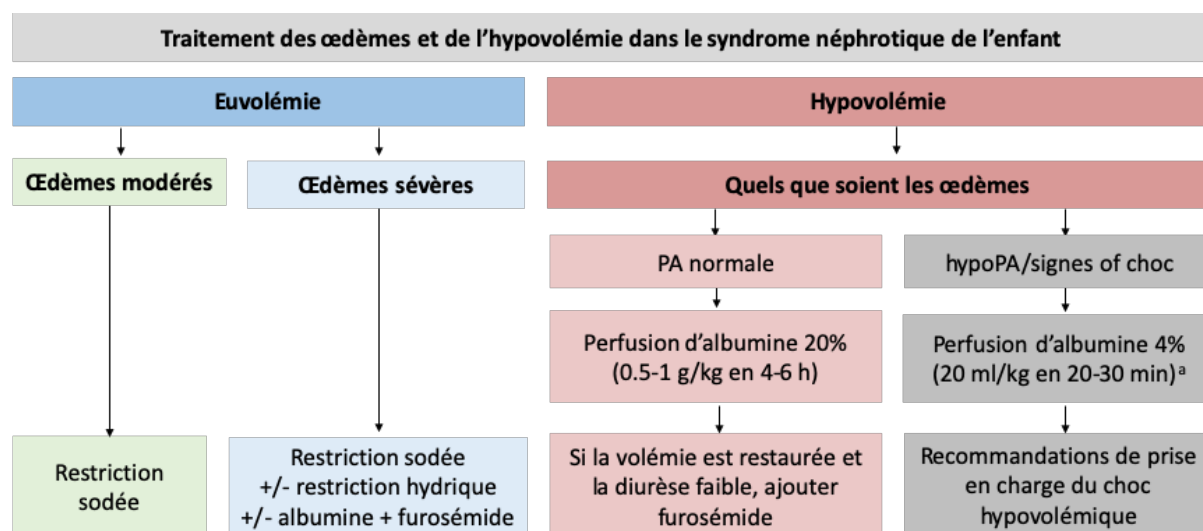
### Prise en charge de l'œdème sévère

- Chez les patients présentant des œdèmes sévères, nous recommandons des perfusions d'albumine de 0,5-1 g/kg d'albumine à 20 % ou 25 % administrées sur une période de 4-6h et l'ajout de furosémide (1-2 mg/kg administrés par voie i.v. sur 5-30 min) au milieu et/ou à la fin de la perfusion en l'absence d'hypovolémie et/ou d'hyponatrémie (grade C, recommandation modérée).
- Nous recommandons une utilisation prudente des perfusions d'albumine, en particulier chez les patients hypertendus ou oliguriques, afin de prévenir l'hypervolémie et l'œdème pulmonaire (grade X, forte recommandation).
- Chez un enfant hypertendu, œdémateux et en surcharge liquidienne, nous suggérons d'envisager un traitement antihypertenseur à base de diurétiques combiné à une restriction hydrosodée (grade C, recommandation faible).

*Niveau de preuves et justification*

Un syndrome œdémateux sévère dans le SNCS peut être associé soit à une contraction du volume intravasculaire (hypovolémie), soit à un maintien du volume intravasculaire (euvolémie) ou à rarement une hypervolémie [189-192]. Toutes les mesures doivent être adaptées en fonction de l'évaluation clinique du degré d'œdème et de la volémie (Fig. 4). Les indicateurs cliniques d'une hypovolémie sont les douleurs abdominales, la vasoconstriction périphérique (temps de remplissage capillaire prolongé), la tachycardie, l'hypotension, l'oligurie, l'IRA ou un index cardio-thoracique réduit sur une radiographie thoracique. En revanche, l'hypertension suggère un patient trop rempli notamment du fait de l'utilisation inappropriée de perfusions d'albumine. Un œdème modéré n'est pas dangereux, mais une restriction hydrique inappropriée et/ou l'utilisation de diurétiques peuvent entraîner une IRA, un choc hypovolémique et des thromboses. La mesure de l'excrétion urinaire fractionnelle du sodium peut être utile pour distinguer les patients hypovolémiques des patients hypervolémiques [193]. La restriction hydrique est indiquée en cas d'hyponatrémie < 130 meq/L (après avoir pris en compte la part de fausse hyponatrémie due à l'hyperlipidémie [194]). Lors des perfusions d'albumine, nous recommandons une surveillance attentive des constantes vitales pendant et après les perfusions d'albumine, qui peuvent être compliquées par un œdème pulmonaire et une hypertension artérielle.

En raison du risque de thrombose et d'IRA chez les enfants hypovolémiques, nous recommandons de ne pas administrer de diurétiques en cas d'œdèmes non compliqués. Si des diurétiques sont nécessaires en cas d'œdème sévère, il faut d'abord exclure une hypovolémie et utiliser les diurétiques avec prudence et en surveillant attentivement la volémie. De même, nous déconseillons l'administration d'IEC ou d'ARA2 pour contrôler l'hypertension artérielle dans le SNCS.



**Fig. 4 : Algorithme pour la prise en charge de l'œdème et de l'hypovolémie dans le SNCS.** Tout d'abord, il faut évaluer la volémie de l'enfant. En cas d'euvolémie, nous suggérons de traiter les œdèmes modérés par un régime pauvre en sel uniquement, environ 2 à 3 mEq par jour (2000 mg/jour chez les enfants plus grands), la quantité de sodium nécessaire à un enfant en croissance, mais sans restriction hydrique. En cas d'œdème sévère, la restriction hydrique est préconisée en milieu hospitalier, avec des diurétiques de l'anse. La restriction hydrique est également indiquée en cas d'hyponatrémie < 130 meq/L (en considérant une part de fausse hyponatrémie due à l'hyperlipidémie). En cas d'hypovolémie mais de pression artérielle normale, une perfusion IV d'albumine (20% ou 25% pour éviter une surcharge hydrique) doit être administrée sur 4-6 heures +/- furosémide si la volémie est rétablie. Le choc hypovolémique doit être traité en suivant les recommandations de réanimation spécifiques, en commençant par une expansion volumique par 20 ml/kg d'albumine à 4 ou 5 % sur 20-30 minutes. <sup>a</sup>Une solution saline isotonique peut également être utilisée si l'albumine à 4 ou 5 % n'est pas facilement disponible.



La prévalence rapportée de l'hypertension dans le SNCS de l'enfant varie entre 7 et 34 % [195-200]. Elle se produit chez les enfants atteints de SNCD et de SNRF [200] et également chez les enfants en rémission et/ou qui ne prennent plus de médicaments depuis 1 à 10 ans [196], surtout en cas d'antécédent familial [195, 196]. L'étiologie est multifactorielle et comprend les effets secondaires des médicaments, en particulier les glucocorticoïdes et les anticalcineurines, et la surcharge hydrique due à l'utilisation inappropriée de la perfusion d'albumine pendant les rechutes.

Le choix de l'agent antihypertenseur en poussée et/ou les mesures symptomatiques (régime pauvre en sel) doivent donc être soigneusement adaptés à la volémie de l'enfant. Chez les enfants souffrant d'hypertension chronique en rémission, nous nous référons aux recommandations en vigueur sur l'hypertension [201, 202].

## Prévention des thromboses

- **Nous recommandons d'éviter l'immobilisation (grade X, forte recommandation), et l'hypovolémie (grade C, recommandation modérée) pendant les épisodes néphrotiques aigus.**
- **Nous recommandons de conseiller les patients et les familles pour les sensibiliser aux facteurs de risque possibles et aux symptômes des complications thromboemboliques (grade X, recommandation modérée).**
- **Nous ne recommandons pas la prescription systématique d'une anticoagulation prophylactique ou d'un traitement antiagrégant plaquettaire chez les enfants et les adolescents en poussée de syndrome néphrotique (grade C, recommandation faible).**
- **Nous suggérons d'envisager une anticoagulation préventive lors des rechutes en cas de facteurs de risques surajoutés de complications thromboemboliques (grade C, recommandation faible).**
- **Nous suggérons que les enfants ayant une prédisposition thrombophilique familiale connue et ceux dont les paramètres biologiques suggèrent une possible prédisposition familiale soient évalués par un hématologue (grade D, recommandation faible).**

### *Niveau de preuves et justification*

Les enfants en poussée de syndrome néphrotique présentent un risque accru d'événements thromboemboliques veineux et artériels qui disparaît lorsque l'enfant est en rémission. Le spectre clinique comprend la thrombose veineuse cérébrale, la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et l'infarctus artériel, mais la majorité des enfants présentent des thromboses veineuses profondes plutôt que des thromboses artérielles [203, 204].

L'incidence rapportée des événements thromboemboliques symptomatiques, principalement diagnostiqués dans les 3 mois suivant le début de la maladie [204], est d'environ 3 % dans toutes les formes de SN avec des pics dans l'enfance et l'adolescence (résumé dans [205]) et est beaucoup plus faible que chez les adultes (27 %). L'incidence est plus faible en cas de SNCS (1,5 %) que de SNCR (3,8 %) [206]. Les facteurs de risque associés comprennent l'hypercoagulabilité liée à la maladie, l'hypovolémie, les diurétiques, l'immobilisation, les infections pendant l'hospitalisation, les cathéters veineux centraux à demeure et la prédisposition thrombotique héréditaire sous-jacente [204, 207, 208].

Les preuves sont insuffisantes pour recommander une anticoagulation prophylactique systématique pendant l'état néphrotique aigu chez les enfants et les adolescents. Il est essentiel d'évaluer le profil de risque individuel en prenant en compte les événements thromboemboliques antérieurs et la prédisposition héréditaire, en évaluant la volémie et en évitant les facteurs de risque thrombotiques iatrogènes. Si une anticoagulation préventive est nécessaire, sur la base du profil de risque clinique individuel, nous suggérons d'utiliser de l'héparine de bas poids moléculaire [209]. Les données sont insuffisantes pour donner des

recommandations sur l'utilisation d'un traitement antiagrégant plaquettaire par aspirine chez les enfants atteints de SN.

## Prévention et traitement des infections virales et bactériennes

### Antibiotiques

- Nous suggérons de ne pas administrer d'antibioprophylaxie systématique aux enfants atteints de SNCS (grade C, recommandation faible).
- Nous recommandons un traitement antibiotique rapide en cas de suspicion d'infection bactérienne (grade A, forte recommandation).
- Nous recommandons de traiter les péritonites/infections de liquide d'ascite avec des antibiotiques IV ciblant *S. pneumoniae* (grade A, forte recommandation).
- Nous suggérons d'administrer une prophylaxie par cotrimoxazole aux patients traités par RTX pendant la déplétion des cellules B CD19+, s'ils reçoivent d'autres immunosuppresseurs en association (grade D, recommandation faible).

#### *Niveau de preuves et justification*

Les infections sont une préoccupation majeure chez les enfants atteints de SNCS. Ces enfants sont sujets aux infections non seulement pendant les rechutes en raison des pertes urinaires d'IgG et d'opsonines du complément (en particulier les bactéries encapsulées comme les pneumocoques), mais aussi en raison des traitements (glucocorticoïdes ou agents immunosuppresseurs) pendant la rémission. Trente à 50 % des infections sont dues à des pneumocoques, le reste étant dû à des bactéries Gram-négatives, principalement *E. coli* [29, 210-214]. Ces infections peuvent être graves et 60 % des décès associés aux SN sont dus à une infection [210]. Cependant, les antibiotiques prophylactiques ne sont pas indiqués car ils ne sont pas associés à une réduction significative de la fréquence des septicémies. La péritonite est l'une des infections majeures les plus fréquentes chez les enfants hospitalisés atteints de SN [215], avec une incidence rapportée de 1,5-16% [211, 212, 216, 217] pendant les rechutes [218], ou rarement en tant que caractéristique principale du SN [219]. Elle peut elle-même induire une rechute [220]. Les immunosuppresseurs et les déficits immunitaires humoraux et non spécifiques jouent un rôle [221, 222].

Chez les patients présentant des douleurs ou un inconfort abdominal et de la fièvre, une ponction d'ascite diagnostique avec analyse microbiologique et biochimique doit être envisagée [211, 223, 224], en particulier chez ceux qui ne répondent pas de manière satisfaisante à l'antibiothérapie empirique initiale. En attendant les résultats microbiologiques du liquide ascitique, nous recommandons un traitement rapide avec des antibiotiques IV ciblant *S. pneumoniae*, tels que des céphalosporines ou de fortes doses d'amoxicilline. Les IVIG en combinaison avec des antibiotiques parentéraux peuvent être utiles pour traiter les infections chez les enfants ayant un faible taux d'IgG plasmatiques.

#### Péritonite

Il n'existe pas d'essai contrôlé sur l'utilisation de la prophylaxie par la pénicilline pour prévenir la péritonite chez les enfants atteints de SN [211].

#### Pneumocystose

Compte tenu de la faible incidence mais de la mortalité élevée de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et des effets secondaires des médicaments, nous suggérons d'administrer une prophylaxie par cotrimoxazole aux patients sous traitement par RTX pendant la déplétion des cellules B CD19+ s'ils reçoivent une immunosuppression supplémentaire [225]. L'administration prophylactique de cotrimoxazole est recommandée avec 5-10 mg de triméthoprime (TMP)/kg par jour ou 150 mg de TMP/m<sup>2</sup> par jour chez les nourrissons (âgés d'au moins 4 semaines) et les enfants, administrés en une seule dose quotidienne ou en deux doses divisées toutes les 12h trois fois par semaine (sur des jours

consécutifs ou alternés) avec une dose maximale de TMP de 320 mg/jour [226]. La posologie orale chez les adolescents est de 80 à 160 mg de TMP par jour ou 160 mg de TMP 3 fois par semaine [227]. Une réduction de 50 % de la dose de cotrimoxazole est nécessaire lorsque le DFGe < 30 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup> et le cotrimoxazole n'est pas recommandé lorsque le DFGe < 15 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup>.

## Les perfusions d'immunoglobulines

- **Nous suggérons d'envisager des perfusions préventives d'IgIV en cas de persistance de faibles taux plasmatiques d'IgG totales (par exemple, liés au RTX) et d'infections récurrentes et/ou sévères (grade D, recommandation faible).**

### *Niveau de preuves et justification*

Les enfants atteints de SNCS peuvent avoir une hypogammaglobulinémie profonde en raison des pertes urinaires pendant les rechutes. L'utilisation systématique d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) prophylactiques n'est pas indiquée puisque les taux reviennent rapidement à la normale après une rémission. Cependant, des perfusions d'IgIV préventives peuvent être envisagées en cas d'hypogammaglobulinémie et d'infections récurrentes et/ou sévères, de manière similaire à la prise en charge de l'hypogammaglobulinémie secondaire à d'autres causes que le SNCS [228]. Par exemple, nous suggérons d'envisager une substitution prophylactique des IgG en cas d'hypogammaglobulinémie induite par le RTX chez les patients présentant des infections récurrentes et/ou sévères. Les familles d'enfants sous immunosuppresseurs et présentant de faibles taux d'IgG doivent être informées des risques accrus d'infections, d'une évaluation médicale immédiate en cas de fièvre et de la mise en place rapide d'antibiotiques en cas de suspicion d'infection bactérienne et d'IVIg en cas d'infection grave et/ou bactérienne [228].

## Vaccinations

- **Nous recommandons de vérifier les vaccinations de l'enfant au début de la maladie et d'effectuer sans délai toutes les vaccinations inactivées en suivant le calendrier vaccinal recommandé pour les enfants en bonne santé, notamment pour les bactéries encapsulées (pneumocoque, méningocoque, haemophilus influenzae) (grade A, forte recommandation).**
- **Nous recommandons l'administration annuelle du vaccin antigrippal inactivé (grade A, forte recommandation).**
- **Nous recommandons la vaccination anti-COVID-19 chez les enfants atteints de SNCS en suivant les recommandations nationales (grade X, forte recommandation).**
- **Nous recommandons de suivre les recommandations nationales pour l'administration de vaccins vivants atténués chez les patients immunodéprimés (grade A, forte recommandation).**
- **Nous ne recommandons pas l'administration de vaccins vivants chez les patients sous immunosuppression à forte dose et dans les 6 premiers mois après le traitement par RTX (grade X, forte recommandation).**
- **Nous recommandons de vacciner l'entourage contre la grippe chaque année, contre le COVID-19 et par les vaccins vivants s'ils sont contre-indiqués chez l'enfant atteint de SNCS (grade A, forte recommandation).**

### *Niveau de preuves et justification*

La vaccination avec des vaccins inactivés doit suivre le calendrier recommandé pour les enfants en bonne santé, y compris la vaccination contre les bactéries encapsulées (en particulier le méningocoque, H. Influenza et le pneumocoque). De nombreuses études ont montré que le risque de rechutes induites par la vaccination est faible [229-232]. Nous recommandons une vaccination annuelle contre la grippe [232-234].

Les vaccins vivants doivent généralement être évités chez les enfants immunodéprimés [235, 236]. Cependant, le risque de maladies infectieuses induites par des vaccins vivants atténués chez les enfants atteints de SNCS en rechute ou recevant des médicaments immunosuppresseurs semble faible dans la littérature et dans les bases de données de pharmacovigilance. Il s'agit notamment d'enfants recevant des PDN à faible dose, éventuellement associés à des traitements immunosuppresseurs à condition que le bilan immunologique soit normal [237, 238]. En fonction du contexte et après avis spécialisé d'infectiologues et/ou d'immunologistes, les vaccins vivants atténués peuvent être envisagés chez les enfants présentant un SNCS et un traitement immunosuppresseur si les doses/taux de concentration sont faibles et si les tests immunologiques sont normaux [237].

Nous recommandons une vaccination large avant d'administrer des anticorps monoclonaux anti-CD20 tels que le RTX qui appauvrit les cellules productrices d'anticorps, au moins 1 mois avant la perfusion pour les vaccins vivants. Par la suite, les vaccinations peuvent être reprises 6 à 9 mois après la RTX, les vaccins inactivés avant ce délai si nécessaire [239]. Les sérologies vaccinales peuvent être affectées par l'utilisation de ces agents même plusieurs années après la perfusion [240], il peut donc être prudent de vérifier les titres vaccinaux chez les enfants qui ont reçu ces anticorps monoclonaux une fois que les cellules B sont reconstituées et qu'ils sont en rémission prolongée.

## Varicelle

- **En cas d'exposition à la varicelle chez les enfants sous traitement immunosuppresseur qui n'ont pas été immunisés contre le VZV, nous recommandons un traitement prophylactique avec des IgIV spécifiques adu VZV ou de l'acyclovir ou du valacyclovir par voie orale pendant 5-7 jours, en commençant dans les 7-10 jours suivant l'exposition (grade A, forte recommandation).**
- **Nous suggérons de traiter la varicelle avec de l'acyclovir intraveineux à forte dose pendant 7 à 10 jours (grade C, recommandation faible).**
- **En cas de varicelle, nous suggérons de réduire les doses de médicaments immunosuppresseurs (grade D, recommandation faible).**
- **Nous recommandons de vacciner les patients non immunisés lorsqu'ils sont en rémission et ne prennent pas d'immunosuppresseurs à forte dose, ainsi que de vacciner les frères et sœurs et les parents non immunisés contre le VZV (grade A, forte recommandation).**

### *Niveau de preuves et justification*

La varicelle chez un patient immunodéprimé est une infection grave [241]. La gravité de la varicelle chez un patient traité par PDN dépend d'au moins trois facteurs, dont la maladie initiale pour laquelle des glucocorticoïdes ont été administrés, la durée et la posologie du traitement par PDN, et les modifications thérapeutiques (par exemple, arrêt brutal, augmentation ou diminution de la dose de glucocorticoïdes) au cours des différents stades de la varicelle [242-244].

En cas d'exposition à la varicelle, nous recommandons de traiter les patients à risque (c'est-à-dire ceux qui présentent une hypogammaglobulinémie, qui ne sont pas immunisés contre le VZV et qui n'ont pas d'antécédent de varicelle) avec des immunoglobulines spécifiques du VZV (VZIG) dès que possible. Cette stratégie peut être efficace pour réduire la gravité des symptômes de la varicelle lorsque les VZIG sont administrés jusqu'à 10 jours après l'exposition [245, 246]. Si les VZIG ne sont pas disponibles, nous recommandons un traitement prophylactique par acyclovir oral (10 mg/kg quatre fois par jour pendant 7 jours) dans les 7 à 10 jours suivant l'exposition à la varicelle [19, 247, 248].

Nous recommandons de traiter la varicelle avec de l'acyclovir par voie intraveineuse (1 500 mg/m<sup>2</sup> par jour en trois doses) ou de l'acyclovir ou du valacyclovir par voie orale pendant 7 à

10 jours [244]. Nous suggérons de réduire l'immunosuppression en cas d'infection varicelleuse déclarée en tenant compte du risque de suppression de l'axe HPA en cas de réduction brutale de la posologie des glucocorticoïdes.

## COVID-19

- **Nous recommandons de traiter la COVID-19 chez les enfants atteints de SNCS comme dans la population pédiatrique générale (grade X, recommandation forte).**
- **Nous suggérons de ne pas réduire le traitement immunosuppresseur en cas de symptômes légers (grade C, recommandation faible).**

### *Niveau de preuves et justification*

Les enfants semblent avoir une incidence plus faible et une évolution clinique plus légère de la COVID-19 que les adultes [249, 250]. Le traitement immunosuppresseur ne semble pas être un facteur de risque de développer une COVID-19 chez les enfants et les jeunes adultes atteints de SN sous immunosuppresseur, et la plupart des enfants atteints de SN sous immunosuppresseur qui ont eu une COVID-19 ont connu une évolution bénigne de la maladie [251-253]. Il n'existe aucune preuve d'une association entre le nombre de médicaments immunosuppresseurs et la gravité de la COVID-19 chez les enfants.

## Préservation de la santé osseuse

- **Nous recommandons de prévenir l'ostéopénie liée à une exposition prolongée aux glucocorticoïdes en administrant la dose minimale efficace, en privilégiant la corticothérapie alternée en cas de rémission, en limitant la durée et en envisageant des agents d'épargne stéroïdiens en cas de toxicité émergente (grade X, forte recommandation).**
- **Nous recommandons d'assurer un apport adéquat en calcium alimentaire chez tous les enfants atteints de SNCS et une supplémentation orale en calcium chez ceux dont l'apport en calcium est insuffisant (grade C, recommandation faible).**
- **Nous suggérons d'évaluer annuellement les niveaux de 25-OH-vitamine D chez les patients atteints de SNCD ou SNRF en rémission (après trois mois de rémission, si possible) en visant des niveaux > 20 ng/ml (> 50 nmol/l) (grade C, recommandation faible).**
- **En cas de carence en vitamine D, nous recommandons de suivre les recommandations nationales (grade A, forte recommandation).**

### *Niveau de preuves et justification*

Des données contradictoires ont été publiées sur le risque d'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes chez les enfants atteints de SNCS. Certaines études ont rapporté une faible densité minérale osseuse (DMO), corrélée avec la gravité du SNCS et la dose cumulée de glucocorticoïdes [254-257]. En revanche, d'autres n'ont signalé aucun changement de la DMO après un traitement initial, intermittent ou à long terme alterné [258-262]. Les enfants et les adolescents atteints de SNRF/SNCD semblent présenter un risque plus élevé de développer une faible DMO [263, 264]. En résumé, la perte minérale osseuse peut survenir tôt avec la corticothérapie quotidienne à forte dose (qui est généralement administrée au début du traitement), mais elle est moins importante avec les régimes ultérieurs intermittents ou à faible dose en alternance. L'incidence rapportée des fractures est faible (6-8%) [263, 264]. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation des bisphosphonates chez les enfants atteints de SN. La prévention ou la limitation de l'ostéoporose en réduisant l'exposition aux glucocorticoïdes à la dose la plus faible et la plus courte est recommandée. Les mesures nutritionnelles et de style de vie visant à maintenir la solidité des os doivent également être poursuivies.



### Supplémentation en calcium et en vitamine D

Les fractions de la vitamine D liées à la protéine de liaison de la vitamine D et à l'albumine sont perdues dans l'urine lors d'une rechute du SN, et plusieurs rapports ont documenté de faibles niveaux de 25(OH)D sérique totale pendant et après une rechute du SN (265-267). Banerjee et al (268) ont montré que les taux sériques totaux de 25(OH)D revenaient à des niveaux similaires à ceux des sujets sains après 3 mois de rémission, alors que deux autres études ont rapporté des taux de 25(OH)D faibles persistants après 3 mois (267, 269). En revanche, la fraction biologiquement active des niveaux de 25(OH)D libre s'est avérée être similaire aux niveaux des enfants en bonne santé à la fois en rémission et en rechute de SN [270].

Chez les patients atteints de SNCS sous corticothérapie, les résultats sont contradictoires quant à l'amélioration de la DMO lors d'un traitement par vitamine D et calcium (271-274). La supplémentation en calcium et en vitamine D ne traite pas spécifiquement l'ostéoporose et il n'existe pas de preuves suffisantes pour recommander une supplémentation systématique en vitamine D3 et en calcium oral au début du SNCS ou pendant les rechutes de durée généralement courte. Cependant, il est suggéré d'assurer un apport adéquat en calcium et des taux sériques normaux de 25(OH)D pour optimiser la santé osseuse. La supplémentation en vitamine D doit être guidée par les taux sériques, vérifiés après une rémission d'au moins 3 mois, et par les recommandations pédiatriques nationales concernant la carence en vitamine D [275]. Une supplémentation excessive a été associée à une hypercalciurie [274, 276]. Il faut noter que des niveaux cibles de 25(OH)D plus élevés sont recommandés chez les enfants atteints d'IRC aux stades 2-5D [277].

### **Modifications endocriniennes et métaboliques intermittentes au cours des poussées de SN**

#### **Suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien.**

- **Nous recommandons des mesures de prévention de l'insuffisance surrénalienne, notamment en raccourcissant la durée et en diminuant la dose de PDN autant que possible (grade X, recommandation forte).**

#### *Niveau de preuves et justification*

Une corticothérapie supraphysiologique et prolongée comporte un risque de suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien avec une insuffisance surrénale centrale transitoire après un arrêt brutal du traitement. Ce risque est particulièrement élevé pendant les périodes de stress telles que les infections fébriles, les anesthésies générales ou les traumatismes majeurs. Les symptômes peuvent inclure ceux de la carence en glucocorticoïdes mais pas ceux de l'axe minéralocorticoïde.

Il n'existe pas de donnée pertinente sur la durée, la fréquence et les complications de l'insuffisance surrénalienne transitoire chez l'enfant NS. L'insuffisance surrénale transitoire cliniquement symptomatique semble être un événement rare. Elle n'a été suspectée et non confirmée que chez un seul enfant sur les 775 patients inclus dans 4 grands ERC évaluant la corticothérapie pour le SNS, présentant une fatigue et des céphalées transitoires avec une amélioration spontanée.

Le temps nécessaire pour induire une insuffisance surrénalienne dépend de la dose et varie d'un patient à l'autre, probablement en raison de différences dans les taux de métabolisme des glucocorticoïdes. Les facteurs de risque d'insuffisance surrénalienne induite par les glucocorticoïdes comprennent 1) une corticothérapie quotidienne pendant plus de quelques semaines, 2) des doses administrées le soir/au lit pendant plus de quelques semaines, et 3) tout patient présentant un aspect cushingoïde (également NS diagnostiqué avant l'âge de 5 ans et dépendance aux glucocorticoïdes - [278]. Les enfants recevant un traitement

quotidien par PDN pendant moins de 3 semaines ou un traitement alterné par PDN sont moins susceptibles de présenter une insuffisance surrénalienne [279].

Chez les enfants à risque, l'étape initiale du dépistage de l'insuffisance surrénale est la mesure du cortisol sérique à 8h le matin. Les valeurs normales dépendent de l'âge du patient et de la technique d'évaluation. Si le cortisol sérique basal est faible, une insuffisance surrénale est probable. Si le résultat est indéterminé (valeur normale basse), il est conseillé d'effectuer un test de stimulation ou un dosage sérique de l'ACTH tôt le matin pour poser un diagnostic définitif.

En cas d'insuffisance surrénalienne confirmée, les patients doivent être orientés vers des endocrinologues pédiatriques pour une substitution par hydrocortisone, une information/éducation du patient et leur remettre une carte d'insuffisance surrénalienne et des traitements d'urgence. Le doublement des dose d'hydrocortisone doit être envisagé sans délai en cas d'infections, de fièvre et/ou de symptômes aigus d'insuffisance surrénale centrale, qui sont plus susceptibles de se produire dans les 8 à 12 premières semaines après la fin du traitement par PDN. En cas d'insuffisance surrénalienne aiguë, un traitement d'urgence à base d'hydrocortisone à forte dose, de fluides et de glucose est nécessaire. Les mesures de prévention de l'insuffisance surrénale transitoire comprennent 1) la réduction de la durée et de la dose de PDN autant que possible, 2) en cas d'utilisation prolongée de PDN associée à une toxicité stéroïdienne, une décroissance progressive de la PDN, et 3) l'information des patients et des familles sur les risques et les symptômes de l'insuffisance surrénale et de la crise et sur la procédure d'urgence en cas de symptômes.

### **Autres anomalies transitoires**

- **Nous ne recommandons pas la substitution systématique par hormones thyroïdiennes pendant les poussées de SNCS (grade D, recommandation faible).**
- **Nous ne recommandons pas l'administration systématique d'agents hypolipidémiants pendant les poussées de SNCS (grade D, recommandation faible).**

#### *Niveau de preuves et justification*

Une insuffisance thyroïdienne intermittente peut être observée pendant les poussées de SNCS en raison de la perte urinaire d'albumine et de protéines liant la thyroxine. Habituellement, le statut hormonal thyroïdien se normalise avec la rémission et la substitution hormonale n'est pas nécessaire.

De même, une dyslipidémie se produit dans le SNCS pendant l'épisode initial et les rechutes, mais cette anomalie se résorbe généralement avec la rémission du SN. Par conséquent, un traitement n'est pas nécessaire, sauf si ces anomalies persistent en rémission. En cas de protéinurie prolongée de type néphrotique, nous recommandons de contrôler la fonction thyroïdienne et les lipides à jeun et de se référer aux recommandations pour le SNCR [19].

### **Mode de vie et nutrition**

- **Nous recommandons de promouvoir une activité physique régulière afin de prévenir les accidents thromboemboliques lors des poussées, la prise de poids sous traitement par PDN et la perte de masse musculaire et osseuse (grade A, recommandation forte).**
- **Nous recommandons une alimentation équilibrée (en évitant les aliments riches en graisses et/ou en calories) sous corticoïdes (grade A, forte recommandation).**
- **Nous recommandons un régime pauvre en sel (dose maximale suggérée de 2 à 3 meq/kg/jour, 2000 mg/jour chez les enfants plus grands) pendant les rechutes avec œdème modéré ou sévère, et une consommation normale de sel pendant la rémission (grade C, recommandation faible).**

- **Nous recommandons un apport alimentaire en protéines tel que recommandé pour la population pédiatrique générale (grade C, recommandation faible).**
- **Lorsqu'ils sont disponibles, nous suggérons les conseils d'un diététicien aux patients et aux familles qui ont besoin d'aliments adaptés à faible teneur en sel et en graisses pendant les rechutes (grade D, recommandation faible).**

#### *Niveau de preuves et justification*

Une activité physique régulière peut prévenir la thrombose et les modifications du squelette. Une alimentation saine est recommandée et devrait être guidée par un diététicien spécialisé. Il est préférable de manger des repas préparés à la maison avec des ingrédients frais plutôt que des repas en conserve, surgelés ou emballés, car ces derniers ont une teneur en sel beaucoup plus élevée. Comme il n'a pas été démontré qu'une augmentation de l'apport protéique oral améliorerait les taux d'albumine sérique ou les résultats des patients, un apport protéique oral régulier est recommandé [280].

#### **Protection solaire**

- **Il est recommandé d'utiliser des mesures de protection solaire, notamment chez tous les enfants sous immunosuppression d'entretien avec des agents d'épargne stéroïdiens (grade X, recommandation modérée).**

#### *Niveau de preuves et justification*

La protection solaire est importante chez tous les enfants, en particulier chez ceux sous immunosuppression à long terme. Elle comprend la réduction de l'exposition aux rayons UV du soleil, la couverture de la peau avec des vêtements adéquats et l'utilisation de crèmes de protection solaire avec un indice de protection solaire élevé à très élevé.

#### **7) Transition entre l'enfance et l'âge adulte**

- **Nous recommandons d'évaluer la nécessité de poursuivre les soins néphrologiques à l'âge adulte chez les enfants atteints de SNRF/SNCD à l'âge de 12-14 ans, et au moins 2-3 ans avant la transition (grade X, recommandation modérée).**
- **Nous suggérons une évaluation régulière de l'état de préparation d'un patient à la transition vers les soins pour adultes à l'aide de formulaires d'évaluation et de questionnaires standardisés (grade D, recommandation faible).**
- **Nous suggérons que les définitions et les conseils de traitement pour les adolescents et les jeunes adultes soient compatibles avec ceux des adultes (grade D, recommandation faible).**
- **Nous suggérons qu'un patient atteint d'un SNCS de l'enfance passe dans un service pour adultes lorsque son état médical est contrôlé avec ou sans traitement et que le patient et les soignants sont préparés à la transition (grade D, recommandation faible).**
- **Nous suggérons que la décision concernant la transition vers un médecin de ville, un service local de néphrologie pour adultes ou un hôpital universitaire soit basée sur l'état et les antécédents du patient (grade D, faible recommandation).**
- **Lors de la transition, nous recommandons une revue complète des antécédents médicaux détaillés du patient et le transfert adéquat de toutes les informations pertinentes (grade X, recommandation modérée).**

#### *Niveau de preuves et justification*



Bien que les enfants soient moins susceptibles d'avoir des rechutes en grandissant [281], plus de 10% (6,8-42,2 %) des patients atteints de SNCS pendant l'enfance ont encore des rechutes à l'âge adulte [6, 7, 282-286]. Les facteurs de risque sont l'apparition précoce du SN [129, 282, 285], la rechute précoce après l'apparition du SN [6, 287], le SNRF ou le SNCD [6, 7, 284-287] et la durée de la rémission < 6 ans [283, 288]. Par conséquent, certains adolescents ont encore un traitement immunosuppresseur d'entretien [285, 289] (tableau supplémentaire S10). De nombreux adolescents ont également souffert de comorbidités liées au traitement ou à la maladie, telles que l'hypertension, la petite taille, l'obésité, l'ostéoporose, la cataracte, la dyslipidémie, l'infertilité, voire des maladies psychiatriques et des thromboses [6, 285, 287, 289-292]. Ces affections doivent être prises en charge sans interruption, ce qui nécessite une transition appropriée lorsque le patient devient adulte. Étant donné qu'il faut parfois beaucoup de temps aux patients et à leurs soignants pour se préparer à la transition vers les soins pour adultes, il convient de commencer à planifier la transition dès que le patient devient adolescent.

Selon la déclaration de consensus sur la transition approuvée par l'ISN et l'IPNA, la transition est définie comme un "processus qui implique des efforts planifiés pour préparer les patients à passer d'une prise en charge par les soignants à une gestion autonome de la maladie dans une unité pour adultes" [293]. Pour une transition réussie, un jeune adulte doit être compétent en matière d'autogestion des maladies, ce qui peut être évalué par des questionnaires tels que le Ready Steady Go et l'échelle de transition. Des exemples sont fournis dans les tableaux supplémentaires S13 et S14. Le risque de non-observance au moment du transfert des soins pédiatriques aux soins pour adultes est élevé [294, 295] et peut être aggravé si la politique de traitement des soins pour adultes est différente de celle des soins pédiatriques. Étant donné que les définitions de la maladie, les protocoles de traitement, la surveillance et le suivi diffèrent entre les adultes et les enfants [296-298] (tableau supplémentaire S15), le patient doit être informé et sensibilisé à ces différences pendant la période de transition afin de garantir l'adaptation et l'adhésion aux soins pour adultes.

Au moment de la transition, il faut décider si le patient doit être transféré vers un médecin de généraliste, un cabinet local de néphrologie pour adultes ou un centre hospitalier universitaire, en fonction de son état et de ses antécédents. Si le patient est prêt pour la transition, qu'il est en rémission depuis une longue période sans aucun traitement immunosuppresseur, qu'il n'a pas besoin du soutien supplémentaire des autres membres de l'équipe multidisciplinaire (psychologue, travailleurs sociaux, éducateurs) et que sa fonction rénale et sa tension artérielle sont normales, il peut être orienté vers les soins primaires avec des instructions sur la gestion, les contrôles de santé et le moment de consulter les médecins de l'hôpital. Sinon, le patient doit être préparé à la transition vers les soins de néphrologie pour adultes. Les patients qui nécessitent des soins peu complexes peuvent être transférés vers un néphrologue dans un centre régional, lorsque le plan de traitement est défini et que l'état clinique du patient est stable. En cas de doute, nous suggérons que les patients soient confiés à un néphrologue d'un centre universitaire, qui peut décider de partager la prise en charge avec son collègue d'un centre régional.

#### Évaluation lors de la transition

Pour une prise en charge ininterrompue, le néphrologue pour adultes doit connaître le patient de manière approfondie par une anamnèse et une évaluation complètes (tableau 6).

#### **Mise en œuvre de programmes de soutien à la transition**

- **Nous suggérons que des programmes de soutien à la transition soient mis en place pour les patients atteints de SNCS de l'enfance (grade D, recommandation hebdomadaire).**

*Niveau de preuves et justification*

Il existe peu de données bibliographiques concernant les soins de transition pour les patients atteints de SNCS [299]. Si l'on considère qu'un grand nombre de patients atteints de SNCS à l'enfance rechutent de manière persistante à l'âge adulte, un programme formel de soutien à la transition est nécessaire.

#### Exigences pour les soins de transition

Il est conseillé que le patient soit vu conjointement par le néphrologue pédiatrique et le néphrologue pour adultes lors d'une ou plusieurs consultations externes. Une anamnèse détaillée doit être transférée, qui doit inclure divers aspects de l'histoire de la maladie, comme indiqué dans le tableau 6. Idéalement, une infirmière spécialisée ou un gestionnaire de cas est impliqué dans la transition. Cette personne peut être la personne qui assure principalement la liaison clé pour le patient.

#### Éducation du patient

Bien qu'il soit demandé aux enfants de vérifier régulièrement leurs urines et d'augmenter la dose de médicament en protéinurie positive, les rechutes à l'âge adulte ne sont généralement pas aussi fréquentes que pendant l'enfance, et le taux de rechutes diminue avec l'âge. De nombreux patients peuvent présenter une protéinurie de faible degré, ou développer une protéinurie de courte durée en cas de fièvre, d'infection ou d'exercice physique. En outre, le risque de morbidité grave causée par une rechute, comme l'hypovolémie ou les événements thrombo-emboliques, est faible chez les adultes. Par conséquent, les patients doivent être éduqués à se fier à leur propre observation des signes et symptômes tels que l'urine mousseuse, l'œdème, les douleurs abdominales, au lieu de se fier aux tests par bandelette réactive pour détecter une rechute, qui s'accompagne d'un changement urinaire (urine mousseuse) et d'un œdème à un stade ultérieur. Cependant, les évaluations par bandelette réactive sont recommandées dans tous les cas de suspicion clinique de rechute ou de situation à risque (infection...).

#### Stratégie de prise en charge

Il faut discuter de la prise en charge globale, notamment de la manière de surveiller et de gérer les rechutes et de modifier l'immunosuppression d'entretien. Bien que de nombreux patients connaissent une rechute, la diminution progressive du traitement immunosuppresseur doit être tentée au moins tous les deux ans, mais reste une question d'essais et d'erreurs. En outre, il est important de discuter de la stratégie de prévention des rechutes en cas d'infection ou de stress. De même, les informations sur la prévention de la carence en glucocorticoïdes doivent être disponibles et claires.

## Tables

**Table 1:** Définitions

Terme	Définition
Protéinurie de rang néphrotique <sup>a</sup>	Rapport protéinurie/créatininurie sur les premières urines du matin (PU/CrU) > 200 mg/mmol, <i>ou</i> $\geq 1000 \text{ mg/m}^2/24\text{h}$ correspondant à 3+ (300-1000 mg/dL) <i>ou</i> 4+ ( $\geq 1000 \text{ mg/dL}$ ) sur la bandelette urinaire
Syndrome néphrotique	Protéinurie de rang néphrotique associée à une hypoalbuminémie < 30 g/L <i>or</i> des oedèmes si le dosage de l'albumine n'est pas disponible
Rémission complète	PU/CrU (sur les 1 <sup>e</sup> urines du matin <i>ou</i> les urines des 24h) $\leq 20 \text{ mg/mmol}$ (0.2 mg/mg) <u>ou</u> <100 mg/m <sup>2</sup> /j, respectivement, <u>ou</u> bandelette urinaire négative <u>ou</u> traces durant 3 jours consécutifs
Rémission partielle	PU/CrU (sur les 1 <sup>e</sup> urines du matin <i>ou</i> les urines des 24h) > 20 mais < 200 mg/mmol (>0.2 mg/mg mais <2 mg/mg) ET albuminémie $\geq 30 \text{ g/L}$
Syndrome néphrotique corticosensible (SNCS)	Rémission complète après 4 semaines de corticothérapie à la posologie standard de 60 mg/m <sup>2</sup> /j ( <i>ou</i> 2 mg/kg/j, maximum 60 mg/j)
Syndrome néphrotique corticorésistant (SNCR)	Absence de rémission complète après 4 semaines de corticothérapie à la posologie standard
Période de confirmation	Période comprise entre 4 et 6 semaine après le début de la corticothérapie au cours de laquelle la réponse à 2 semaines supplémentaires de PDN <i>ou</i> 3 bolus de méthylprednisolone <i>ou</i> des bloqueurs du SRAA sont déterminés chez les enfants en rémission partielle à 4 semaine. Un patient qui n'est pas en rémission complète après 6 semaines est dit cortico-résistant
SNCS tardif	SN finalement mis en rémission à 6 semaines de traitement, après la période de confirmation
Rechute	Bandelette urinaire $\geq 3+$ ( $\geq 300 \text{ mg/dl}$ ) <u>ou</u> PU/CrU > 200 mg/mmol ( $\geq 2 \text{ mg/mg}$ ) sur les premières urines du matin pendant 3 jours consécutifs, avec <i>ou</i> sans oedème chez un enfant ayant précédemment obtenu une rémission complète
SN à rechutes espacées	< 2 rechutes dans les 6 premiers mois suivant la rémission de l'épisode initial <i>ou</i> < 3 rechutes dans toute période de 12 mois ultérieure
SN à rechutes fréquentes (SNRF)	$\geq 2$ rechutes dans les 6 premiers mois suivant la rémission de l'épisode initial <i>ou</i> $\geq 3$ rechutes dans toute période de 12 mois
SN cortico-dépendant (SNCD)	reste défini par la survenue de $\geq 2$ rechutes consécutives sous corticoïdes <i>ou</i> dans les 14 jours suivant son arrêt.
Toxicité des glucocorticoïdes	Obésité/surpoids nouveau <i>ou</i> aggravé, hypertension soutenue, hyperglycémie roubles comportementaux/psychiatriques, perturbation du sommeil Altération de la croissance staturale (vitesse de croissance <25 <sup>e</sup> percentile <i>et/ou</i> taille <3 <sup>e</sup> percentile) chez un enfant ayant une croissance normale avant le début de la corticothérapie,

Terme	Définition
	Syndrome cushingoïde, vergétures, glaucome, cataracte, douleurs osseuses, ostéonécrose avasculaire.
Rémission prolongée	Absence de rechute en 12 mois avec ou sans traitement. Le en cas de. A l'inverse, un SNCS non contrôlé sous traitement est défini soit par un SN à rechutes fréquentes malgré l'immunosuppression, soit en cas de toxicité significative liée au médicament.
SNCS contrôlé sous traitement	rechutes peu fréquentes <u>ou</u> en rémission prolongée sous immunosuppression et en l'absence de toxicité significative liée au traitement
SNCS non contrôlé sous traitement	Either frequently relapsing NS despite immunosuppression <u>or</u> significant drug-related toxicity while on immunosuppression
Syndrome néphrotique secondairement corticorésistant	Patient avec un SNCS qui, lors d'une rechute ultérieure, n'obtient pas de rémission complète dans les 4 semaines de PDN à la dose standard
Rechute compliquée	Rechute nécessitant une hospitalisation en raison d'un ou plusieurs des éléments suivants : œdèmes ou épanchements ayant un retentissement sur les fonctions vitales, hypovolémie symptomatique ou insuffisance rénale aiguë (IRA) nécessitant des perfusions d'albumine IV, thrombose ou infections graves (par exemple, septicémie, péritonite, pneumonie, cellulite).

<sup>a</sup> Chez les adultes, la protéinurie de rang néphrotique est définie par une protéinurie >3,5 g/24 h (ou >3000 mg/g ou >3 g/10 mmol de créatinine) ([15]. Ces seuils sont également applicables aux adolescents (>16 ans).

**Table 2: Bilan initial d'un enfant présentant un syndrome néphrotique**

Examens	Commentaires
Évaluation clinique	
<p><i>Antécédents personnels</i></p> <p>Présence d'un œdème décline</p> <p>Épisodes de fièvre, douleurs, fatigue</p> <p>Recherche de facteurs de risque de causes secondaires (par exemple, drépanocytose, VIH, lupus érythémateux disséminé, hépatite B, malaria, parvovirus B19, médicaments)</p> <p>Dépistage de la tuberculose</p>	<p>(grade A, forte recommandation)</p> <p>À envisager, en particulier chez les patients provenant de zones endémiques, avant de commencer à prendre des immunosuppresseurs (grade C, recommandation faible).</p>
<p><i>Examen physique</i></p> <p>Pression artérielle, évaluation de la volémie et de l'importance de l'œdème (ascite, épanchement péricardique et pleural) ; adénopathies.</p> <p>Signes d'infection (voies respiratoires, peau, péritonite, voies urinaires).</p> <p>Atteintes extrarénales, par exemple, signes dysmorphiques ou organes génitaux ambigus ou anomalies oculaires (microcorie, aniridie), éruption cutanée, arthrite.</p>	<p>(grade A, forte recommandation)</p> <p>Des examens complémentaires sont recommandés (grade A, forte recommandation)</p>
<p><i>Anthropométrie</i></p> <p>Courbes de croissance : taille, poids et périmètre crânien (&lt;2 ans)</p>	<p>Nous recommandons de comparer les données avec les normes nationales appropriées ou les tableaux de l'OMS-MGRS (grade A, forte recommandation).</p>
<p><i>Statut vaccinal</i></p> <p>Vérifier/compléter selon les recommandations nationales, notamment pour les germes encapsulés : pneumocoque, méningocoque, <i>Haemophilus influenzae</i>, Hep B, SARS-CoV2, vaccin antigrippal et varicelle.</p>	<p>Ceci est recommandé avant de commencer d'autres médicaments immunosuppresseurs que le PDN (grade B, recommandation modérée)</p>
<p><i>Antécédents familiaux</i></p> <p>Consanguinité</p> <p>Maladie rénale dans la famille</p> <p>Manifestations extrarénales</p> <p>VIH ou tuberculose dans les régions endémiques</p>	<p>(grade A, forte recommandation)</p>
Biochimie	
<p>ECHANTILLON D'URINES</p> <p>Rapport protéinurie/créatininurie sur les premières urines du matin (PU/CrU)</p>	<p>Recommandé au moins une fois avant de commencer le traitement du premier épisode (grade B, recommandation modérée)</p>

Recherche d'hématurie	
<p>SANG Numération formule sanguine, créatinine, DFGe, urée, électrolytes, albumine</p> <p>Complément C3, C4, facteurs antinucléaires et anticorps anti-streptococciques et ANCA.</p> <p>IgG spécifiques de la varicelle et du ROR, chez les enfants non immunisés</p>	<p>DFG estimé (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) = k taille (cm)/créatinine plasmatique (mg/dl); où la constante k = 0.413 Ou DFGe (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) = k taille (cm)/créatinine plasmatique (μmol/l); où la constante k = 36.5 ([300, 301] )</p> <p>Recommandé chez les patients présentant une hématurie macroscopique (grade A, forte recommandation).</p> <p>À envisager avant le début du traitement par PDN (grade D, faible recommandation).</p>
Imagerie	
Échographie rénale	A envisager pour exclure des malformations rénales et des thromboses veineuses et chez les patients présentant un DFGe réduit, une hématurie ou des douleurs abdominales et toujours avant une biopsie rénale (grade D, recommandation faible)
Radiographie du thorax	Recommandée en cas de suspicion de lymphome (grade D, faible recommandation)
Histopathologie	
Biopsie rénale	<p>Recommandée chez les patients présentant des caractéristiques atypiques du SN, notamment une hématurie macroscopique, un taux de C3 bas, une IRA organique, une hypertension soutenue, des arthrites et/ou une éruption cutanée (grade A, forte recommandation)</p> <p>A envisager chez les patients présentant une SN à début infantile (âge 3-12 mois) si les analyses génétiques ne sont pas disponibles (grade B, recommandation faible) (Fig. 2)</p> <p>À envisager chez les patients âgés de plus de 12 ans, au cas par cas (grade C, recommandation faible)</p> <p>A envisager chez les patients présentant une hématurie microscopique persistante dans des populations spécifiques ayant une incidence élevée de néphropathie à IgA (Asie du Sud-Est) (grade C, recommandation faible)</p> <p>Recommandé chez les patients ayant un diagnostic de SNCR (grade A, forte recommandation)</p>
Analyses génétiques	Recommandé chez les patients présentant un SN congénital (débutant avant l'âge de 3 mois), des atteintes extrarénales et/ou des antécédents familiaux suggérant un SNCR syndromique/héréditaire (grade A, forte recommandation)



	<p>A envisager chez les patients atteints de SN infantile (âge 3-12 mois) (grade C, recommandation faible) (Fig. 2)</p> <p>Recommandé chez les patients ayant un diagnostic de SNCR (grade A, forte recommandation)</p>
--	---

IRA, insuffisance rénale aigue; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé; ANCA, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

**Table 3. Protocoles de corticothérapie dans 4 essais cliniques randomisés contrôlés bien conçus et présentant un faible risque de biais**

		Initial dose and duration	Subsequent dose and duration (tapering)
Teeninga (2013) [40]	Arm 1 (3-month group)	60 mg/m <sup>2</sup> daily for 6 weeks	40 mg/m <sup>2</sup> AD for 6 weeks followed by placebo AD for 12 weeks
	Arm 2 (6-month group)	60 followed by *50 mg/m <sup>2</sup> daily for total 6 weeks *Switch to trial medication at remission	40 and 20 mg/m <sup>2</sup> AD for 4 weeks each followed by 10 mg/m <sup>2</sup> AD for 10 weeks
Sinha (2015) [39]	Arm 1 (3-month group)	2 mg/kg daily for 6 weeks	1.5 mg/kg AD for 6 weeks followed by placebo AD for 12 weeks
	Arm 2 (6-month group)	2 mg/kg daily for 6 weeks	1.5 mg/kg AD for 6 weeks followed by 1, 0.75, and 0.5 mg/kg AD for 4 weeks each
Yoshikawa (2015) [41]	Arm 1 (2-month group)	60 mg/m <sup>2</sup> daily for 4 weeks (Max. 80 mg)	40 mg/m <sup>2</sup> AD for 4 weeks (Max. 50 mg)
	Arm 2 (6-month group)	60 mg/m <sup>2</sup> daily for 4 weeks (Max. 80 mg)	60, 45, 30, 15 and 7.5 mg/m <sup>2</sup> AD for 4 weeks each (Max. 80, 60, 40, 20 and 10 mg each)
Webb (2019) [42]	Arm 1 (2-month group)	60 mg/m <sup>2</sup> daily for 4 weeks (Max. 80 mg)	40 mg/m <sup>2</sup> AD for 4 weeks (Max. 60 mg)
	Arm 2 (4-month group)	60 mg/m <sup>2</sup> daily for 4 weeks (Max. 80 mg)	60, 50, 40, 30, 20 and 10 mg/m <sup>2</sup> AD for 2 weeks each (Max. 80 at start)

AD, en dose alternée.

**Table 4:** Surveillance pendant la phase aiguë et le suivi d'un enfant atteint de SN

<b>Investigations</b>	<b>Commentaires</b>
<b>Surveillance à domicile</b>	
Évaluation de la protéinurie par bandelette urinaire (de préférence lors de la première miction du matin)	<p>Nous recommandons une analyse quotidienne de la bandelette urinaire à domicile jusqu'à la rémission (grade X, recommandation modérée)</p> <p>Nous recommandons une analyse de la bandelette urinaire à domicile, au moins deux fois par semaine au cours de la première année, puis une analyse individuelle par la suite (grade D, recommandation faible)</p> <p>Nous recommandons un test quotidien si 1+ ou plus ou lors d'épisodes de fièvre, d'infections et/ou de suspicion de rechute (œdème) (grade X, recommandation modérée).</p>
<b>Évaluation clinique</b>	
<i>Fréquence des consultations</i>	Nous suggérons des consultations tous les 3 mois au cours de la première année, puis des visites plus fréquentes en cas de rechute (grade D, recommandation faible)
<i>Interrogatoire</i> Épisodes de fièvre, douleurs, œdème, fatigue, augmentation de l'appétit, prise de poids, troubles du sommeil, modifications du comportement.	Recommandé à chaque visite. Signale une infection ou une toxicité médicamenteuse (grade A, forte recommandation)
<i>Examen clinique</i>  Pression artérielle  Évaluation de la volémie, y compris l'œdème (ascite, épanchement péricardique et pleural).  Toxicité du médicament (par exemple, stries, caractéristiques cushingoïdes, nécrose avasculaire, acné, tremblements, hirsutisme, hyperplasie gingivale).  Signes d'infection (voies respiratoires, peau, péritonite, voies urinaires)  Examen ophtalmologique (glaucome, cataracte)	<p>Recommandé à chaque consultation (grade A, forte recommandation)</p> <p>Recommandé à chaque consultation chez les patients en rechute (grade A, forte recommandation).</p> <p>Recommandé à chaque consultation chez les patients sous traitement (grade A, forte recommandation).</p> <p>Recommandé à chaque consultation (grade A, forte recommandation)</p> <p>Recommandé chaque année chez les patients sous PDN (grade A, forte recommandation)</p>
<i>Anthropométrie</i> Courbe de croissance : taille, poids et périmètre crânien (<2 ans)	Recommandé chez les patients ayant reçu un traitement PDN au cours des 12 derniers

Calcul de l'IMC et de la vitesse annuelle de la taille  Recommandé à chaque visite ; les données doivent être comparées aux normes nationales appropriées ou aux tableaux de l'OMS-MGRS.	mois (grade A, forte recommandation)
<i>Statut vaccinal</i> Vérifier/compléter selon les recommandations nationales, notamment pour les germes encapsulés : pneumocoque, méningocoque, <i>Hemophilus influenzae</i> , Hep B, SARS-CoV2, grippe et varicelle-zona.	Suggéré le cas échéant (grade D, recommandation faible)
<b>Biochimie</b>	
<i>Echantillon d'urines</i> Rapport protéines/créatinine (de préférence dans la première miction du matin)	Suggéré si nécessaire (bandelette urinaire +) (grade X, faible recommandation)
<i>Sang</i> Numération formule sanguine, créatinine, DFGe, urée, ionogramme, albumine.  MPA, CsA, TAC  25-OH-vitamin D	Recommandé chez les enfants sous traitement ou présentant des rechutes compliquées (grade A, forte recommandation).  Pharmacocinétiques et T0 recommandés chez les patients sous traitement, comme indiqué dans le tableau 5 (grade B, recommandation modérée).  Annuellement chez les patients atteints de SNCD ou de SNRF (après trois mois de rémission) ; viser des niveaux > 20 ng/ml (> 50 nmol/l) (grade C, recommandation faible).
<b>Imagerie</b>	
Échographie rénale	Recommandée avant une biopsie rénale (grade A, forte recommandation).
<b>Histopathologie</b>	
Biopsie rénale	Nous recommandons d'envisager une biopsie rénale chez les patients atteints de SNCS au cours du suivi si les résultats peuvent potentiellement influencer le traitement ou aider à évaluer le pronostic (grade X, recommandation modérée).

MPA, acide mycophénolique ; CSA, cyclosporine A ; TAC, tacrolimus.

**Table 5:** Dose, surveillance, effets indésirables et coût de tous les agents utilisés en entretien chez les patients atteints de SNRF et SNCD

Médicament Dose	Surveillance	Effets indésirables	Coûts
<p><b>PDN à faible dose alternée</b> ≤0.5 mg/kg/48h, max 20 mg un jour sur 2</p> <p><b>PDN à faible dose quotidienne</b> ≤0.25 mg/kg/j, max 10 mg/j</p>	<p>Tous les 3 mois: pression artérielle, taille, poids.</p> <p>Tous les ans: examen ophtalmologique</p>	<p>Obésité/prise de poids, hypertension, diabète sucré, troubles comportementaux/psychiatriques, perturbation du sommeil, retard de croissance, syndrome cushingoïde, vergetures, glaucome, cataracte, douleur osseuse, ostéonécrose avasculaire</p>	<p>Faible</p>
<p><b>Inhibiteurs de la calcineurine</b> <b>Cyclosporine A</b> Débuter à 3-5 mg/kg par jour (dose maximale 250 mg) en 2 doses fractionnées, Cible : C0 60-100 ng/ml ou C2 300-550 ng/ml (en visant la dose la plus faible possible pour maintenir la rémission).</p> <p><b>Tacrolimus</b> Débuter à 0,1-0,2 mg/kg par jour (dose maximale de 10 mg) en 2 doses fractionnées. Objectif : C0 entre 3-7 ng/ml (en visant la dose la plus faible possible pour maintenir la rémission)</p>	<p>Tous les 3 mois: Pression artérielle NFS, créatinine, DFGe, K+.</p> <p>Transaminases Bilan lipidique Acide urique (CsA) Mg+ (TAC) Glycémie à jeun (TAC) Taux de médicaments</p> <p>Envisager l'arrêt du traitement ou une biopsie rénale après 2-3 ans pour éviter la néphrotoxicité.</p>	<p>Néphrotoxicité aiguë et chronique, hypertension, crises d'épilepsie, tremblements, syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure (PRES). Hirsutisme (CsA), hyperplasie gingivale (CsA), diabète sucré (TAC). Les taux de médicament peuvent augmenter en cas de diarrhée intense. Tenir compte du risque de toxicité dû aux interactions médicamenteuses (par exemple, les antibiotiques macrolides, certains agents antiépileptiques et le jus de pamplemousse augmentent les taux de médicament)</p>	<p>Prix intermédiaire, CsA moins que TAC</p>
<p><b>Cyclophosphamide</b> 2 mg/kg par jour (dose maximale de 150 mg) pendant 12 semaines (par voie orale) ou 3 mg/kg par jour (dose maximale de 150 mg) pendant 8 semaines Une seule dose le matin de préférence Pas plus d'un seul traitement (dose cumulée maximum 168 mg/kg) Administer en association</p>	<p>NFS tous les 14 jours pendant le traitement</p>	<p>Leucopénie, infections graves, alopecie, décoloration des ongles, convulsions, infertilité, troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhée), cystite hémorragique, ictère. Les personnes fertiles doivent être averties de la nécessité d'éviter une grossesse non planifiée (CYC peut provoquer une malformation fœtale).</p>	<p>Faible</p>

avec la PDN par voie orale un jour sur deux en commençant par une dose de 40 mg/m <sup>2</sup> (1,5 mg/kg) et en réduisant à 10 mg/m <sup>2</sup> (0,3 mg/kg) pendant la durée du traitement			
<b>Levamisole</b> 2-2,5 mg/kg/un jour sur 2 (dose maximale 150 mg) Dans certains cas, le LEV est initialement alterné avec la PDN orale les jours sans LEV	Tous les 3 mois: NFS, Transaminases Tous les 6 mois: ANCA (également au départ)	Arthrite, éruption vasculaire, neutropénie, anomalies des enzymes hépatiques	Faible
<b>Mycophénolate mofétil (MMF)/ mycophenolic sodium (MPS)</b> MMF : Débuter à 1200 mg/m <sup>2</sup> par jour en deux doses fractionnées toutes les 12 heures (dose maximale 3000 mg) MPS : 360 mg correspond à 500 mg de MMF Surveillance thérapeutique des médicaments à l'aide d'une aire sous la courbe : MPA ASC <sub>0-12</sub> la plus efficace est supérieure à 50 mg x h/L <sup>b</sup>	Tous les 3 mois: NFS Transaminases	Douleurs abdominales, diarrhée, perte de poids (peut être améliorée par l'utilisation de MPS). Leucopénie, anémie et anomalies du bilan hépatique. Verrues Les femmes fertiles doivent être averties de la nécessité d'éviter une grossesse non planifiée (le MMF/MPS peut provoquer des malformations fœtales).	Élevé ; le MPS est plus coûteux que le MMF
<b>Rituximab</b> 375 mg/m <sup>2</sup> pour 1 à 4 doses par traitement (dose unique maximale de 1000 mg) à intervalles hebdomadaires. Viser la déplétion CD19 (< 5 cellules/mm <sup>3</sup> ou <1% de lymphocytes totaux). Une prémédication est souvent utilisée avec un antihistaminique, du paracétamol et des glucocorticoïdes. Des traitements répétés peuvent être administrés. Administrier en rémission après une prémédication appropriée, sous surveillance étroite. Exclure les hépatites B et C, le VIH, l'EBV, la tuberculose / toute infection active.	Tous les 3 mois: NFS Transaminases Numération et % de CD19 IgG (au départ, tous les 3 mois la 1ère année, puis annuellement)	Réactions à la perfusion, infection, réactivation de virus latents, déficit en IgG transitoire ou persistant  Effets indésirables graves : tuberculose, hépatite B ou infection par le virus JC, dysfonctionnement myocardique, risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).  En cas de suspicion d'infection, entreprendre un bilan diagnostique comprenant une radiographie pulmonaire, etc.	Haut

NFS, numération formule sanguine; C0, concentration résiduelle ; C2, 2 heures après l'administration ; DFG<sub>e</sub>, Débit de filtration glomérulaire estimé ; LEV, lévamisole ; CsA, cyclosporine A ; TAC, tacrolimus ; ASC, aire sous la courbe. Les niveau de preuves et le



grading sont indiqués dans le texte.

<sup>a</sup> Les patients peuvent commencer par une demi-dose. La posologie peut être augmentée après une semaine en l'absence d'effets secondaires, par exemple leucopénie ou des douleurs abdominales.

<sup>b</sup> La pharmacocinétique ont été validés chez des enfants atteints de SN en rémission sous monothérapie par MMF. Elle nécessite trois mesures de l'AMP plasmatique aux temps 0 min (avant administration, C<sub>0</sub>), 60 min (C<sub>1</sub>), 120 min (C<sub>2</sub>) après administration), et permet une bonne estimation de l'AMP-ASC<sub>0-12</sub> en utilisant la formule AMP estimé - ASC<sub>0-12</sub> = 8.70 + 4.63 \* C<sub>0</sub> + 1.90 \* C<sub>1</sub> + 1.52 \* C<sub>2</sub>[152]. Alternativement, il est également possible d'utiliser la formule: eMPA - AUC<sub>0-12</sub> = 7.75 + (6.49 \* C<sub>0</sub>) + (0.76 \* C<sub>0.5</sub>) + (2.43 \* C<sub>2</sub>) qui a été initialement établie chez des patients adultes transplantés cardiaques traités par CsA concomitante [108, 152, 153].

**Table 6:** Formulaire d'évaluation du patient pour faciliter la transition.

Categories		A évaluer
Antécédents médicaux	<p>Caractéristiques de la maladie</p> <p>Historique des médicaments</p> <p>Complications de la maladie</p> <p>Biopsie rénale</p>	<p>Âge au début de la maladie, SNRF ou SNCD, nombre de rechutes Date de la dernière rechute, temps de réponse à la PDN</p> <p>Dosage de PDN pour l'induction de la rémission, traitement actuel. Dosage cumulé de PDN, ANTICALCINEURINES, agents cytotoxiques, agents cytotostatiques, anti-CD20, autres immunothérapies.</p> <p>Antécédents d'IRA, de thrombose, croissance, infections, troubles psychiques</p> <p>Date de la biopsie, compte-rendu ; discuter avec le pathologiste en cas de doute.</p>
Examen physique	<p>Tension artérielle</p> <p>Anthropométrie</p> <p>Indice de masse corporelle</p> <p>Examen physique général</p>	<p>Hypertension, retard de croissance, obésité, stries, problèmes de peau, hypertrophie gingivale, hirsutisme, perte de cheveux/alopecie.</p>
Évaluation de laboratoire	<p>Ionogramme sanguin</p> <p>Bilan lipidique</p> <p>Numération formule sanguine</p> <p>IgG (si antiCD20)</p> <p>Glycémie, Hb A1c</p> <p>ANCA (si lévamisole)</p>	<p>Altération de la fonction rénale</p> <p>Dyslipidémie</p> <p>Neutropénie</p> <p>Hypogammaglobulinémie</p> <p>Diabète sucré</p> <p>Vascularite</p>
Imagerie	<p>Envisager une ostéodensitométrie chez les patients ayant une faible masse musculaire, fragiles ou présentant des fractures de faible intensité</p>	<p>Ostéopénie/ostéoporose</p>
Consultation ; lorsque les antécédents médicaux l'indiquent	<p>Suivi ophtalmologique</p> <p>Suivi cardiologique</p>	<p>Cataracte, glaucome</p> <p>Hypertension pulmonaire, insuffisance veineuse (antécédents de thrombose)</p>
Considérations sociales et autres	<p>Éducation/profession/ style de vie</p> <p>Qualité de vie</p> <p>Soutien continu par des psychologues, des travailleurs sociaux, etc.</p> <p>Connaissance de l'autogestion</p>	<p>Amis, partenaires, Cycles menstruels</p> <p>Planification des naissances</p>



## Remerciements

Les auteurs remercient les membres du panel de vote représentant les sociétés régionales de l'IPNA pour leur précieuse contribution, à savoir ESPN : Antonia Bouts (Amsterdam, Pays-Bas), Claire Dossier (Paris, France), Francesco Emma (Rome, Italie), Markus Kemper (Hambourg, Allemagne), Rezan Topaloglu (Ankara, Turquie), Aoife Waters (Londres, Royaume-Uni), Lutz Thorsten Weber (Cologne, Allemagne), Alexandra Zurowska (Gdansk, Pologne) ; ASPN : Keisha L. Gibson (Chapel Hill, États-Unis), Larry Greenbaum (Atlanta, États-Unis), Susan Massengill (Charlotte, États-Unis), David Selewski (Charleston, États-Unis), Tarak Srivastava (Kansas City, États-Unis), Chia-shi Wang (Atlanta, États-Unis), Scott Wenderfer (Vancouver, Canada) ; ANZPNA : Lilian Johnstone (Clayton, Australie), Nicholas Larkins (Perth, Australie), William Wong (Auckland, Nouvelle-Zélande) ; AsPNA : Agnes A. Alba (Quezon City, Philippines), TS Ha (Cheongju, Corée), Masoumeh Mokham (Téhéran, Iran), Xuhui Zhong (Beijing, Chine) ; JSPN : Riku Hamada (Tokyo, Japon), Kazumoto Iijima (Kobe, Japon), Kenji Ishikura, (Sagamihara, Japon), Kandai Nozu (Kobe, Japon) ; ALANEPE : Nilzete Bresolin (Florianópolis, Brésil), Nilka De Jesus Gonzalez (San Juan, Puerto Rico), Jaime Restrepo (Cali, Colombie) ; AFPNA : Ifeoma Anochie (Port Harcourt, Nigeria), Mignon McCulloch (Cape Town, Afrique du Sud).

Les auteurs tiennent également à remercier les personnes suivantes, qui ont agi en tant qu'experts externes : endocrinologues pédiatriques : Agnes Linglart (Paris, France), Dirk Schnabel, Berlin, Allemagne ; pédiatre général : Adamu Sambo (Gloucestershire, Royaume-Uni) ; experts en transition : Marjo van Helden (Nijmegen, Pays-Bas), Ben Sprangers (Leuven, Belgique) ; diététiciens : Stefanie Steinmann (Hanovre, Allemagne), Sheridan Collins (Sydney, Australie), Katie Byrne (Michigan, États-Unis) et des représentants des patients : Clemens et Juliane Brauner (Hanovre, Allemagne), Chandana Guha (Sydney, Australie), Stephane Serre (Toulouse, France).

## Financement

L'Association internationale de néphrologie pédiatrique a lancé, organisé et financé cette initiative. Le financeur n'a eu aucune influence sur le contenu de la directive.

## Liens d'intérêts

D.H. a reçu des subventions de recherche de Kyowa Kirin et d'Amgen et a reçu des honoraires de conférencier et/ou de consultant d'Amgen, Sandoz, Kyowa Kirin, Pfizer, Merck Serono, Horizon et Chiesi. O.B. a reçu des honoraires de conférencier et/ou de consultant d'Amgen, Chiesi, Novartis et Octapharma. Tous ces honoraires n'avaient aucun rapport avec le sujet de cette directive. M.V. a reçu des subventions de recherche d'Alexion et des honoraires de conférencier et/ou de consultant d'Alexion, Apellis, Chemocentrix, Novartis, Roche et Travere. Ces rémunérations n'ont pas influencé le contenu de cette directive. H.K. a participé à des essais cliniques menés par Alexion, Amgen, Astellas, Bayer, Chong Kun Dang, Handok et Kyowa Kirin, et a reçu des honoraires de conférencier et/ou de consultant de la part d'Alexion, Bayer, Chong Kun Dang, Handok et Kyowa Kirin. M.C. a reçu des honoraires de consultant de Novartis et des subventions à l'éducation de Recordati. Les autres auteurs ne déclarent aucun intérêt concurrent.

## RÉFÉRENCES :

1. Noone DG, Iijima K, Parekh R (2018) Syndrome néphrotique idiopathique chez l'enfant. *Lancet* 392:61-74
2. Tullus K, Webb H, Bagga A (2018) Prise en charge du syndrome néphrotique résistant aux glucocorticoïdes chez les enfants et les adolescents. *Lancet Child Adolesc Health* 2:880-890
3. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. (1997) Signification pronostique de l'évolution précoce du syndrome néphrotique à changement minimal : rapport de l'étude internationale des maladies rénales chez les enfants. *J Am Soc Nephrol* 8:769-776
4. Carter SA, Mistry S, Fitzpatrick J, Banh T, Hebert D, Langlois V, Pearl RJ, Chanchlani R, Licht CPB, Radhakrishnan S, Brooke J, Reddon M, Levin L, Aitken-Menezes K, Noone D, Parekh RS (2020) Prediction of Short- and Long-Term Outcomes in Childhood Nephrotic Syndrome. *Rapports Kidney Int* 5:426-434
5. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) (1982) Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 306:451-454
6. Rùth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ (2005) Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age : long-term outcome. *J Pediatr* 147:202-207
7. Korsgaard T, Andersen RF, Joshi S, Hagstrøm S, Rittig S (2019) Childhood onset steroid-sensitive nephrotic syndrome continues into adulthood. *Pediatr Nephrol* 34:641-648
8. Marchel DM, Gipson DS (2021) Les survivants adultes du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfance. *Pediatr Nephrol* 36:1731-1737
9. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F (2017) Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 12:332-345
10. Hahn D SS, Willis NS, Craig JC, Hodson EM (2020) Corticothérapie pour le syndrome néphrotique chez les enfants. La base de données Cochrane des examens systématiques 2020(8):CD001533
11. Gellermann J, Querfeld U (2004) Syndrome néphrotique à rechutes fréquentes : traitement par mycophénolate mofétil. *Pediatr Nephrol* 19:101-104
12. Larkins NG, Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM (2020) Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. La base de données Cochrane des revues systématiques 4:Cd002290
13. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH (2001) A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 16:271-282
14. Basu B, Babu BG, Mahapatra TK (2017) Efficacité et sécurité à long terme des agents d'épargne stéroïdiens communs chez les enfants néphrotiques idiopathiques. *Clin Exp Nephrol* 21:143-151
15. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, Cook HT, Fervenza FC, Gibson KL, Glassock RJ, Jayne DRW, Jha V, Liew A, Liu ZH, Mejia-Vilet JM, Nester CM, Radhakrishnan J, Rave EM, Reich HN, Ronco P, Sanders JF, Sethi S, Suzuki Y, Tang SCW, Tesar V, Vivarelli M, Wetzels JFM, Lytvyn L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli MA, Cheung M, Earley A, Floege J (2021) Résumé de la ligne directrice KDIGO 2021 pour la gestion des maladies glomérulaires. *Kidney Int* 100:753-779
16. 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. *Ann Intern Med* 166:128-132
17. 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. Formuler la question et décider des résultats importants. *J Clin Epidemiol* 64:395-400
18. American Academy of Pediatrics (AAP) (2004) Classifier les recommandations pour les guides de pratique clinique. *Pediatrics* 114:874-877
19. 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 (2020) IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 35:1529-1561
20. KDIGO 2021 Guide de pratique clinique pour la gestion des maladies glomérulaires. *Kidney Int* 100:S1-s276
21. Clase CM, St Pierre MW, Churchill DN (2001) Conversion between bromcresol green- and bromcresol purple-measured albumin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 16:1925-1929.

22. van de Logt AE, Rijpma SR, Vink CH, Prudon-Rosmulder E, Wetzels JF, van Berkel M (2019) The bias between different albumin assays may affect clinical decision-making. *Kidney Int* 95:1514-151.
23. 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) Recommandations de pratique clinique pour le traitement par hormone de croissance chez les enfants atteints de maladie rénale chronique *Nat Rev Nephrol* 15:577-589.
24. Cole TJ, Lobstein T (2012) Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes* 7:284-294
25. 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). *Pédiatrie* 105:1242-1249
26. Slev PR, Bunker AM, Owen WE, Roberts WL (2010) Pediatric reference intervals for random urine calcium, phosphorus and total protein. *Pediatr Nephrol* 25:1707-1710
27. Boyer O, Schaefer F, Haffner D, Bockenbauer D, Hölttä T, Bérody S, Webb H, Heselden M, Lipska-Ziętkiewicz BS, Ozaltin F, Levchenko E, Vivarelli M (2021) Management of congenital nephrotic syndrome : consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nat Rev Nephrol* 17:277-289
28. Lipska-Ziętkiewicz BS, Ozaltin F, Hölttä T, Bockenbauer D, Bérody S, Levchenko E, Vivarelli M, Webb H, Haffner D, Schaefer F, Boyer O (2020) Aspects génétiques du syndrome néphrotique congénital : déclaration de consensus du groupe de travail ERKNet-ESPN sur les glomérulopathies héréditaires. *Eur J Human Genet* 28:1368-1378
29. Eddy AA, Symons JM (2003) Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 362:629-639
30. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Sato M, Mukaiyama H, Togawa H, Hamahira K, Tanaka R, Kaito H, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N (2015) Renal biopsy criterion in idiopathic nephrotic syndrome with microscopic hematuria at onset. *Pediatr Nephrol* 30:445-450
31. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, Hangan D, Ozaltin F, Zenker M, Hildebrandt F (2007) Nephrotic syndrome in the first year of life : two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 119:e907-919
32. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, Engelmann S, Vega-Warner V, Fang H, Halbritter J, Somers MJ, Tan W, Shril S, Fessi I, Lifton RP, Bockenbauer D, El-Desoky S, Kari JA, Zenker M, Kemper MJ, Mueller D, Fathy HM, Soliman NA, Hildebrandt F (2015) A single-gene cause in 29. 5 % des cas de syndrome néphrotique résistant aux glucocorticoïdes. *J Am Soc Nephrol* 26:1279-1289
33. Niaudet P, Gubler MC (2006) WT1 et les maladies glomérulaires. *Pediatr Nephrol* 21:1653-166.
34. Gbadegesin R, Hinkes BG, Hoskins BE, Vlangos CN, Heeringa SF, Liu J, Loirat C, Ozaltin F, Hashmi S, Ulmer F, Cleper R, Ettenger R, Antignac C, Wiggins RC, Zenker M, Hildebrandt F (2007) Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (ISMD). *Nephrol Dial Transplant* 23:1291-1297
35. Iványi B, Rácz GZ, Gál P, Brinyiczki K, Bódi I, Kalmár T, Maróti Z, Bereczki C (2018) Diffuse mesangial sclerosis in a PDSS2 mutation-induced coenzyme Q10 deficiency. *Pediatr Nephrol* 33:439-446
36. Ranganathan S (2016) Pathologie des podocytopathies causant le syndrome néphrotique chez les enfants. *Front Pediatr* 4:32
37. Glenn D, Ocegueda S, Nazareth M, Zhong Y, Weinstein A, Primack W, Cochat P, Ferris M (2016) The global pediatric nephrology workforce : a survey of the International Pediatric Nephrology Association. *BMC Nephrol* 17:83
38. Hodson EM, Willis NS, Craig JC (2007) Corticothérapie pour le syndrome néphrotique chez les enfants. *La base de données Cochrane des examens systématiques*:Cd001533
39. Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, Mehta A, Kalaivani M, Hari P, Bagga A (2015) Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 87:217-224
40. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N, de Mos NI, Hop WC, Wetzels JF, van der Heijden AJ, Nauta J (2013) Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 24:149-159
41. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Ito S, Shima Y, Kaito H, Nozu K, Nakamura H, Igarashi T, Ohashi Y, Iijima K (2015) Un essai randomisé multicentrique indique que le traitement initial à la prednisolone du syndrome néphrotique de l'enfant pendant deux mois n'est pas inférieur au traitement de six mois. *Kidney Int* 87:225-232



42. Webb NJA, Woolley RL, Lambe T, Frew E, Brettell EA, Barsoum EN, Trompeter RS, Cummins C, Deeks JJ, Wheatley K, Ives NJ (2019) Long term tapering versus standard prednisolone treatment for first episode of childhood nephrotic syndrome : phase III randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ* 365:l1800
43. Ekka BK, Bagga A, Srivastava RN (1997) Single- versus divided-dose prednisolone therapy for relapses of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 11:597-599
44. Li X, Li Z, Cheng Z (1994) Treatment of children with simple nephrotic syndrom using prednisone once per day. *Acta Academiae Medicinae Hubei* 15:386-388
45. Warsaw BL, Hymes LC (1989) Daily single-dose and daily reduced-dose prednisone therapy for children with the nephrotic syndrome. *Pediatrics* 83:694-699
46. Ehren R, Benz MR, Brinkkötter PT, Dötsch J, Eberl WR, Gellermann J, Hoyer PF (2021) Syndrome néphrotique idiopathique pédiatrique cortico-sensible : diagnostic et thérapie - version abrégée de la directive allemande actualisée sur les meilleures pratiques (S2e) - AWMF register no. 166-001, 6/2020 36:2971-2985
47. 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) Document de consensus de la Société italienne de néphrologie pédiatrique (SINePe) sur la gestion du syndrome néphrotique chez l'enfant : Partie I - Diagnostic et traitement du premier épisode et de la première rechute. *Ital J Pediatr* 43:41
48. 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* 124:747-757
49. Deschenes G, Vivarelli M, Peruzzi L (2017) Variabilité des critères diagnostiques et du traitement du syndrome néphrotique idiopathique entre les pays européens. *Eur J Pediatr* 176:647-654
50. Borovitz Y, Alfandary H, Haskin O, Levi S, Kaz S, Davidovits M, Dagan A (2020) Dosage inférieur de la prednisone pour la rechute du syndrome néphrotique cortico-sensible : une étude pilote prospective randomisée. *Eur J Pediatr* 179:279-283
51. Hiraoka M, Tsukahara H, Haruki S, Hayashi S, Takeda N, Miyagawa K, Okuhara K, Suehiro F, Ohshima Y, Mayumi M (2000) Older boys benefit from higher initial prednisolone therapy for nephrotic syndrome. The West Japan Cooperative Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 58:1247-1252
52. Sibley M, Roshan A, Alshami A, Catapang M, Jöbsis JJ, Kwok T, Polderman N, Sibley J, Matsell DG, Mammen C (2018) Dosage de la prednisone d'induction pour le syndrome néphrotique de l'enfant : jusqu'où devons-nous descendre ? *Pediatr Nephrol* 33:1539-1545.
53. Feber J, Al-Matrafi J, Farhadi E, Vaillancourt R, Wolfish N (2009) Dosage de la prednisone par poids corporel ou par surface corporelle chez les enfants atteints du syndrome néphrotique : est-il équivalent ? *Pediatr Nephrol* 24:1027-1031
54. Basu B, Bhattacharyya S, Barua S, Naskar A, Roy B (2020) Efficacy of body weight vs body surface-based prednisolone regimen in nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 24:622-629
55. Raman V, Krishnamurthy S, Harichandrakumar KT (2016) Régime de prednisolone basé sur le poids corporel versus régime de prednisolone basé sur la surface corporelle pour l'induction de la rémission chez les enfants atteints du syndrome néphrotique : un essai clinique d'équivalence randomisé, ouvert et ouvert. *Pediatr Nephrol* 31:595-604
56. Emma F, Montini G, Gargiulo A (2019) Équations pour estimer la dose de prednisone en utilisant le poids corporel. *Pediatr Nephrol* 34:685-688
57. Zhang B, Liu T, Wang W, Zhang X, Fan S, Liu Z, Wu X (2014) Un essai clinique prospectif contrôlé au hasard sur la thérapie à l'azithromycine pour le traitement d'induction des enfants atteints du syndrome néphrotique. *Eur J Pediatr* 173:509-515
58. Hoyer PF, Brodeh J (2006) Traitement initial du syndrome néphrotique idiopathique chez l'enfant : prednisone versus prednisone plus ciclosporine A : un essai prospectif et randomisé. *J Am Soc Nephrol* 17:1151-1157
59. Ehren R, Benz MR, Doetsch J, Fichtner A, Gellermann J, Haffner D, Höcker B, Hoyer PF, Kästner B, Kemper MJ, Konrad M, Luntz S, Querfeld U, Sander A, Toenshoff B, Weber LT (2018) Initial treatment of steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children with mycophenolate mofetil versus prednisone : protocol for a randomised, controlled, multicentre trial (INTENT study). *BMJ Open* 8:e024882
60. Veltkamp F, Khan DH, Reefman C, Veissi S, van Oers HA, Levtchenko E, Mathôt RAA, Florquin S, van Wijk JAE, Schreuder MF, Haverman L, Bouts AHM (2019) Prevention of relapses with levamisole as adjuvant therapy in children with a first episode of idiopathic nephrotic syndrome : study

protocol for a double blind, randomised placebo-controlled trial (the LEARNS study). *BMJ Open* 9:e027011

61. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U (2005) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 44:61-98
62. Schijvens AM, Ter Heine R, de Wildt SN, Schreuder MF (2019) Pharmacologie et pharmacogénétique de la prednisone et de la prednisolone chez les patients atteints du syndrome néphrotique. *Pediatr Nephrol* 34:389-403
63. Jenkins JS, Sampson PA (1967) Conversion de la cortisone en cortisol et de la prednisone en prednisolone. *Br Med J* 2:205-207
64. Rostin M, Barthe P, Houin G, Alvinerie M, Bouissou F (1990) Pharmacokinetics of prednisolone in children with the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 4:470-473
65. Gatti G, Perucca E, Frigo GM, Notarangelo LD, Barberis L, Martini A (1984) Pharmacocinétique de la prednisone et de son métabolite la prednisolone chez les enfants atteints du syndrome néphrotique pendant la phase active et en rémission. *Br J Clin Pharmacol* 17:423-431
66. Rocci ML, Jr, Assael BM, Appiani AC, Edefonti A, Jusko WJ (1982) Effect on nephrotic syndrome on absorption and disposition of prednisolone in children. *Int J Pediatr Nephrol* 3:159-166
67. Mitchell JC, Counselman FL (2003) A taste comparison of three different liquid steroid preparations : prednisone, prednisolone, and dexamethasone. *Acad Emerg Med* 10:400-403
68. Regan TD, Lewis D, Norton SA (2006) Taste comparison of corticosteroid suspensions. *J Drugs Dermatol* 5:835-837
69. Singhal R, Pandit S, Dhawan N (2015) Deflazacort Versus Prednisolone : Randomized Controlled Trial in Treatment of Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Iran J Pediatr* 25:e510
70. Agarwal I GJ, Moses PD, Mathew L, Prashanth P. (2010) Open randomized clinical study to evaluate efficacy and safety of deflazacort versus prednisolone in idiopathic nephrotic syndrome (abstract no : 558). *Pediatr Nephrol* 2010 ;(9):1906
71. Broyer M, Terzi F, Lehnert A, Gagnadoux MF, Guest G, Niaudet P (1997) A controlled study of deflazacort in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 11:418-422
72. Lee EC, Kim GA, Koo JW (2014) Nécrolyse épidermique toxique associée à un traitement par deflazacort en cas de syndrome néphrotique. *Kidney Res Clin Pract* 33:222-225
73. Saxena I, Kapoor S, Gupta RC (2013) Détection de la protéinurie pendant la grossesse : comparaison des tests qualitatifs pour les protéines et des dipsticks avec l'indice de protéine créatinine urinaire. *J Clin Diagn Res* 7:1846-1848
74. Robert CF, Mauris A, Bouvier P, Rougemont A (1995) Dépistage de la protéinurie par l'acide sulfosalicylique : intérêt de la méthode pour le suivi des consultations prénatales en Afrique de l'Ouest. *Soz Praventivmed* 40:44-49
75. Dissanayake VH, Morgan L, Broughton Pipkin F, Vathanan V, Premaratne S, Jayasekara RW, Seneviratne HR (2004) The urine protein heat coagulation test--a useful screening test for proteinuria in pregnancy in developing countries : a method validation study. *BJOG* 111:491-494
76. Penagos JAV TJ, Jaramillo JDL, Marulenda NLG, Gallego JG (2011) Utilisation de l'acide sulfosalicylique dans la détection de la protéinurie et son application aux problèmes d'hypertension pendant la grossesse. *IATREIA* 2011;24(3):259-266
77. Kengne-Wafo S, Massella L, Diomedi-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. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1409-1416
78. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrology (APN) (1979) Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. Un rapport de "Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie". *Lancet* 1:401-403
79. Kainth D, Hari P, Sinha A, Pandey S, Bagga A (2021) Short-Duration Prednisolone in Children with Nephrotic Syndrome Relapse : A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 16:225-232
80. Gargiulo A, Massella L, Ruggiero B, Ravà L, Ciofi Degli Atti M, Materassi M, Lugani F, Benetti E, Morello W, Molino D, Mattozzi F, Pennesi M, Maringhini S, Pasini A, Gianoglio B, Pecoraro C, Montini G, Murer L, Ghiggeri GM, Romagnani P, Vivarelli M, Emma F (2021) Les résultats de l'étude contrôlée randomisée PROPINE suggèrent que la diminution progressive du traitement à la prednisone pour les rechutes du syndrome néphrotique cortico-sensible n'est pas nécessaire chez les enfants. *Kidney Int* 99:475-483
81. Schijvens AM, Dorresteyn EM, Roeleveld N, Ter Heine R, van Wijk JAE, Bouts AHM, Keijzer-Veen MG, van de Kar N, van den Heuvel L, Schreuder MF (2017) REDucing STERoids in Relapsing Nephrotic syndrome : the RESTERN study- protocol of a national, double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority intervention study. *BMJ Open* 7:e018148

82. Christian MT, Webb NJA, Mehta S, Woolley RL, Afentou N, Frew E, Brettell EA, Khan AR, Milford DV, Bockenbauer D, Saleem MA, Hall AS, Koziell A, Maxwell H, Hegde S, Prajapati H, Gilbert RD, Jones C, McKeever K, Cook W, Ives N (2021) Evaluation of Daily Low-Dose Prednisolone During Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Relapse in Children With Relapsing Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome : The PREDNOS 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* (3):236-243.
83. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS (2008) Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome : a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 93:226-228
84. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, Math A, Hari P, Bagga A (2011) Daily Corticosteroids Reduce Infection-associated Relapses in Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome : A Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:63-69
85. Mattoo TK, Mahmoud MA (2000) L'augmentation des corticoglucoïdes d'entretien pendant une infection des voies respiratoires supérieures diminue le risque de rechute dans le syndrome néphrotique. *Nephron* 85:343-345
86. Abeyagunawardena AS, Thalgahagoda RS, Dissanayake PV, Abeyagunawardena S, Illangasekera YA, Karunadasa UI, Trompeter RS (2017) De courtes cures de prednisolone quotidienne pendant les infections des voies respiratoires supérieures réduisent la fréquence des rechutes dans le syndrome néphrotique infantile. *Pediatr Nephrol* 32:1377-1382
87. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG (1995) Empirical evidence of bias. Dimensions de la qualité méthodologique associées aux estimations des effets du traitement dans les essais contrôlés. *JAMA* 273:408-412
88. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen TP (1998) Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses ? *Lancet* 352:609-613
89. Moorani KNKKMARA (2003) Infections in children with nephrotic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003;13(6):337-339
90. Christian MT, Webb NJA, Woolley RL, Afentou N, Mehta S, Frew E, Brettell EA, Khan AR, Milford DV, Bockenbauer D, Saleem MA, Hall AS, Koziell A, Maxwell H, Hegde S, Finlay ER, Gilbert RD, Jones C, McKeever K, Cook W, Ives N (2022) prednisolone quotidienne à faible dose pour prévenir la rechute du syndrome néphrotique cortico-sensible chez les enfants atteints d'une infection des voies respiratoires supérieures : PREDNOS2 RCT. *Health Technol Assess* 26:1-94
91. Elzouki AY, Jaiswal OP (1988) Long-term, small dose prednisone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome of childhood. Effect on remission, statural growth, obesity, and infection rate. *Clin Pediatr* 27:387-392
92. Srivastava RN, Vasudev AS, Bagga A, Sunderam KR (1992) Long-term, low-dose prednisolone therapy in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 6:247-250
93. Yadav M, Sinha A, Khandelwal P, Hari P, Bagga A (2019) Efficacité de la prednisolone à faible dose quotidienne par rapport à la prednisolone en alternance dans le syndrome néphrotique à rechutes fréquentes : un essai randomisé contrôlé ouvert. *Pediatr Nephrol* 34:829-835
94. Iijima K, Sako M, Oba MS, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N (2014) Surveillance de la ciclosporine C2 pour le traitement du syndrome néphrotique à rechutes fréquentes chez les enfants : un essai multicentrique randomisé de phase II. *Pediatr Nephrol* 9:271-278.
95. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M (2008) Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children : a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 73:1167-1173
96. Niaudet P (1992) Comparaison de la ciclosporine et du chlorambucil dans le traitement du syndrome néphrotique idiopathique cortico-dépendant : un essai contrôlé randomisé multicentrique. *La société française de néphrologie pédiatrique. Pediatr Nephrol* 6:1-3
97. Wang W, Xia Y, Mao J, Chen Y, Wang D, Shen H, Fu H, Du L, Liu A (2012) Traitement par tacrolimus ou cyclosporine A chez les enfants atteints du syndrome néphrotique idiopathique. *Pediatr Nephrol* 27:2073-2079
98. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark AGB (2006) Traitement du syndrome néphrotique sévère cortico-dépendant(SNCD) chez les enfants avec le tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 21:1848-1854
99. Tojo S (1994) Clinical evaluation of ciclosporin in the treatment of nephrotic syndrome ; a multi-center double blind study. *Kidney Dial* 37:565-608
100. Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M (2010) Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 25:3956-3962

101. Niaudet P, Broyer M, Habib R (1991) Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 35 Suppl 1:S31-36
102. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hassan R, Taha N, Hassan N, Sayed-Ahmad N, Sobh M (2005) Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome : a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 20:2433-2438
103. Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ninomiya M, Ito H (1990) Cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 4:474-477
104. Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H (1993) Long-term cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 7:249-252
105. Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N (1999) Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 13:33-38
106. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T, Honda M (2012) Two-Year Follow-Up of a Prospective Clinical Trial of Cyclosporine for Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome in Children. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1576-1583
107. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ (2008) Mycophenolate mofetil versus cyclosporine pour le maintien de la rémission dans le syndrome néphrotique. *Pediatr Nephrol* 23:2013-2020
108. Gellermann J, Weber L, Pape L, Tonshoff B, Hoyer P, Querfeld U (2013) Mycophenolate mofetil versus cyclosporine A chez les enfants atteints d'un syndrome néphrotique à rechutes fréquentes. *J Am Soc Nephrol* 24:1689-1697
109. Uddin GM RM, Rahman MH, Roy RR, Begum A, Huque SS. (2016) Efficacité comparée du mycophénolate mofétile et de la ciclosporine chez les enfants atteints du syndrome néphrotique à rechutes fréquentes [résumé]. *Néphrologie pédiatrique* 31:1852-1853.
110. Wang J, Mao J, Chen J, Fu H, Shen H, Zhu X, Liu A, Shu Q, Du L (2016) Évaluation du mycophénolate mofétile ou du tacrolimus chez les enfants atteints du syndrome néphrotique cortico-sensible mais à rechute fréquente ou dépendant des glucocorticoïdes. *Nephrology (Carlton, Vic)* 21:21-27.
111. Fujinaga S, Someya T, Watanabe T, Ito A, Ohtomo Y, Shimizu T, Kaneko K (2013) Cyclosporine versus mycophenolate mofetil pour le maintien de la rémission du syndrome néphrotique cortico-dépendant après une perfusion unique de rituximab. *Eur J Pediatr* 172:513-518
112. Morgan C, Sis B, Pinski M, Yiu V (2011) Renal interstitial fibrosis in children treated with FK506 for nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 26:2860-2865
113. Sinha A, Bagga A, Gulati A, Hari P (2012) Short-term efficacy of rituximab versus tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 27:235-241
114. Dötsch J, Dittrich K, Plank C, Rascher W (2006) Le tacrolimus pour le syndrome néphrotique infantile cortico-dépendant est-il meilleur que la ciclosporine A ? *Nephrol Dial Transplant* 21:1761-1763
115. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N (2002) Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 61:1801-1805
116. Fujinaga S, Kaneko K, Muto T, Ohtomo Y, Murakami H, Yamashiro Y (2006) Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 91:666-670
117. Suzuki K, Oki E, Tsuruga K, Aizawa-Yashiro T, Ito E, Tanaka H (2010) Benefits of once-daily administration of cyclosporine a for children with steroid-dependent, relapsing nephrotic syndrome. *Tohoku J Exp Med* 220:183-186
118. Ishikura K, Ikeda M, Hamasaki Y, Hataya H, Nishimura G, Hiramoto R, Honda M (2008) Nephrotic state as a risk factor for developing posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 23:2531-2536
119. Dittrich K, Knerr I, Rascher W, Dötsch J (2006) Transient insulin-dependent diabetes mellitus in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome during tacrolimus treatment. *Pediatr Nephrol* 21:958-961
120. David-Neto E, Araujo LP, Feres Alves C, Sumita N, Romano P, Yagyu EM, Nahas WC, Ianhez LE (2002) A strategy to calculate cyclosporin A area under the time-concentration curve in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 6:313-318
121. Filler G (2005) Comment surveiller le traitement à la ciclosporine A microémulsifiée (Neoral®) chez les patients atteints du syndrome néphrotique ? *Nephrol Dial Transplant* 20:1032-1034
122. Prasad N, Gulati S, Sharma RK, Singh U, Ahmed M (2004) Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19:494-498
123. Abeyagunawardena ATRS (2006) Intravenous pulsed vs oral Cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome (abstract no : COD.PP 54). *Pediatr Nephrol* 2006;21(10):1535

124. Azib S, Macher MA, Kwon T, Dechartres A, Alberti C, Loirat C, Deschênes G, Baudouin V (2011) Cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 26:927-932
125. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF (2003) Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome : outcome and outlook. *Pediatr Nephrol* 18:661-664
126. Zagury A, de Oliveira AL, de Moraes CA, de Araujo Montalvão JA, Novaes RH, de Sá VM, Monteiro de Carvalho Dde B, Matuck T (2011) Long-term follow-up after cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 26:915-920
127. Cammas B, Harambat J, Bertholet-Thomas A, Bouissou F, Morin D, Guignon V, Bendeddouche S, Afroukh-Hacini N, Cochat P, Llanas B, DERCamers S, Ranchin B (2010) Long-term effects of cyclophosphamide therapy in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 26:178-184
128. Bajeer IA, Khatri S, Tresa V, Hashmi S, Mubarak M, Lanewala AA (2018) Spectre histopathologique et résultat à court terme du traitement par cyclophosphamide dans le syndrome néphrotique récidivant cortico-sensible. *J Coll Physicians Surg Pak* 28:436-439
129. Kyrieleis HAC, Levchenko EN, Wetzels JFM (2007) Long-Term Outcome After Cyclophosphamide Treatment in Children With Steroid-Dependent and Frequently Relapsing Minimal Change Nephrotic Syndrome. *Am J Kidney Dis* 49:592-597
130. Kari JA, Alhasan KA, Albanna AS, Safdar OY, Shalaby MA, Böckenhauer D, El-Desoky SM (2020) Rituximab versus cyclophosphamide comme premier agent d'épargne stéroïdien dans le syndrome néphrotique infantile fréquemment récidivant et dépendant des glucocorticoïdes. *Pediatr Nephrol* 35:1445-1453
131. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, Lama G, Zacchello G, Confalonieri R, Altieri P, et al. (1993) Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome : a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 8:1326-1332
132. Sandhu J, Bhat D, Dhooria GS (2021) Oral cyclophosphamide therapy in 100 children with steroid-sensitive nephrotic syndrome : experience from a developing country. *Pediatr Nephrol* 36:2759-2767
133. Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE (1993) Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 119:366-369
134. Pooni PA, Bhargava S, Kakkar S, Gill KS, Rivkees SA, Crawford JD (1988) The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *Pediatr Nephrol* 259:2123-2125
135. Clowse MB, McCune WJ (2021) Toxicité générale du cyclophosphamide dans les maladies rhumatismales. UpToDate. <https://www.uptodate.com>. Consulté le 13 août 2020
136. Watson AR, Taylor J, Rance CP, Bain J (1986) Gonadal function in women treated with cyclophosphamide for childhood nephrotic syndrome : a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 46:331-333
137. Wang CL, Wang F, Bosco JJ (1995) Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 4:11-14
138. Lentz RD, Bergstein J, Steffes MW, Brown DR, Prem K, Michael AF, Vernier RL (1977) Postpubertal evaluation of gonadal function following cyclophosphamide therapy before and during puberty. *J Pediatr* 91:385-394
139. Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska A, Maternik M, Massella L, Emma F, Niaudet P, Cornelissen EAM, Schurmans T, Raes A, van de Walle J, van Dyck M, Gulati A, Bagga A, Davin JC (2018) Un essai clinique randomisé indique que le lévamisole augmente le délai de rechute chez les enfants atteints du syndrome néphrotique idiopathique cortico-sensible. *Kidney Int* 93:510-518
140. Donia AF, Ammar HM, El-Agroudy Ael B, Moustafa Fel H, Sobh MA (2005) Long-term results of two unconventional agents in steroid-dependent nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 20:1420-1425
141. Sural S, Pahari D, Mitra K, Bhattacharya S, Mondal S, Taraphder A (2001) Efficacy of levamisole compared to cyclophosphamide and steroid in frequently relapsing (FR) minimal change nephrotic syndrome (MCNS). *J Am Soc Nephrol* 12:126A
142. Sinha A, Puraswani M, Kalaivani M, Goyal P, Hari P, Bagga A (2019) Efficacité et sécurité du mycophénolate mofétil par rapport au lévamisole dans le syndrome néphrotique à rechutes fréquentes : un essai contrôlé randomisé ouvert. *Kidney Int* 95:210-218
143. Ekambaram S, Mahalingam V, Nageswaran P, Udani A, Geminiganesan S, Priyadarshini S (2014) Efficacité du lévamisole chez les enfants atteints du syndrome néphrotique fréquemment récidivant et dépendant des glucocorticoïdes. *Ind Pediatr* 51:371-373

144. Moorani KN, Zubair AM, Veerwani NR, Hotchandani HJ (2020) Efficacité du lévamisole chez les enfants atteints du syndrome néphrotique à rechutes fréquentes et cortico-dépendant au Tertiary Care Center-Karachi. *Pak J Med Sci* 36:1193-1198
145. Chen SY, Wu CY, Tsai IJ, Tsau YK (2010) Treatment course of steroid-dependent nephrotic syndrome : emphasized on treatment effect. *Nephrology (Carlton, Vic)* 15:336-339.
146. Sümeği V, Haszon I, Iványi B, Bereczki C, Papp F, Túri S (2004) Long-term effects of levamisole treatment in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19:1354-1360
147. Fu LS, Shien CY, Chi CS (2004) Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome children with frequent relapses and/or steroid dependency : comparison of daily and every-other-day use. *Nephron Clin Pract* 97:c137-141
148. Abeyagunawardena AS, Karunadasa U, Jayaweera H, Thalagahagoda S, Tennakoon S, Abeyagunawardena S (2017) Efficacité du lévamisole à dose plus élevée dans le maintien de la rémission dans le syndrome néphrotique dépendant des glucocorticoïdes. *Pediatr Nephrol* 32:1363-1367
149. Kiruba Samuel EM, Krishnamurthy S, Bhanudeep S, Muske S (2017) Levamisole in Frequently-relapsing and Steroid-dependent Nephrotic Syndrome. *Ind Pediatr* 54:831-834.
150. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, Kaneko K (2007) A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 22:71-76
151. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hirano D, Nishizaki N, Someya T, Ohtsuka Y, Kaneko K, Shimizu T (2009) Mycophenolate mofetil therapy for childhood-onset steroid dependent nephrotic syndrome after long-term cyclosporine : extended experience in a single center. *Clin Nephrol* 72:268-27.
152. Benz MR, Ehren R, Kleinert D, Müller C, Gellermann J, Fehrenbach H, Schmidt H, Weber LT (2019) Génération et validation d'une stratégie d'échantillonnage limitée pour surveiller l'exposition à l'acide mycophénolique chez les enfants atteints du syndrome néphrotique. *The Drug Monit* 41:696-702
153. Pawinski T, Kunicki PK, Sobieszczanska-Malek M, Gralak B, Szlaska I (2009) Une stratégie d'échantillonnage limité pour estimer l'aire sous la courbe de l'acide mycophénolique chez les patients adultes transplantés cardiaques traités par ciclosporine concomitante. *J Clin Pharm Ther* 34:89-101
154. van Gelder T, Berden JHM, Berger SP (2014) To TDM or not to TDM in lupus nephritis patients treated with MMF ? *Nephrol Dial Transplant* 30:560-564
155. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, Wagner N, Schütz E, Mehls O, Zimmerhackl LB, Oellerich M, Tönshoff B (2002) Comparaison de l'immunodosage Emit avec la CLHP pour la surveillance thérapeutique de l'acide mycophénolique chez les enfants transplantés rénaux sous traitement par mycophénolate mofétil. *Clinical Chem* 48:517-525
156. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC (2007) Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 22:2059-2065
157. Banerjee S, Pahari A, Sengupta J, Patnaik SK (2013) Résultat du syndrome néphrotique sévère cortico-dépendant traité par mycophénolate mofétil. *Pediatr Nephrol* 28:93-97
158. Karunamoorthy S, Thanigachalam D, Jeyachandran D, Ramanathan S, Natarajan G, Thoppalan B (2020) La sécurité et l'efficacité du mycophénolate mofétil chez les enfants et les adolescents atteints du syndrome néphrotique cortico-dépendant: une étude monocentrique. *Clin Kidney J* 13:179-183
159. Nandi M, Mandal SK, Samanta M, Majhi A, Das MK (2019) Efficacité du mycophénolate mofétil comme agent de maintien de la rémission dans le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. *Ind J Nephrol* 29:34-41
160. Kapoor K, Saha A, Kaur M, Dubey NK, Upadhyay AD (2017) Mycophenolate Sodium pour les enfants atteints du syndrome néphrotique à rechutes fréquentes ou dépendant des glucocorticoïdes. *Ind Pediatr* 54:885-886
161. Mouyis M, Flint JD, Giles IP (2019) Sécurité des médicaments antirhumatismaux chez les hommes essayant de concevoir : Une revue systématique et une analyse des preuves publiées. *Semin Arthritis Rheuma* 48:911-920.
162. Kuypers DRJ, Van Mieghem T, Meijers B, Claes K (2016) Recommandations actualisées du fabricant et de l'Agence européenne des médicaments sur l'utilisation de l'acide mycophénolate. *Transplant* 100:e50-e51
163. Kallash M, Smoyer WE, Mahan JD (2019) Utilisation du rituximab dans la prise en charge du syndrome néphrotique de l'enfant. *Front Pediatr* 7:178
164. Chan EY, Tullus K (2021) Rituximab chez les enfants atteints du syndrome néphrotique cortico-sensible : en quête du régime optimal. *Pediatr Nephrol* 36:1397-1405.
165. Bhatia D, Sinha A, Hari P, Sopory S, Saini S, Puraswani M, Saini H, Mitra DK, Bagga A (2018) Le rituximab module les sous-ensembles de lymphocytes T et B et l'excrétion urinaire de CD80 chez

les patients atteints du syndrome néphrotique dépendant des glucocorticoïdes. *Pediatr Res* 84:520-526

166. Iijima K, Sako M, Oba M, Tanaka S, Hamada R, Sakai T, Ohwada Y (2022) Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Childhood-Onset Complicated Frequently-Relapsing or Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 33:401-419
167. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y (2014) Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome : un essai multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo. *Lancet* 384:1273-1281
168. Boumediene A, Vachin P, Sendeyo K, Oniszczyk J, Zhang SY, Henique C, Pawlak A, Audard V, Ollero M, Guignon V, Sahali D (2018) NEPHRUTIX : A randomized, double-blind, placebo vs Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Autoimm* 88:91-102
169. Ravani P, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, Benetti E, Scozzola F, Pasini A, Dallera N, Sica F, Belingheri M, Scolari F, Ghiggeri GM (2011) Short-Term Effects of Rituximab in Children with Steroid- and Calcineurin-Dependent Nephrotic Syndrome : A Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:1308-1315
170. Ahn YH, Kim SH, Han KH, Choi HJ, Cho H, Lee JW, Shin JI, Cho MH, Lee JH, Park YS, Ha IS, Cheong HI, Kim SY, Lee SJ, Kang HG (2018) Efficacité et sécurité du rituximab dans le syndrome néphrotique difficile à traiter chez l'enfant : Un essai ouvert multicentrique en Corée. *Médecine* 97:e13157
171. Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, Schaefer F (2018) Efficacité du rituximab vs Tacrolimus dans le syndrome néphrotique pédiatrique dépendant des corticogluco-corticoïdes : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 172:757-764
172. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, Pasini A, Montini G, Edefonti A, Belingheri M, De Giovanni D, Barbano G, Degl'Innocenti L, Scolari F, Murer L, Reiser J, Fornoni A, Ghiggeri GM (2015) Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome : A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 26:2259-2266
173. Ravani P, Lugani F, Pisani I, Bodria M, Piaggio G, Bartolomeo D, Prunotto M, Ghiggeri GM (2020) Rituximab for very low dose steroid-dependent nephrotic syndrome in children : a randomized controlled study. *Pediatr Nephrol* 35:1437-1444
174. Ravani P, Lugani F, Drovandi S, Caridi G, Angeletti A, Ghiggeri GM (2021) Rituximab vs Mycophenolate Mofetil à faible dose dans la récurrence du syndrome néphrotique cortico-dépendant chez les enfants et les jeunes adultes : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 175:631-632
175. Fujinaga S, Hirano D, Mizutani A, Sakuraya K, Yamada A, Sakurai S, Shimizu T (2017) Prédicteurs de la rechute et du résultat à long terme chez les enfants atteints du syndrome néphrotique cortico-dépendant après un traitement par rituximab. *Clin Exp Nephrol* 21:671-676
176. Hogan J, Dossier C, Kwon T, Macher MA, Maisin A, Couderc A, Niel O, Baudouin V, Deschênes G (2019) Effect of different rituximab regimens on B cell depletion and time to relapse in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 34:253-259
177. Lim ZRS, Teh KL, Das L, Arkachaisri T (2021) Neutropenia following Rituximab in paediatric non-malignant diseases : case series and review of the literature. *Singapore Med J*. doi : 10.11622/smedj.2021188
178. Monaco WE, Jones JD, Rigby WF (2016) Rituximab associated late-onset neutropenia-a rheumatology case series and review of the literature. *Clin Rheumatol* 35:2457-2462.
179. Besada E, Koldingsnes W, Nossent J (2012) Caractéristiques de la neutropénie tardive chez les patients rhumatologiques traités par rituximab : une analyse de revue de cas d'un centre unique. *QJM* 105:545-550
180. Chan EY, Webb H, Yu E, Ghiggeri GM, Kemper MJ, Ma AL, Yamamura T, Sinha A, Bagga A, Hogan J, Dossier C, Vivarelli M, Liu ID, Kamei K, Ishikura K, Saini P, Tullus K (2020) Both the rituximab dose and maintenance immunosuppression in steroid-dependent/frequently-relapsing nephrotic syndrome have important effects on outcomes. *Kidney Int* 97:393-401
181. Colucci M, Carsetti R, Serafinelli J, Rocca S, Massella L, Gargiulo A, Lo Russo A, Capponi C, Cotugno N, Porzio O, Onetti Muda A, Palma P, Emma F, Vivarelli M (2019) Prolonged Impairment of Immunological Memory After Anti-CD20 Treatment in Pediatric Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Front Immunol* 10:1653
182. Chan EY-h, Yu ELM, Angeletti A, Arslan Z, Basu B, Boyer O, Chan C-Y, Colucci M, Dorval G, Dossier C, Drovandi S, Ghiggeri GM, Gipson DS, Hamada R, Hogan J, Ishikura K, Kamei K, Kemper



- MJ, Ma AL-t, Parekh RS, Radhakrishnan S, Saini P, Shen Q, Sinha R, Subun C, Teo S, Vivarelli M, Webb H, Xu H, Yap HK, Tullus K (2022) Long-Term Efficacy and Safety of Repeated Rituximab to Maintain Remission in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome : An International Study. *J Am Soc Nephrol* 33:1193-1207
183. Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, Udagawa T, Iijima K (2011) Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 26:1823-1828
184. Vivarelli M, Colucci M, Bonanni A, Verzani M, Serafinelli J, Emma F, Ghiggeri G (2017) Ofatumumab chez deux patients pédiatriques atteints du syndrome néphrotique et allergiques au rituximab. *Pediatr Nephrol* 32:181-184
185. Ravani P, Colucci M, Bruschi M, Vivarelli M, Cioni M, DiDonato A, Cravedi P, Lugani F, Antonini F, Prunotto M, Emma F, Angeletti A, Ghiggeri GM (2021) Anticorps monoclonaux anti-CD20 humains ou chimériques pour les enfants atteints du syndrome néphrotique : A Superiority Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol* 32:2652-2663
186. Abramowicz M, Barnett HL, Edelmann CM, Jr, Greifer I, Kobayashi O, Arneil GC, Barron BA, Gordillo PG, Hallman N, Tiddens HA (1970) Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. Un rapport pour l'étude internationale des maladies rénales chez les enfants. *Lancet* 1:959-961
187. Wang C-s, Travers C, McCracken C, Leong T, Gbadegesin R, Quiroga A, Benfield MR, Hidalgo G, Srivastava T, Lo M, Yadin O, Mathias R, Araya CE, Khalid M, Orjuela A, Zaritsky J, Al-Akash S, Kamel M, Greenbaum LA (2018) Hormone adrénocorticotrope pour le syndrome néphrotique de l'enfant. *Clin J Am Soc Nephrol* 13:1859-1865
188. Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, Ito H, Yoshikawa N, Nakamura H, Tanizawa T, Wada H, Maki S (2000) Un essai multicentrique de la mizoribine par rapport au placebo chez les enfants atteints du syndrome néphrotique à rechutes fréquentes. *Kidney Int* 58:317-324
189. Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, Derckx FH, Joles JA, Koomans HA (1995) Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. *Lancet* 346:148-152
190. Bockenhauer D (2013) Remplissage excessif ou insuffisant : tous les états néphrotiques ne sont pas créés égaux. *Pediatr Nephrol* 28:1153-1156
191. Cadnaphornchai MA, Tkachenko O, Shchekochikhin D, Schrier RW (2014) Le syndrome néphrotique : pathogenèse et traitement de la formation des œdèmes et des complications secondaires. *Pediatr Nephrol* 29:1159-1167
192. Schrier RW, Fassett RG (1998) Une critique de l'hypothèse du remplissage excessif de la rétention de sodium et d'eau dans le syndrome néphrotique. *Kidney Int* 53:1111-1117
193. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Mattoo TK (2009) Treatment of severe edema in children with nephrotic syndrome with diuretics alone--a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:907-913
194. Kapur G, Valentini RP, Imam AA, Jain A, Mattoo TK (2007) Serum osmolal gap in patients with idiopathic nephrotic syndrome and severe edema. *Pédiatrie* 119:e1404-1407
195. Kontchou LM, Liccioli G, Pela I (2009) Blood pressure in children with minimal change nephrotic syndrome during oedema and after steroid therapy : the influence of familial essential hypertension. *Kidney Blood Press Res* 32:258-262
196. Keshri S, Sharma S, Agrawal N, Bansal S, Guigliani BP, Aggrawal KC (2018) L'hypertension et sa sévérité chez les enfants atteints du syndrome néphrotique cortico-sensible pendant la rémission. *Clin Exp Nephrol* 22:1157-1162
197. Shatat IF, Becton LJ, Woroniecki RP (2019) Hypertension dans le syndrome néphrotique de l'enfant. *Front Pediatr* 7:287
198. Küster S, Mehls O, Seidel C, Ritz E (1990) Tension artérielle dans le changement minimal et d'autres types de syndrome néphrotique. *Am J Nephrol* 10 Suppl 1:76-80
199. ISKDC (1981) The primary nephrotic syndrome in children. Identification des patients atteints du syndrome néphrotique à changement minimal à partir de la réponse initiale à la prednisone. Un rapport de l'étude internationale des maladies rénales chez l'enfant. *J Pediatr* 98:561-564
200. Gabban NIAI AE, Abd HN (2010) Nephrotic syndrome and hypertension. *Iraqi J Comm Med* 2010 ; 4:271-276
201. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM (2017) Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 140(3):e20171904. doi : 10.1542/peds.2017-1904
202. 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, Wühl

- E, Zanchetti A (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 34:1887-1920
203. Suri D, Ahluwalia J, Saxena AK, Sodhi KS, Singh P, Mittal BR, Das R, Rawat A, Singh S (2014) Complications thromboemboliques dans le syndrome néphrotique de l'enfant : un profil clinique. *Clin Exp Nephrol* 18:803-813
204. Kerlin BA, Blatt NB, Fuh B, Zhao S, Lehman A, Blanchong C, Mahan JD, Smoyer WE (2009) Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome : a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. *J Pediatr* 155:105-110, 110.e101
205. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE (2012) Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:513-520
206. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB (2000) Complications thromboemboliques chez les enfants atteints du syndrome néphrotique en Bulgarie (1974-1996). *Pediatr Nephrol* 15:74-78
207. Zaffanello M, Franchini M (2007) Thromboembolism in childhood nephrotic syndrome : a rare but serious complication. *Hématologie* 12:69-73
208. 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 des infections et de la thromboembolie veineuse chez les enfants hospitalisés atteints du syndrome néphrotique. *Pediatr Nephrol* 34:261-267
209. Kerlin BA, Haworth K, Smoyer WE (2014) Thromboembolie veineuse dans le syndrome néphrotique pédiatrique. *Pediatr Nephrol* 29:989-997
210. (1984) Syndrome néphrotique à changement minime chez les enfants : décès au cours des 5 à 15 premières années d'observation. Rapport de l'étude internationale sur les maladies rénales chez les enfants. *Pediatrics* 73:497-501
211. 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. *Eur J Pediatr* 169:73-76
212. Gorenssek MJ, Lebel MH, Nelson JD (1988) Peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 81:849-856
213. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE (1982) Peritonitis in childhood nephrotic syndrome : 1970-1980. *Am J Dis Child* 136:732-736
214. McCaffrey J, Lennon R, Webb NJ (2016) La prise en charge non immunosuppressive du syndrome néphrotique de l'enfant. *Pediatr Nephrol* 31:1383-1402
215. Kumar M, Ghunawat J, Saikia D, Manchanda V (2019) Incidence et facteurs de risque des infections majeures chez les enfants hospitalisés atteints du syndrome néphrotique. *J Bras Nephrol* 41:526-533
216. Feinstein EI, Chesney RW, Zelikovic I (1988) Peritonitis in childhood renal disease. *Am J Nephrol* 8:147-165
217. Gulati S, Kher V, Gupta A, Arora P, Rai PK, Sharma RK (1995) Spectrum of infections in Indian children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 9:431-434
218. Hingorani SR, Weiss NS, Watkins SL (2002) Predictors of peritonitis in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 17:678-682
219. Teo S, Walker A, Steer A (2013) Spontaneous bacterial peritonitis as a presenting feature of nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 49:1069-1071
220. Manta M, Singh S (2019) Rechutes associées à l'infection chez les enfants atteints du syndrome néphrotique : Une étude des résultats à court terme. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 30:1245-1253
221. Yetgin S, Gur A, Saatci U (1980) Non-specific immunity in nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand* 69:21-24
222. Matsell DG, Wyatt RJ (1993) The role of I and B in peritonitis associated with the nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Res* 34:84-88
223. Tain YL, Lin G, Cher TW (1999) Microbiological spectrum of septicemia and peritonitis in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 13:835-837
224. Tapaneya-Olarn C, Tapaneya-Olarn W (1991) Primary peritonitis in childhood nephrotic syndrome : a changing trend in causative organisms. *J Med Associ Thailand* 74:502-506
225. Bagga A, Sinha A, Moudgil A (2007) Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 356:2751-2752
226. HHS Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children (2013). Lignes directrices pour la prévention et le traitement des infections opportunistes chez les enfants exposés au VIH et infectés par le VIH. Département de la santé et des services sociaux. Disponible à l'adresse <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-opportunistic-infection>. Pneumocystis

jirovecii, dernière mise à jour le 6 novembre 2013. Consulté en décembre 2020 [Tableau posologique *Pneumocystis jirovecii*, p.32].

227. HHS Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV (2019). Lignes directrices pour la prévention et le traitement des infections opportunistes chez les adultes et les adolescents atteints du VIH. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, et Infectious Diseases Society of America. Disponible à l'adresse <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>. *Pneumocystis jirovecii*, dernière mise à jour le 28 mars 2021. Consulté en décembre 2020

228. Meilleures pratiques du BMJ : Karim MYBBP (2018) Hypogammaglobulinémie secondaire. <http://bestpractice.bmj.com>, consulté le 21 mars 2018 (Mise à jour le 14 novembre 2021 : Barmetter S).

229. Angeletti A, Bruschi M, Bianchin S, Bonato I (2021) Vaccins et rechutes de la maladie chez les enfants atteints du syndrome néphrotique. *Clin J Am Soc Nephrol* 16:937-938

230. Ishimori S, Kamei K, Ando T, Yoshikawa T, Kano Y, Nagata H, Saida K, Sato M, Ogura M, Ito S, Ishikura K (2020) Vaccination contre le virus de la grippe chez les enfants atteints du syndrome néphrotique : risque insignifiant de rechute. *Clin J Am Soc Nephrol* 24:1069-1076

231. Fernandes P, Jorge S, Lopes JA (2010) Rechute du syndrome néphrotique après l'utilisation du vaccin contre la grippe pandémique A (H1N1) de 2009. *Clin Exp Nephrol* 56:185-186

232. Klifa R, Toubiana J, Michel A, Biebuyck N, Charbit M, Heidet L, Krid S, Krug P, Salomon R, Boyer O (2019) Vaccination antigrippale chez les enfants atteints du syndrome néphrotique idiopathique : une enquête sur les pratiques. *BMC Nephrol* 20:65

233. Ishimori S, Ando T, Kikunaga K, Terano C, Sato M, Komaki F, Hamada R, Hamasaki Y, Araki Y, Gotoh Y, Nakanishi K, Nakazato H, Matsuyama T, Iijima K, Yoshikawa N, Ito S, Honda M, Ishikura K (2021) La vaccination contre le virus de la grippe dans le syndrome néphrotique pédiatrique réduit significativement le taux de rechute et d'infection par le virus de la grippe, comme évalué dans une enquête nationale. *Sci Rep* 11:23305

234. Tanaka S, Saikusa T, Katafuchi Y, Ushijima K, Ohtsu Y, Tsumura N, Ito Y (2015) Réponse sérologique après la vaccination contre la grippe (A/H1N1)pdm09 chez les enfants atteints de maladie rénale recevant des médicaments immunosuppresseurs oraux. *Vaccine* 33:5000-5004

235. Tran CL, Selewski DT, Oh GJ, Troost JP, Massengill SF, Al-Akash SI, Mahesh S, Amin R, Ashoor IF, Chanchlani R, Kallash M, Woroniecki RP, Gipson DS (2020) Pediatric Immunization Practices in Nephrotic Syndrome : Une évaluation des connaissances des prestataires et des parents. *Front Pediatr* 8:619548

236. Robinson CL, Bernstein H, Poehling K, Romero JR, Szilagyi P (2020) Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2020. *MMWR Morb Mortality Wkly Rep* 69:130-132

237. Kamei K, Miyairi I, Ishikura K, Ogura M, Shoji K, Funaki T, Ito R, Arai K, Abe J, Kawai T, Onodera M, Ito S (2018) Étude prospective des vaccins vivants atténués pour les patients atteints du syndrome néphrotique recevant des agents immunosuppresseurs. *J Pediatr* 196:217-222.e211

238. Furth SL, Arbus GS, Hogg R, Tarver J, Chan C, Fivush BA (2003) Vaccination contre la varicelle chez les enfants atteints du syndrome néphrotique : un rapport du Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Pediatr* 142:145-148

239. Sinha R, Agrawal N, Xue Y, Chanchlani R, Pradhan S, Raina R, Marks SD (2021) Use of rituximab in paediatric nephrology. *Arch Dis Child* 106:1058-1065

240. Fribourg M, Cioni M, Ghiggeri G, Cantarelli C, Leventhal JS, Budge K, Bin S, Riella LV, Colucci M, Vivarelli M, Angeletti A, Perin L, Cravedi P (2021) CyTOF-Enabled Analysis Identifies Class-Switched B Cells as the Main Lymphocyte Subset Associated With Disease Relapse in Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Arch Dis Child* 12:726428

241. Finkel KC (1961) Mortality from varicella in children receiving adrenocorticosteroids and adrenocorticotropin. *Pediatrics* 28:436-441

242. Falliers CJ, Ellis EF (1965) Corticogluco-corticoïdes et varicelle. Six-year experience in an asthmatic population. *Arch Dis Child* 40:593-599

243. Dowell SF, Bresee JS (1993) Severe varicella associated with steroid use. *Pediatrics* 92:223-228

244. Académie américaine de pédiatrie (2012) Infections varicelle-zona. In : Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds *Red book : 2012 report of the Committee on Infectious Diseases* 29th ed Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics:2012:2774-2089.

245. Administration FaD (2012) La FDA approuve le VariZIG pour réduire les symptômes de la varicelle. Silver Spring, MD : Food Drug Admin 2012

246. Levin MJ, Duchon JM, Swamy GK, Gershon AA (2019) Administration de l'immunoglobuline contre le zona varicelleux (VARIZIG) jusqu'à 10 jours après l'exposition à la varicelle chez les femmes enceintes, les participants immunodéprimés et les nourrissons : Résultats de la varicelle et de la sécurité d'un grand programme ouvert à accès élargi. *PLoS One* 14:e0217749
247. Goldstein SL, Somers MJ, Lande MB, Brewer ED, Jabs KL (2000) Prophylaxie de la varicelle par l'acyclovir chez les enfants atteints de maladie rénale et recevant des glucocorticoïdes. *Pediatr Nephrol* 14:305-308
248. Lin TY, Huang YC, Ning HC, Hsueh C (1997) Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatric Infectious Dis J* 16:1162-1165
249. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W (2020) Un nouveau coronavirus provenant de patients atteints de pneumonie en Chine, 2019. *N Engl J Med* 382:727-733
250. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L (2020) Defining the Epidemiology of Covid-19 - Studies Needed. *N Engl J Med* 382:1194-1196
251. Emmi G, Bettiol A, Mattioli I, Silvestri E, Di Scala G, Urban ML, Vaglio A, Prisco D (2020) SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimm Rev* 19:102575
252. Angeletti A, Drovandi S, Sanguineri F, Santaniello M, Ferrando G, Forno R, Cipresso G, Caridi G (2020) COVID-19 in Children with Nephrotic Syndrome on Anti-CD20 Chronic Immunosuppression. *Clin J Am Soc Nephrol* 15:1494-1495
253. Morello W, Vianello FA, Proverbio E, Peruzzi L, Pasini A, Montini G (2022) COVID-19 and idiopathic nephrotic syndrome in children : systematic review of the literature and recommendations from a highly affected area. *Pediatr Nephrol* 37:757-764
254. El-Mashad GM, El-Hawy MA, El-Hefnawy SM, Mohamed SM (2017) Bone mineral density in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr (Rio J.)* 93:142-147
255. Gulati S, Godbole M, Singh U, Gulati K, Srivastava A (2003) Les enfants atteints du syndrome néphrotique idiopathique sont-ils à risque de maladie osseuse métabolique ? *Am J Kidney Dis* 41:1163-1169
256. Lettgen B, Jeken C, Reiners C (1994) Influence de la médication stéroïde sur la densité minérale osseuse chez les enfants atteints du syndrome néphrotique. *Pediatr Nephrol* 8:667-670
257. Ribeiro D, Zawadzinski S, Pittet LF, Chevalley T, Girardin E, Parvex P (2015) Effet des glucocorticoïdes sur la croissance et la densité minérale osseuse chez les enfants atteints du syndrome néphrotique. *Eur J Pediatr* 174:911-917
258. Mishra OP, Meena SK, Singh SK, Prasad R, Mishra RN (2009) Densité minérale osseuse chez les enfants atteints du syndrome néphrotique cortico-sensible. *Ind J Pediatr* 76:1237-1239
259. Esbjörner E, Arvidsson B, Jones IL, Palmér M (2001) Bone mineral content and collagen metabolites in children receiving steroid treatment for nephrotic syndrome. *Acta Paediatr* 90:1127-1130
260. Moon RJ, Gilbert RD, Page A, Murphy L, Taylor P, Cooper C, Dennison EM, Davies JH (2014) Les enfants atteints du syndrome néphrotique ont une plus grande surface osseuse mais une densité minérale osseuse volumétrique similaire à celle des témoins sains. *Bone* 58:108-113
261. Leonard MB, Feldman HI, Shults J, Zemel BS, Foster BJ, Stallings VA (2004) Long-term, high-dose glucocorticoids and bone mineral content in childhood glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 351:868-875
262. Polito C, La Manna A, Todisco N, Cimmaruta E, Sessa G, Pirozzi M (1995) Bone mineral content in nephrotic children on long-term, alternate-day prednisone therapy. *Clin Pediatr* 34:234-236
263. Feber J, Gaboury I, Ni A, Alos N, Arora S, Bell L, Blydt-Hansen T, Clarson C, Filler G, Hay J, Hebert D, Lentle B, Matzinger M, Midgley J, Moher D, Pinsk M, Rauch F, Rodd C, Shenouda N, Siminoski K, Ward LM (2012) Skeletal findings in children recently initiating glucocorticoids for the treatment of nephrotic syndrome. *Osteoporosis Int* 23:751-760
264. Phan V, Blydt-Hansen T, Feber J, Alos N, Arora S, Atkinson S, Bell L, Clarson C, Couch R, Cummings EA, Filler G, Grant RM, Grimmer J, Hebert D, Lentle B, Ma J, Matzinger M, Midgley J, Pinsk M, Rodd C, Shenouda N, Stein R, Stephure D, Taback S, Williams K, Rauch F, Siminoski K, Ward LM (2014) Résultats squelettiques dans les 12 premiers mois suivant l'initiation d'une thérapie glucocorticoïde pour le syndrome néphrotique pédiatrique. *Osteoporosis Int* 25:627-637.
265. Grymonprez A, Proesmans W, Van Dyck M, Jans I, Goos G, Bouillon R (1995) Vitamin D metabolites in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 9:278-281
266. Barragry JM, France MW, Carter ND, Auton JA, Beer M, Boucher BJ, Cohen RD (1977) Vitamin-D metabolism in nephrotic syndrome. *Lancet* 2:629-632
267. Weng FL, Shults J, Herskovitz RM, Zemel BS, Leonard MB (2005) Vitamin D insufficiency in steroid-sensitive nephrotic syndrome in remission. *Pediatr Nephrol* 20:56-63

268. Banerjee S, Basu S, Sengupta J (2013) Vitamine D dans la rémission du syndrome néphrotique : une étude cas-témoins. *Pediatr Nephrol* 28:1983-1989
269. Biyikli NK, Emre S, Sirin A, Bilge I (2004) Marqueurs osseux biochimiques chez les enfants néphrotiques. *Pediatr Nephrol* 19:869-873
270. Banerjee S, Basu S, Akhtar S, Sinha R, Sen A, Sengupta J (2020) Free vitamin D levels in steroid-sensitive nephrotic syndrome and healthy controls. *Pediatr Nephrol* 35:447-454
271. Bak M, Serdaroglu E, Guclu R (2006) Traitements prophylactiques de calcium et de vitamine D chez les enfants traités aux glucocorticoïdes et atteints du syndrome néphrotique. *Pediatr Nephrol* 21:350-354.
272. Choudhary S, Agarwal I, Seshadri MS (2014) Calcium et vitamine D pour l'ostéoprotection chez les enfants atteints d'un syndrome néphrotique débutant et traités par glucocorticoïdes : une étude prospective, randomisée, contrôlée et interventionnelle. *Pediatr Nephrol* 29:1025-1032.
273. Gulati S, Sharma RK, Gulati K, Singh U, Srivastava A (2005) Longitudinal follow-up of bone mineral density in children with nephrotic syndrome and the role of calcium and vitamin D supplements. *Nephrol Dial Transplant* 20:1598-1603
274. Gargiulo A, Bettini C, Lo Russo A, Emma F, Banerjee S (2017) The effect of vitamin D and calcium supplementation in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 32:2063-2070.
275. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Säwendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl W (2016) Recommandations du consensus mondial sur la prévention et la prise en charge du rachitisme nutritionnel. *J Clin Endocrinol Metab* 101:394-415.
276. Malihi Z, Wu Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R (2016) Hypercalcémie, hypercalciurie et calculs rénaux dans les études à long terme sur la supplémentation en vitamine D : une revue systématique et une méta-analyse. *Am J Clin Nutr* 104:1039-1051
277. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Fischer DC, Bishop N, Cozzolino M, Bacchetta J, Edefonti A, Stefanidis CJ, Vande Walle J, Haffner D, Klaus G, Schmitt CP (2017) Recommandations de pratique clinique pour le traitement par vitamine D native chez les enfants atteints de maladie rénale chronique aux stades 2 à 5 et sous dialyse. *Nephrol Dial Transplant* 32:1098-1113.
278. Basu S, Sen A, Sengupta J, Abu Bakar K, Khalil K, Lim YN, Yap YC, Appadurai M, Sidhu S, Lai CS, Anuar Zaini A, Samingan N, Jalaludin MY (2020) Insuffisance surrénalienne chez les enfants atteints de syndrome néphrotique sous corticothérapie. *Pediatr Nephrol* 8:164
279. Furst DE, Saag KG (2021) Sevrage des glucocorticoïdes. *UpToDate* <https://www.uptodate.com>. Consulté le 20 décembre 2021.
280. Rodrigo R, Bravo I, Pino M (1996) Proteinuria and albumin homeostasis in the nephrotic syndrome : effect of dietary protein intake. *Nutr Rev* 54:337-347
281. Siegel NJ, Goldberg B, Krassner LS, Hayslett JP (1972) Long-term follow-up of children with steroid-responsive nephrotic syndrome. *J Pediatr* 81:251-258
282. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS (1985) Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1:368-370
283. Lewis MA, Baildom EM, Davies N, Houston IB, Postlethwaite RJ (1988) Steroid-sensitive minimal change nephrotic syndrome. Long-term follow-up. *Contrib Nephrol* 67:226-228
284. Takeichi S, Tazawa M, Morooka M, Minowa S, Yasaki T (1997) [Étude de suivi à long terme des enfants atteints du syndrome néphrotique à changement minimal]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 39:155-160
285. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, Lesavre P, Chauveau D, Knebelmann B, Broyer M, Grünfeld JP, Niaudet P (2003) Steroid-sensitive nephrotic syndrome : from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 41:550-557
286. Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M, Wawer Z, Bienias B, Zajczkowska M, Kilis-Pstrusinska K, Jakubowska A, Szczepaniak M, Pawlak-Bratkowska M, Tkaczyk M (2014) Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome : from childhood to adulthood. *Clin Nephrol* 81:166-173
287. Aydin M, Franke I, Kurylowicz L, Ganschow R, Lentze M, Born M, Hagemann R (2019) L'issue à long terme du syndrome néphrotique infantile en Allemagne : une étude transversale. *Clin Exp Nephrol* 23:676-688
288. Lewis MA, Baildom EM, Davis N, Houston IB, Postlethwaite RJ (1989) Nephrotic syndrome : from toddlers to twenties. *Lancet* 1:255-259

289. Kyrieleis HA, Löwik MM, Pronk I, Cruysberg HR, Kremer JA, Oyen WJ, van den Heuvel BL, Wetzels JF, Levtchenko EN (2009) Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1593-1600
290. Motoyama O, Iitaka K (2007) Final height in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 49:623-625
291. Lechner BL, Bockenhauer D, Iragorri S, Kennedy TL, Siegel NJ (2004) The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19:744-74.
292. Matsukura H, Inaba S, Shinozaki K, Yanagihara T, Hara M, Higuchi A, Takada T, Tanizawa T, Miyawaki T (2001) Influence of prolonged corticosteroid therapy on the outcome of steroid-responsive nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 21:362-367
293. Watson AR, Harden P, Ferris M, Kerr PG, Mahan J, Ramzy MF (2011) Transition from pediatric to adult renal services : a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol* 26:1753-1757
294. Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine RN (2010) Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients : a systematic review. *Pediatr Transplant* 14:603-613
295. Watson AR (2000) Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol* 14:469-472
296. Beck L, Bombback AS, Choi MJ, Holzman LB, Langford C, Mariani LH, Somers MJ, Trachtman H, Waldman M (2013) KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 62:403-441
297. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, Hogan JJ, Nachman PH, Tang SCW, Wetzels JFM, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Rovin BH (2019) Gestion et traitement des maladies glomérulaires (partie 1) : conclusions d'une étude sur les maladies rénales : Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 95:268-280
298. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, Roccatello D, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Floege J (2019) Gestion et traitement des maladies glomérulaires (partie 2) : conclusions d'une conférence sur les maladies rénales : Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 95:281-295
299. Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K (2014) Le problème de la transition des soins pédiatriques aux soins pour adultes chez les patients atteints du syndrome néphrotique cortico-sensible (SNCS) : une enquête auprès des experts. *Clin Exp Nephrol* 18:939-943
300. Schwartz GJ, Work DF (2009) Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:1832-1843
301. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL (2009) New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 20:629-637