

**SECOND CYCLE – FIRST IPNA_AFPNA MASTER FOR JUNIOR
CLASSES**

KINSHASA, 21-23 August 2023

APOLI – associated nephropathy

Néphropathie associée à APOLI

Elena Levtchenko

Emma Children's Hospital, Amsterdam University Medical Centre

The Netherlands

Learning objectives

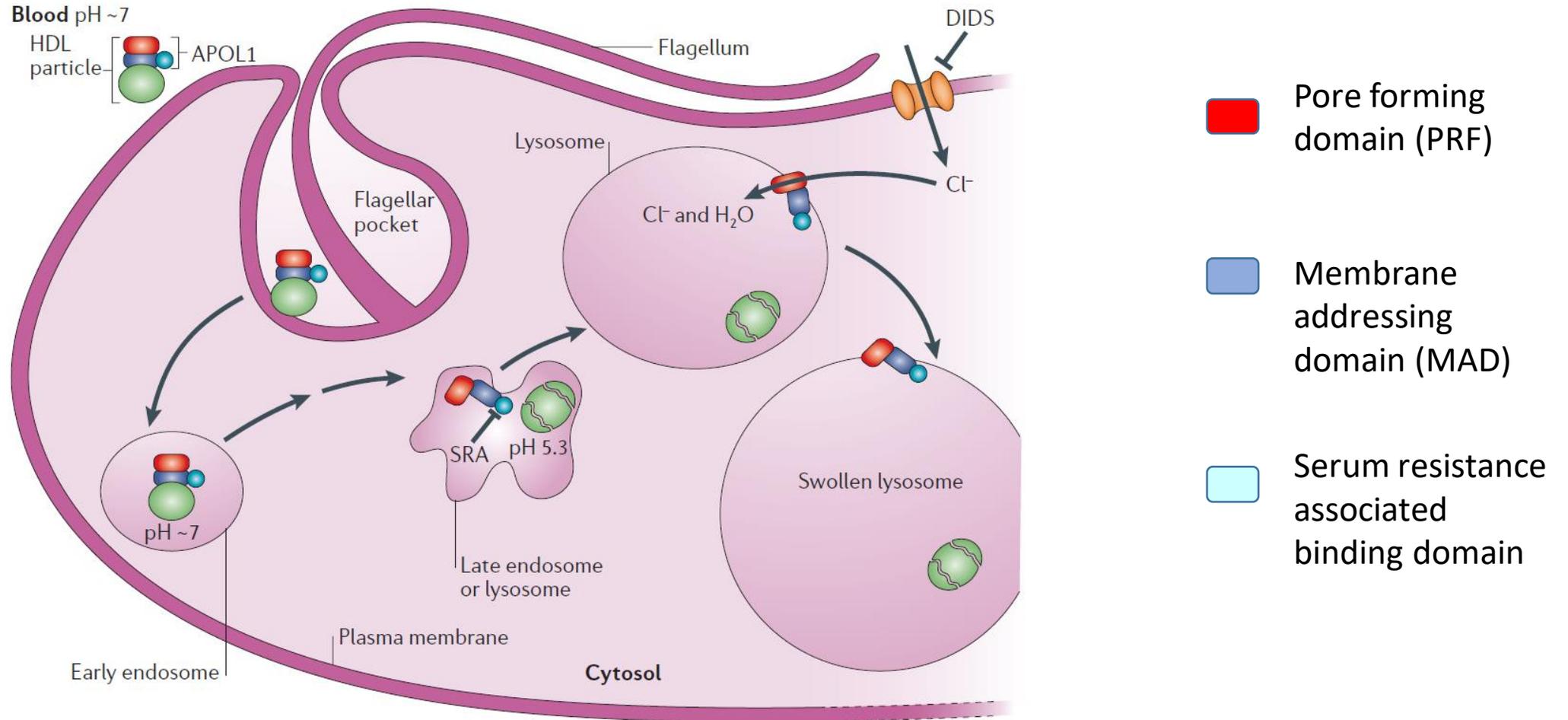
- To understand the role of APOE1 in innate immunity
- To know the role of APOE1 risk genotypes in kidney disease
- To be aware about the pathophysiology of APOE-1 risk genotypes and possible treatment options
- To understand the relevance of APOE1 genotyping in clinical practice

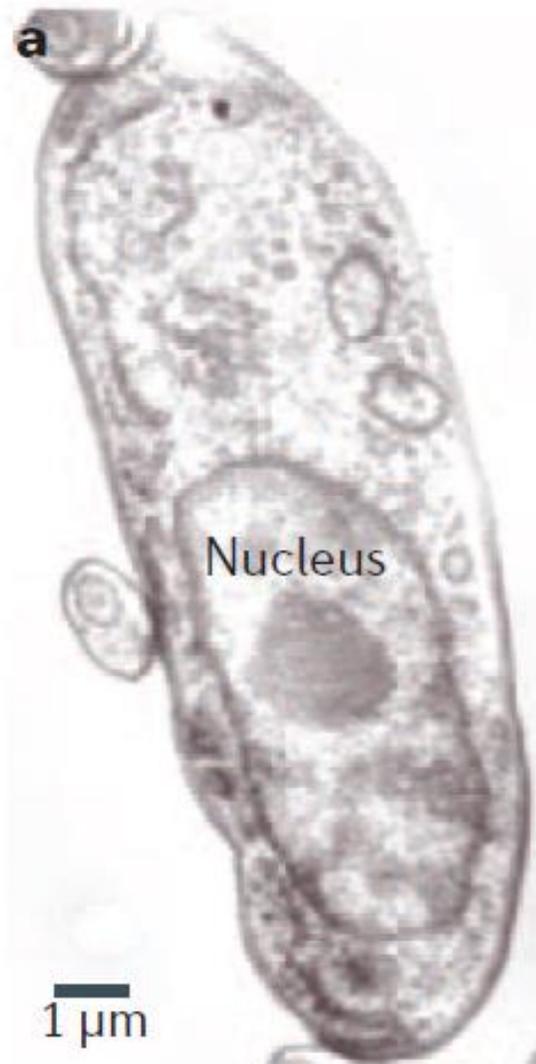
APOL1 biology

- APOL1 = apolipoprotein 1, part of six-member APOL gene family on chromosome 22:
 - branched from other APOL genes ~ 30-35 mln years ago
 - expression limited to humans and a few species primate lineage
 - secreted by liver, circulates in blood as a part of HDL complex
 - tissue expression: kidney (podocytes, proximal tubules, endothelial cells) lung, placenta, pancreas, liver
- **Main biological role:** innate immunity, protection against African trypanosomes causing African sleeping sickness

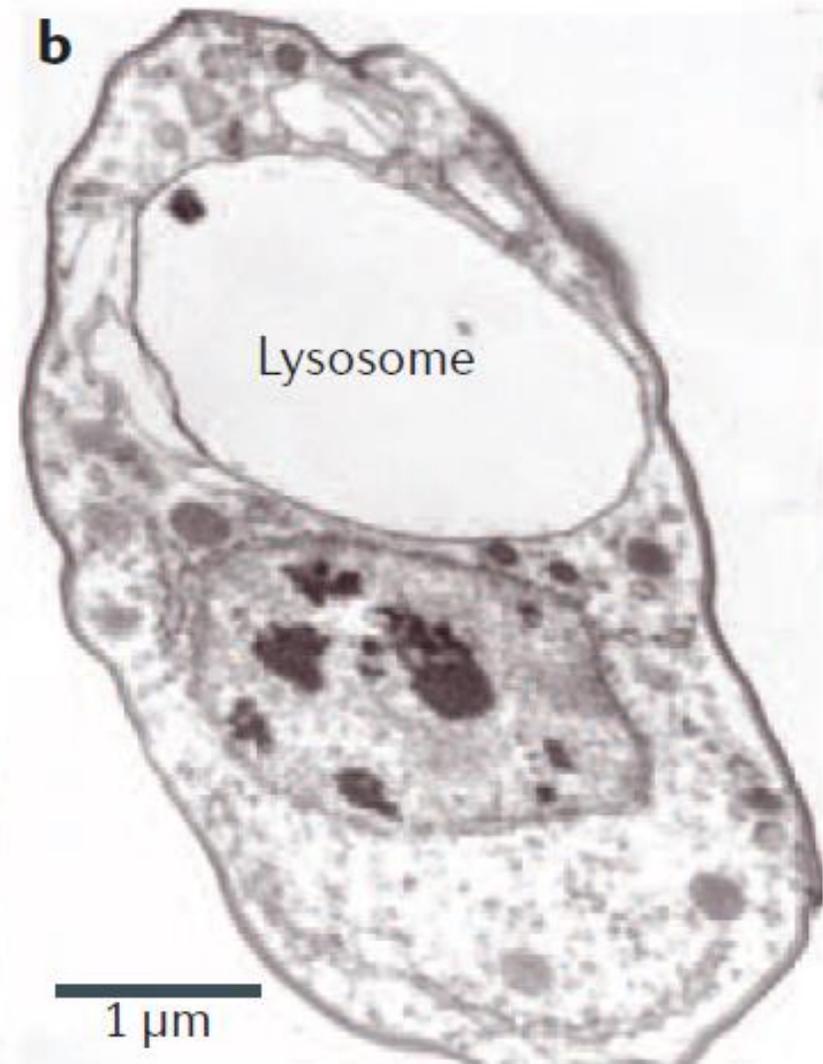


APOL1 defends humans and primates against *Trypanosoma brucei*





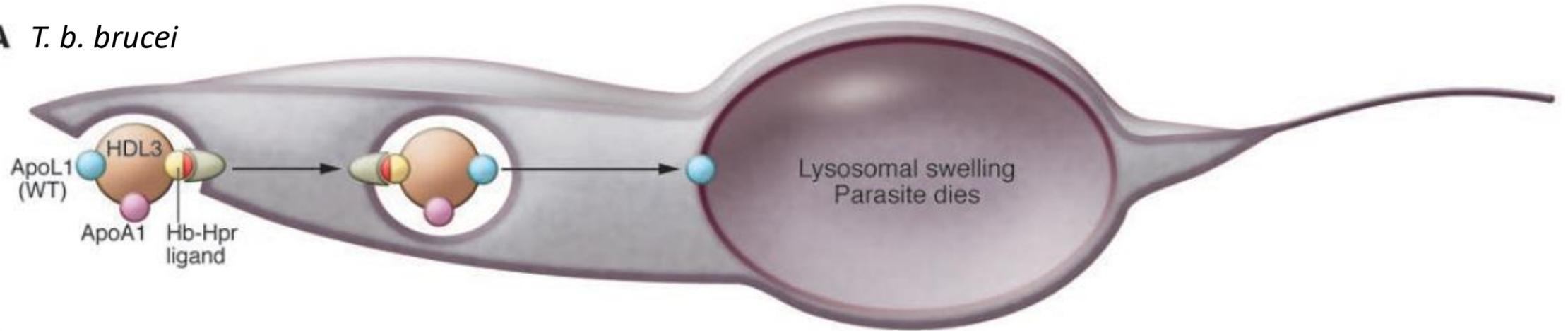
T. Brucei, untreated



T. Brucei, treated with human serum

Trypanosoma rhodesiense and *gambiense* are resistant to APOL1

A *T. b. brucei*

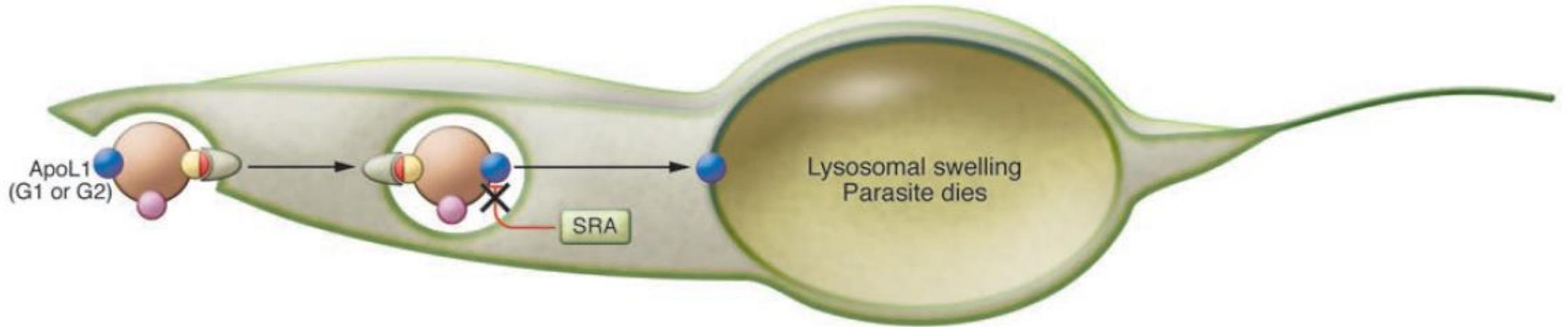


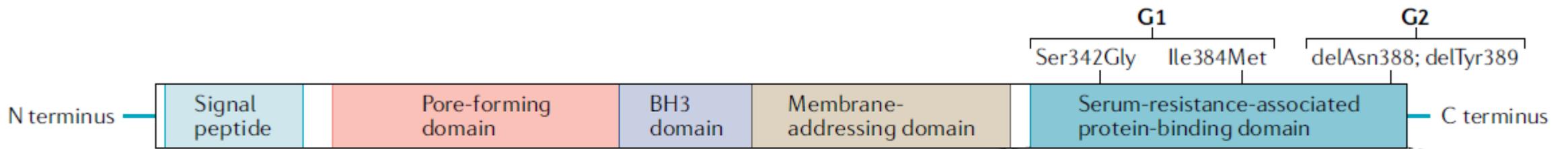
B *T. rhodesiense*; *T. gambiense*



Serum resistance associated protein

ApoL1 variants G1 and G2 protect against *Trypanosomal* resistance





G0 APVSFFLVLDVVYLVYESKHLHEGEKSETAEELKKVAQEELEEKLNILNNNYKILQADQEL
 G1^{GM} APV**G**FFLVLDVVYLVYESKHLHEGEKSETAEELKKVAQEELEEKLN**M**LNNNYKILQADQEL
 G1^{GI} APV**G**FFLVLDVVYLVYESKHLHEGEKSETAEELKKVAQEELEEKLNILNNNYKILQADQEL
 G2 APVSFFLVLDVVYLVYESKHLHEGEKSETAEELKKVAQEELEEKLNILNN**--**KILQADQEL

G0 allele frequency: 65%
G1 or G2 allele frequency in African Americans: ~35%

**Low risk (LR)
genotype ~87%**

**G0/G0
G0/G1
G0/G2**

**High risk (HR)
genotype
~13%**

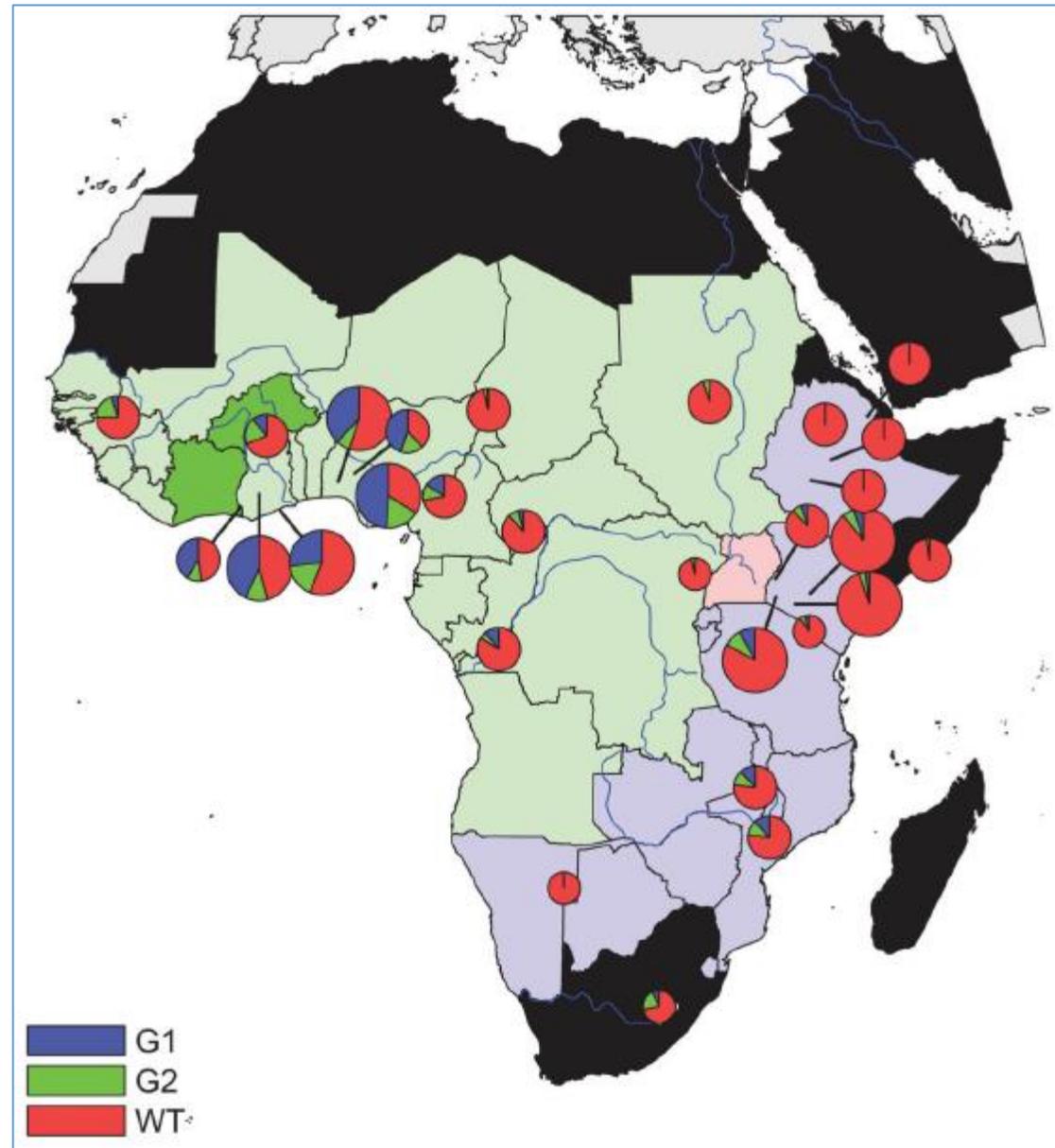
**G1/G1
G2/G2
G1/G2**

	<i>T.b. rhodesiense</i> 	<i>T.b. gambiense</i> 
G0/G0	Susceptible to acute HAT	Susceptible to chronic HAT
G0/G1	Susceptible to acute HAT	Latent asymptomatic infection
G1/G1	Susceptible to acute HAT	Latent asymptomatic infection
G0/G2	Protected against acute HAT	Susceptible to chronic HAT
G2/G2	Protected against acute HAT	Susceptible to chronic HAT
G1/G2	Protected against acute HAT	Latent asymptomatic infection

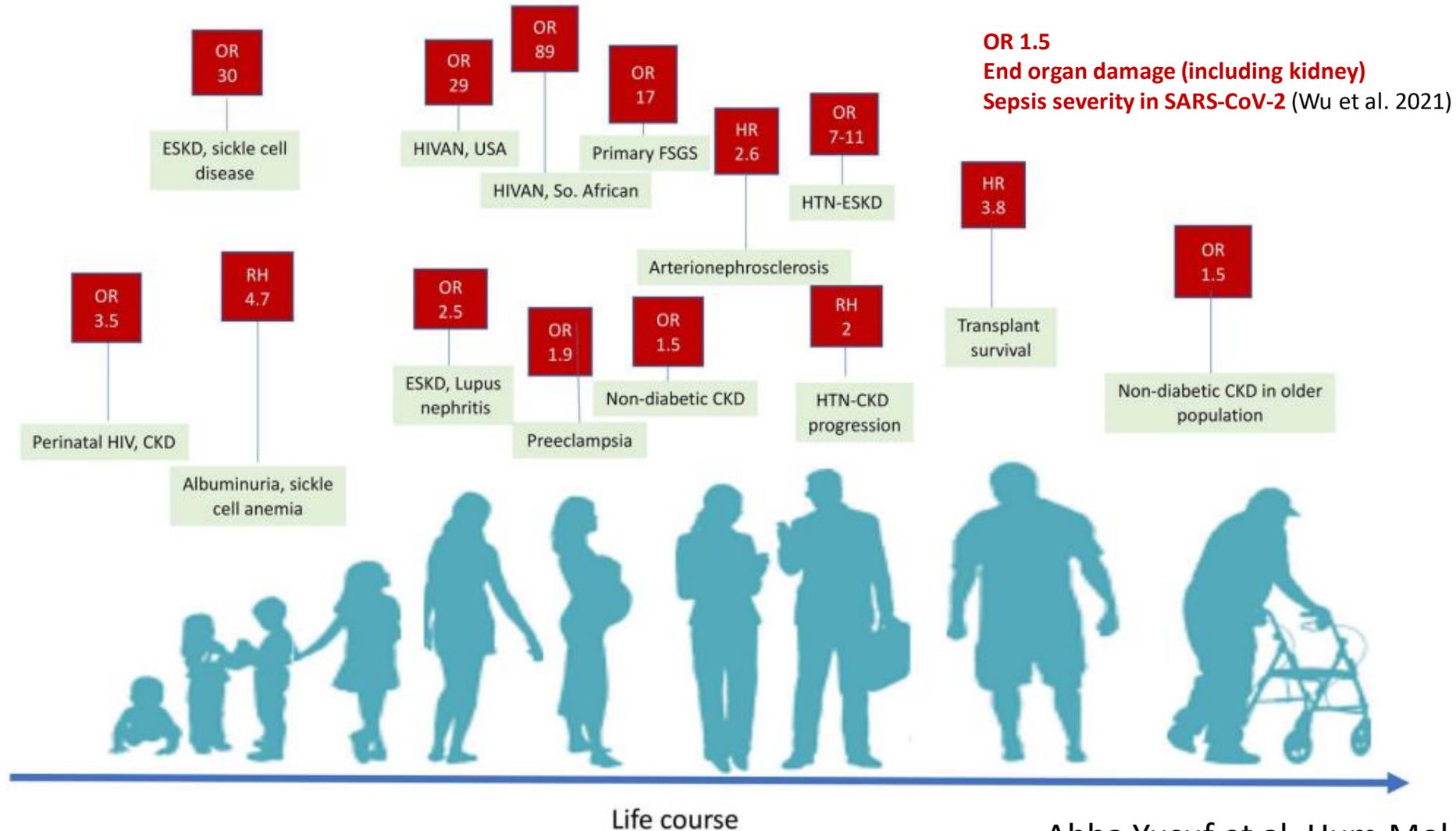
HAT: human african trypanosomiasis

Distribution of *APOL1* genotypes in African population

Friedman & Pollak. Trends in Endocrinology & Metabolism 2016

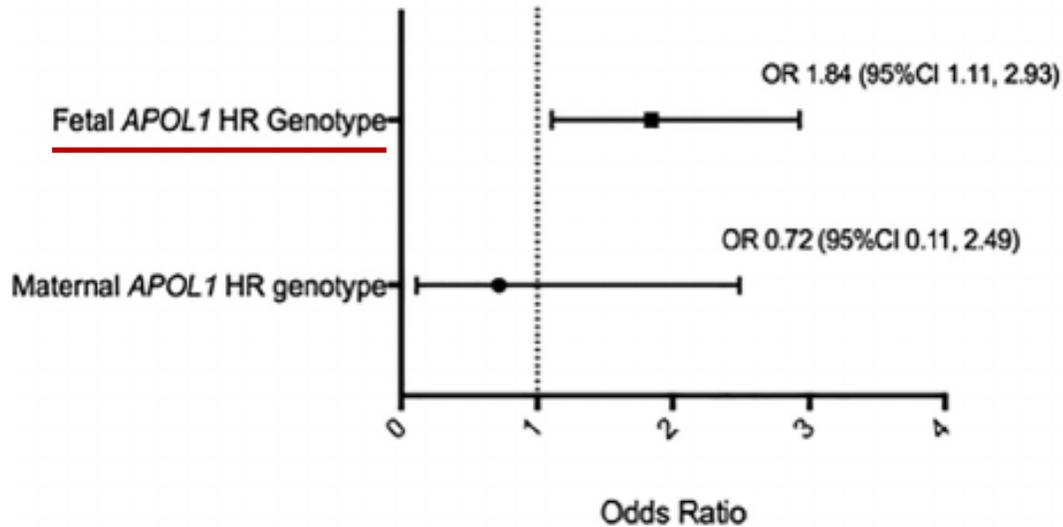


APOL1 risk genotype and chronic kidney disease

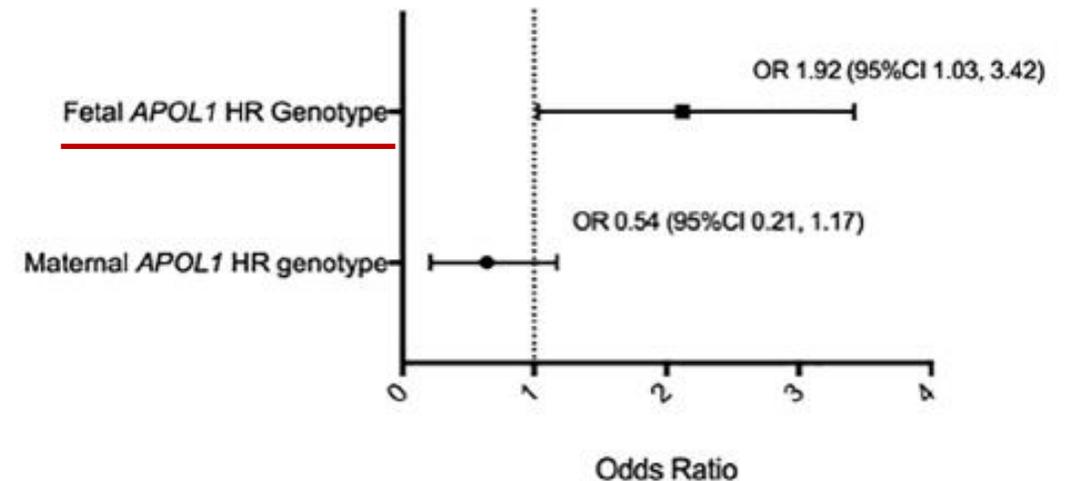


APOL1 HR genotype and risk of pre-eclampsia

Einstein Montefiore Center:
121 black females with pre-eclampsia



University of Tennessee Health Science Center:
93 pregnancies in black females with preeclampsia
and 793 pregnancies without preeclampsia



APOL1 is expressed in placenta and HR genotype disturbs placental function

Reidy et al. Am J Hum Genet 2018

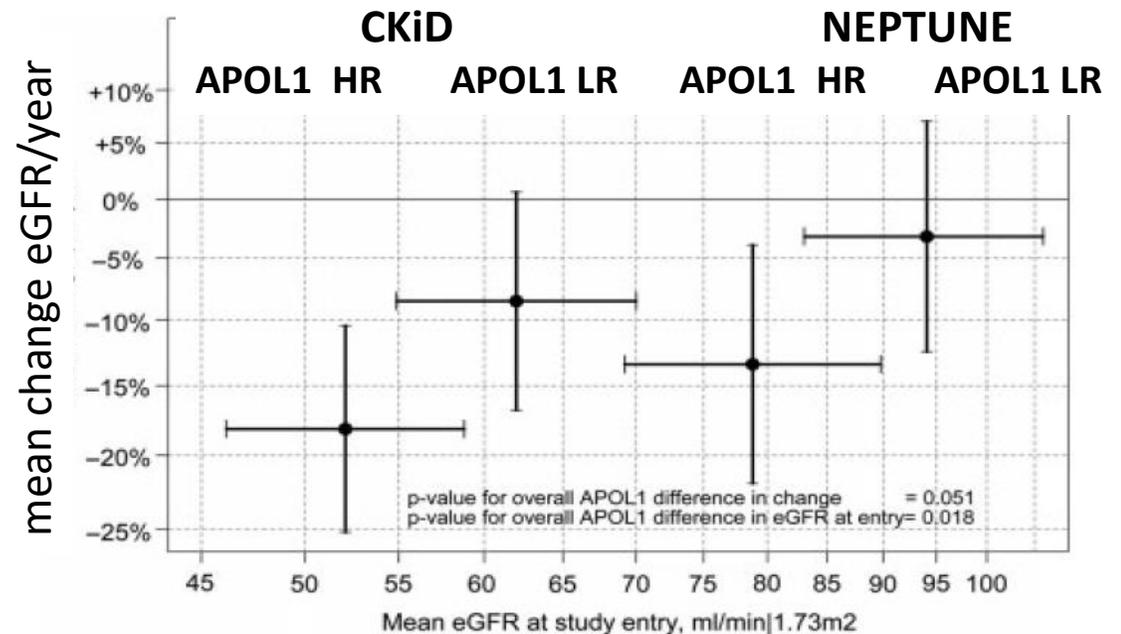
APOL1 risk genotype and prematurity

- NEPTUNE and CKiD: 104 African children with proteinuric kidney disease
 - **4.6 increased odds of preterm birth** (CI 1.4-15.5) in children with HR genotype compared to LR genotype (Ng et al. NDT 2017)
- GENEVA (867 infants and 519 mothers) and Boston Medical Centre GWAS (960 mothers):
 - **no** association between HR genotype in mothers or infants and prematurity, gestational age and birthweight (Robertson et al. NDT 2016)

NEPTUNE: Prematurity may act as additional risk factor for kidney disease in children with APOL1 HR genotypes: faster eGFR decline in children born preterm and having APOL1 risk genotype (Hingorani et al. Pediatr Nephrol 2023)

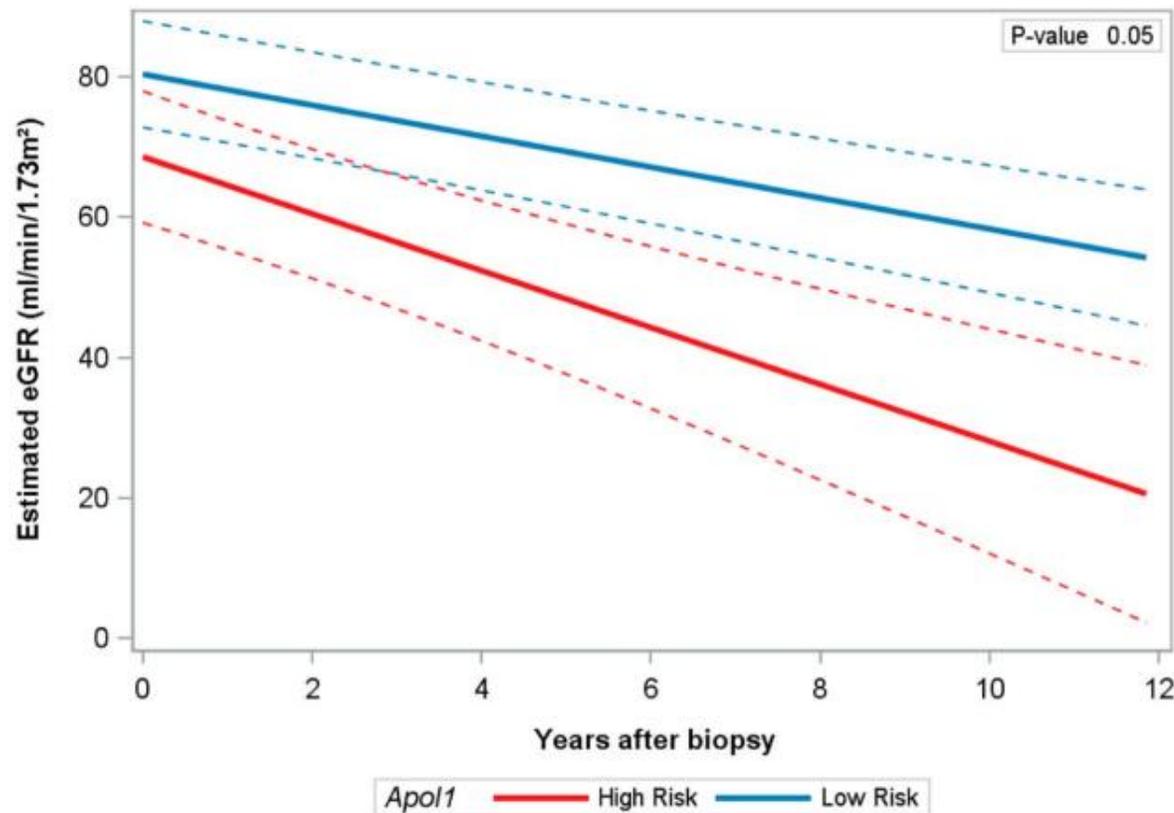
APOL1 –associated glomerular disease in African American children

- NEPTUNE and CKiD: 104 African children with proteinuric kidney disease - 46% *APOL1* HR genotype:
 - lower eGFR (74 vs 94 ml/min/1.73m² ; 53 vs 69 ml/min/1.73m²)
 - faster decline in eGFR



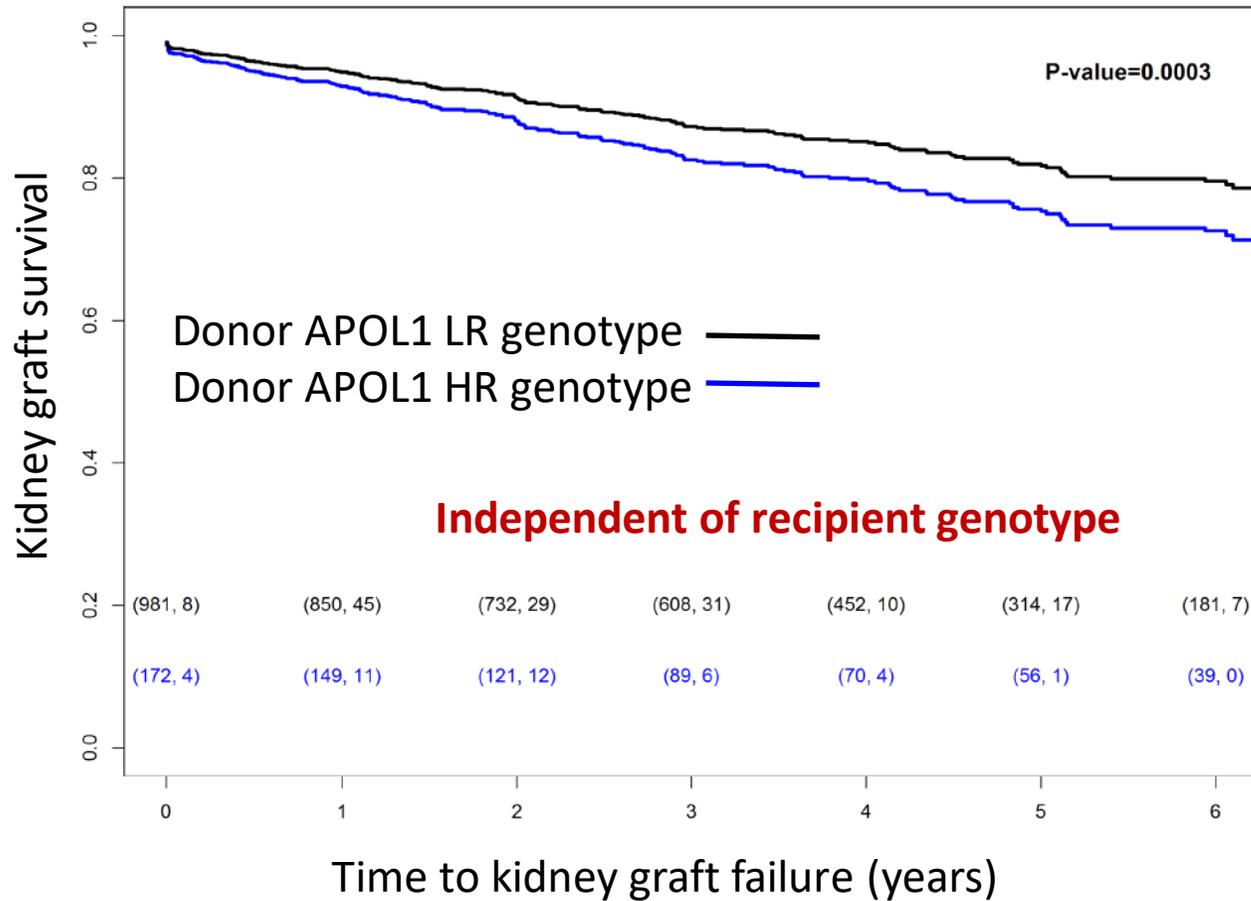
APOL1 – associated FSGS progression

- CureGN consortium (243 children, 407 adults), 18% HR genotype:
 - **2.75 (1.6 – 4.6) increased odds** for rapid progression (> -5 ml/min eGFR decline/year)

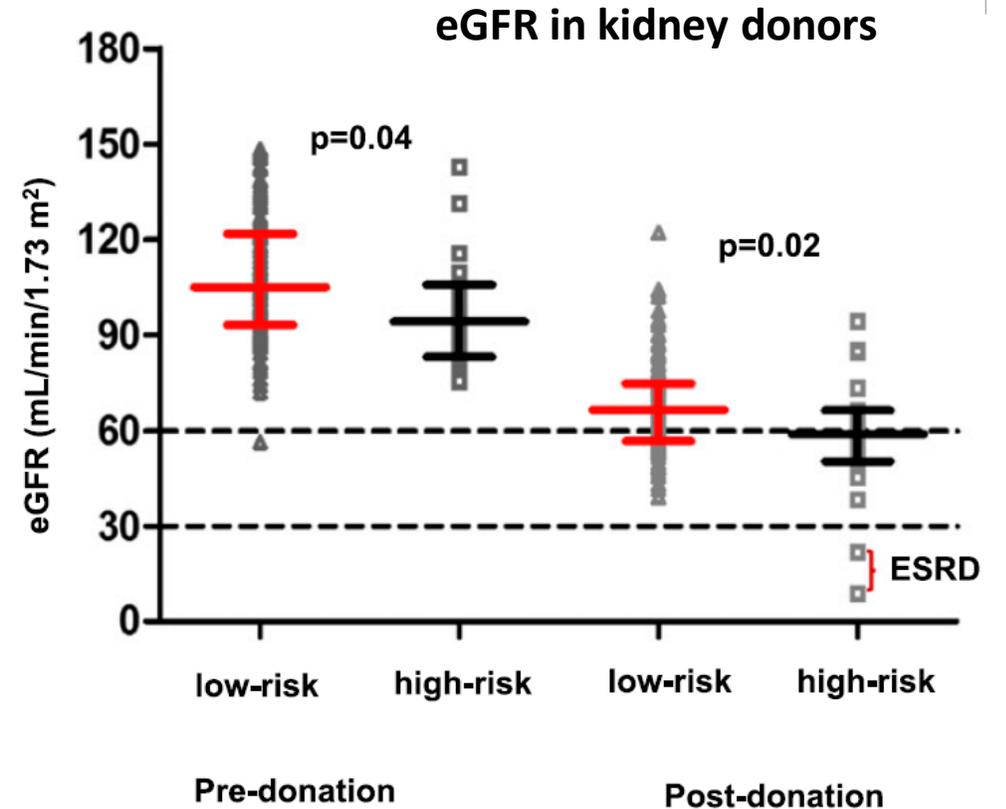


20% of all patients having HR genotype had a rapid eGFR decline

APOL1 donor risk genotype and kidney transplantation



Freedman et al. Transplantation 2016

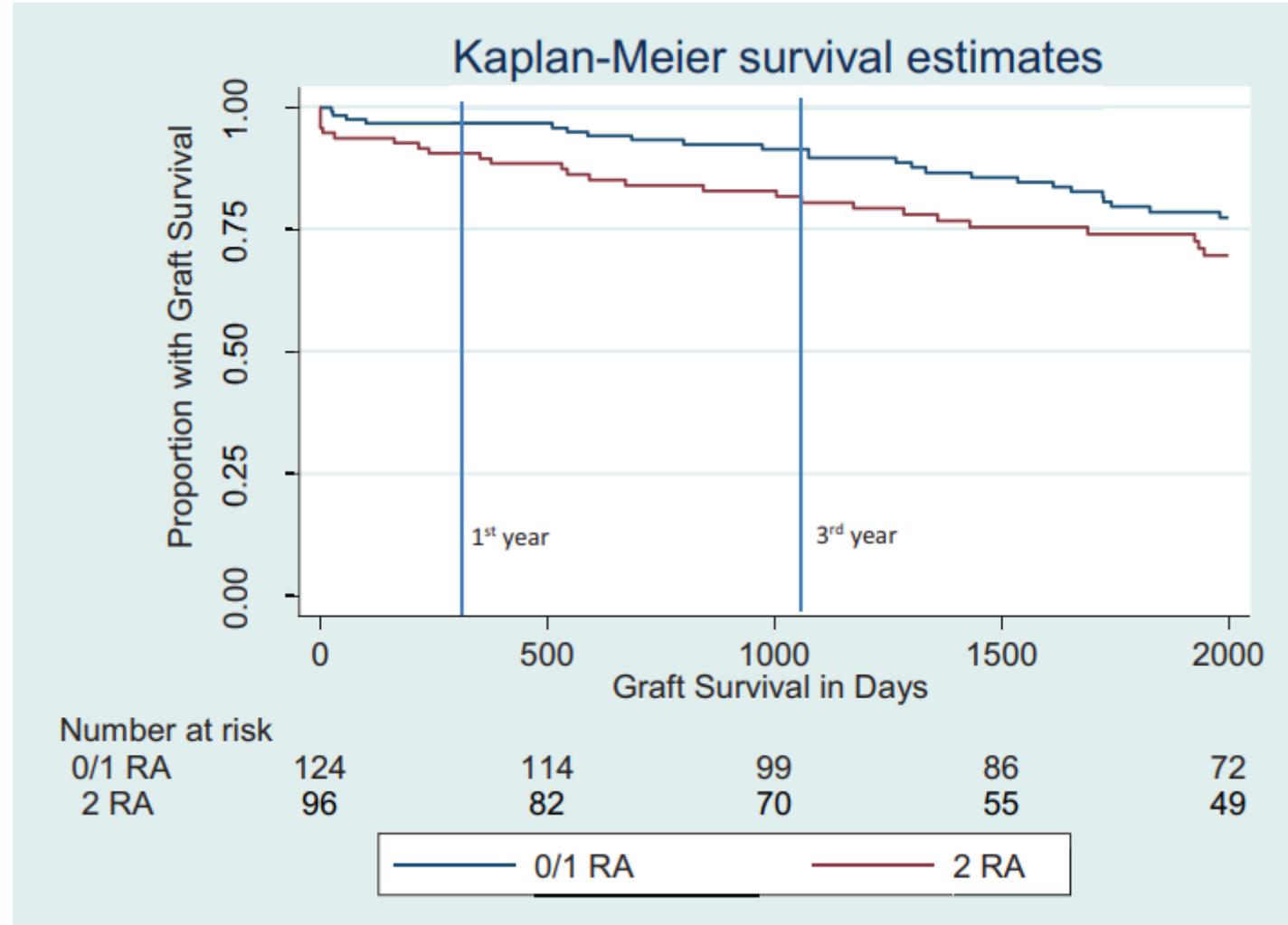


Doshi et al. JASN 2018

APOL1 recipient risk genotype and kidney transplantation

221 participants
~43% with HR genotype:

3.2 higher risk for kidney graft loss during 1st year after transplantation in recipients with HR genotype

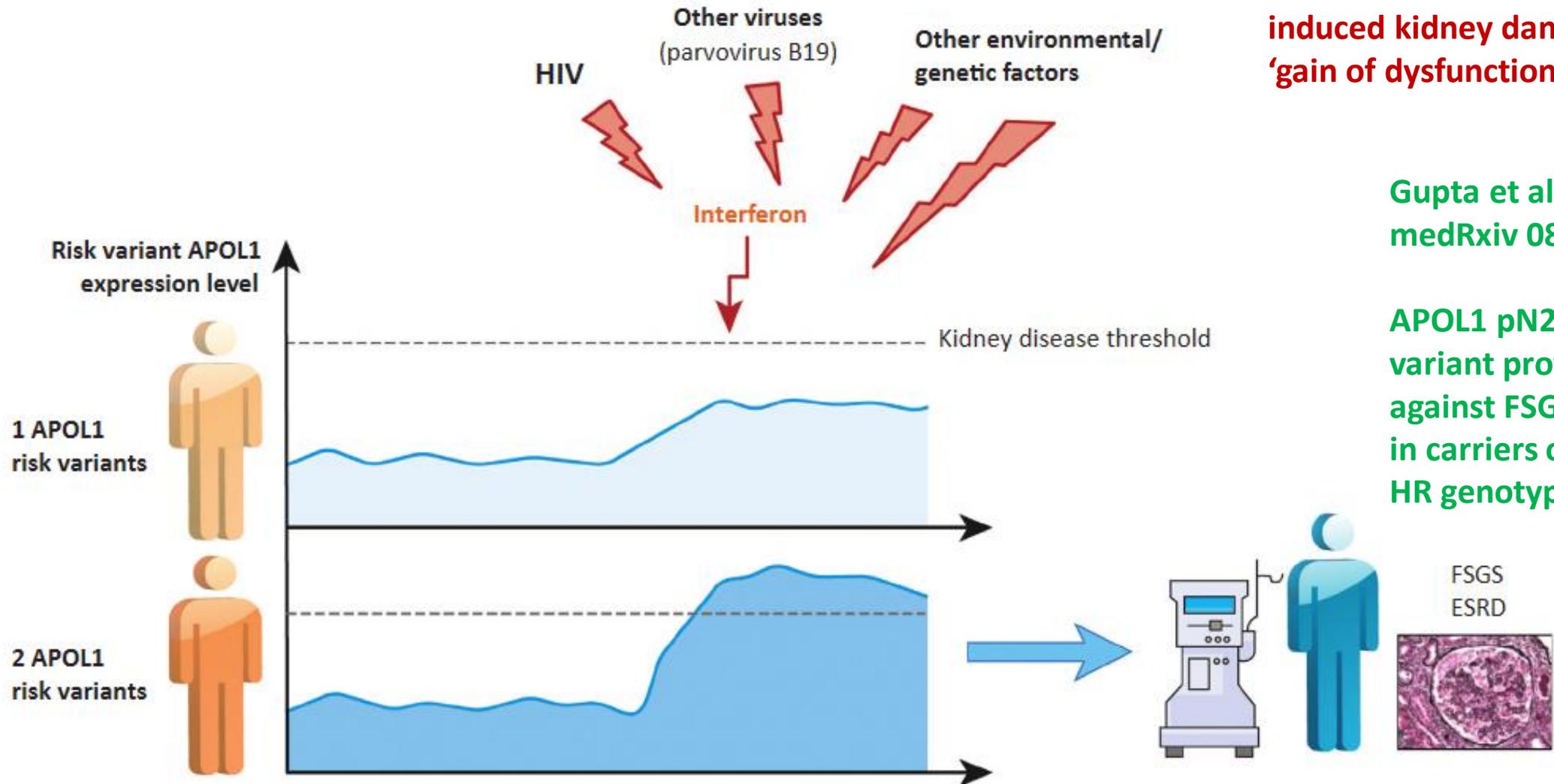


80% of people with *APOL1* HR genotype do not develop CKD

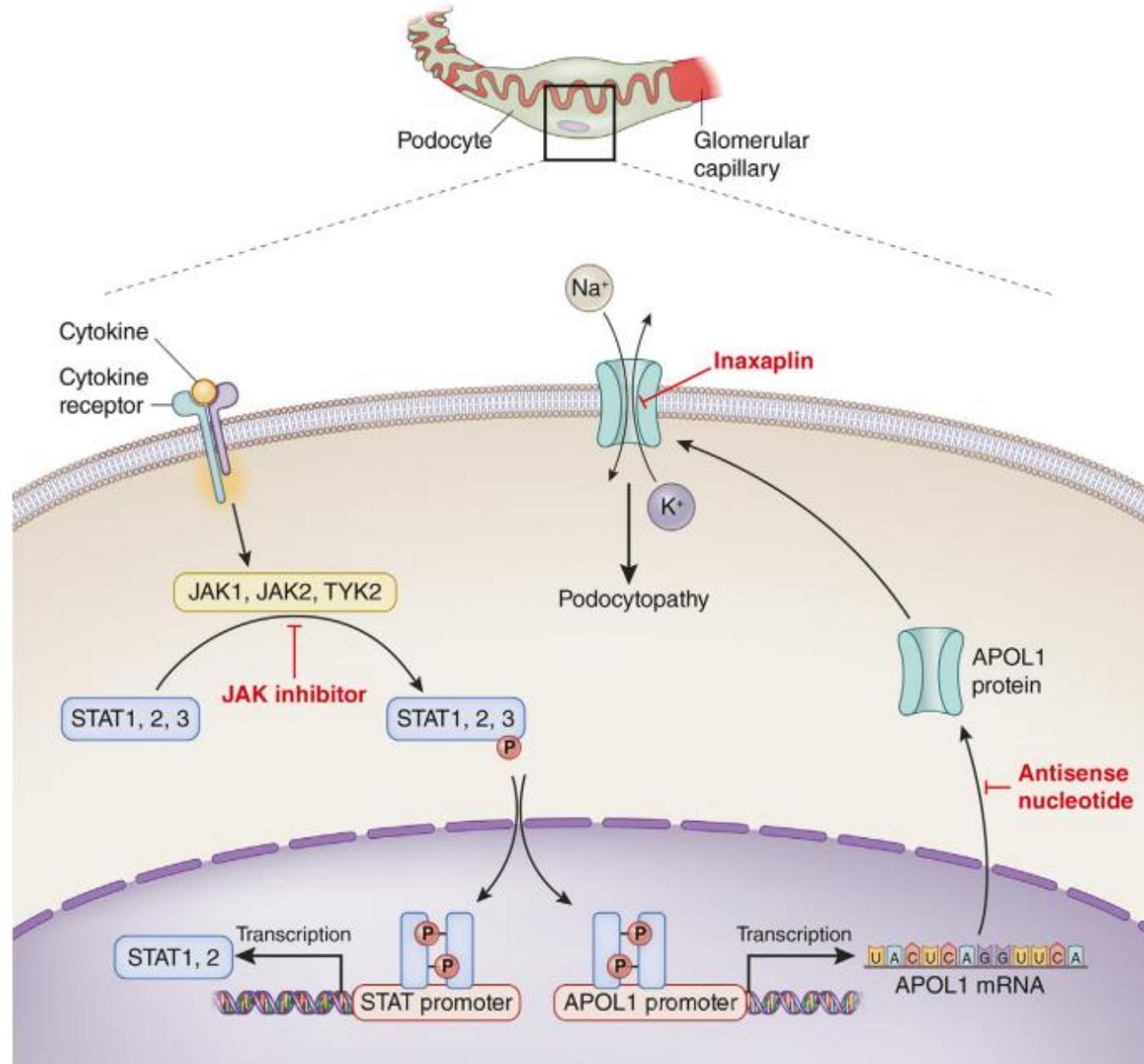
Mechanism of *APOL1* - induced kidney damage: 'gain of dysfunction'

Gupta et al. medRxiv 08'2023:

APOL1 pN264K variant protects against FSGS in carriers of G2 HR genotype



Treatment strategies in APOL1 nephropathy

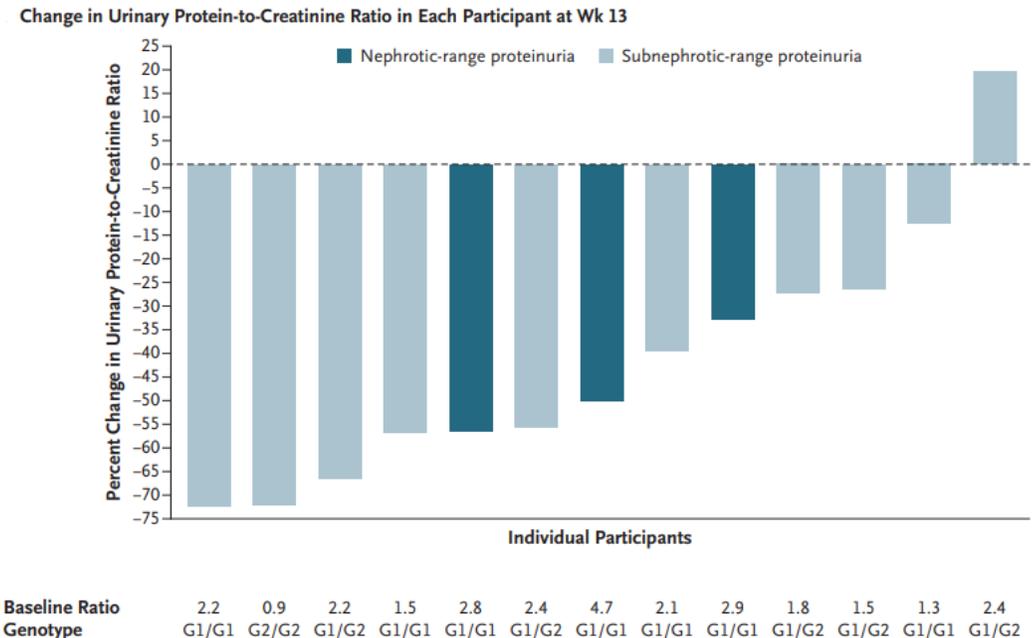
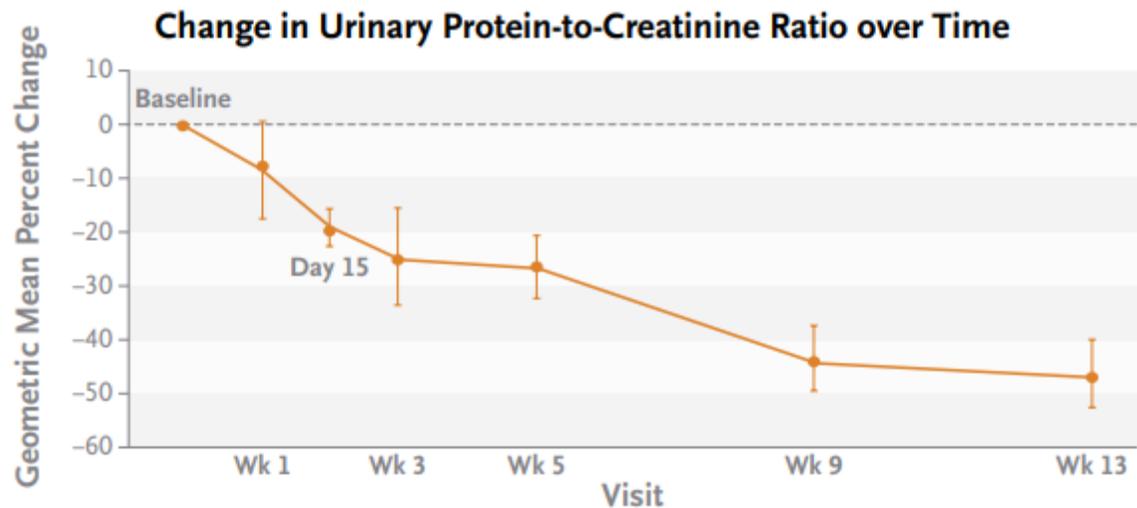


RESEARCH SUMMARY

Inaxaplin for Proteinuric Kidney Disease in Persons with Two APOL1 Variants

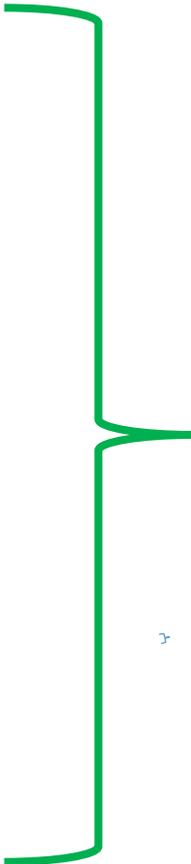
Egbuna O et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2202396

- A phase 2a study, single group: 16 patients with FSGS and proteinuria
- All with APOL1 risk genotype
- 13 weeks of treatment with Inaxaplin + standard care
- No serious safety issues



Relevance of testing APOL1 genotype in clinical practice

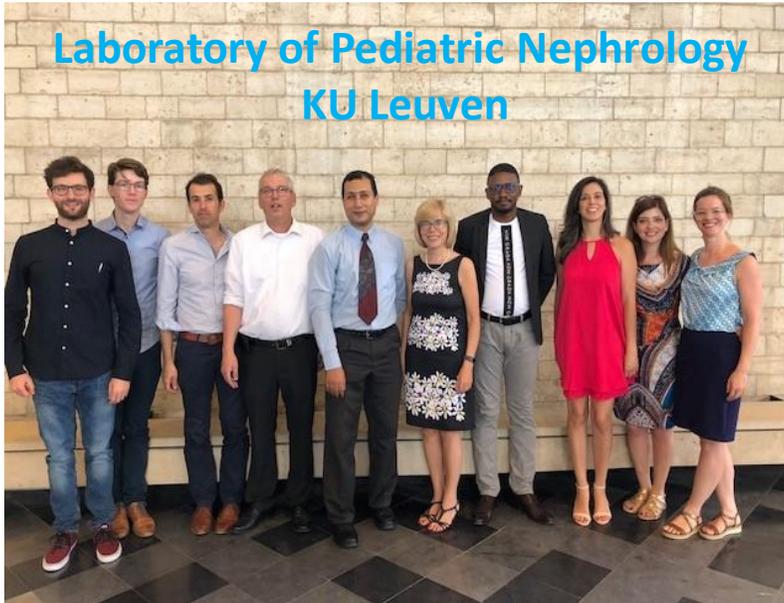
- Identifying patients at risk of rapid progression of kidney disease
- Identifying patients at risk to develop kidney disease (in case of HIV, sickle cell disease, hypertension, COVID-19)
- Prognosis of kidney graft survival
- Risk of pre-eclampsia

- 
- Informing the patient
 - Adequate monitoring
 - Genetic counselling
 - Pre-transplant screening

Take home messages

- *APOL1* is a component of innate immunity involved in protection against *Trypanosoma* infection
- ~13% of African Americans carry two *APOL1* risk alleles making them susceptible for CKD and ESRD
- ~80% of carriers of *APOL1* HR genotype do not develop kidney disease → second hits are involved
- Genotyping individuals of African origin having kidney disease or another 'second hit' condition should be performed:
 - Defining prognosis and genetic counseling
 - Future clinical trials with *APOL1* inhibitors

Acknowledgements



**Thank to all Congolese children
who participate in APOL1 project!**



**Thank to the medical team
of PedNeph department in Kinshasa!**

APOL1 Risk Genotypes Are Associated With Early Kidney Damage in Children in Sub-Saharan Africa



Pepe M. Ekulu^{1,2}, Agathe B. Nkoy², Dieumerici K. Betukumesu², Michel N. Aloni², Jean Robert R. Makulo³, Ernest K. Sumaili³, Eric M. Mafuta⁴, Mohamed A. Elmonem^{1,5}, Fanny O. Arcolino¹, Faustin N. Kitetele⁶, François B. Lepira³, Lambertus P. van den Heuvel^{1,7} and Elena N. Levtchenko^{1,8}

Pediatric Nephrology (2021) 36:777–788
<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04553-z>

REVIEW



A focus on the association of Apol1 with kidney disease in children

Pepe M. Ekulu^{1,2} · Agathe B. Nkoy² · Oyindamola C. Adebayo¹ · Orly K. Kazadi² · Michel N. Aloni² · Fanny O. Arcolino¹ · Rene M. Ngiyulu² · Jean-Lambert E. Gini² · François B. Lepira³ · Lambertus P. Van den Heuvel^{1,4} · Elena N. Levtchenko⁵

bjh research paper

Clinical and genetic factors are associated with kidney complications in African children with sickle cell anaemia



Article

Novel Human Podocyte Cell Model Carrying G2/G2 APOL1 High-Risk Genotype

Pepe M. Ekulu^{1,2,†}, Oyindamola C. Adebayo^{1,3,†}, Jean-Paul Decuyppere¹, Linda Bellucci⁴, Mohamed A. Elmonem⁵, Agathe B. Nkoy^{1,2}, Djalila Mekahli^{1,6}, Benedetta Bussolati⁴, Lambertus P. van den Heuvel^{1,7}, Fanny O. Arcolino^{1,*,‡} and Elena N. Levtchenko^{1,6,‡}

Pediatric Nephrology (2023) 38:2509–2521
<https://doi.org/10.1007/s00467-022-05819-4>

REVIEW

HIV-associated nephropathy in children: challenges in a resource-limited setting

Agathe B. Nkoy^{1,2} · P  p   M. Ekulu¹ · Veerle Labarque^{3,4} · Lambertus P. Van den Heuvel^{2,5} · Elena N. Levtchenko^{2,6}

INTERNATIONAL SOCIETY OF GLOMERULAR DISEASE (ISGD)

Construire l'avenir de la médecine glomérulaire



REJOIGNEZ-NOUS
AUJOURD'HUI



LES BESOINS NON SATISFAITS



Impliquer très tôt l'expert en maladies glomérulaires dans l'équipe de soins, afin d'améliorer les résultats pour les patients



Faire des choix cliniques judicieux parmi les options thérapeutiques disponibles



Poursuivre la dynamique des essais cliniques, y compris l'accès des patients

L'ISGD a été fondée en 2022 pour répondre à ces besoins. Il s'agissait à l'origine d'un projet des responsables de la santé rénale de NephCure (organisation de défense des patients axée sur la recherche). C'est désormais une organisation indépendante à but non lucratif.

NOTRE MISSION

Amélioration des soins et des résultats pour les patients atteints de maladies glomérulaires grâce à :

Rôle de collaboration avec les néphrologues généralistes et les autres professionnels de santé



Favoriser le modèle consultatif de la « triade de soins » (patient, néphrologue généraliste, expert en maladies glomérulaires)

Collaboration entre zones géographiques et domaines d'activité



- Néphrologie adulte
- Néphrologie pédiatrique
- Pathologie
- Transplantation
- Agences de réglementation
- Patients
- Industrie
- Organismes apparentés

Progression et reconnaissance de la sous-spécialité



- Soutien en matière de carrière et d'emploi
- Programmes de sous-spécialisation et formation médicale continue
- Normes et accréditation
- Recherche clinique, translationnelle et fondamentale

Équité en matière de santé pour tous les patients



- Accès au diagnostic, aux traitements, aux essais cliniques
- Intersection du risque génétique et de l'accès aux soins de santé
- Déterminants sociaux de la santé

DOMAINES PRIORITAIRES (COMITÉS PRINCIPAUX)

AFFILIATION ET ACCRÉDITATION

- Normes pour la désignation d'« expert en maladies glomérulaires »
- Mettre en relation d'autres professionnels de santé avec des experts en maladies glomérulaires
- Connecter la communauté à des fins de mentorat et de collaboration

FORMATION

- Soutien au développement de programmes de sous-spécialisation spécifiques
- Formation médicale continue
- Ressources éducatives et recommandations
- Assemblée annuelle

SOUTIEN DES PAIRS

- Aide à la création de centres d'excellence et de cliniques spécialisés dans les maladies glomérulaires
- Établir des liens pour des partenariats locaux, régionaux et internationaux
- Renforcement de la communauté et développement du leadership

ESSAIS CLINIQUES

- Formation, mises en relation et soutien en matière d'essais cliniques
- Élargir l'accès des patients aux essais (équité en matière de santé)
- Développer les centres d'essais cliniques

RECHERCHE FONDAMENTALE ET TRANSLATIONNELLE

- Discussion et diffusion de la recherche
- Répertorier les projets de recherche au niveau mondial
- Mises en relation et possibilités de collaboration
- Soutien à la recherche

COMITÉ DIRECTEUR

Président de la société : Tobias B. Huber, Université de Hambourg

AFFILIATION	FORMATION	SOUTIEN DES PAIRS	ESSAIS CLINIQUES	RECHERCHE FONDAMENTALE ET TRANSLATIONNELLE
Kirk Campbell, Faculté de médecine Icahn à Mount Sinai	Kenar Jhaveri, Université Hofstra	Alessia Fornoni, Université de Miami	Annette Bruchfeld, Université de Linköping	Pierre-Louis Tharaux, Inserm
Heather Reich, Université de Toronto	Koyal Jain, Université de Caroline du Nord	Brad Rovin, Université de l'État de l'Ohio	Matthias Kretzler, Université du Michigan	Matt Sampson, Université de Harvard
Elena Levtchenko, Université d'Amsterdam	Jun Oh, Université de Hambourg	Liz Lightstone, Imperial College de Londres	Laura Barisoni, Université de Duke	Rachel Lennon, Université de Manchester
	Paola Romagnani, Université de Florence	Sydney Tang, Université de Hong Kong	Hiddo Lambers Heerspink, Université de Groningue	Rasheed Gbadegesin, Université de Duke

AVANTAGES POUR LES MEMBRES

(l'affiliation est gratuite !)



COMMUNAUTÉ

- Accès rapide à des experts internationaux
- Forums de discussion réservés aux membres
- Programmes de mentorat



FORMATION

- Programmes de formation médicale continue
- Idées et recommandations concernant les programmes de formation
- Matériel éducatif sur les maladies glomérulaires



RECHERCHE

- 50 % de réduction sur les frais de publication dans la revue *Glomerular Diseases*
- Collaborations et réseautage à l'échelle mondiale
- Outils de mise en correspondance avec des études pour les patients et les cliniciens
- Programmes éducatifs portant sur les essais cliniques



SOUTIEN DES PAIRS

- Contribuer à la mise en place de cliniques, de laboratoires de recherche et de centres d'excellence pour les maladies glomérulaires
- Réseautage avec des collègues internationaux
- Programmes de développement professionnel

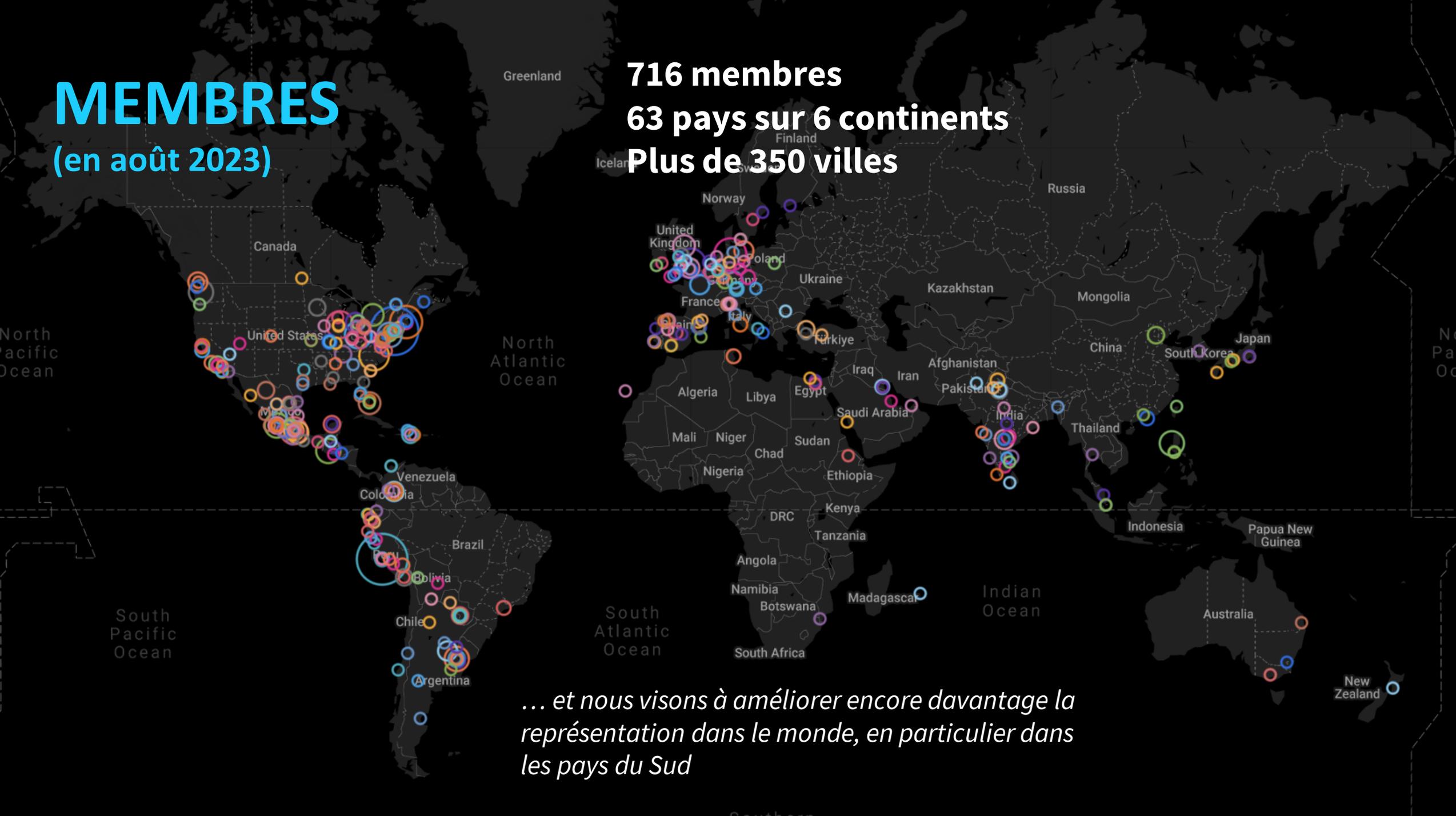
MEMBRES

(en août 2023)

716 membres

63 pays sur 6 continents

Plus de 350 villes



... et nous visons à améliorer encore davantage la représentation dans le monde, en particulier dans les pays du Sud



**REJOIGNEZ-NOUS
AUJOURD'HUI**

*et construisez l'avenir
avec nous*



is-gd.org

info@is-gd.org

[@ISGDtweets](https://twitter.com/ISGDtweets)

+1-617-286-2025

International Society — of —
Glomerular
Disease

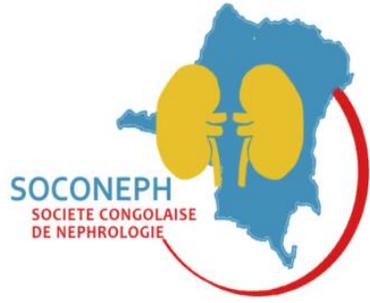


Amsterdam UMC

Universitair Medische Centra

e.n.levtchenko@amsterdamumc.nl

Thank you !



**SECOND CYCLE – FIRST IPNA_AFPNA MASTER FOR JUNIOR
CLASSES**

KINSHASA, 21-23 August 2023

Syndrome néphrotique corticosensible et corticorésistant



Jerome Harambat, Elena Levtchenko



Slide Courtesy: Olivia Boyer & Agnes Trautmann

Objectifs pédagogiques

- Connaitre la définition et la classification du syndrome néphrotique
- Comprendre les recommandations de bonnes pratiques de l'IPNA sur le SNCS et le SNCR
- Savoir adapter IPNA dans le contexte local

Méthodologie

Le projet a utilisé la **méthode GRADE** (questions PICO) et a suivi le **RIGHT Statement for Practice Guidelines**

Groupe de rédacteurs : Recommandations élaborées sur la base des données de la littérature

La force des recommandations et la qualité des preuves ont été gradées en utilisant le **système d'évaluation de l'AAP**

Groupe d'experts votants (N=32)
23 néphrologues pédiatres, dont 3 à 5 représentants de chaque société régionale de l'IPNA ayant une expertise dans le traitement du SNCS de l'enfant

Les experts ont été invités, par questionnaire électronique, à donner un niveau d'accord sur une échelle de 5 points (fortement en désaccord -> fortement d'accord) (**méthode Delphi**)

<70% consensus: Recommandations discutées et modifiées par le groupe de rédacteurs

≥70% consensus
Recommandation acceptée



Méthodologie : système de gradation de l'AAP

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

Définitions

Au diagnostic de **syndrome néphrotique**



Protéinurie néphrotique

UPCR \geq 200 mg/mmol (2 mg/mg) sur les 1^{ères} urines du matin (BU 3+ ou 4+)

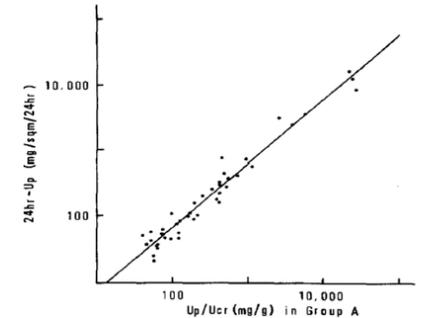


Fig. 1. Relationship between ratio of urinary protein to creatinine (Up/Ucr) in group A and 24-h urinary excretion of protein (24 h-Up) corrected for body surface area. Linear regression describing relationship is calculated on log transformed data ($y = 1.04x + 1.47$, $r = 0.984$).

+

Hypoalbuminémie

Albumine plasmatique $<$ 30 g/l

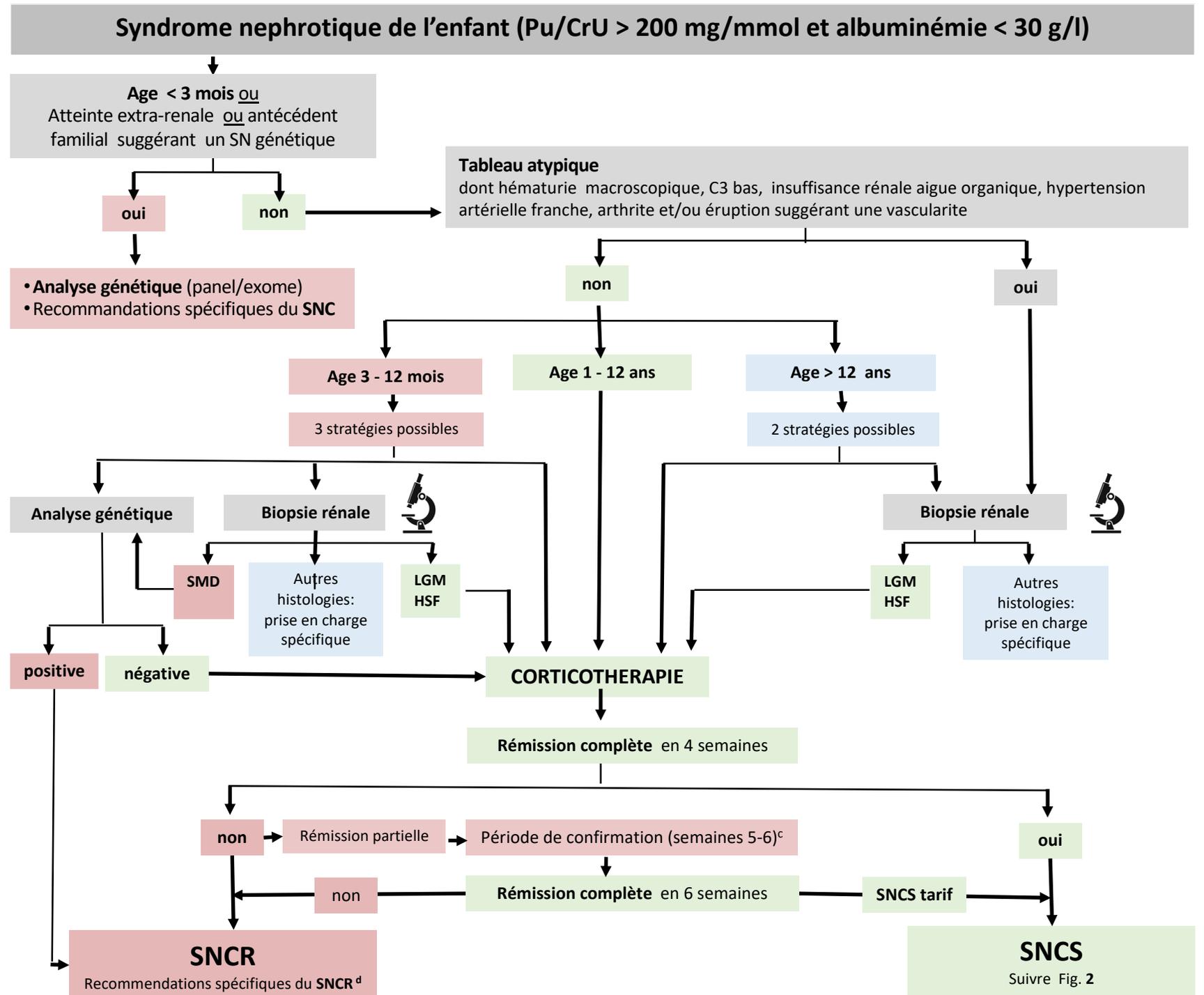
ou

Oedème



Syndrome Néphrotique

Evaluation diagnostique



Recommandations de l'IPNA pour la prise en charge du syndrome néphrotique cortico-sensible de l'enfant



IPNA

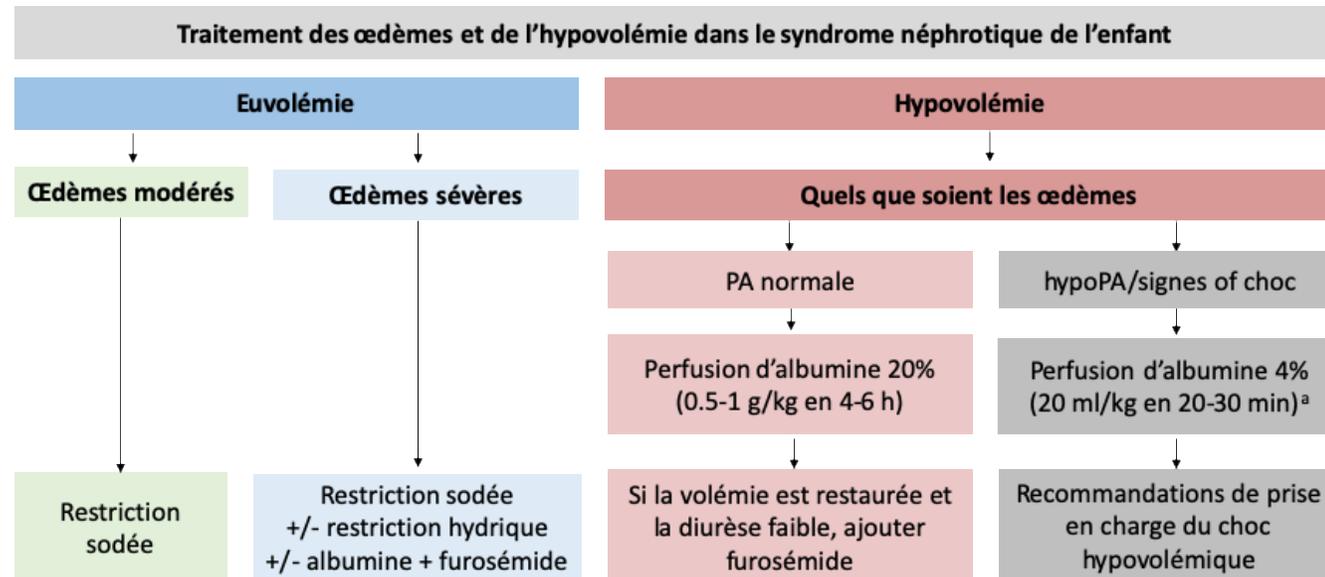
Traitements symptomatiques

C
moderate

- **Régime** : pauvre en sel pendant les poussées, normo-sodé en rémission, régime hypocalorique sous corticoïdes.
- **Apport quotidien adéquat en calcium** (alimentaire ou carbonate), **supplémentation en vitamine D** en cas de carence.
- **Restriction hydrique uniquement en cas d'hyponatrémie** (< 130 meq/L, attention aux fausses hyponatrémies dues à l'hyperlipémie) **et/ou d'œdème sévère**.
- **Pas de perfusion d'albumine sauf en cas de complication** : **une utilisation inappropriée peut provoquer un œdème pulmonaire**.
- **Pas d'utilisation systématique de diurétiques** : augmentation du **risque d'IRA et de thrombose**.

X
strong

C
moderate



Traitements symptomatiques

C
weak

C
weak

A
strong

A
strong

X
strong

A
strong

- Pas de traitement anticoagulant ou antiplaquettaire systématique, sauf en cas de facteurs de risque de thrombose associé.
- Pas d'antibioprophylaxie systématique, mais traitement antibiotique en urgence en cas de suspicion d'infection bactérienne.
- Vérifier le statut vaccinal
- Vaccinations larges avec des vaccins inactivés, notamment contre
 - la grippe chaque année
 - COVID-19
- avec des **vaccins vivants en cas d'arrêt des immunosuppresseurs** à forte dose
- vaccination **de l'entourage**



Vaccin	Recommandation vaccinale en cas de syndrome néphrotique	
BCG	Contre-indiqué sous immunosuppresseurs	
Diphthérie Tétanos Polyomyélite Coqueluche HIB	Primo-vaccination selon le calendrier obligatoire	Puis rappels <ul style="list-style-type: none"> • Selon le calendrier obligatoire • Ou si taux non protecteurs pour les SNCD • Peuvent être administrés en rechute
Hépatite B	PV selon le calendrier obligatoire	
Pneumocoque	PV selon le calendrier obligatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Dès le diagnostic: vaccination PPSV23 ou rappel PCV13 si besoin • Voir les différents schémas selon l'âge
Méningocoque	PV selon le calendrier obligatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Dès le diagnostic: vaccination méningo B et ACYW
Varicelle		<ul style="list-style-type: none"> • Au diagnostic: sérologie • Si séroneg: vacciner dès que possible <ul style="list-style-type: none"> • en rémission • Quand prednisone <2 mg/kg/j et < 20 mg/j durant >14 j • >3 mois après les bolus de corticoïdes • et en l'absence de tout IS, jusqu'à 6 mois après l'arrêt pour le Rituximab
Rougeole Oreillons Rubéole		<ul style="list-style-type: none"> • Si non vacciné: mise à jour du calendrier vaccinal selon le même principe que pour la varicelle
Grippe		<ul style="list-style-type: none"> • Tous les ans
Papilloma virus		<ul style="list-style-type: none"> • Dès l'âge de 9 ans
COVID-19		<ul style="list-style-type: none"> • Voir schéma en fonction de l'âge

Corticothérapie initiale (prednisone/prednisolone)

A
strong

- Après le bilan diagnostique initial, nous recommandons que les nourrissons de plus de 3 mois et les enfants ou adolescents (de 1 à 18 ans) présentant un premier épisode de SN idiopathique reçoivent une corticothérapie quotidienne (prednisone ou prednisolone) selon le schema :

- 60 mg/m²/j** ou 2 mg/kg/j (**max 60 mg/jour**) pendant **4 semaines**, suivies de **40 mg/m² 1 jour sur 2** ou 1,5 mg/kg (max 40 mg) pendant 4 semaines

4 ERCs, 775 enfants, idem KDIGO 2021

A
strong

OU

- 6 semaines à 60 mg/m² ou 2 mg/kg (dose max de 60 mg/jour), suivies d'un PDN 1 jour sur 2 à 40 mg/m² ou 1,5 mg/kg (dose max de 40 mg 1 jour sur 2) pendant 6 semaines

A
strong

Corticothérapie initiale (prednisone/prednisolone)

B
Moderate

On recommande d'administrer la corticothérapie en **dose unique le matin** pour le traitement de la poussée initiale et des rechutes.

(même efficacité et moindre toxicité)

A strong

On **ne recommande pas** de décroissance progressive de la corticothérapie.

C
Weak

On **ne recommande pas d'ajouter un autre immunosuppresseur aux corticoïdes** dans le traitement de la première poussée.

Traitement des rechutes – 1ere rechute

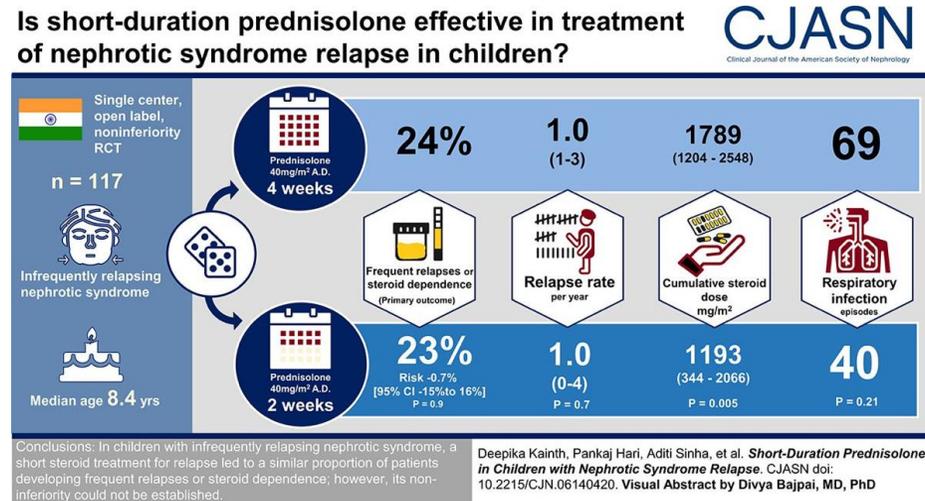


SNCS

Compléter la première cure de corticoïdes par PDN oral 1 jour sur 2
40 mg/m²/2j ou 1,5 mg/kg/2j, max. 40 mg/2j
pendant un **total de 4+4 ou 6+6 semaines**

Rechute
Bandelette urinaire ≥ 3+ ou Pu/CrU ≥ 200 mg/mmol (≥ 2 mg/mg) sur échantillon pendant 3 jours consécutifs

Pas de rechute (20-30%)



Traitement des rechutes – 1ere rechute



SNCS

Compléter la première cure de corticoïdes par PDN oral 1 jour sur 2
40 mg/m²/2j ou 1,5 mg/kg/2j, max. 40 mg/2j
pendant un total de 4+4 ou 6+6 semaines

Rechute

Bandelette urinaire ≥ 3+ ou Pu/CrU ≥ 200 mg/mmol (≥ 2 mg/mg) sur échantillon pendant 3 jours consécutifs

Pas de rechute (20-30%)

Reprendre la PDN oral

60 mg/m²/jour ou 2 mg/kg/jour, max 60 mg/jour
jusqu'à remission (BU neg/traces ≥ 3j consécutifs,
puis diminuer à **40 mg/m²/2j** ou 1,5 mg/kg/2j,
max 40 mg/jour pendant **2-4 semaines**

B
moderate

A
strong

Nous ne recommandons pas de décroissance progressive

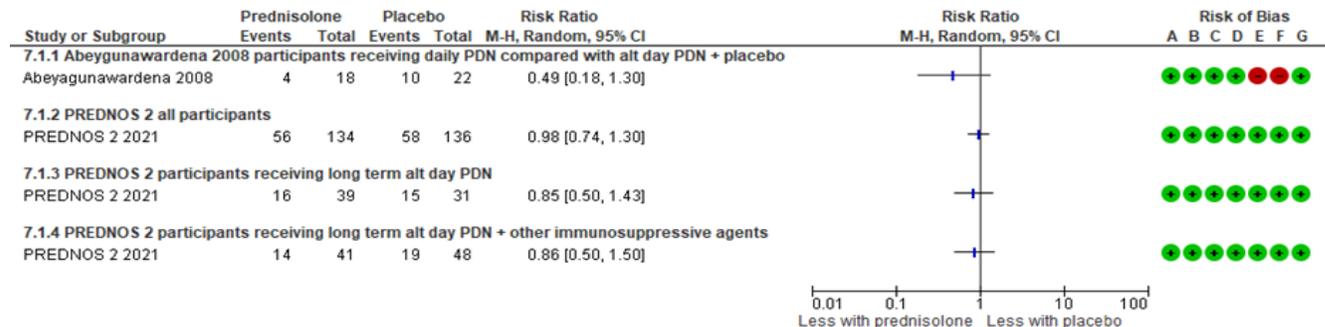
Prévention des rechutes induites par les infections

B
moderate

Nous ne recommandons pas l'utilisation systématique d'un court traitement de PDN quotidien à faible dose au début d'une infection des voies respiratoires supérieures (IVRS) pour prévenir les rechutes.

D
weak

Nous suggérons d'envisager l'administration d'une courte dose de PDN quotidienne à faible dose au début d'une infection ORL chez les enfants qui prennent déjà une faible dose de PDN 1 jour sur 2 et qui ont des ATCD de rechutes associées aux infections.



Risk of bias legend
 (A) Random sequence generation (selection bias)
 (B) Allocation concealment (selection bias)
 (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
 (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
 (F) Selective reporting (reporting bias)
 (G) Other bias

Les données indiquent que la PDN quotidienne à faible dose n'a pas réduit le risque de rechutes lors des infections puisque l'intervalle de confiance à 95 % pour chaque estimation ponctuelle contient 1.

Traitement des rechutes – rechutes suivantes

Rechute

Bandelette urinaire $\geq 3+$ ou Pu/CrU ≥ 200 mg/mmol (≥ 2 mg/mg) sur échantillon pendant 3 jours consécutifs

Reprendre la PDN orale

60 mg/m²/jour ou 2 mg/kg/jour, max 60 mg/jour jusqu'à remission (BU neg/traces ≥ 3 j consécutifs, puis diminuer à **40 mg/m²/2j** ou 1,5 mg/kg/2j, max 40 mg/jour pendant **4 semaines**



Syndrome néphrotique à rechutes fréquentes (SNRF)

≥ 2 rechutes dans les 6 premiers mois suivant la rémission de l'épisode initial **ou ≥ 3 rechutes au cours d'une période de 12 mois**

Rechutes fréquentes

≥ 2 rechutes ds les 6 1ers mois
ou ≥ 3 rechutes en 12 mois

ttt d'épargne
cortisonique de 1^e ligne
ou PDN à faible dose 1 an

A
strong

Rechutes espacées

< 2 rechutes pdt les 6
1ers mois
 < 3 rechutes en 12
mois

Reprendre la PDN

Pas de rechute

Choix du ttt d'épargne cortisonique – conseils pratiques

Traitement d'épargne cortisonique de 1^e ligne

X
moderate

Levamisole : surveiller les transaminases et la NFS /3-4 mois
Surveiller les ANCA au départ et /6-12 mois

B
moderate

MMF/MPS : surveiller les transaminases et la NFS/3-4 mois
AUC > 50 mg·h/L chez les patients non contrôlés sous MMF/MPS

B
moderate

Anticalcineurines : surveiller T0, dose minimale efficace, éviter l'utilisation prolongée pendant > 2-3 ans, sinon discuter une PBR

B
moderate

Cyclophosphamide : cycle unique de 2 mg/kg/j (max 150 mg) pendant 12 semaines ou 3 mg/kg/j pendant 8 semaines (ou 6 bolus mensuels) + PDN à faible dose alternée, surveiller la NFS/2 semaines - arrêter si cytopénie

X
strong

B
strong

2^e ligne Rituximab : viser CD19 < 5 cellules/mm³ ou < 1% de lymphocytes, surveillance des IgG et de la NFS

Choix du ttt d'épargne cortisonique – conseils pratiques

Traitement d'épargne cortisonique de 1^e ligne

Levamisole : surveiller les transaminases et la NFS /3-4 mois
Surveiller les ANCA au départ et /6-12 mois

MMF/MPS : surveiller les transaminases et la NFS/3-4 mois
AUC > 50 mg·h/L chez les patients non contrôlés sous MMF/MPS

Diminuer puis arrêter la PDN en 1,5 à 2 mois.

Anticalcineurines : surveiller T0, dose minimale efficace, éviter l'utilisation prolongée pendant > 2-3 ans, sinon discuter une PBR

Cyclophosphamide : cycle unique de 2 mg/kg/j (max 150 mg) pendant 12 semaines ou 3 mg/kg/j pendant 8 semaines (ou 6 bolus mensuels) + PDN à faible dose alternée, surveiller la NFS/2 semaines - arrêter si cytopénie

2^e ligne Rituximab : viser CD19 < 5 cellules/mm³ ou < 1% de lymphocytes, surveillance des IgG et de la NFS

Diminuer puis arrêter la PDN en 2 à 3 mois.

C
weak

B
strong

Choix du ttt d'épargne cortisonique – conseils pratiques

Traitement d'épargne cortisonique de 1^e ligne

Levamisole : surveiller les transaminases et la NFS /3-4 mois
Surveiller les ANCA au départ et /6-12 mois

C
weak

MMF/MPS : surveiller les transaminases et la NFS/3-4 mois
AUC > 50 mg·h/L chez les patients non contrôlés sous MMF/MPS

Diminuer puis
arrêter la PDN en
1,5 à 2 mois.

Anticalcineurines: surveiller T0, dose minimale efficace, éviter
l'utilisation prolongée pendant > 2-3 ans, sinon effectuer une PBR

Cyclophosphamide: cycle unique de 2 mg/kg/j (max 150 mg)
pendant 12 semaines ou 3 mg/kg/j pendant 8 semaines (ou 6
bolus mensuels) + PDN à faible dose alternée

B
strong

2^e-ligne: Rituximab: viser CD19 < 5 cellules/mm³ ou < 1 % de
lymphocytes, surveillance des IgG et de la NFS

Diminuer puis
arrêter la PDN en
2 à 3 mois.

X
strong

**Diminution progressive et arrêt du traitement d'entretien chez
les enfants en cas de rémission prolongée > 12 mois**

Choix du ttt d'épargne cortisonique – 2e ligne

B
moderate

- Nous recommandons d'utiliser le RTX en 2e ligne chez les enfants atteints de **SNRF ou SNCD qui ne sont pas contrôlés par le traitement** après au moins un autre agent d'épargne cortisonique à bonne dose, en particulier en cas de non-adhésion.

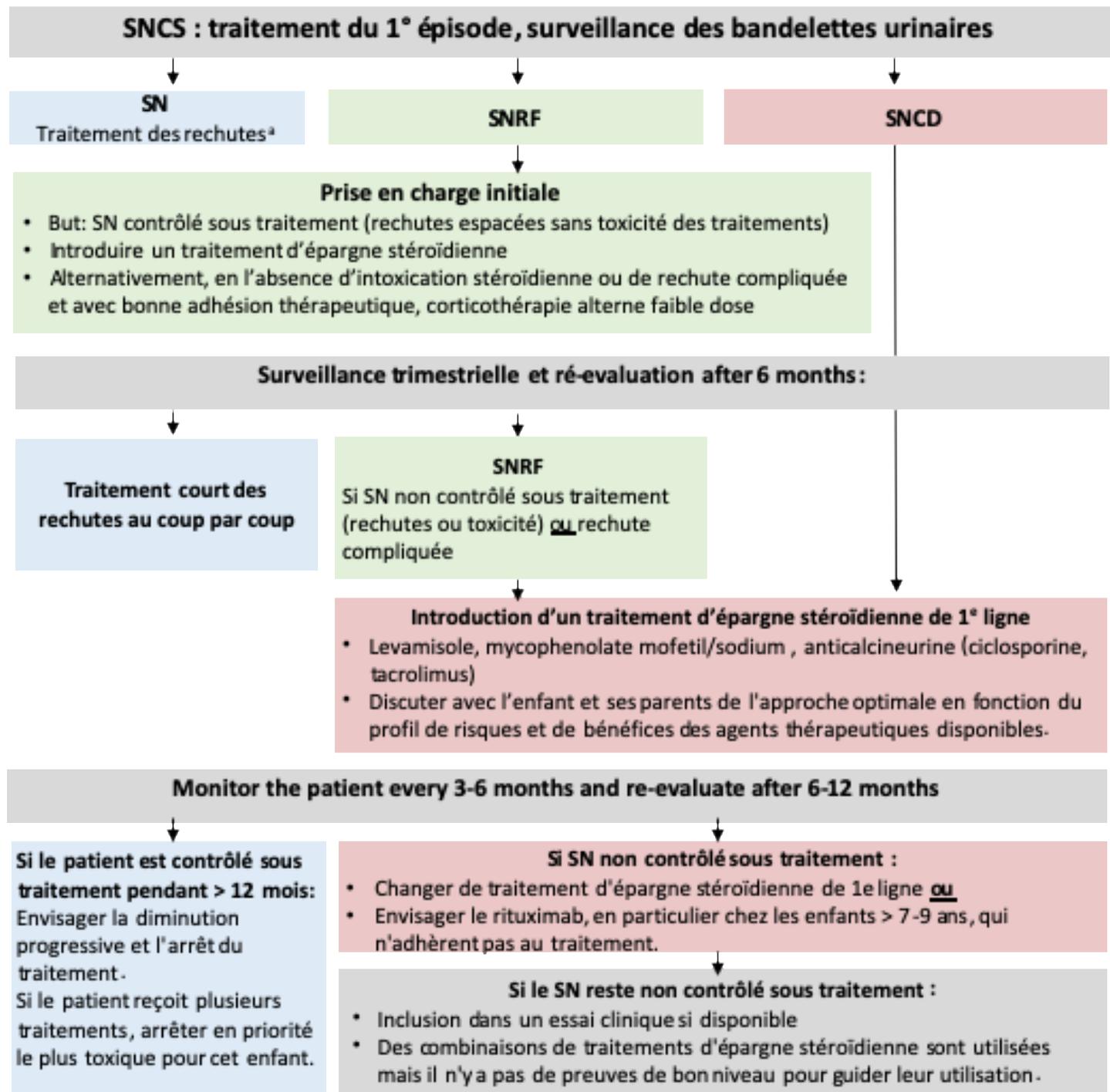
C
weak

- Ce traitement est particulièrement préférable, tant en termes de sécurité que d'efficacité, **au-delà de l'âge de 7-9 ans.**

X
strong

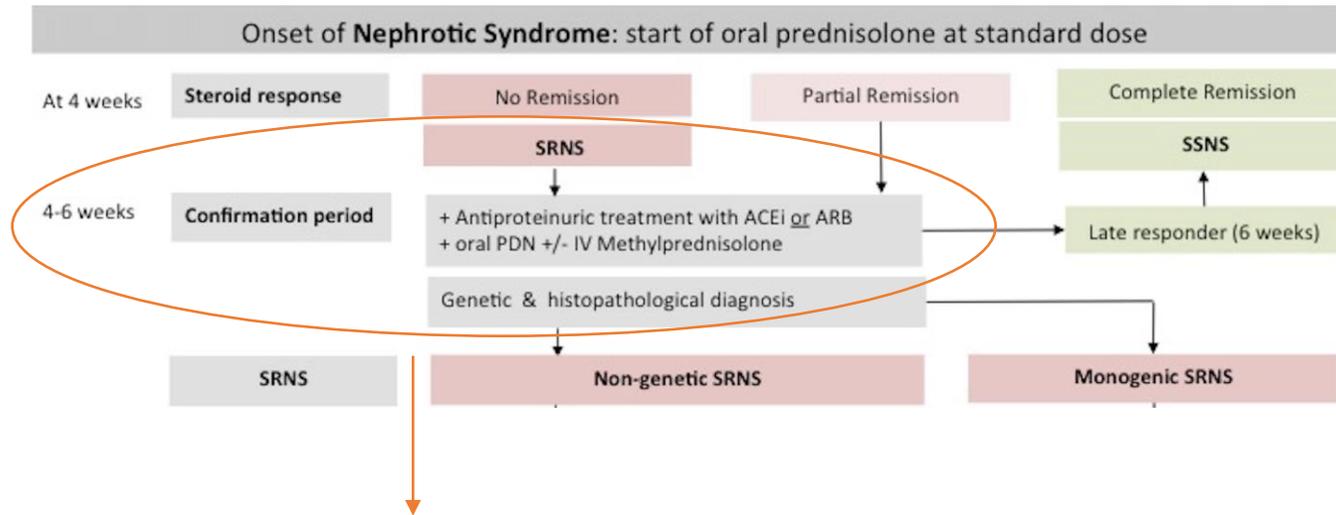
- Nous recommandons de **passer à un autre agent d'épargne cortisonique** lorsqu'un patient n'est pas contrôlé par le traitement avec l'agent initial.

Traitement du SNCS de l'enfant : résumé



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

Diagnostic, bilan initial et prise en charge



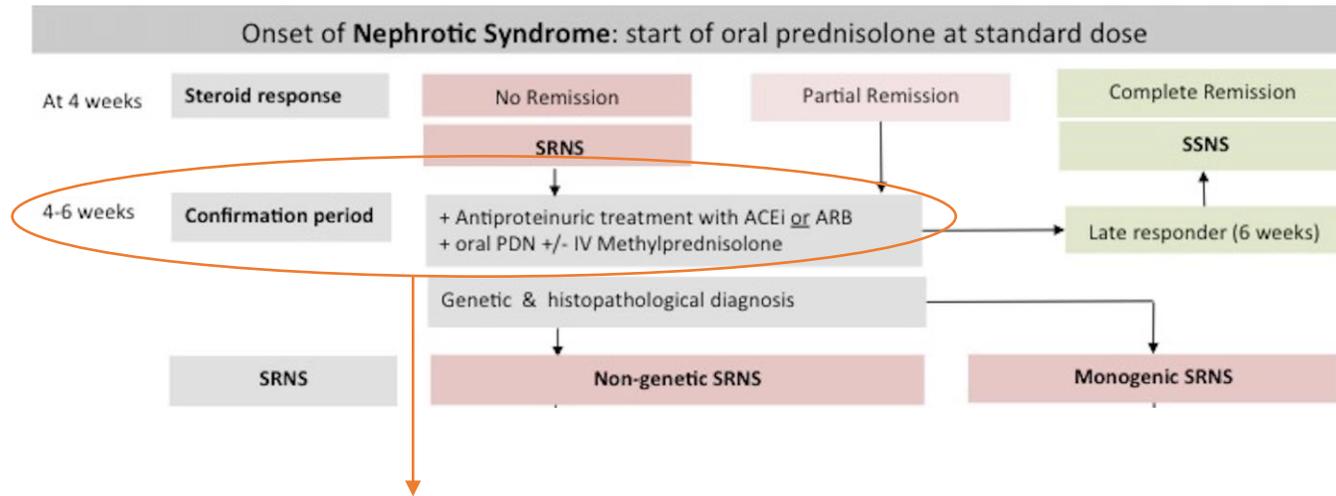
ERKNet/ESPN Webinar
Marina Vivarelli
November 3, 2020

We suggest using the **confirmation period**

- To assess the response to further treatment with corticosteroids (daily oral prednisolone with/without 3 pulses of methylprednisolone)
- To initiate RAAS inhibitors
- To perform genetic testing and/or renal biopsy



Traitement non immunologique de 1ere ligne



ERKNet/ESPN Webinar
Marina Vivarelli
November 3, 2020

1st line NON-immunosuppressive treatment: RAAS inhibition

- We recommended starting RAASi (ACEi or ARB) once the diagnosis of SRNS is made.
- Quantify the change in first-morning proteinuria
- Aim for maximum tolerated dose
- Suggest to use RAASi with non-renal metabolism
- Caution if hyperkalemia, initial CKD, intravascular volume depletion
- Contraception necessary in fertile females

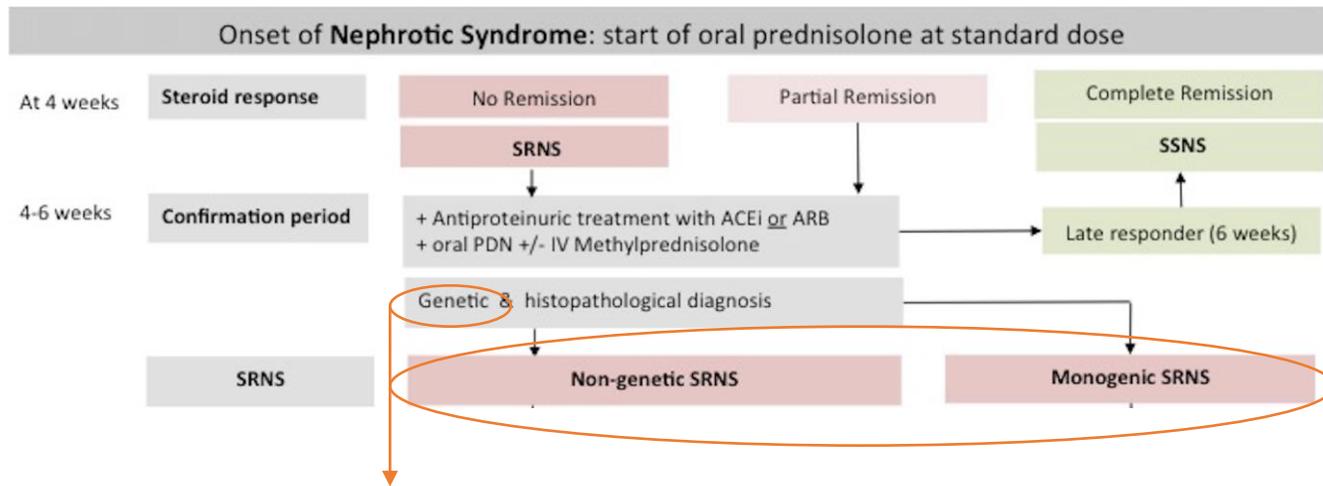
B
Moderate

D
Weak

C
Weak

X
strong

Diagnostic différentiel entre formes génétique et non-génétique de SNCR



ERKNet/ESPN Webinar
Marina Vivarelli
November 3, 2020

- **We recommend, if available, that genetic testing be performed in all children with primary SRNS.**
EXCEPT in patients with secondary cause or with initial steroid-sensitivity
- **We suggest giving priority to genetic testing**
 - familial forms
 - children with extra-renal features, especially if very young
 - pre-renal transplant
- **We suggest genetic testing before a kidney biopsy, especially in priority cases, provided the results will be readily available (within few weeks)**

B
Moderate

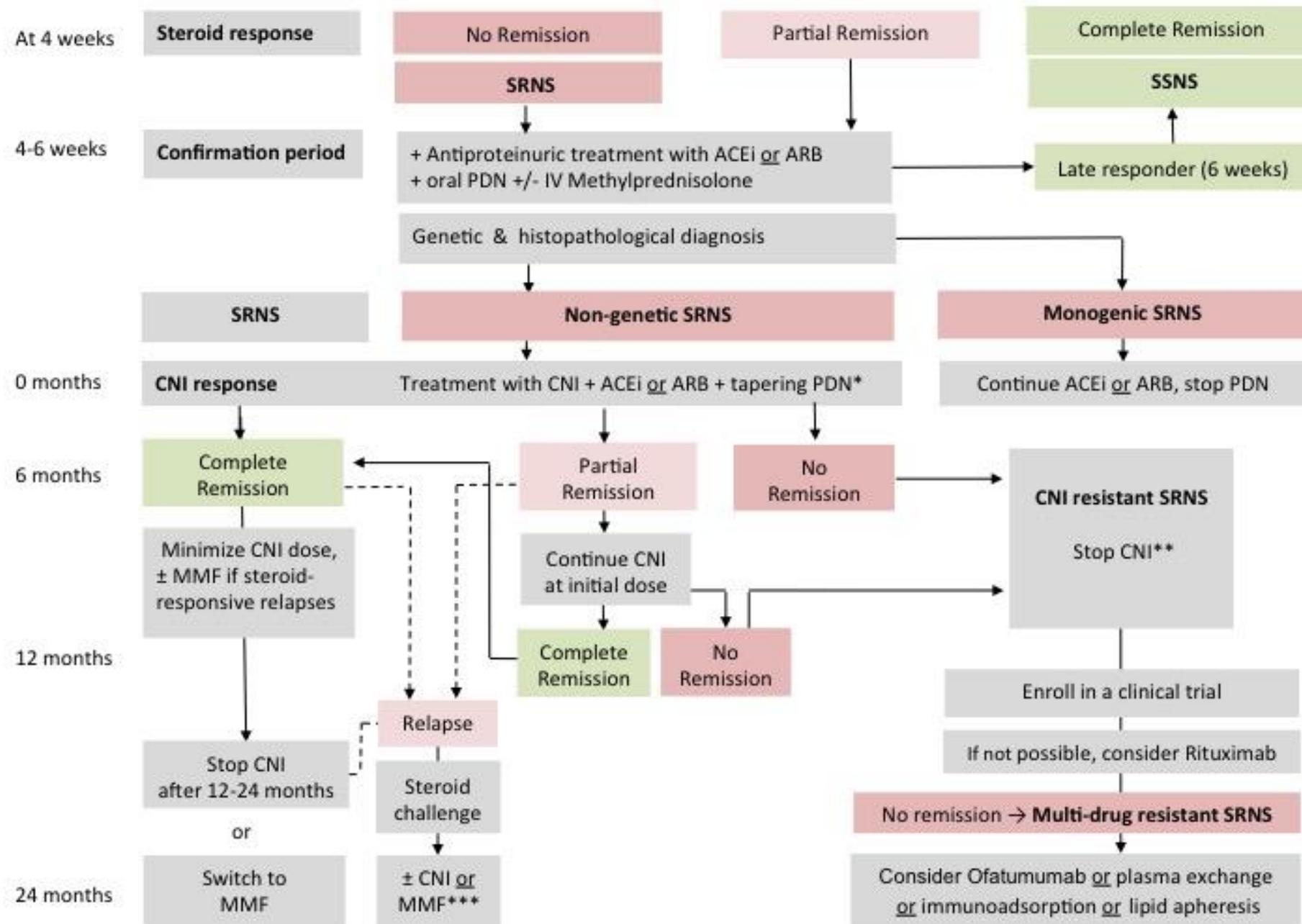
C
Weak

D
Weak

Formes non génétiques de SNCR

Non-genetic SRNS

Onset of Nephrotic Syndrome: start of oral prednisolone at standard dose



Traitement immunosuppresseur de 1ere ligne

- **CNI – cyclosporine A (CsA) or tacrolimus (TAC)** 
- Suggest minimum treatment period of 6 months to determine response to CNI 
- Withhold or delay, if eGFR < 30 ml/min/1.73 m², AKI, uncontrolled hypertension 

	CsA	TAC
Starting dose	3-5 mg/kg/day	0.1-0.2 mg/kg/day
Initial trough levels (tandem mass spectrometry)	80-120 ng/ml	4-8 ng/ml
Monitoring trough levels (refer to table 2)	weekly until steady state (4 weeks), then every 1-3 mths + serum creatinine as safety parameter	
Prevention	Adequate but minimal dosing of CNI, adapted by drug monitoring	
Side effects	Hypertension, nephrotoxicity, tremor, neurotoxicity, leg cramps, hypomagnesemia, interaction with other drugs	
	Hypertrichosis, gingival hyperplasia	Glucose intolerance, diabetes mellitus

Co-traitement avec corticostéroïdes

- We do not recommend prolonged (>6 months) routine treatment with prednisolone in conjunction with CNI and RAASi



- We suggest tapering prednisolone treatment and discontinuing after 6 months



- Suggestion for tapering prednisolone after CNI initiation:

40 mg/m² QOD for 4 weeks

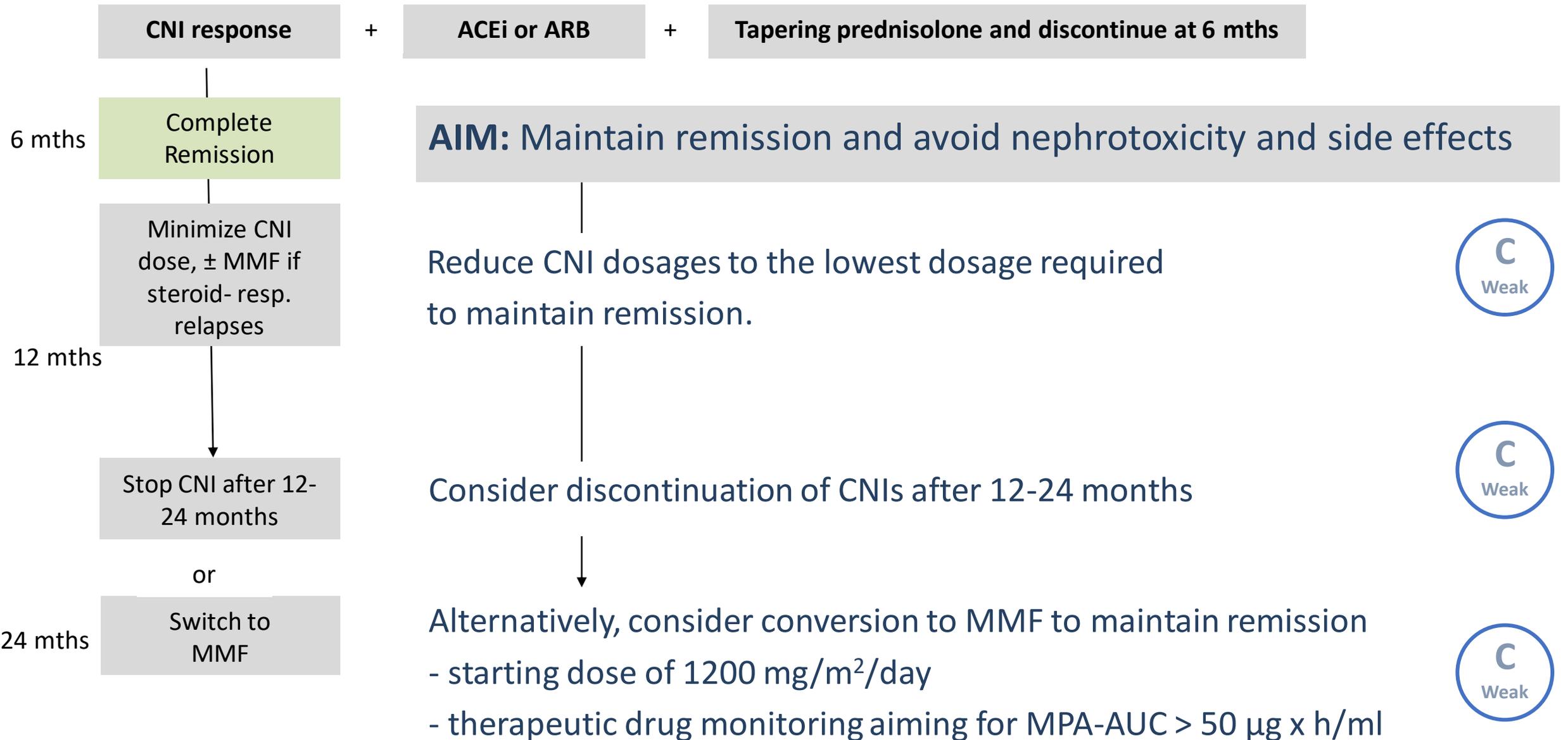
30 mg/m² QOD for 4 weeks

20 mg/m² QOD for 4 weeks

10 mg/m² QOD for 8 weeks, discontinuing thereafter



Réponse aux CNI à 6 mois : rémission complète



Discussion: How to treat SRNS in resource-limited countries?

- Prednisolone: available
- Cyclophosphamide: available
- ACE inhibitors: available

- Cyclosporin A, tacrolimus: expensive
- MMF: expensive
- Rituximab: expensive

Remerciements SNCS

Core group (n=22)

20 Pediatric Nephrologists from IPNA regional societies

Dieter Haffner, ESPN, Hannover, Germany (coordinator)
Olivia Boyer, ESPN, Paris, France
Agnes Trautmann, ESPN, Heidelberg, Germany
Marina Vivarelli, ESPN, Rome, Italy
Elisabeth Hodson, ANZPNA Sydney, Australia
Martin Christian, ESPN, Nottingham, UK
Francisco Cano, ALANEPE, Santiago, Chile
Melvin Bonilla-Felix, ALANEPE, San Juan, Puerto Rico
Debbie Gipson, ASPN, Ann Arbor, USA
Howard Trachtman, ASPN, Ann Arbor, USA
Susan Samuel, ASPN, Edmonton, Canada
Deirdre Hahn, ANZPNA Sydney, Australia
Hong Xu ASPNA, Shanghai, China
Hee Gyung Kang, ASPNA, Seoul, Korea
Arvind Bagga, ASPNA, New Delhi, India
Sushmita Banerjee, ASPNA Kolkata, India
Khalid Alhasan, ASPNA, Riyadh, Saudi Arabia
Hesham Safouh, AFPNA, Cairo, Egypt
Rajendra Bhimma, AFPNA, Durban, South Africa
Koichi Nakanishi, JSPN, Okinawa, Japan

Core group continued

Adult Nephrology & Transition

Jack Wetzels, Utrecht, The Netherlands

Patient representative

Wendy Cook, London, UK



External expert group (n=12)

Pediatric endocrinologists: Agnes Linglart (Paris, France), Dirk Schnabel (Berlin, Germany);

General pediatrician: Adamu Sambo (Gloucestershire, UK)

Transition: Marjo van Helden (Nijmegen, Netherlands), Ben Sprangers (Leuven, Belgium);

Dieticians: Stefanie Steinmann (Hannover, Germany), Sheridan Collins (Sydney, Australia), Katie Byrne (Michigan, United states)

Patient representatives: Clemens and Juliane Brauner (Hannover, Germany), Chandana Guha (Sydney, Australia), Stephane Serre (Toulouse, France).

Voting Panel (n=32)

Experts from IPNA regional societies:

ESPN, ANZPNA, JSPN, ASPN, ALANEPE, ASPNA, AFPNA





Remerciements SNCR

Dieter Haffner ESPN Hannover, Germany

18 Pediatric Nephrologists:

- Olivia Boyer ESPN Paris, France
- Agnes Trautmann ESPN Heidelberg, Germany
- Franz Schaefer ESPN Heidelberg, Germany
- Marina Vivarelli ESPN Rome, Italy
- Moin Saleem ESPN Bristol, UK
- Luciana Feltran ALANEPE Sao Paulo, Brasil
- Francisco Cano ALANEPE Santiago, Chile
- William Smoyer ASPN Columbus, USA
- Debbie Gipson ASPN Ann Arbor, USA
- Susan Samuel ASPN Edmonton, Canada
- Elisabeth Hodson ANZPNA Sydney, Australia
- Ng Kar Hui ASPNA Singapore, Singapore
- Aditi Sinha ASPNA New Dehli, India
- Hong Xu ASPNA Shanghai, China
- Yam Ngo Lim ASPNA Kuala Lumpur, Malaysia
- Koichi Nakanishi JSPN Okinawa, Japan
- Neveen Soliman AFPNA Cairo, Egypt
- Ifeoma Anochie AFPNA Port Harcourt, Nigeria



Adult Nephrology & Transition

Janina Müller-Seile - Erlangen, Germany

Nephropathology

Jan Ulrich Becker - Cologne, Germany

External expert group:

- 3 patients representatives
- 1 dietitian

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



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

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

Pediatric Nephrology (2023) 38:877–919
<https://doi.org/10.1007/s00467-022-05739-3>

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



Agnes Trautmann¹ · Olivia Boyer² · Elisabeth Hodson³ · Arvind Bagga⁴ · Debbie S. Gipson⁵ · Susan Samuel⁶ · Jack Wetzels⁷ · Khalid Alhasan⁸ · Sushmita Banerjee⁹ · Rajendra Bhimma¹⁰ · Melvin Bonilla-Felix¹¹ · Francisco Cano¹² · Martin Christian¹³ · Deirdre Hahn¹⁴ · Hee Gyung Kang¹⁵ · Koichi Nakanishi¹⁶ · Hesham Safouh¹⁷ · Howard Trachtman¹⁸ · Hong Xu¹⁹ · Wendy Cook²⁰ · Marina Vivarelli²¹ · Dieter Haffner²²  · on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

See French translation of IPNA guidelines and IPNA Webinars on IPNA website:
<https://theipna.org/resources/>

Relapses

	Relapse on CNI/ IS	Relapse post withdrawal of CNI/ IS	
CNI	 <ul style="list-style-type: none">Adherence to CNIMonitoring trough levelsAdequate trough levels	<ul style="list-style-type: none">Re-starting CNI/ the immunosuppression agent preventing relapses beforeMonitoring trough levels	
Steroid challenge	 <ul style="list-style-type: none">Oral prednisolone 60 mg/m² daily until remission is achieved or for a maximum period of 4 weekssubsequent tapering of prednisolone		

Complete remission
-> steroid sensitive relapse

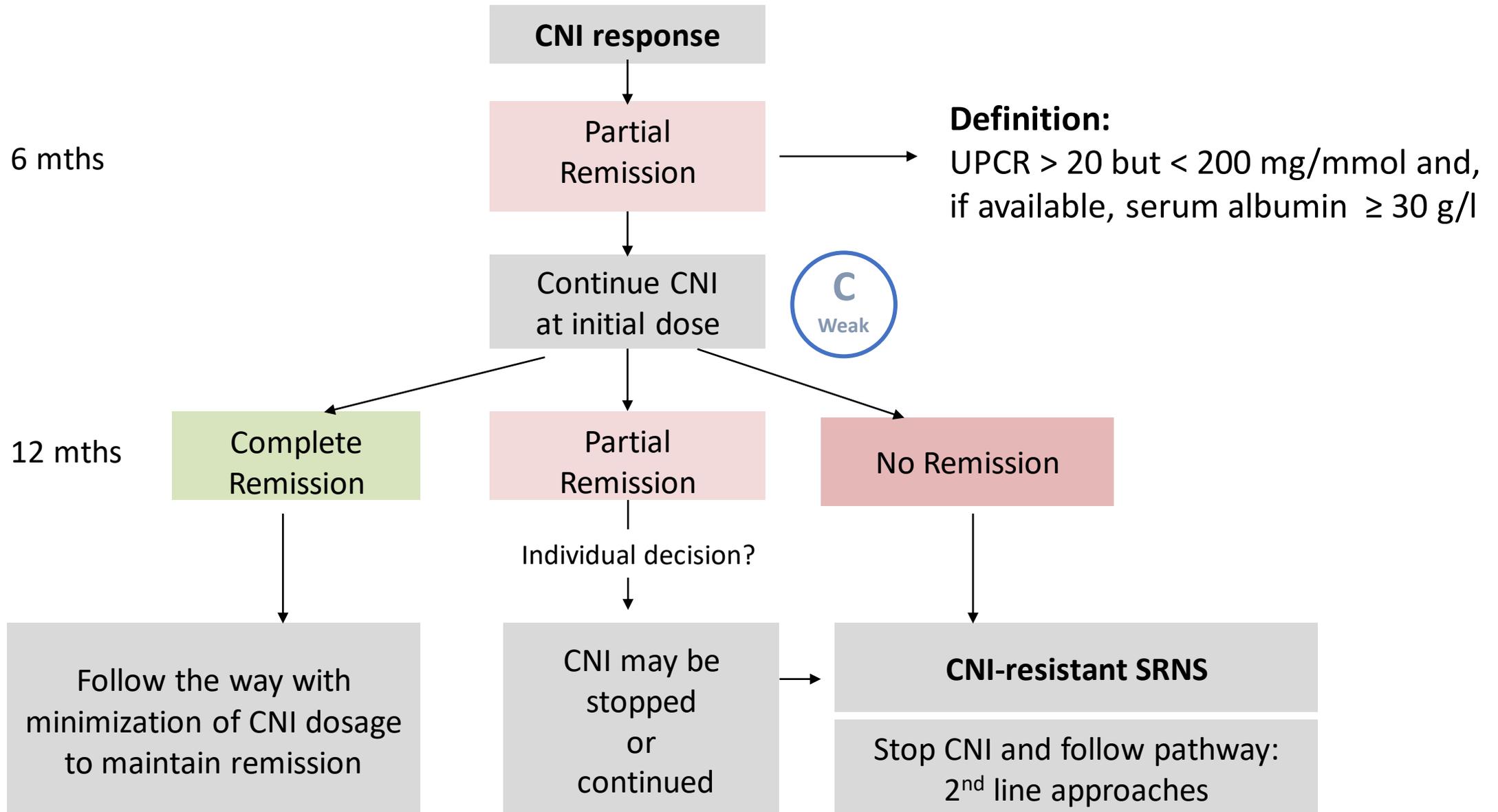
Consider use of MMF to maintain remission



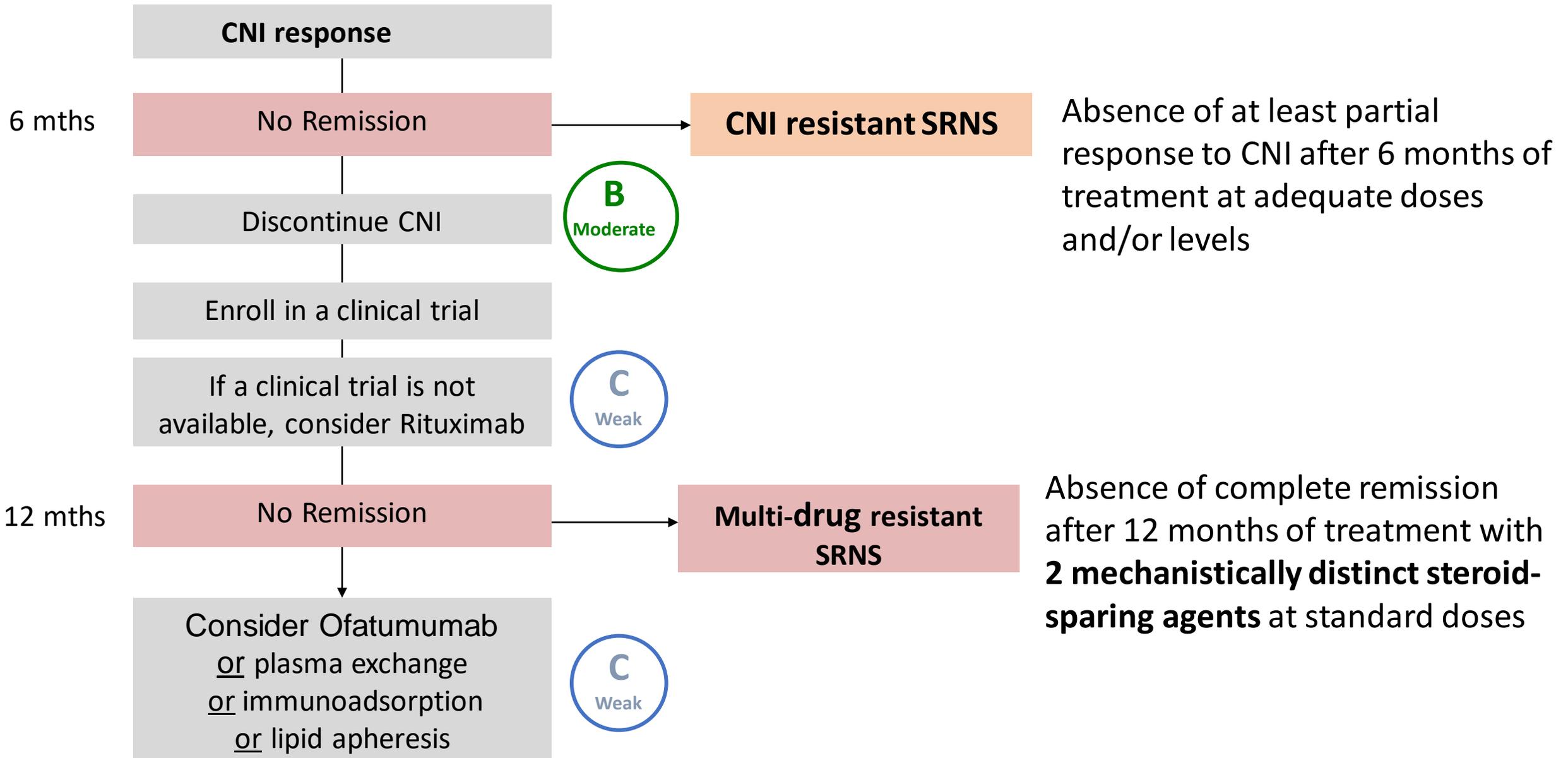
No response within 4 weeks
Frequent relapses
Side effect of medications

Follow the refractory SRNS protocol („second-line approaches“)

CNI-Response: Partial Remission



CNI-Response: No Remission -> 2nd line approaches



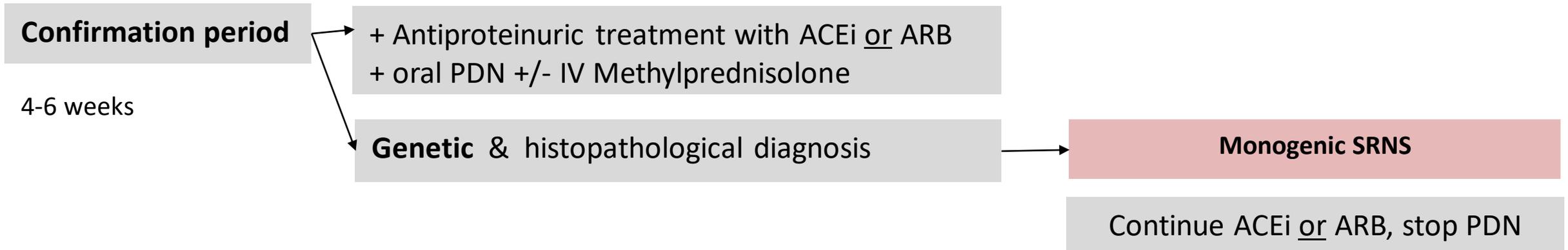
Rituximab

- **Evaluate potential contraindications** before commencing rituximab:
Screening in case of clinical suspicion and endemic background for:
tuberculosis: chest X-ray, skin or blood test.
Hepatitis B: HBs-Ag serology in case of elevated liver enzymes,
JC-virus: spinal fluid examination in case of neurological symptoms
- **Administration:** 1-2 rituximab infusions at a dose of 375 mg/m² usually within 2 wks
- **Pre-medication:** antihistamine, paracetamol
- **Monitoring:** Aiming for a reduction of the CD19 cell count < 5/μl or < 1%.
- **Antibiotic prophylaxis:** cotrimoxazole for a period of 3 up to 6 months depending on B cell recovery and immunosuppressive co-medication
- **Hypogammaglobulinemia:** Immunoglobulin substitution not routinely, however, be considered in cases of low serum IgG AND recurrent/ and or severe infections



Genetic SRNS

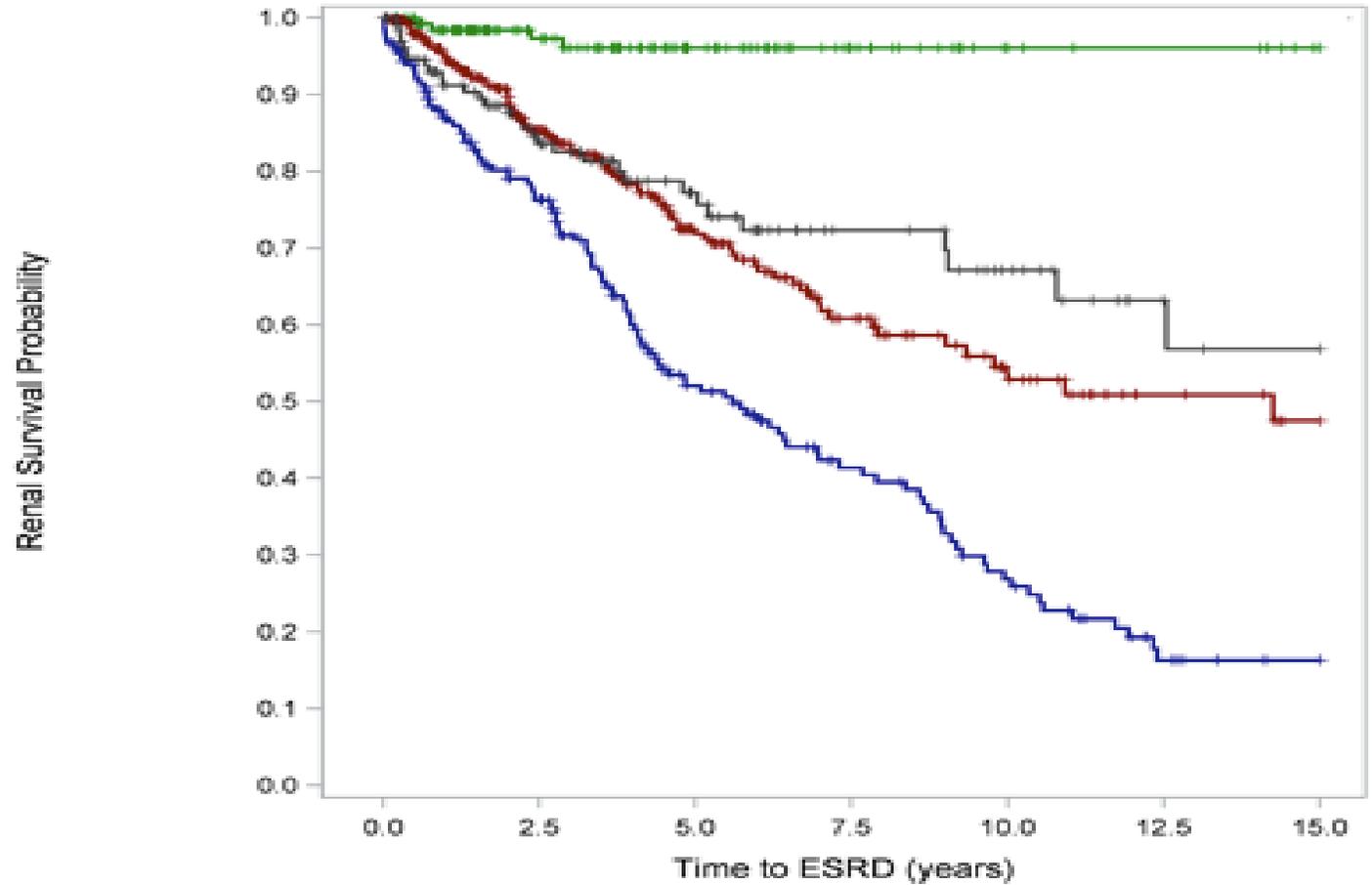
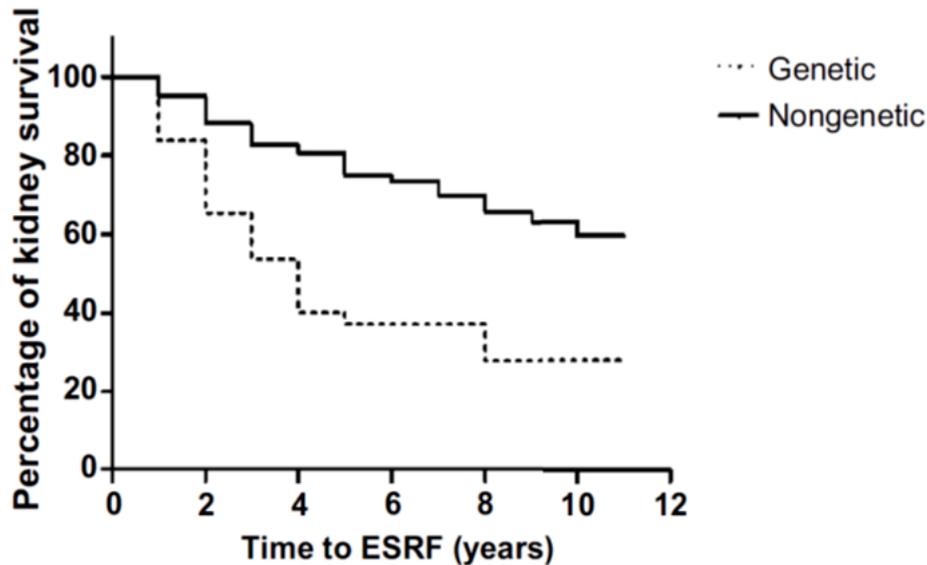
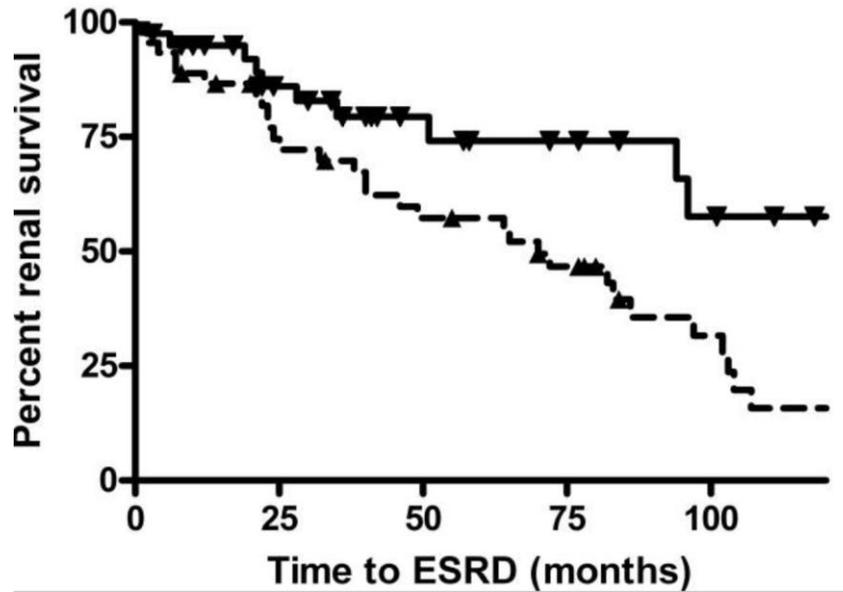
Genetic SRNS



- We recommend that **screening for all known podocytopathy genes be offered** to enable decisions on further immunosuppression.
- We recommend **withholding CNI and stopping prednisolone treatment** in patients with **monogenic form** of SRNS.
- If genetic results are not available at the end of the confirmation period, we suggest to start treatment with CNI and to re-assess after receiving genetic results.



Impact of genetics on renal prognosis



Sporadic IIS sensitive	137	86	48	25	11	9	4
Sporadic IIS resistant	365	205	112	62	33	17	11
Familial	139	81	49	30	21	10	8
Genetic	214	138	71	44	27	11	6

Importance of identifying monogenic SRNS

- To provide specific treatment, when available
- To withdraw ineffective or harmful therapy
- To provide an estimate of the risk of ESKD (high) and of the risk of post-transplant recurrence (low)
- To allow screening for dangerous co-morbidities
- To provide family counseling

Withdrawal of immunosuppressive agents?

Monogenic SRNS

- Specific treatments?
- Extrarenal symptoms?
- Comorbidities?

Partial/ complete remission on IS??

- **Review pathogenicity of genetic variant**
- Duration of response?
- **Benefit-risk assessment:** benefits of remission vs. potential risks/harms of IS?
- **Parental counseling**

A strong

A strong

Non-responsive, non-genetic patients Multidrug-resistant SRNS

- Discontinue ineffective treatment
- Continue non-immunosuppressive management
- Parental counseling

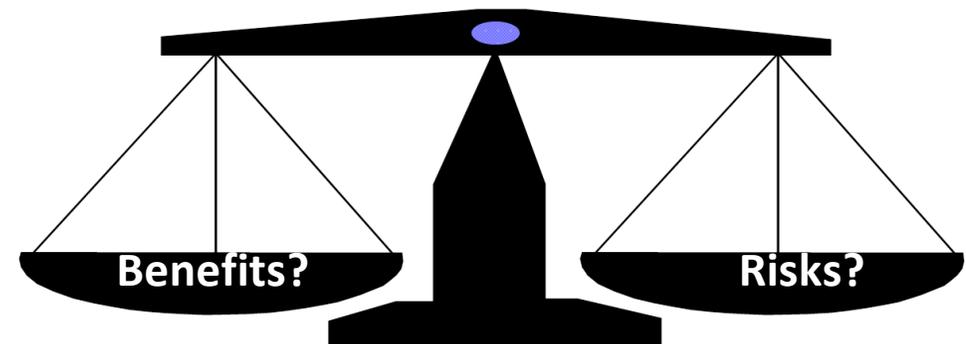
X

strong

- Explore available options for novel therapies being assessed in clinical trials?

X

strong



INTERNATIONAL SOCIETY OF GLOMERULAR DISEASE (ISGD)

Building the future of glomerular medicine



JOIN TODAY



THE UNMET NEEDS



Engage glomerular expert in care team early on, to improve patient outcomes



Make effective clinical choices from available treatment options



Continue momentum on clinical trials, including patient access

ISGD was founded in 2022 to address these needs. It was originally a project of kidney health leaders at NephCure (research-centered patient advocacy organization) and is now its own independent nonprofit organization.

OUR MISSION

Improved glomerular disease patient care and outcomes through:

Collaborative role with general nephrologists & other healthcare providers



Fostering consultative “care triad” model (patient, general nephrologist, glomerular expert)

Collaboration across geography & practice areas



- Adult nephrology
- Pediatric nephrology
- Pathology
- Transplant
- Regulatory agencies
- Patients
- Industry
- Allied organizations

Advancement and recognition of subspecialty



- Career and professional support
- Training fellowships and continuing medical education
- Standards and accreditation
- Clinical, translational, and basic research

Health equity for all patients



- Access to diagnosis, treatments, clinical trials
- Intersection of genetic risk + healthcare access
- Social determinants of health

FOCUS AREAS (CORE COMMITTEES)

MEMBERSHIP AND ACCREDITATION

- Standards for “glomerular disease expert” designation
- Connecting other healthcare providers with glomerular disease experts
- Connecting community for mentorship and collaboration

EDUCATION

- Support for developing specialized fellowship programs
- Continuing medical education
- Educational resources and recommendations
- Annual meeting

PEER SUPPORT

- Assistance in creating Centers of Excellence & glomerular disease clinics
- Making connections for local, regional, international partnerships
- Community building and leadership development

CLINICAL TRIALS

- Clinical trial training, connections and support
- Expand patient access to trials (health equity)
- Expand trial sites

BASIC AND TRANSLATIONAL RESEARCH

- Discussion and dissemination of research
- Mapping research projects globally
- Connections and collaborative opportunities
- Research support

COMMITTEE LEADERSHIP

Society President: Tobias B. Huber, University of Hamburg

MEMBERSHIP	EDUCATION	PEER SUPPORT	CLINICAL TRIALS	BASIC AND TRANSLATIONAL RESEARCH
Kirk Campbell, Icahn School of Medicine at Mount Sinai	Kenar Jhaveri, Hofstra University	Alessia Fornoni, University of Miami	Annette Bruchfeld, Linköping University	Pierre-Louis Tharaux, Inserm
Heather Reich, University of Toronto	Koyal Jain, University of North Carolina	Brad Rovin, Ohio State University	Matthias Kretzler, University of Michigan	Matt Sampson, Harvard University
Elena Levtchenko, University of Amsterdam	Jun Oh, University of Hamburg	Liz Lightstone, Imperial College London	Laura Barisoni, Duke University	Rachel Lennon, Manchester University
	Paola Romagnani, University of Florence	Sydney Tang, University of Hong Kong	Hiddo Lambers Heerspink, University of Groningen	Rasheed Gbadegesin, Duke University

MEMBER BENEFITS

(membership is free of charge!)



COMMUNITY

- Rapid access to worldwide experts
- Members-only discussion forums
- Mentorship programs



EDUCATION

- Continuing medical education programs
- Suggested curriculum ideas and recommendations
- Glomerular disease educational materials



RESEARCH

- 50% off *Glomerular Diseases* journal publication fees
- Global collaborations and networking
- Study-matching tools for patients and clinicians
- Clinical trial conduct educational programs



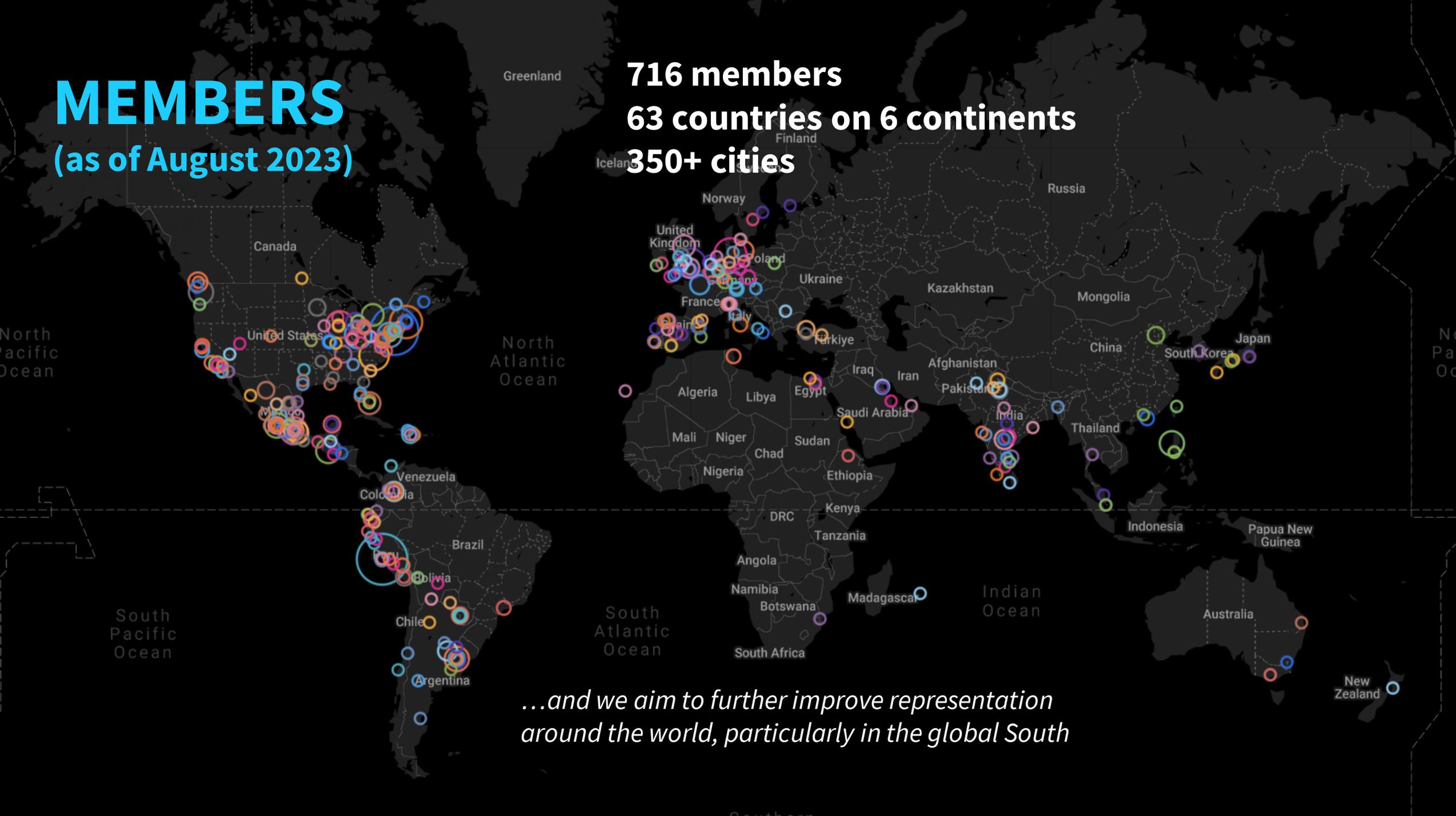
PEER SUPPORT

- Help setting up glomerular disease clinics, research labs, and centers of excellence
- Networking with international colleagues
- Professional development programs

MEMBERS

(as of August 2023)

716 members
63 countries on 6 continents
350+ cities



...and we aim to further improve representation around the world, particularly in the global South



JOIN TODAY

and build the future with us



is-gd.org

info@is-gd.org

[@ISGDtweets](https://twitter.com/ISGDtweets)

+1-617-286-2025

International Society — of —
Glomerular
Disease

Biochimie et cytologie urinaire

Etienne BERARD

Pr. Emérite de Pédiatrie

CHU de Nice – Université Côte d'Azur

Obtenir des urines

Toujours après toilette soigneuse des OGE
en évitant les ammoniums quaternaires

> 2 ans → 3 Méthodes :

1 – Milieu de jet sur miction spontanée :

2 - Cathéterisme urétral

Sondage aller-retour

3 - Ponction sus pubienne

< 2ans → 5 Méthodes :

20-30mns après biberon

Aide de l'échographie (bladder-scan)

1 – Milieu de jet

* Miction spontanée

* Stimulation vésicale

* Quick Wee

2 - Sac collecteur

à changer toutes les 30 mn pour ECBU

3 - Tampon dans la couche

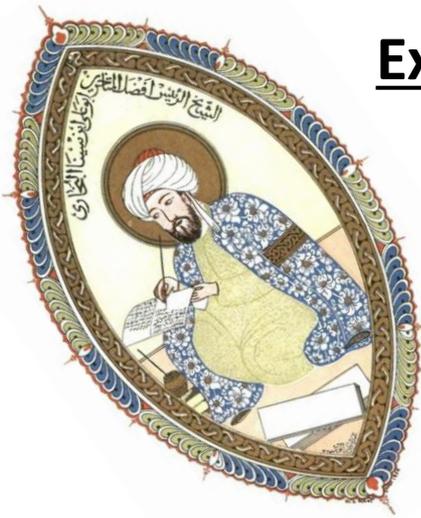
éviter coton

4 - Cathétérisme urétral

Sondage aller-retour

5 - Ponction sus pubienne

Examen direct : couleur des urines



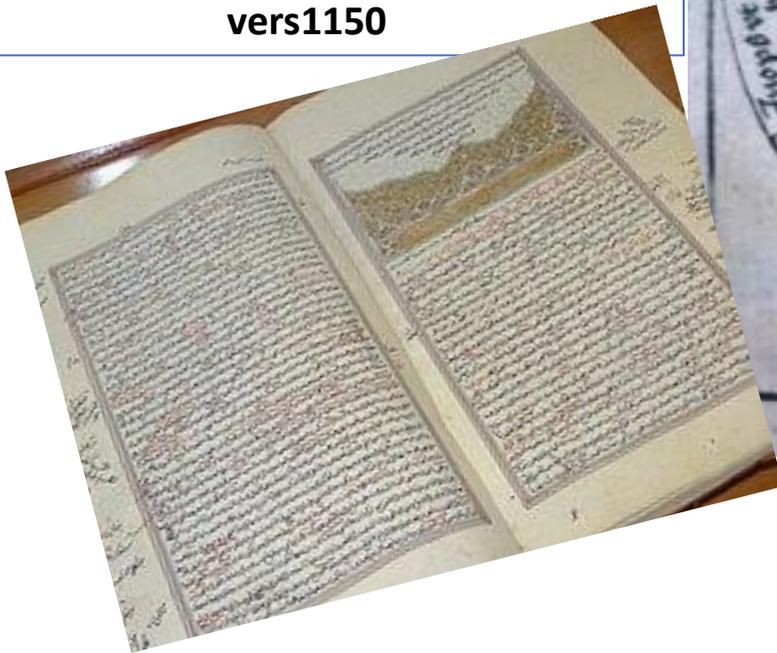
Roue d'Avicenne

Dans Quânum d'Avicenne

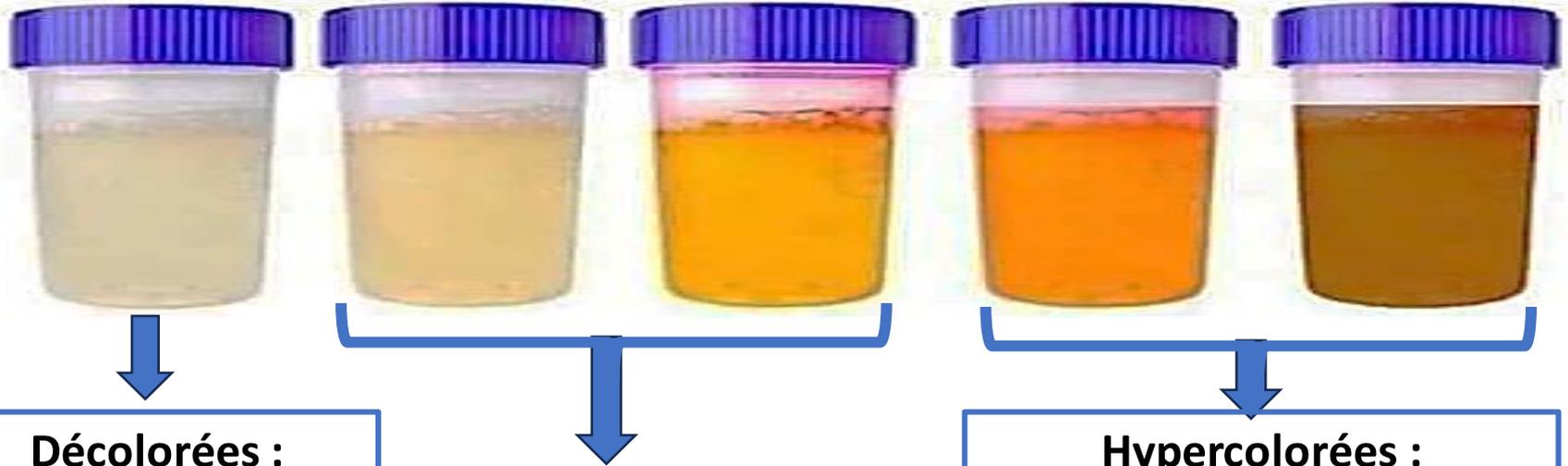
≈ an 1000

Traduit en latin par Gérard de Crémone

vers 1150



Examen direct : couleur des urines



Décolorées :

Excès d'eau

- Apport hydrique excessif
- Diurèse forcée
 - * diabète
 - * HyperCaU
 - * HyperNaU
- Tubulopathie
- Insuf Rénale

Défaut de pigments

- ↓↓ pigments biliaires

Urines normales

Hypercolorées :

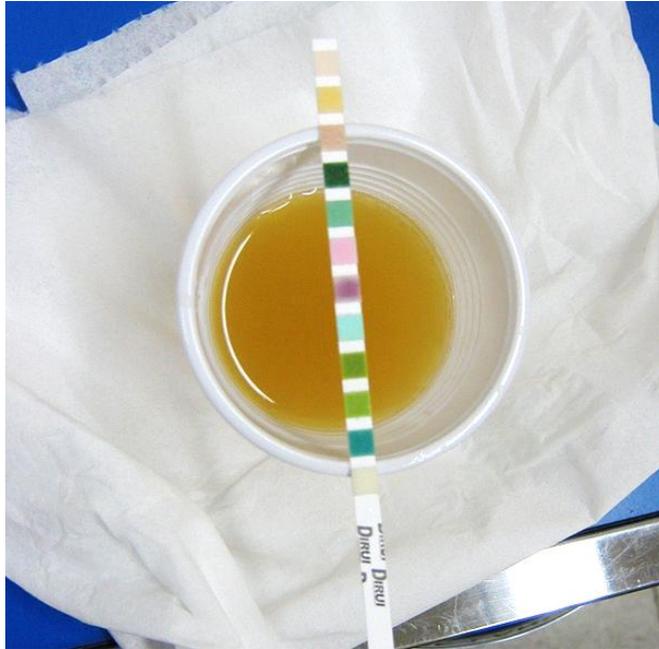
Défaut d'eau

- Déshydratation

Excès de pigments

- Coloration exogène
 - * Médicaments (Rifampycine, Phénothiazine, porphyrie, ...)
 - * betterave, myrtille
- ↑↑ pigments biliaires
- Hémoglobinurie, myoglobinurie
- **HEMATURIE**

Examen direct : urines troubles



Infection Urinaire Cristallisation

- Ca/Ph
- Ac Urique
- Cystéine

Examen direct : urines mousseuses et/ou troubles



* Transitoire

- Pression vésicale
- Effort physique (+ U colorées ++)

* Persistante :

- Savon
- PROTEINURIE

« Des bulles de mousse restant à la surface de l'urine sont un signe de maladie des reins... »

Hippocrate (460 - 356 avant J.C.) *Aphorisme 4*

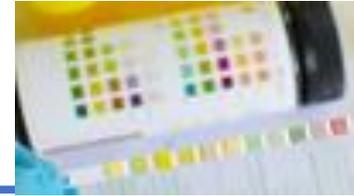
Section VI



Bandelette Urinaire : respecter

* temps de lecture

* conditions de conservation



Boite de 100

1 test → ProtU ou hématU ou glycosU ou microAlb U ≈ 3€ - 7€

Surveillance patient

2 tests → leucocytU, nitritU ≈

4€ - 8€

Dc d'infection U

5 tests → ProtU , hématU , glycosU + leucocytU, nitritU ≈ 16€ - 25€

Surveillance Inf U et grossesse

6-7 tests → idem + pH, densité ≈

17 – 30 €

Diagnostic médical

11 tests → idem + urobilinogène, bilirubine, acide ascorbique ≈ 10 € -

35€

Cas particuliers

Bandelette Urinaire : Résultats 7 paramètres

Protéinurie : → toutes les glomérulopathies, certaines tubulopathies

Faux neg : urines très diluées + PU faible

Faux pos : inf U, urines à pH > 8,5, présence ammoniums quaternaires

Hématurie : → toutes les glomérulopathies, certaines tubulopathies

Faux pos : très (trop sensible), hémoglobinopathie, myoglobine,

Glycosurie : négative si glycémie < 1,8g/l (= 9 mmol/l)

→ Diabète, tubulopathie proximale ou glycosurie isolée (bénin)

pH : → normal 4 à 6

interprétation acidose sanguine, tubulopathie

Densité U : de 1000 à 1030 (échelle peu étendue)

< 1010 : Hyposthénurie, diabète insipide (central ou rénal)

> 1020 : hypersthénurie, déshydratation

Leucocytes + nitrites : → infection U → chez l'enfant jeune si 1 + faire ECBU

si neg → élimine IU à 95 % si > 3-4 ans, plus incertain si < 3 ans

Leucocyturie : sensibilité 65 à 95 %, + aussi si fièvre, infections non U

Nitrites : faux – chez le nouveau-né si vidange vésicale rapide (contact nécessaire 2h)

germes non producteurs : Pyocyaniques, Streptocoques,
staphylocoques

Ionogramme Urinaire : Voir cours fonction glomérulaire et tubulaire

- A interpréter en fonction du bilan sanguin et âge
- Intérêt des rapports sur créatinine urinaire et/ou Taux réabsorption

Ion U	Normes	Variation
Na	< 5-200 mmol/l	Apports, natrémie, hormones SRA et surrénale
K	10 – 150 mmol/l	Apports, natrémie, hormones SRA et surrénale, acidose
Cl	20-150 mmol/l	Apports, natrémie, hormones, NaU et KU
Ca	1 – 4 mmol/l	Apports, vit D, métabolisme phospho calcique
Ph		Apports, métabolisme phospho calcique
pH	4-6	Apport, acidose sanguins

Diagnostic de l'Infection Urinaire

IU : diagnostic + chez l'enfant

- **BU** : * Leucocytes: sensibilité : 65,4 %, spécificité : 94 %
* Nitrites: sensibilité : 38,9 %, spécificité : 99,5 %
* Si analyse des 2 paramètres : VPN: 90%, VPP:50%

ECBU :

- Leucocytes : $< 10/\text{mm}^3$ ou /ml
- Hématies $< 10/\text{mm}^3$ ou /ml
- Germes : au direct et après 24h de culture seuils selon technique
- Cellules : épithéliale, tubulaire
- Cylindres : hématiques, hyalins
- Cristaux

Seuil de bactériurie significative, du mode de prélèvement, du type de germe

Recommandations	P sus pubienne	KT vésical	Milieu de jet
American Academy of Pediatrics. 2011 (12,13)	BGN : pas de seuil CGP : $>10^3$ UFC/ml	$>10^5$ UFC/ml	Garçon : $> 10^4$ UFC/ml Fille : $>10^5$ UFC/ml
National Institute for Health and Clinical Excellence: 2007 (2,14)	pas de seuil	$>10^4$ UFC/ml	$>10^5$ UFC/ml
European Association of Urology (EAU). 2012	pas de seuil	$>5 \times 10^4$ UFC/ml	Si symptomatique : $>10^4$ UFC/ml Si asymptomatique : $>10^5$ UFC/ml
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). 2007	BGN : pas de seuil CGP : $>10^3$ UFC/ml	$>10^3$ UFC/ml	$>10^5$ UFC/ml
Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (15)	pas de seuil	$>10^3$ UFC/ml	$>10^4$ UFC/ml

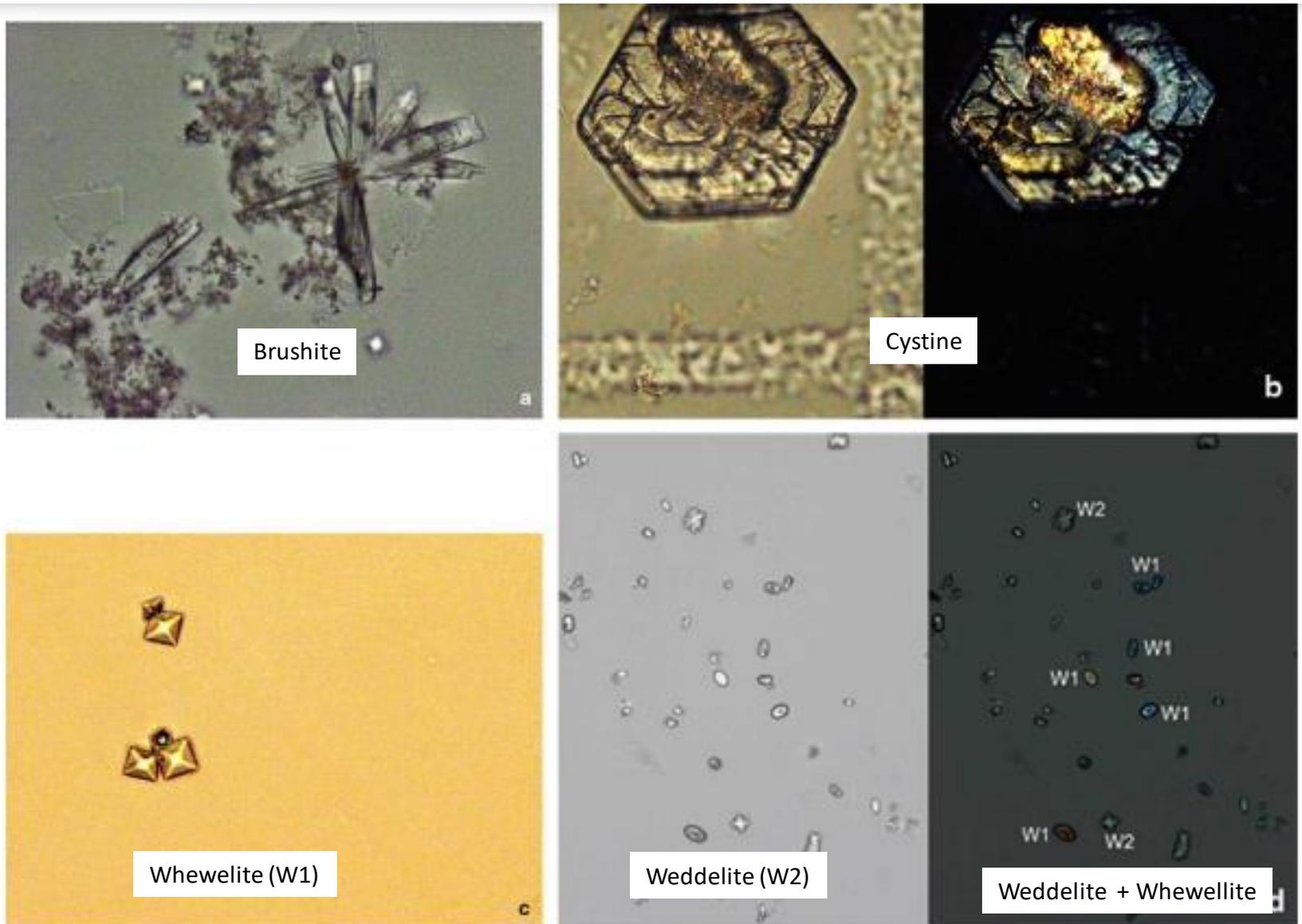


Figure 3. Cristallurie (aspect microscopique). a. brushite. b. cystine (examen direct à droite et lumière polarisée à gauche) ; c : weddellite ; d : whewellite (W1) et weddellite (W2) : examen direct et lumière polarisée ($\times 500$).

Définition contamination

- une culture **polymicrobienne > 1 germe**, quel que soit le seuil,
- **germe non uropathogène** (*Lactobacilles*, *Staphylocoque Coagulase négative*, *Corynébactérium*),
- ou une **bactériurie > 0 mais < 10⁴ germes/mm³ pour le sondage vésical et <10⁵ germes/mm³ pour milieu de jet.**

- (1) Tosif S, Baker A, Oakley E, Donath S, Babl FE. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study. *J Paediatr Child Health*. août 2012;48(8):659-64
- (2) Altuntas N, Tayfur AC, Kocak M, Razi HC, Akkurt S. Midstream clean-catch urine collection in newborns: a randomized controlled study. *Eur J Pediatr*. mai 2015;174(5):577-82
- (3) Herreros ML, Tagarro A, García-Pose A, Sánchez A, Cañete A, Gili P. Accuracy of a new clean-catch technique for diagnosis of urinary tract infection in infants younger than 90 days of age. *Paediatr Child Health*. sept 2015;20(6):e30-32
- (4) Alam MT, Coulter JBS, Pacheco J, Correia JB, Ribeiro MGB, Coelho MFC, et al. Comparison of urine contamination rates using three different methods of collection: clean-catch, cotton wool pad and urine bag. *Ann Trop Paediatr*. mars 2005;25(1):29-34
- (5) Teo S, Cheek JA, Craig S. Improving clean-catch contamination rates: A prospective interventional cohort study. *Emerg Med Australas EMA*. déc 2016;28(6):698-703
- (6) Al-Orifi F, McGillivray D, Tange S, Kramer MS. Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high? *J Pediatr*. août 2000;137(2):221-6
- (7) Karacan C, Erkek N, Senel S, Akin Gunduz S, Catli G, Tavil B. Evaluation of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in children. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent*. 2010;19(3):188-91

Taux de contamination **chez les nourrissons et les enfants** selon le mode de recueil

Auteurs	Ponction SP	KT vésical	Milieu de jet	Sac collecteur
Tosif et al ⁽¹⁾	1%	12%	26%	
Altuntas et al ⁽²⁾			27.2%	
Herreros et al ⁽³⁾		8,0%		
Alam et al ⁽⁴⁾			14,9%	26,6%
Teo et al ⁽⁵⁾	0%	3,8%	13%	
Al-Orifi et al ⁽⁶⁾		9,1%		62,8%
Karacan et al ⁽⁷⁾	9,1%	14,3%	14,3%	43,9%

- (1) Tosif S, Baker A, Oakley E, Donath S, Babl FE. Contamination rates of different urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infections in young children: an observational cohort study. *J Paediatr Child Health*. août 2012;48(8):659-64
- (2) Altuntas N, Tayfur AC, Kocak M, Razi HC, Akkurt S. Midstream clean-catch urine collection in newborns: a randomized controlled study. *Eur J Pediatr*. mai 2015;174(5):577-82
- (3) Herreros ML, Tagarro A, García-Pose A, Sánchez A, Cañete A, Gili P. Accuracy of a new clean-catch technique for diagnosis of urinary tract infection in infants younger than 90 days of age. *Paediatr Child Health*. sept 2015;20(6):e30-32
- (4) Alam MT, Coulter JBS, Pacheco J, Correia JB, Ribeiro MGB, Coelho MFC, et al. Comparison of urine contamination rates using three different methods of collection: clean-catch, cotton wool pad and urine bag. *Ann Trop Paediatr*. mars 2005;25(1):29-34
- (5) Teo S, Cheek JA, Craig S. Improving clean-catch contamination rates: A prospective interventional cohort study. *Emerg Med Australas EMA*. déc 2016;28(6):698-703
- (6) Al-Orifi F, McGillivray D, Tange S, Kramer MS. Urine culture from bag specimens in young children: are the risks too high? *J Pediatr*. août 2000;137(2):221-6
- (7) Karacan C, Erkek N, Senel S, Akin Gunduz S, Catli G, Tavil B. Evaluation of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in children. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent*. 2010;19(3):188-91

Method	Contamination rates
1 - Clean catch / Urines spontanées après toilette	4.5% à 38%
2 - Bag / Sac collecteur	18% à 88%
3 - Pad / Tampon dans la couche	9.1% à 80%
4 - Catheterisation / Cathéterisme urétral	8% à 28.6%
5 - Suprapubic aspiration / Ponction sus pubienne	0 à 9.1%

- L'American Academy of Paediatrics (AAP) recommande 1-5 si nécessité de démarrer un Tt Ab
- Australie, Canada, European Society for Paed Uro, Israel, Italie et Nelle Zealand :
2 puis autre méthode si bandelette +
- Contamination Stimulation vésicale, Quick Wee ?? (en cours)

Protéinurie

Première question :

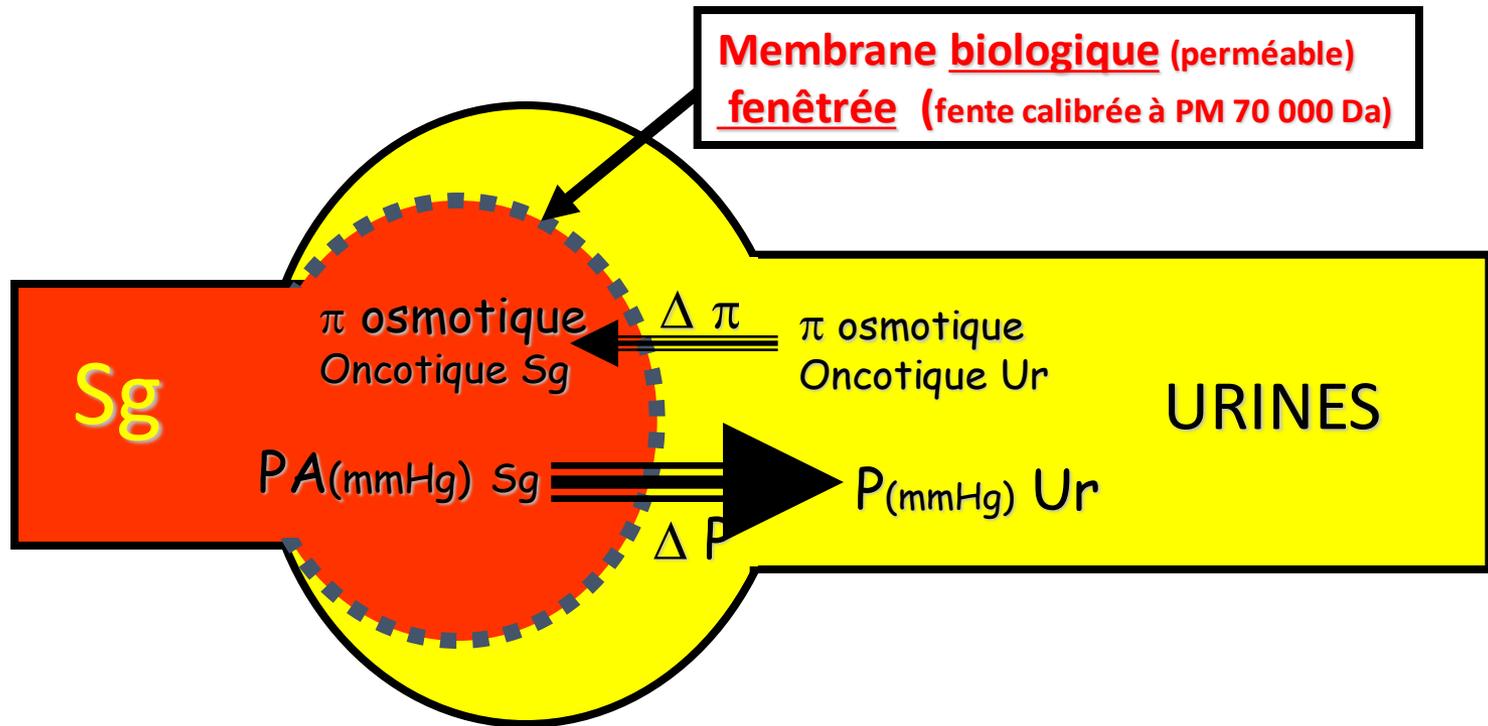
- Pourquoi n 'y a t il pas (ou peu) de protéines dans les Urines normales ??

Première réponse :

- théorie classiquement admise *mais pas forcément vraie !*

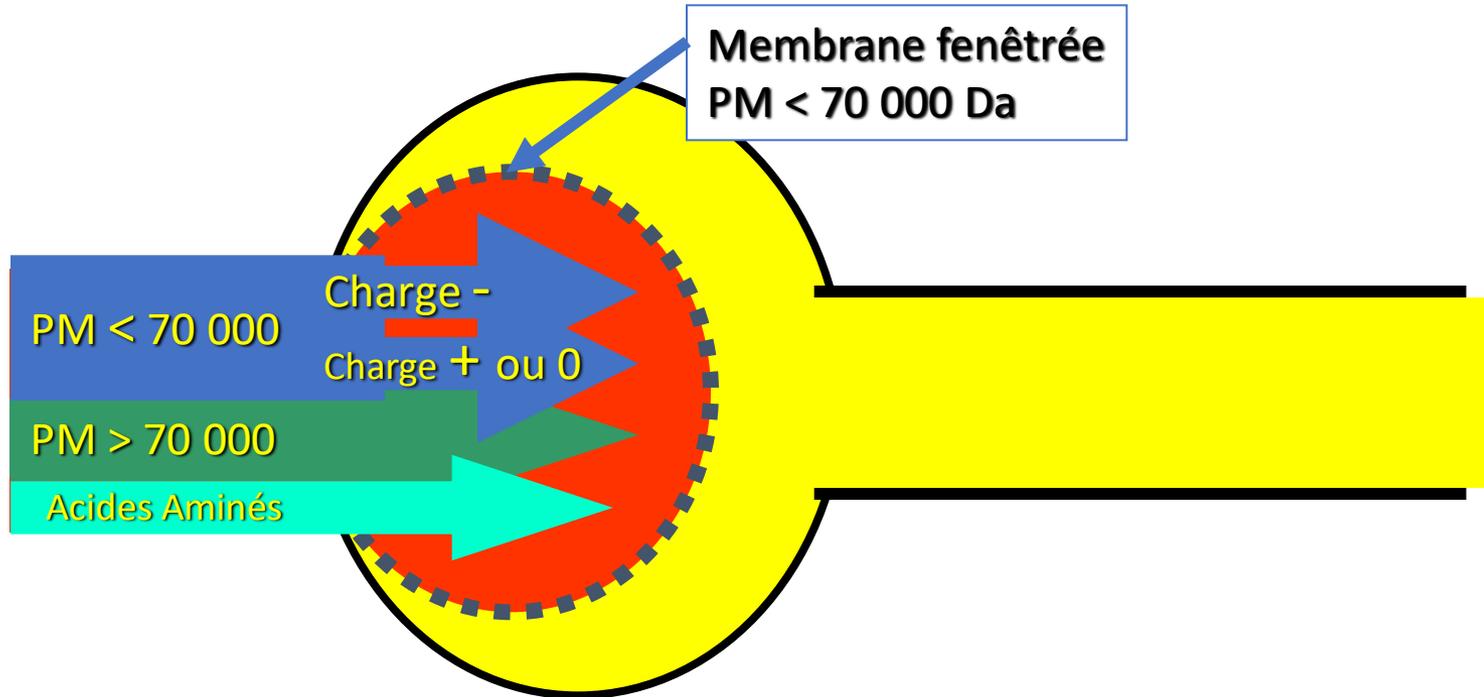
- *Urine définitive résulte d'un double processus :*
 - *filtration glomérulaire*
 - *réabsorption/sécrétion tubulaire*

Glomérule : Pression d'ultrafiltration

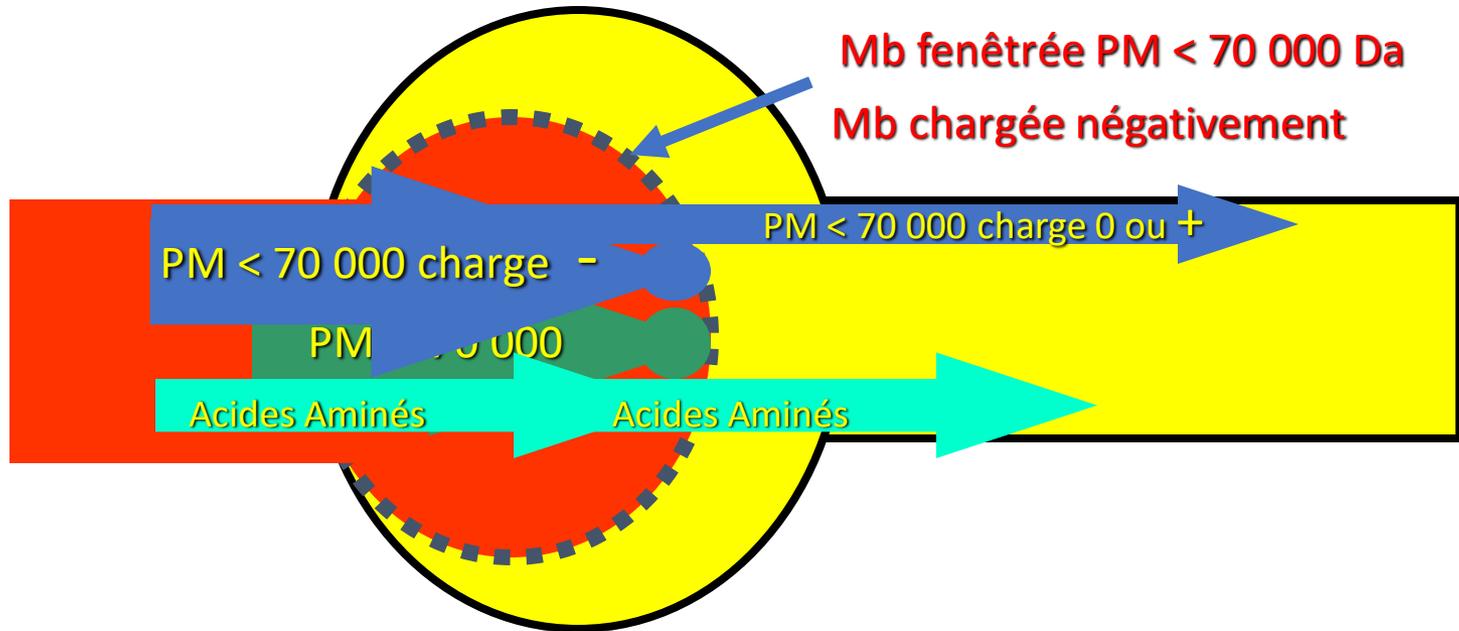


$$\text{Pression transglomérulaire} = (P Sg - P Ur) - \Delta \pi$$
$$\text{chez le rat} = (45 - 25) - 10 = 10 \text{ mmHg}$$

NEPHRON : quels proteines



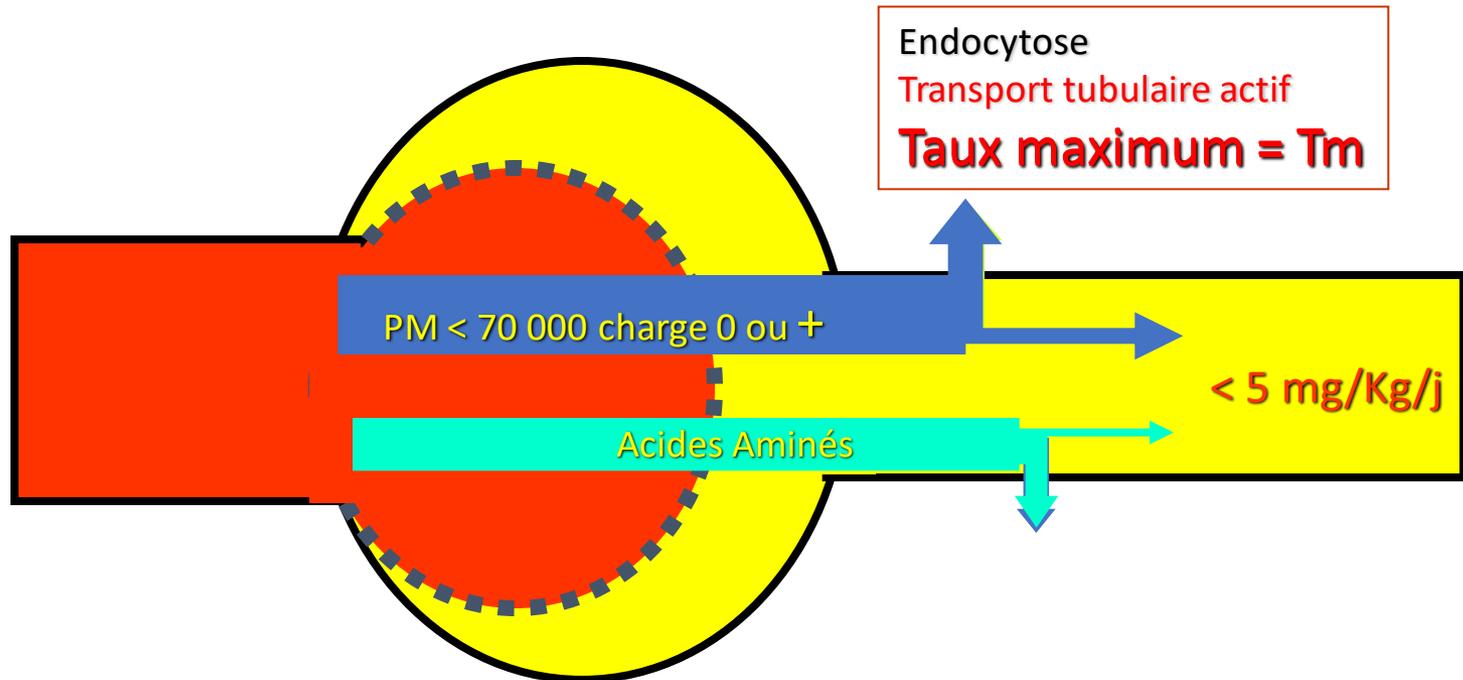
NEPHRON : passage glomérulaire



Donc l'urine primitive contient :

- * des Ac Aminés
- * des prot de PM < 70 000 non négative
- * traces d'Albumine

NEPHRON : réabsorption tubulaire



Donc l'urine définitive contient : < 5mg/kg/j de

- * Ac Aminés
- * prot de PM < 70 000 non négative

PU : SEUIL PATHOLOGIQUE

Normal : PU < 5 mg/Kg/jour

PU < 4 mg/m²/h

PU/créat.U < 0,2 g/g ou < 0.01 g/mmol si > 2 ans
< 0,4 g/g ou < 0.03 g/mmol si < 2 ans

(créatinine en $\mu\text{mol/l} \times 0,0011 = \text{créatinine en g/l}$)

(créatinine en mmol/l $\times 1.2 = \text{créatinine en g/l}$)

Avant une protéinurie dosable par les techniques biochimiques :

**Présence d'albuminurie détectable par microdosage =
 μ albuminurie**

MECANISME DE LA PU

2 mécanismes physio-pathologiques

1) Glomérulaire :

2) Tubulaire :

PU glomérulaire et Débit Filtration Glomérulaire :

↑ Débit Filtr Glom \Rightarrow ↑ PU

*** Urine Primitive = Ultrafiltrat sang**

25-30% du volume de plasma de sang

↑ débit sang \Rightarrow ↑ DFG (Stress, Sport, HTA)

↑ Dépasse capacité réabs tubulaire

*** DFG résulte de ΔP entre sang et urine**

↑ P sang par 

P artère afférente = HTA



P artère efférente = spasme



P veine = thrombose, rare +++

= PU orthostatique ??

PU ORTHOSTATIQUE

- Fréquence inconnue : 1 à 10 % des enfants??
Adolescent longiligne, Sexe ratio ??
- Mécanisme d'hyperpression veineuse ??
- PU peu importante < 1 à 1,5 g/j,

aucun signe clinique ou biologique

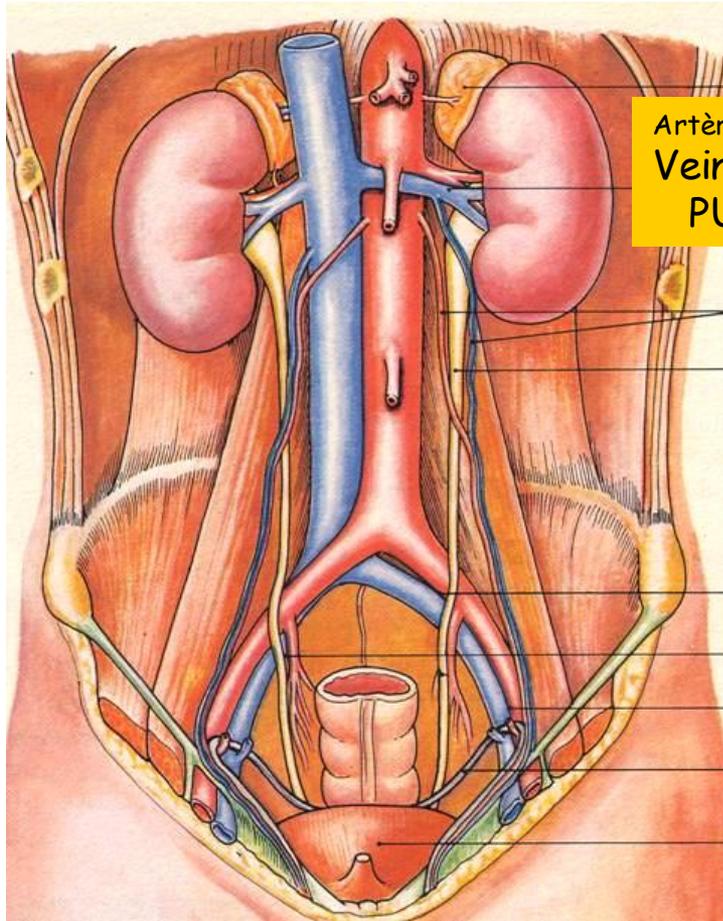
PU 8h → **20h positive**

Vidange vésicale après 2 h de décubitus

PU 22h → **8h négative**

⇒ **Simple surveillance annuelle**

PU ORTHOSTATIQUE



Artères rénales (droite rétrocave)
Veines rénales (gauche pré aortique)
PU Ortho : pince vasculaire

Vx spermaticques ou ovariens

Vx Iliques primitifs
Vx Iliques internes
Vx Iliques externes

Vessie et ouraque

PU GLOMERULAIRE (1)

1) Anomalie de perméabilité glomérulaire

* Perte de charge négatives :

Sd. N. pur surtout Néphrose lipoïdique

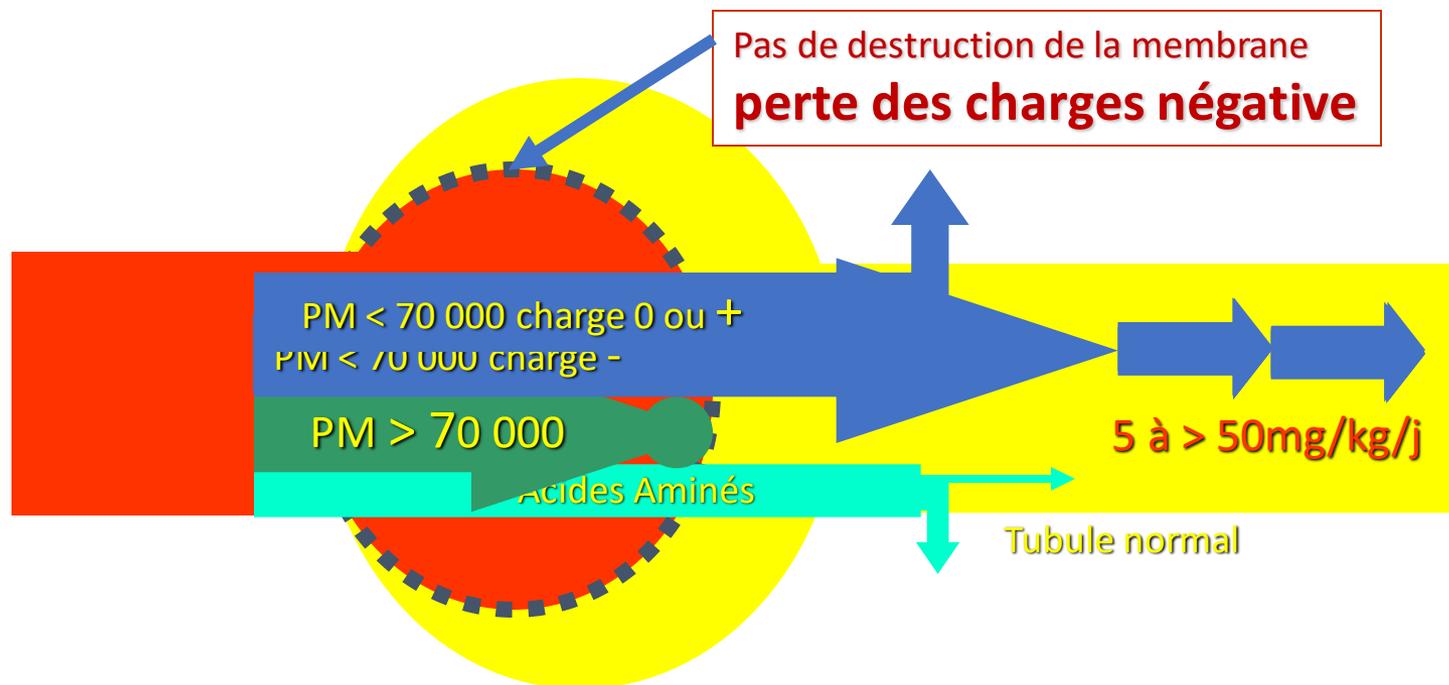
* Altération podocytaire :

autres glomérulopathies acquises

* Anomalies structurales :

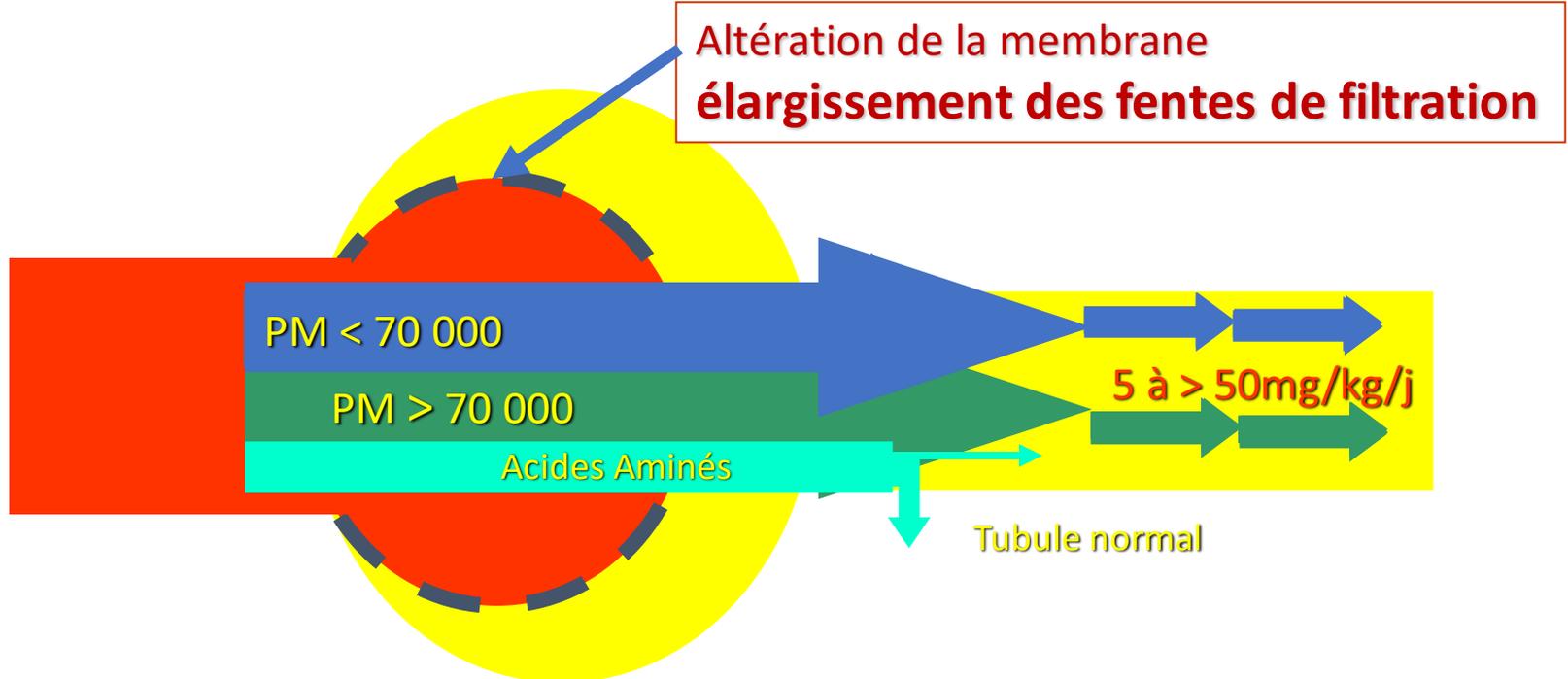
Sd. N. congénitaux ou familiaux

PU glomérulaire par Néphrose



Donc l'U définitive contient : > 5 mg/kg/j à > 50 mg/kg/j
* PM < 70 000 Da
* essentiellement ALBUMINE

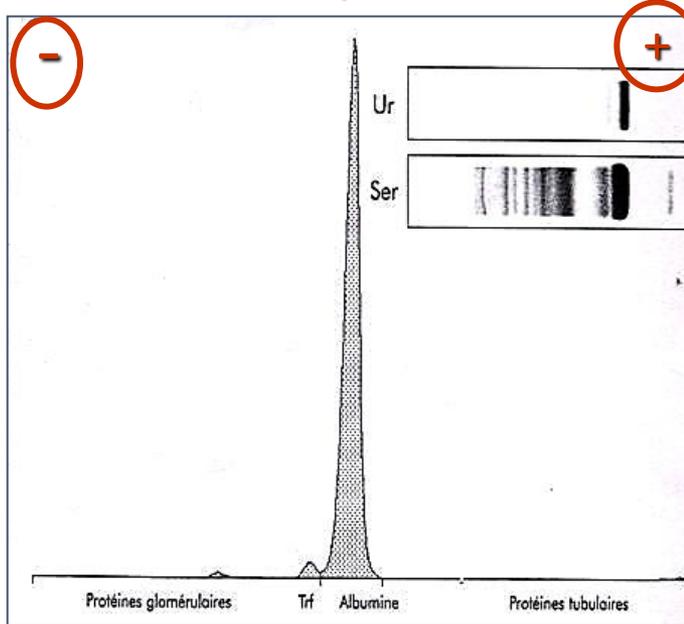
PU glomérulaire par altération glom : autres glomérulopathies



Donc l'U définitive contient : > 5 mg/kg/j à > 50 mg/kg/j
* tout PM > 50 000 Da
* sauf

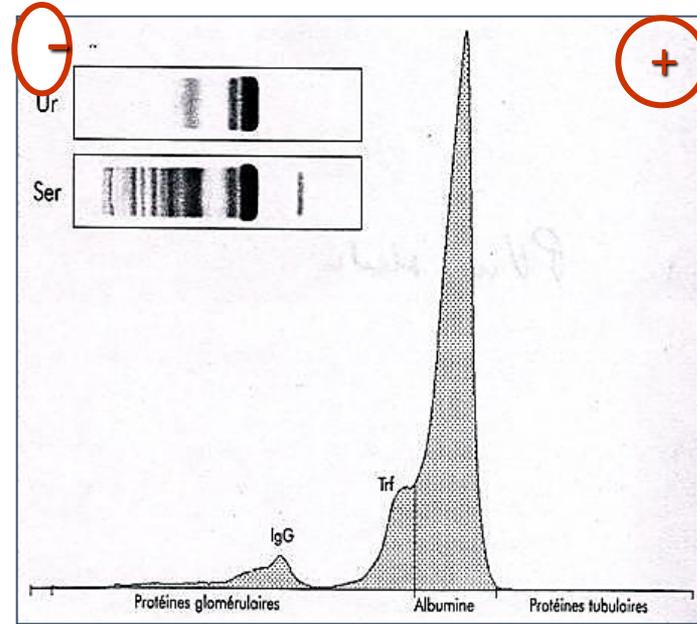
Proteinurie glomérulaire :

Néphrose



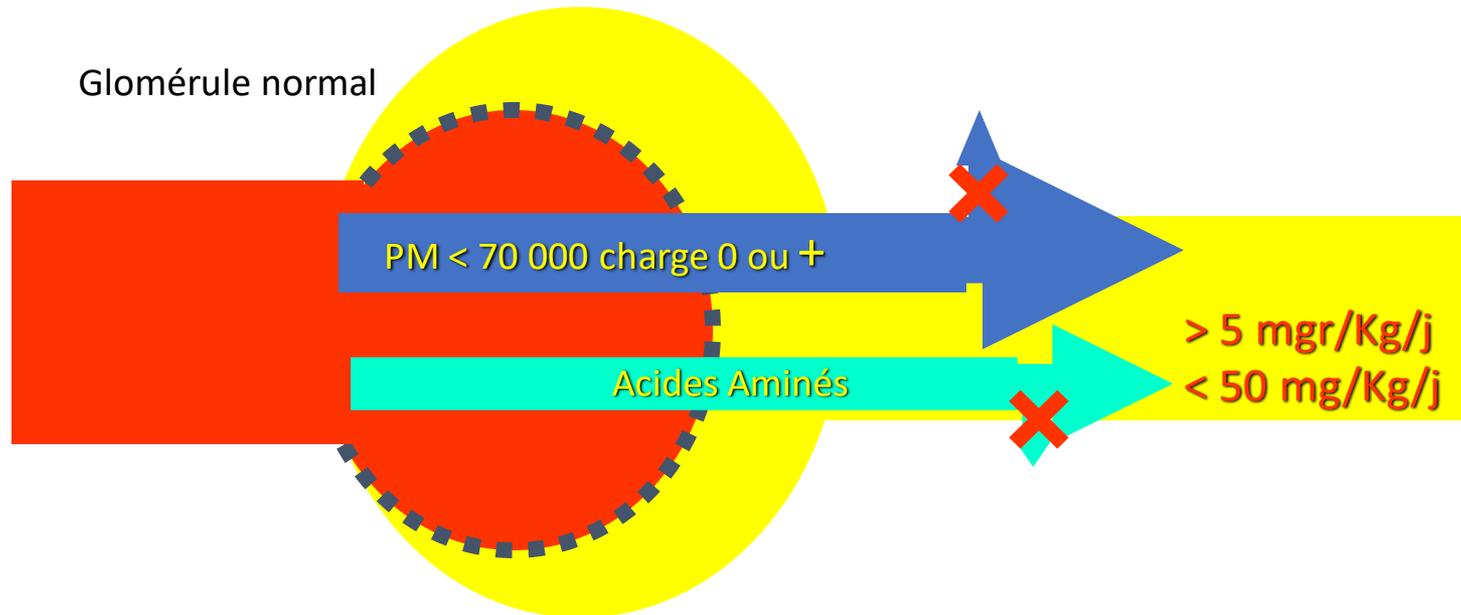
**PU Sélective
Albumine > 80 %**

Altération Mb Glomérulaire



**PU Non sélective
Albumine < 80 %**

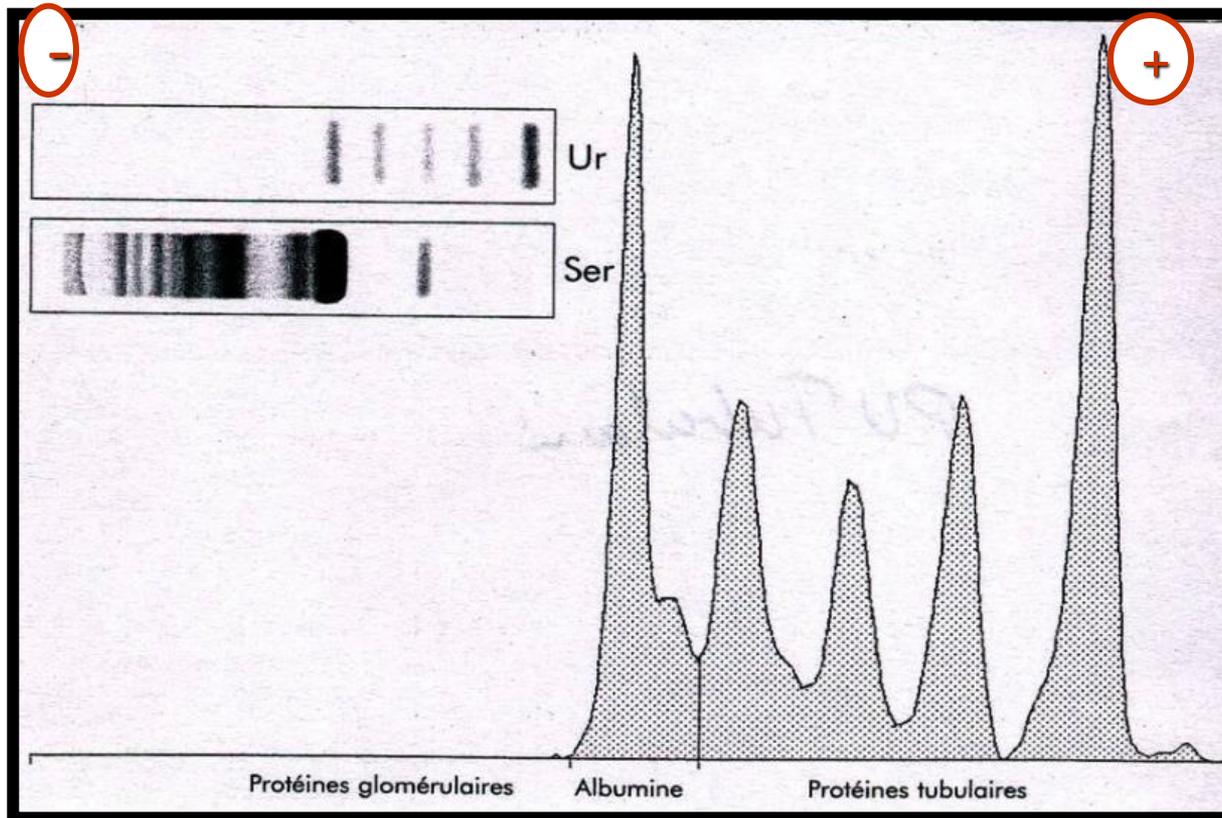
Protéinurie tubulaire



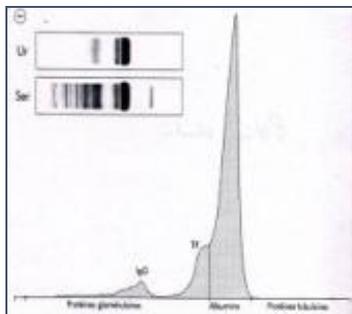
Donc l'urine définitive contient : < 50mg/kg/j de

- * **Ac Aminés +++**
- * **quelques prot de PM < 70 000 non négative**
- * **un peu d 'Albumine !!!!**

Protéinurie tubulaire



Glomérulaire



MECANISME DE LA PU

3 mécanismes physio-pathologiques

1) Glomérulaire :

2) Tubulaire :

3) Protéinurie par exsudation :

MECANISME DE LA PU : par ordre de fréquence

1) Glomérulaire : le plus fréquent,

- *Perméabilité Glomérulaire:*

- * perte des charges négatives (Néphrose +++)
- * destruction de la Mb Glom (autres glomérulopathies)

- *Vasculaire* : Débit artériel (HTA, effort, hyperthermie, convulsions, stress..) , Pression veineuse (PU orthostatique, thrombose)

2) Tubulaire : Peu fréquente, autres signes tubulaires

- Tubulopathies congénitales, toxiques

3) Protéinurie par exsudation : Rare, contexte particulier

- P deTamm Horsfall chez le Nné, pyélonéphrite

PU : METHODE DE DIAGNOSTIC (2)

- **Bandelette** (Labstix®, Albustix®, Multistix®...)

Bleu de Tetrabromonephrol à pH 3,5

- Variabilité inter observateur
- Très sensible mais dépend de la concentration
- sensible à Albumine surtout

*** risque de faux négatif :**

PU tubulaire, PU de surcharge

*** risque de faux positif :**

*infection, hématurie, bactériurie,
désinfectant locaux, médicaments*

- **Bonne méthode de suivi, de dépistage**

PU : METHODE DE DIAGNOSTIC (1)

Dosage biochimique : seule méthode de diagnostic

1) Dosage quantitatif de la PU

- * Dosage sur 24 heures : rapporté au Kg de poids (abandonné)
- * Ratio PU/créatinine U en g/g (échantillon d'U)
(créatinine en $\mu\text{mol/l} \times 0,011 = \text{créatinine en g/l}$)
 - Méthode semi-quantitative
 - Bonne méthode

2) Dosage qualitatif de la PU

- Electrophorèse des PU
- ou - index de sélectivité : IgG/Albumine ou transferrine

Correspondance PU bandelettes / Biochimie

Bandelette	Dosage biochimique
Traces	0,15 g/l
+	0,30 g/l
++	1,00 g/l
+++	3,00 g/l
++++	20,00 g/l

PU : Bilan

1) Mesure de la PU :

- quantitatif
- qualitatif : électrophorèse, index

2) mesurer conséquences sanguines de la PU:

- Iono, protéidémie, Albuminémie, créat
- Cholestérol et triglycérides si Sd N

3) Rechercher systématiquement : autres signes néphro

- HU
- IR
- HTA



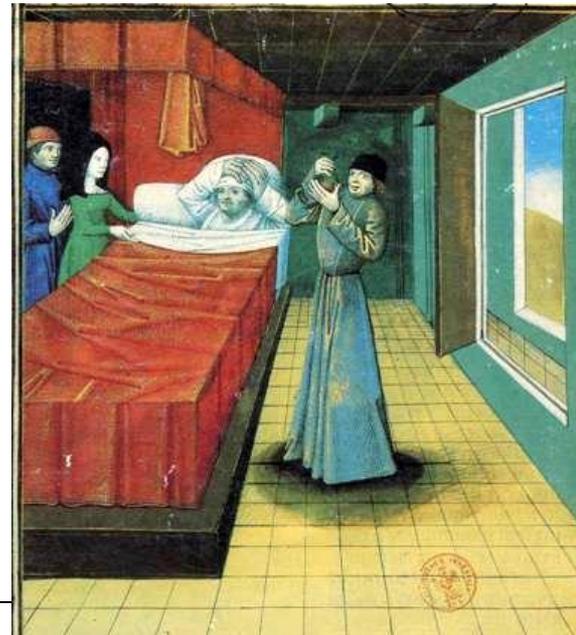
Hématurie de l'Enfant

**« Du sang ou du pus dans les urines
est la preuve d'une ulcération
des reins ou de la vessie »**

Hippocrate Aphorisme n°75 - Section IV

et 25 siècles plus tard ...

**Toutes (ou presque) les pathologies
urologiques ou néphrologiques
peuvent s'accompagner d'Hématurie**



HU = SANG DANS LES URINES

1ère étape : éliminer ce qui n'est pas une HU

1) du sang non urinaire

2) Coloration rouge urinaire

HU = SANG DANS LES URINES

éliminer ce qui n'est pas une HU

1) du sang non urinaire

- cutané
- rectal
- génital (règles: ado et Nné, métrorragies)
- Munchhausen (simulation)
- viol et jeux pervers
- troubles de coagulation (rarement HU isolée, révélatrice)

⇒ *Diagnostic par examen clinique et interrogatoire*

HU = SANG DANS LES URINES

éliminer ce qui n'est pas une HU

2) Coloration rouge urinaire

- colorants endogènes

- * hémoglobine, myoglobine, porphyrine
- * pigments biliaires
- * urate (orangé, fréquent chez le nouveau né)

- colorants exogènes

- * Aliments : betterave, Rodamine, Aniline, Myrtille
- * Médicaments : Rifampicine, Phénolphtaléine, Diphénylhydantoïne, Desferroxamine, Acétophénéticine, Antipyrine, Amhilhar.....



Diagnostic par centrifugation : HU = culot

HU PHYSIOLOGIQUE

3 à 5 GR/mm³ (500 000/jour)

* Glomérulaire

* Augmentée

* par l'exercice

* chez le nouveau-né

* par l'âge

FREQUENCE DES HU

* HU macroscopique =

0,13% des urgences et hospitalisations

Ingelfinger Pediatrics 1977 ; 59 : 557 - 61

* HU microscopique =

6% des enfants scolarisés

4/1 filles/garçon

0,5 à 1% persiste après un an

Dodge J Pediatr 1976 ; 88 ; 327 - 47

Vehashari J Pediatr 1979 ; 95 : 676 - 84

* 5 à 10 % des Cs en néphropédiatrie

HU : CIRCONSTANCE de DECOUVERTE

- * HU macroscopique → aspect des urines
 - * de rose à brun foncé
 - visible à 1ml de sang/litre d 'urines
 - * selon concentration et pH
- * HU microscopique
 - * bilan de douleurs abdominales
 - * autres signes néphrologiques
 - * systématiques

HU : TEST DIAGNOSTIC

1) Bandelette

2) Laboratoire

HU : TEST DIAGNOSTIC

1) BANDELETTE

- Orthotoluidine ⇒ coloration bleu-vert
 - Très (trop) sensible : détecte 2 à 5 mg/l d 'Hb → 5 à 20 GR/mm³
 - Dépistage de l 'hémoglobine
 - ⇒ mais faux positif avec Hb et myoglobine
 - faux Positifs : oxydants (eau de javel, ...), infection U
 - peu de faux négatif (sauf forte dilution)
 - ⇒ examen de suivi, de dépistage ++++
 - élimine certaines colorations des urines
- Confirmer par analyse biologique

HU : TEST DIAGNOSTIC

2) LABORATOIRE :

Obligatoire pour affirmer l' 'HU

* Compte d'Addis : > 5 à 8000 GR/mn (abandonné)

- prend 3-4 heures (difficile pour le patient)

- macroscopique > 500 000/mn

* ECBU : > 10/ mm³ ou ≥ nombreux

+ facile à réaliser, Examen direct (urgence)

L'attitude thérapeutique ne dépend pas de la quantité de GR

HU : TEST DIAGNOSTIC

2) LABORATOIRE

moins classique mais parfois utile

Counter à NFS

- sur urines ou culot de centrifugation
- nécessite $> 200\ 000\ GR/ mm^3$

facile, urgence

HU : DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

1) Diagnostic parfois EVIDENT PAR :

- Contexte :

traumatisme, infection, colique néphrétique

- Signes d 'accompagnement :

PU, insuffisance rénale, HTA

-Antécédents

personnels : SHU, uropathies, trouble de coag

familiaux : Alport, Polykystose

2) Diagnostic DIFFICILE pour HU ISOLEE :

- toutes pathologies Uro et Néphro

HU Isolée : Arguments diagnostic

1) Contexte clinique :

- * Interrogatoire complet (antécédents, symptôme...)
- * Examen somatique soigneux (Uro et néphrologique)
- * HU seule indolore (sauf caillot)
⇒ Douleur = infection, lithiase d 'abord

2) Signes biologiques :

HU glomérulaire

- * si cylindre hématique ou hyalin
- * Présence de leucocytes et cellules tubulaires rénales
- * Protéinurie (> HU :)

..... Mais parfois HU Glomérulaire sans PU ni cylindres

ETIOLOGIES DES HEMATURIES DE L'ENFANT

A - TUMEURS

- * Néphroblastome, AdénoK
- * T. vésicale

B - TRAUMATIQUES

Traumatisme violent

C - CORPS ETRANGERS

Corps étrangers

lithiases, néphrocalcinose

D - CONGENTALES

- * Kystes
- * malformations urinaires ± infections
- * syndrome du casse noix
- * angiome des voies urinaires

E - INFECTIEUSES

- Cystite ou infection haut appareil
- * bactérienne
 - * virale: adénovirus
 - * tuberculose urinaire
 - * bilharziose

F- GLOMERULAIRES

- * GNA
- * proliférative endo extra
- * membrano-proliférative
- * Purpura rhumatoïde
- * glomérulonéphrite segmentaire et focale
- * Sd Hémolytique et urémique
- * ALPORT
- * BERGER
- * HTA
- * Drépanocytose
- lupus, connectivite,
- cryoglobulinémie

G- MEDICAMENTEUSES

- * Cyclophosphamide
- * Néphrite médicamenteuse

H- IDIOPATHIQUES ???

ETIOLOGIES DES HEMATURIES DE L'ENFANT

Liste simplifiée : **TIMITI**
tous les chapitres de la pathologie

- * **T**umorales
- * **I**nfectieuses
- * **M**alformation congénitale
- * **I**mmunitaire
- * **T**raumatisme
- * **I**atrogène

ETIOLOGIES DES HEMATURIES DE L'ENFANT

* **Tumorales :**

* **Néphroblastome** rarement HU sauf trauma

* Adéno K à c claire parfois chez l'adolescent souvent HU

* T. vésicale (rhabdomyosarcome) signes vésicaux (rare +++)

* polype

* **Infectieuses**

* **Malformation congénitale**

* **Immunitaire**

* **Traumatisme**

* **Iatrogène**

ETIOLOGIES DES HEMATURIES DE L'ENFANT

* **Tumorales** :

* **Infectieuses** :

Cystite ou infection haut appareil +++

- Bactérienne : cause la plus fréquente

- non bactérienne

* Tuberculose urinaire (rare)

* Bilharziose (pays chaud et irrigation, Sud Méditerranée)

* Virus : fréquence ??? Sauf immuno déprimé

* **Malformation congénitale**

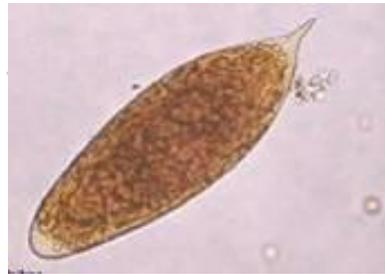
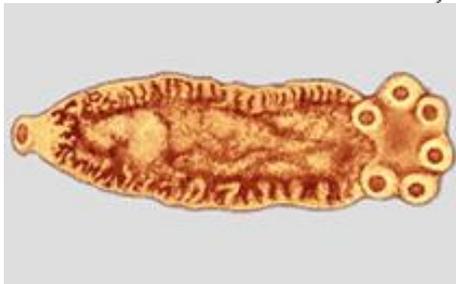
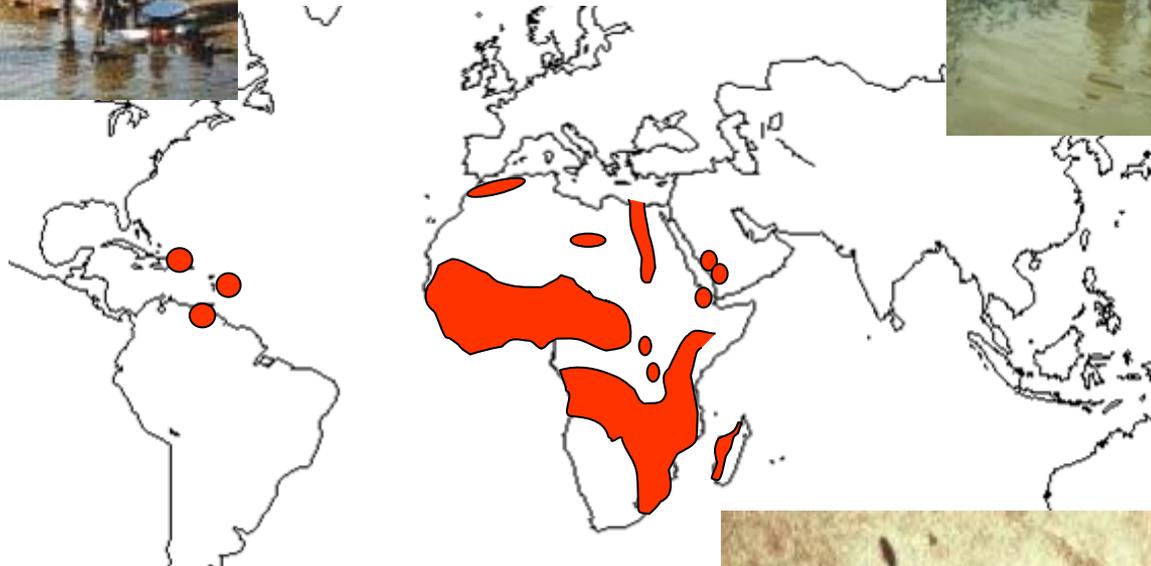
* **Immunitaire**

* **Traumatisme**

* **Iatrogène**



Bilharziose Urinaire



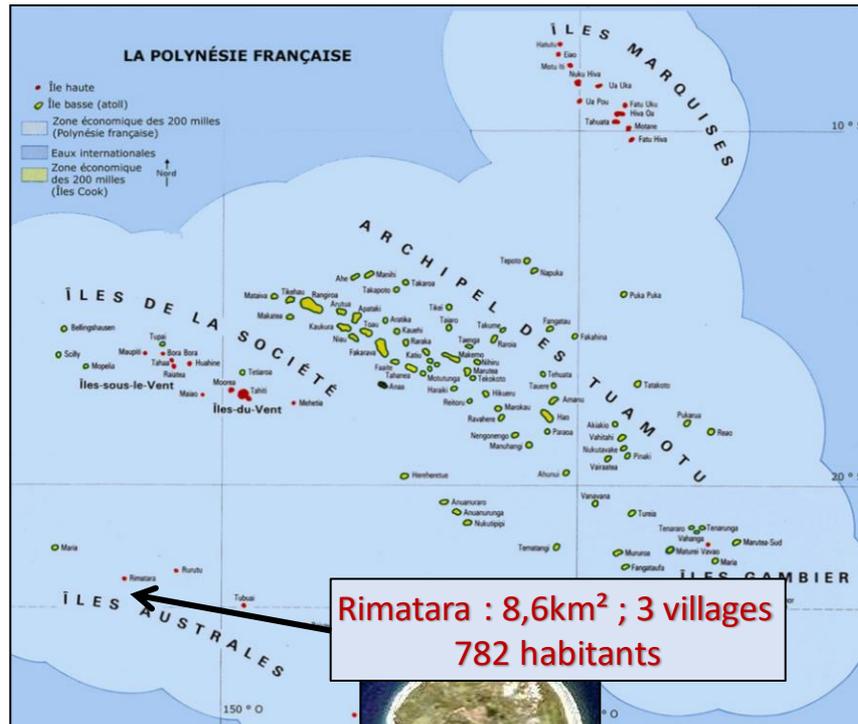
Schistosoma Hematobium

ETIOLOGIES DES HEMATURIES DE L'ENFANT

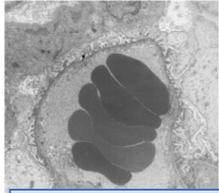
- * **Tumorales :**
- * **Infectieuses :**
- * **Malformation congénitale :**
 - toutes **Malformations urinaires** ± infections
 - **glomérulopathies congénitales : Alport++**, autres
 - **Syndrome du casse noix** (nutcracker), « infarctus rénal »
 - **vasculaires, angiome** : classique mais rare
 - **Kystes et maladies kystiques** (Polykystoses, kyste solitaire...)
 - **Tubulopathies congénitales** : rare ++

- * **Immunitaire**
- * **Traumatisme**
- * **Iatrogène**

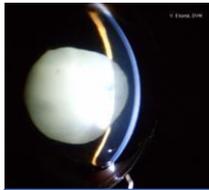
Fréquence Alport : 0,1-0,5/1 000 hab ; 1-2% des IRT dans le Monde
 Polynésie : Alport = 20 % des IRT
 Alport à Rimarata : 100 / 1000 hab



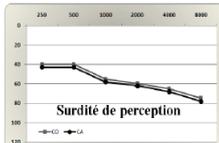
75 Sd Alport avec signes rénaux
 - 100% lenticome, cataracte
 - 75% surdité



Basale
Minces

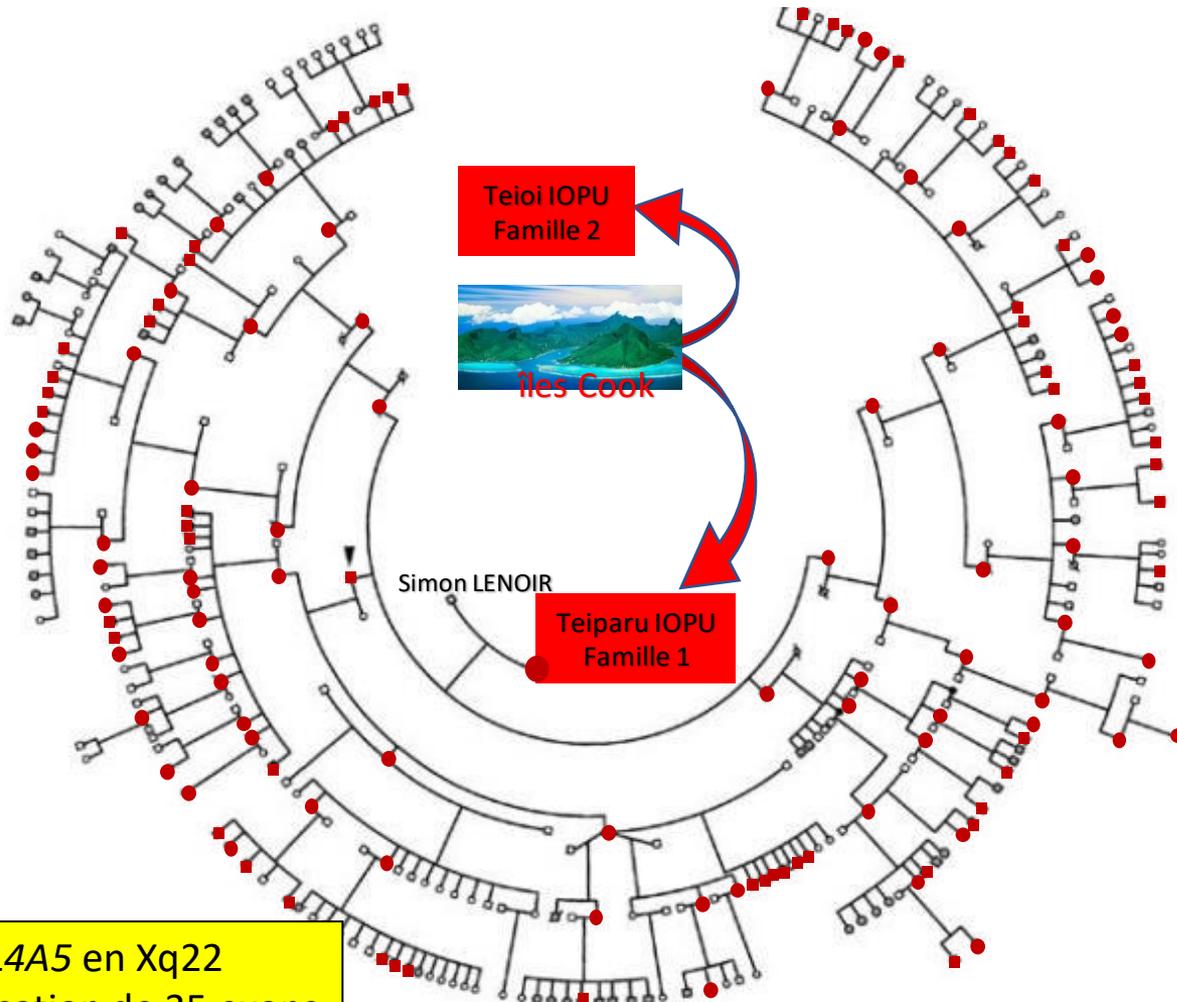


Lenticome
cataracte



Surdité
perception

Mutation COL4A5 en Xq22
tandem duplication de 35 exons



Arrondel C. *Kidney Int.* 2004;65:2030-40.

ETIOLOGIES DES HEMATURIES DE L'ENFANT

- * **Tumorales** :
- * **Infectieuses** :
- * **Malformation congénitale** :
- * **Immunitaire** :

Toutes glomérulopathies acquises SAUF Néphrose
En tout premier Berger (Ig A)
et GNA

- * **Traumatisme**
- * **Iatrogène**

ETIOLOGIES DES HEMATURIES DE L'ENFANT

- * **Tumorales** :
- * **Infectieuses** :
- * **Malformation congénitale** :
- * **Immunitaire** :
- * **Traumatisme** :
 - **Traumatisme** **violent +++ sur rein sain**
modéré sur rein pathologique
(tumeurs, kystes, position,...)
 - **Lithiases , néphrocalcinose**
 - **corps étrangers**
- * **Iatrogène**

ETIOLOGIES DES HEMATURIES DE L'ENFANT

- * **Tumorales** :
- * **Infectieuses** :
- * **Malformation congénitale** :
- * **Immunitaire** :
- * **Traumatisme** :
- * **Iatrogène** :
 - Cyclophosphamide : cystite hémorragique
 - Néphrite médicamenteuse
 - Péni, céphalo, Rifamp, sulfa., Thiazidique, furosémide, noramidopyrine, glafénine, AINS, etc...

Cas particulier du Nouveau né

- Thrombose des veines rénales
 - Exceptionnel en dehors de la période néonatale

Classification PHYSIOPATHOLOGIQUE

* **Sous glomérulaire**

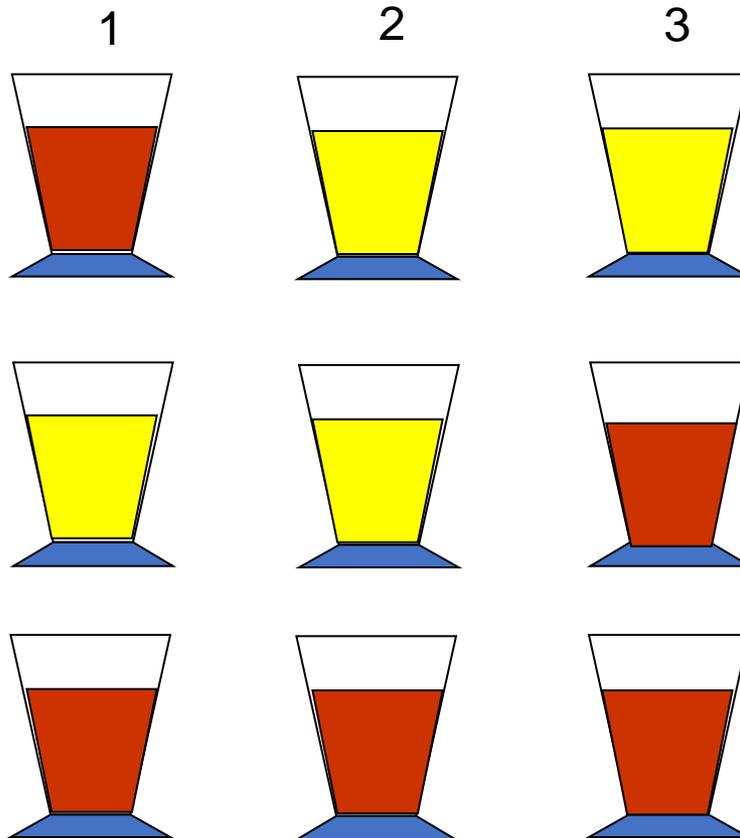
- **"blessure" vasculaire**
- **plutôt urologiques** **ou néphrite distale**

* **Glomérulaire**

- **anomalie endo ou épithélium**
- **anomalie des basales**
- **exclusivement néphrologiques**

HEMATURIE MACROSCOPIQUE :

EPREUVE des 3 VERRES : Miction recueillie en 3 échantillons



En théorie !!

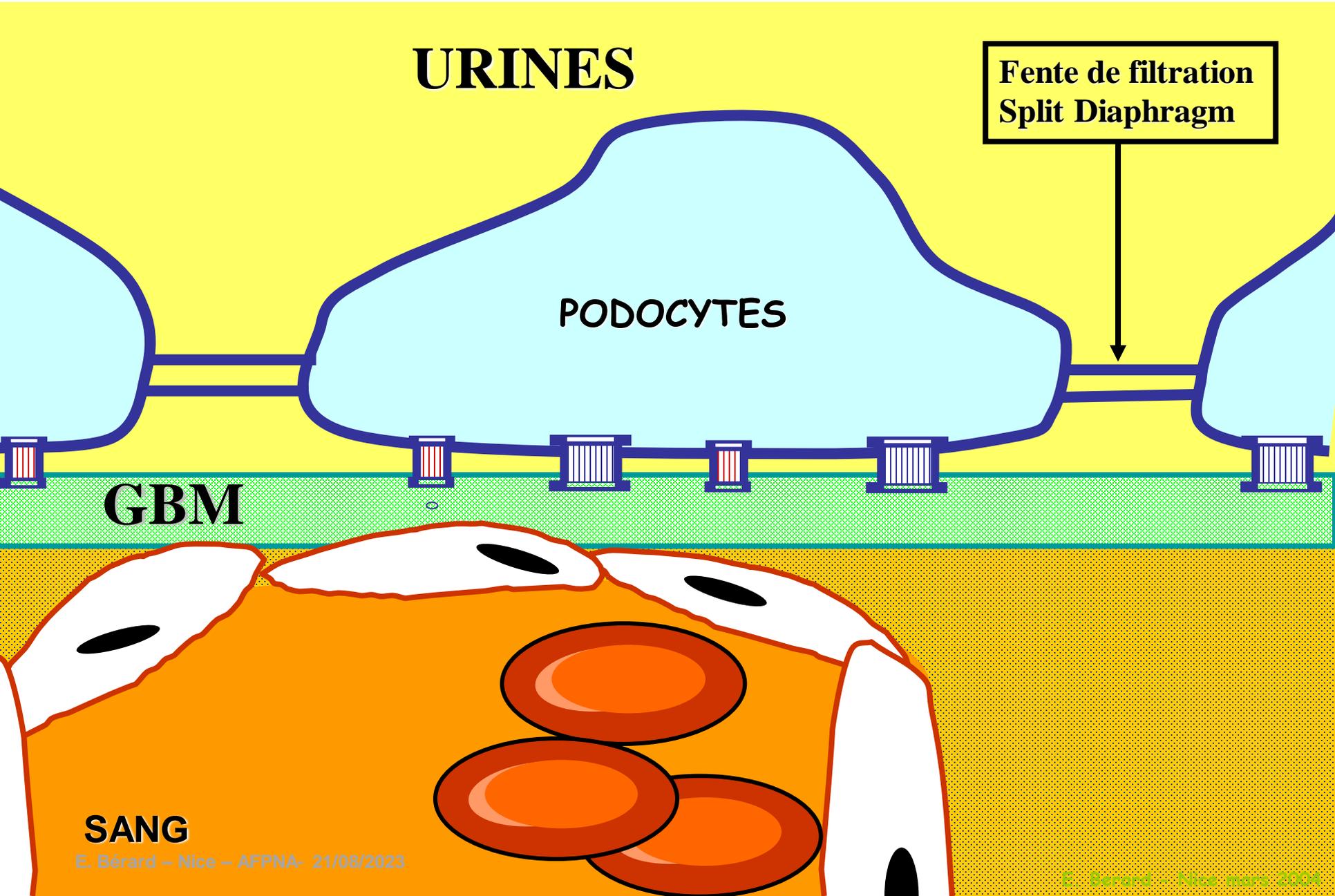
Initiale = urètre, prostate

Terminale = vessie

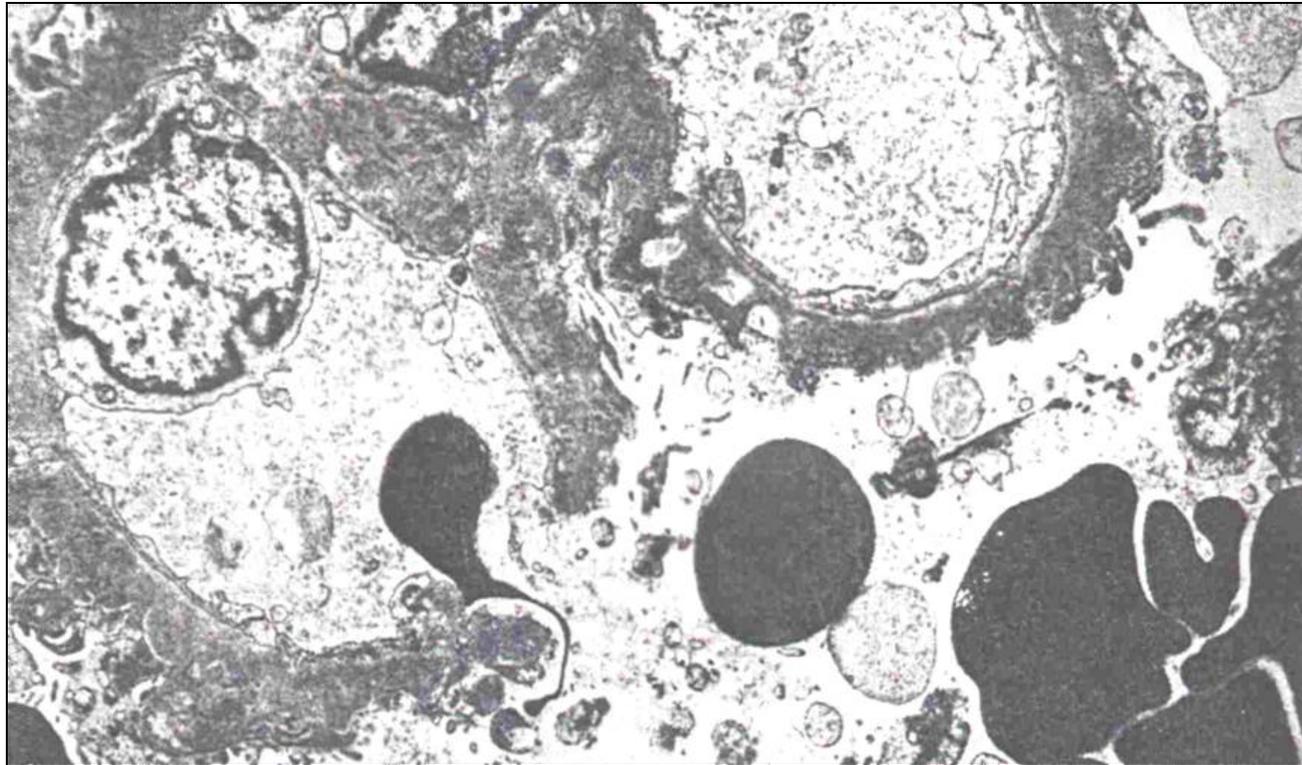
Totale = rénale

En pratique : peu sûr

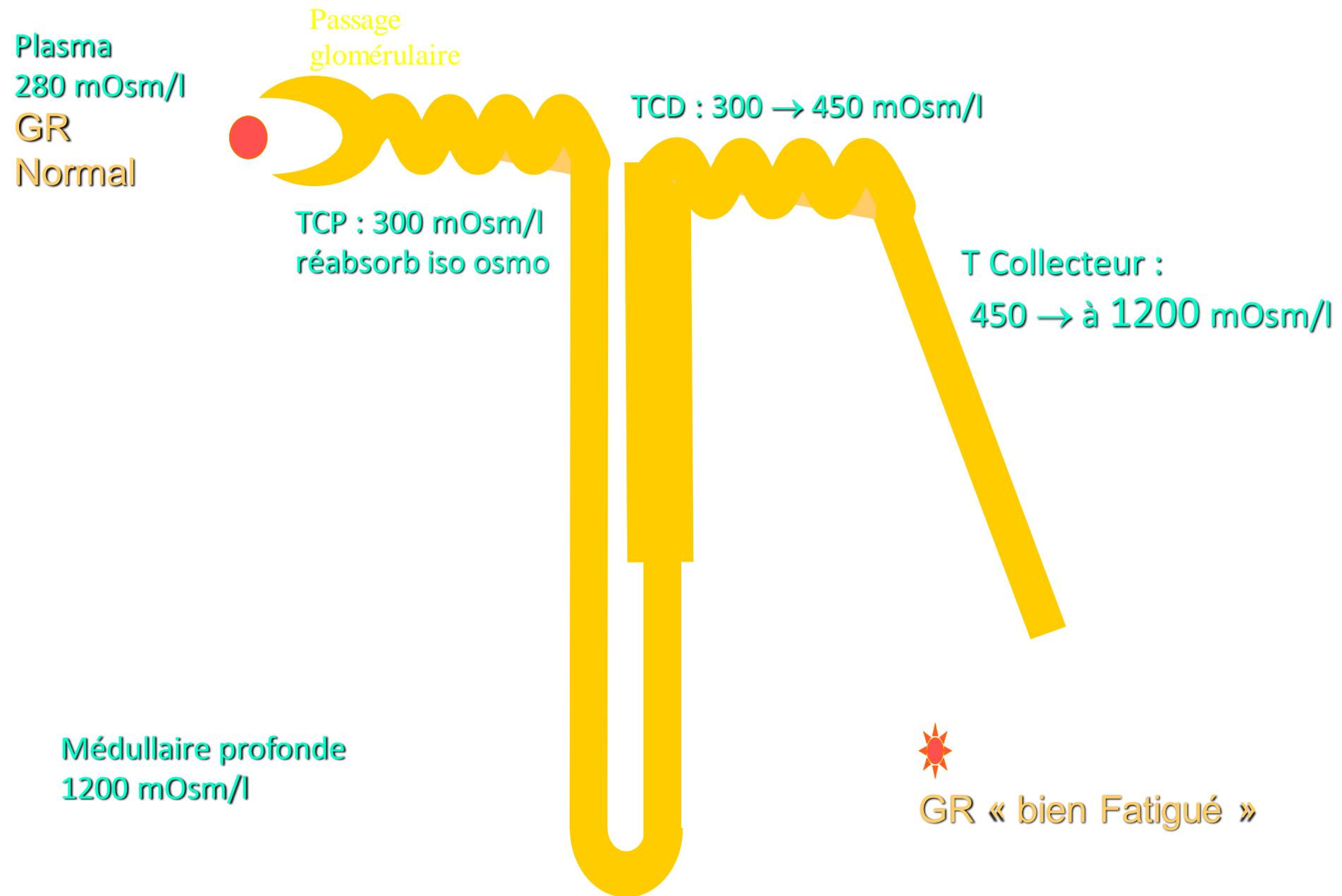
Hématurie glomérulaire



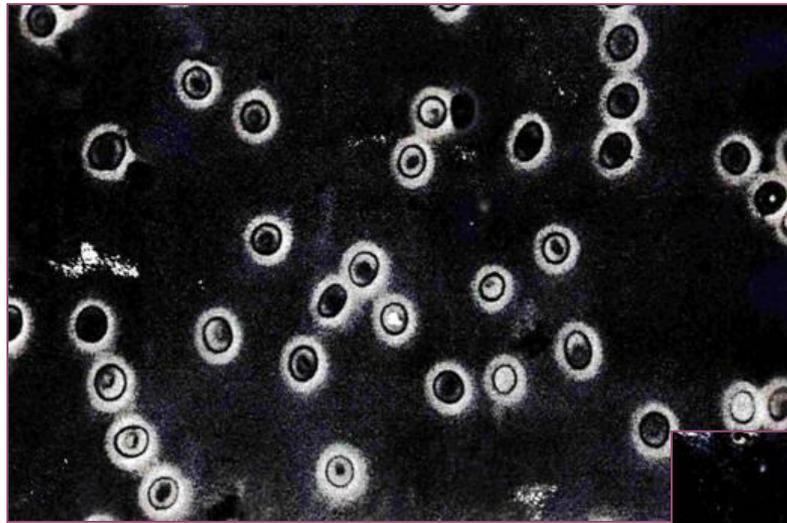
Passage glomérulaire des Hématies



GR et Osmolarité des Urines

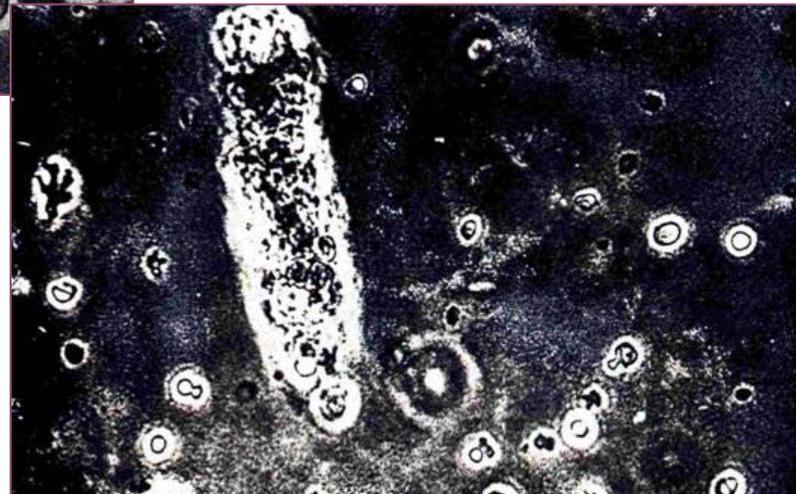


ANALYSE MORPHOLOGIQUE (microscope à contraste de phase)



Sous glomérulaire
GR Intact

Glomérulaire
GR « abimés »



Classification PHYSIOPATHOLOGIQUE

différence Sous glomérulaire et glomérulaire

ANALYSE MORPHOLOGIQUE

Microscope à contraste de phase

BIRCH et FAIRLEY Lancet 1979, 2,845

Kidney Int 1972,2,105

- * **GR Non glomérulaire** ⇒ GR identique à c.sanguine
± fantômes
- * **GR Glomérulaire** ⇒ GR dysmorphique,
irrégularité de taille, de forme

Bon résultat 90 à 95 % de bien classées Chez l'enfant

Rizzoni (J Ped 1985, 103, 370) ; Stapleton (Ped Cl North Am. 1987, 54-5,56) ; Bouissou (Ann Ped 1988, 54,456)

- **Mais problèmes techniques:**

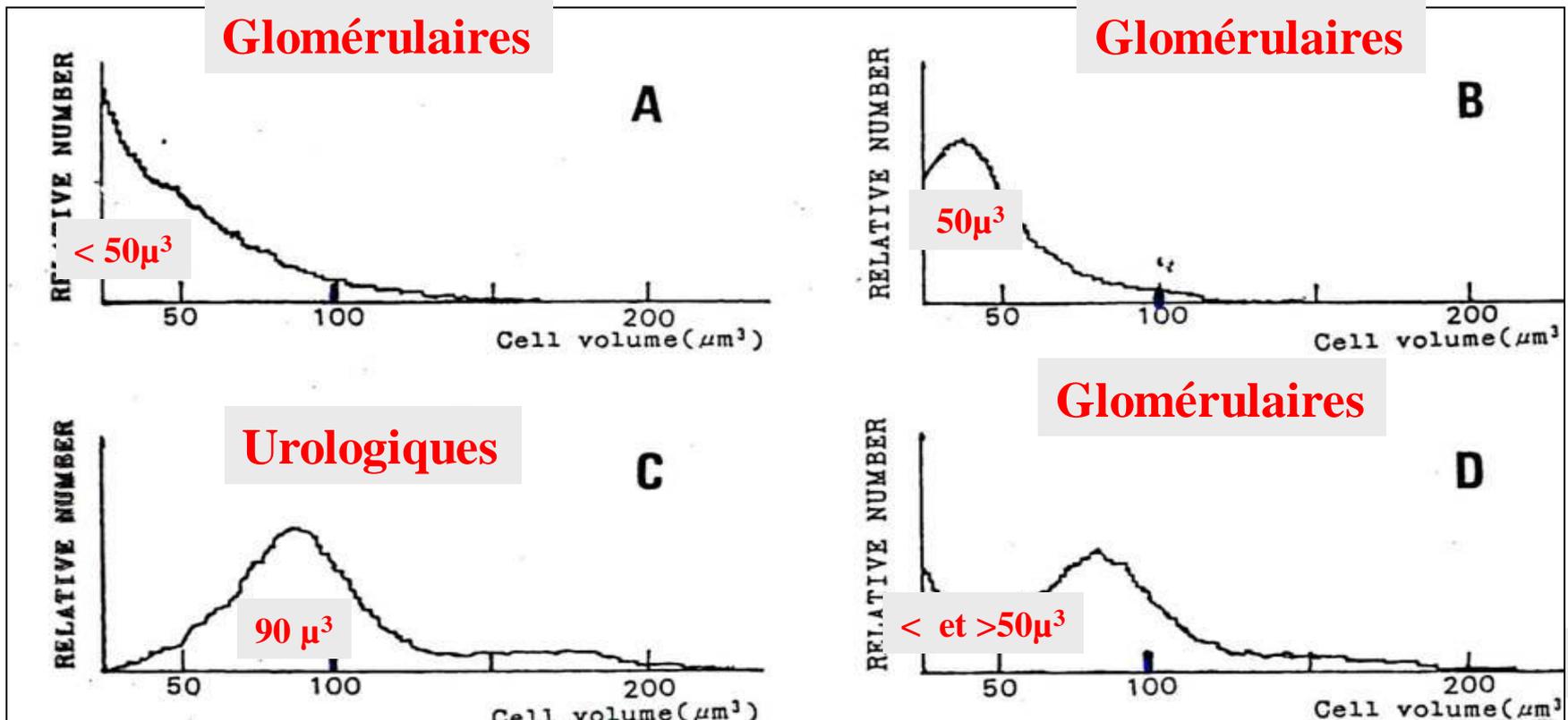
- * de seuil patho :10 à 20 % de dysmorphiques selon les auteurs
- * d'opérateur entraîné et de matériel
- * de mauvais classement de certaines pathologies
- * de conservation des hématies

Komarova O. (Ped Nephrol 2003,18,665)

ANALYSE MORPHOLOGIQUE

TSUKAHARA (J of Ped 1984,15, 433)

- * **Courbe Volume des rouges au counter**
- * **bonne spécificité et sensibilité sur 90 patients**
- * **simple +++++, disponible à toute heure**



Courbes de VGM au Counter :

selon Tsukahara

Confirmé par 1. Angulo JC, Lopez-Rubio M, Guil M, Herrero B, Burgaleta C, Sanchez-Chapado M. *The value of comparative volumetric analysis of urinary and blood erythrocytes to localize the source of hematuria.* J Urol 1991;162:119-26

2. Lettgen B, Hestermann C, Rascher W. *Differentiation of glomerular and non glomerular hematuria in children by measurement of mean corpuscular volume of urinary red cells using a semi-automated cell counter.* Acta Paediatr 1994;83:976-9

3. Barratt TM, Niaudet P. *Clinical evaluation.* In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds): *Pediatric Nephrology*; Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore 2004 ; 387-98

et Susan L. Furth, Jeffrey J. Fadrowski? *Basics of Clinical Investigation.* . In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds): *Pediatric Nephrology*; Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore 2015 ; 473-498

HU de l'Enfant :

3 Diagnostics URGENTISSIMES +++

**1) Traumatiques : Polytrauma,
Sur rein Unique**

⇒ **Echo**

⇒ **Prise en charge hémorragie**

2) Troubles de Coagulation : HU rarement isolée, révélatrice

⇒ **Histoire, clinique**

⇒ **Prise en charge hémorragie**

3) HU avec caillots : risque de rétention vésicale

⇒ **Histoire, clinique**

Hématuries de l'Enfant : Diagnostics urgents

3 Diagnostics urgents :

- 1) Néphroblastome :** T. « explosive »
HU = rompu = Stade IV
⇒ Echo
- 2) Infection Urinaire :** risques de pyelo, septicémie
⇒ Clinique, ECBU
- 3) Glomérulopathie décompensée :**
⇒ Clinique, PU, HTA, IR (iono)

Hématuries de l'Enfant : Diagnostics urgents

Donc Bilan urgent selon contexte :

- ECBU

⇒ confirme HU, Infection U

- Echographie

⇒ trauma, malformation, lithiase

- Iono, protides, créatinine

⇒ IR, Sd N

- Bilan de coag (si contexte)

Hématuries de l'Enfant : Diagnostics non urgents

Toute HU doit être explorée

**Bilan Complet avec toutes étiologies
5 à 10 000 € sans J hospitalisation**

CAT adaptée de NORDMAN (Ped Clin N Am 1987, 34-3,545)

- * **Soit contexte évocateur
⇒ examen selon étiologie envisagée**

- * **Soit absence de contexte évocateur
⇒ Bilan en 3 phases**

Hématuries de l'Enfant : Diagnostics non urgents

CAT adaptée de NORDMAN (Ped Clin N Am 1987, 34-3,545)

- PHASE 1** : externe ou cabinet
principales causes par la fréquence :
- **Infection** ± malformation urinaire
 - **H CaUrie**

donc :

- * **ECBU**, (Addis)
- * **Ca/créat.**
- * **Echo**

Hématuries de l'Enfant : Diagnostics non urgents

CAT adaptée de NORDMAN (Ped Clin N Am 1987, 34-3,545)

PHASE 2 : externe ou cabinet

Causes recherchées par fréquence

- **Glomérulaire**
- **malformation** sans infection

donc

- Morphologie selon TSUKAHARA
- iono, protides, fonction rénale

et selon morphologie

- C', anti strepto, anti DNA

ou - UIV ou UroIRM, cysto, Scinti

Hématuries de l'Enfant : Diagnostics non urgents

CAT adaptée de NORDMAN (Ped Clin N Am 1987, 34-3,545)

PHASE 3 : plateau hospitalier

- Tests auditifs (Alport et basalopathie)
- Excrétion urinaire
 - Lithiase : urate, créat, Ca, oxalate, A.A. urinaires, Mg
- Scanner, artériographie : Malformation, tumeurs
- Cystoscopie : Angiome, T. Vésicale, coté avec HU
- Ponction Biopsie Rénale : glomérulopathies

Hématuries de l'Enfant : Diagnostics non urgents

CAT adaptée de NORDMAN (Ped Clin N Am 1987, 34-3,545)

PHASE 3 : plateau hospitalier

- Indications de la Ponction Biopsie Rénale
recherche de cause glomérulaire

- 1) Hu glomérulaire (hors GNA)
- 2) Histoire familiale (ALPORT et « Alportoïde »)
- 3) Durée HU > 1 an
- 5) Sd Néphritique (HTA, SN, IRC), Sd. inflammatoire
- 6) PU importante au décours HU macro



Restons cliniques !

Merci de votre attention !

Quick WEE

Kaufman J . Faster clean catch urine collection (**Quick-Wee method**) from infants: randomised controlled trial
BMJ . 2017 Apr 7;357:j1341.



**Sérum physiologique
entre 2 et 4° (frigorifique)**

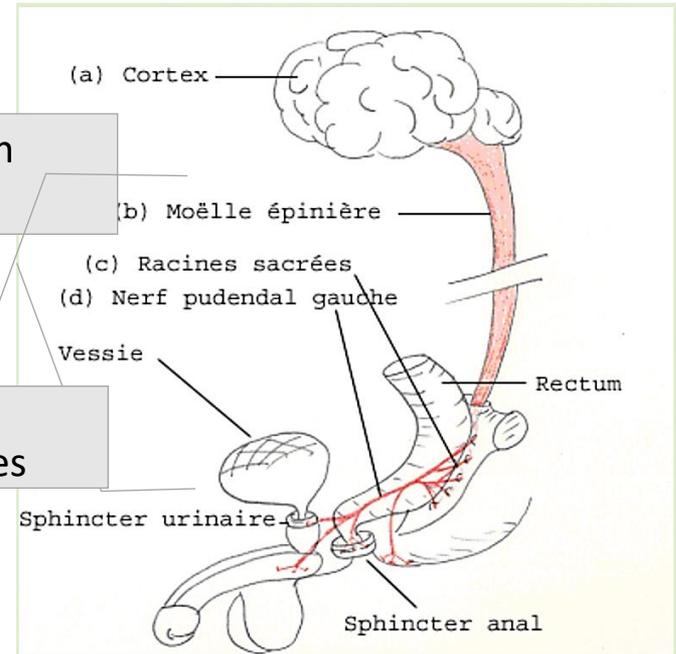
31% positif en 5 mn

Stimulation vésicale

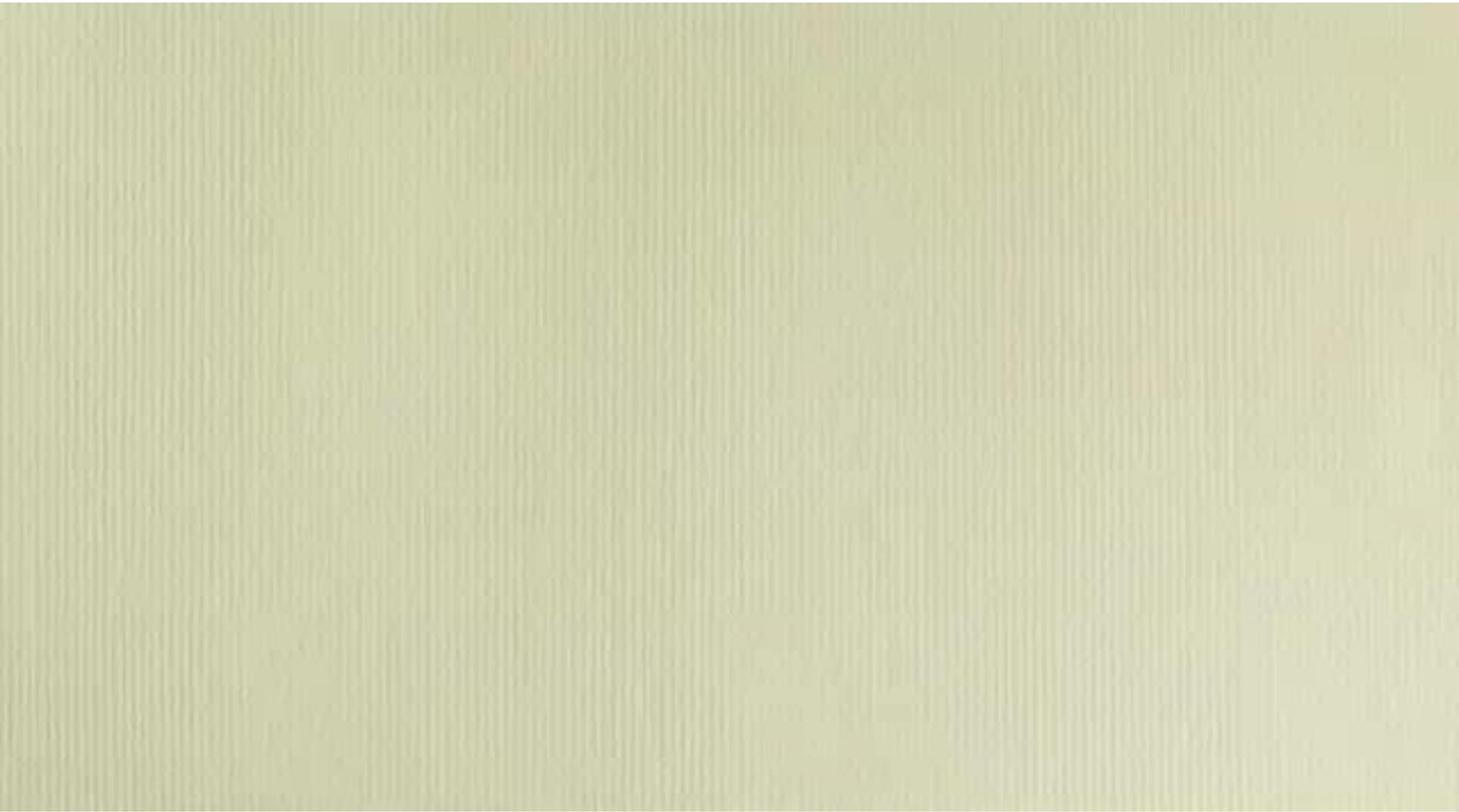


Hyperpression
abdominale

massage des
fosses lombaires



MICTION = Muscle lisse et strié + SNC+ SNA
→ 2 nerfs sacrés (pudendal/splanchnic pelvien)



Evaluation of the Bladder Stimulation Technique to Collect Midstream Urine in Infants in a Pediatric Emergency Department

Antoine Tran^{1*}, Clara Fortier¹, Lisa Giovannini-Chami¹, Diane Demonchy¹, Hervé Caci¹, Jonathan Desmontils¹, Isabelle Montaudie-Dumas¹, Ronny Bensaïd¹, Hervé Haas¹, Etienne Berard²

1 Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval, Nice, France, 2 Service de Néphrologie Pédiatrique, CHU de Nice, Archet 2, Nice, France

Abstract

Objective

Midstream clean-catch urine is an accepted method to diagnose urinary tract infection but is impracticable in infants before potty training. We tested the bladder stimulation technique to obtain a clean-catch urine sample in infants.

Results

We obtained midstream clean-catch urine in 55.6% of infants with a median time of 52.0 s (10.0; 110.0). The success rate decreased with age from 88.9% (newborn) to 28.6% (>1 y) ($p = 0.0001$) and with weight, from 85.7% (<4kg) to 28.6% (>10kg) ($p = 0.0004$). The success rate was 60.8% for infants without discomfort ($p < 0.0001$). Heavy weight and discomfort were associated with failure, with adjusted ORs of 1.47 [1.04–2.31] and 6.65 [2.85–15.54], respectively.

142 infants before potty training

Success rate: 55.6%
Newborn: 88.9%
<6m : 60%
>1y : 28.6%

Median time: 52s [10-110]

Risk factors for failure:
heavy weight 1.47 [1.04-2.31]
Discomfort : 6.65 [2.85-15.54]

(1) TranA, FortierC, Giovannini-ChamiL, DemonchyD, CaciH, DesmontilsJ, et al. Evaluation of the bladder stimulation technique to collect mid-stream urine in infants in a pediatric emergency department. PLoS ONE 2016;11:e0152598

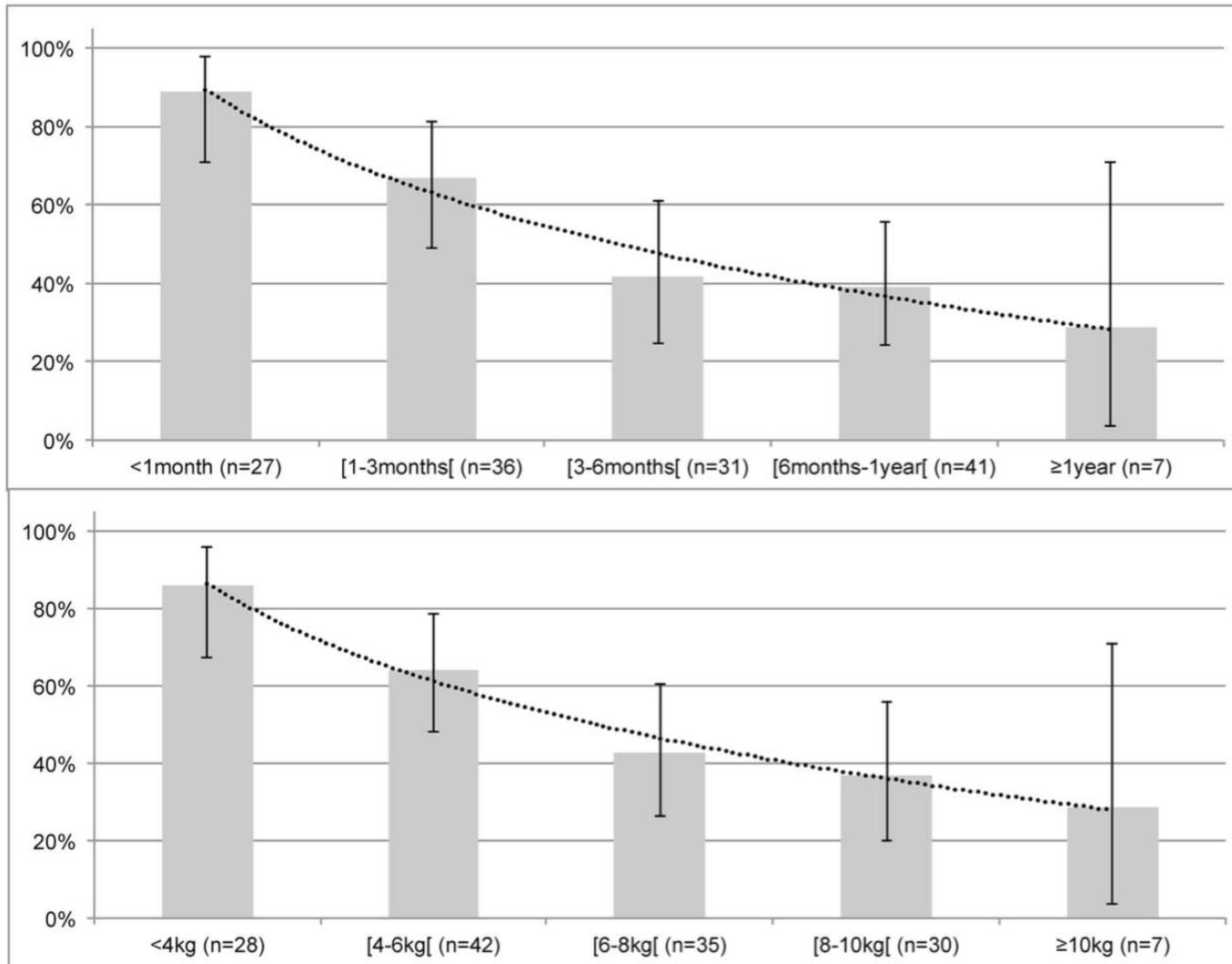


Fig 2. Success rate by age in months or years (top panel) and weight in kilograms (bottom panel). Success rates are presented as histograms with 95% confidence intervals (vertical line). A smooth curve (round dots) represents the success rate based on age (top panel) or on weight (bottom panel).

doi:10.1371/journal.pone.0152598.g002

Tran A. *Quick-Wee versus stimulation vésicale chez le nourrisson avant âge de la marche : un essai randomisé contrôlé.* (À paraître)

	Stimulation V	Quick Wee
Nb	115	113
Age mois (m ± sd)	2,82 (2,86)	3,56 (3,32)
Poids Kg (m ± sd)	5,73 (2,09)	6,20 (2,07)
Succès (%)	47 (40,9%)	49 (43,4%)
Temps en mn (m ± sd)	1,1 (1,1)	1,6 (1,5)
ECBU → IU	8,5 %	14,9%
ECBU → contamination	31,9%	36,6%

Collecte d'urines milieu de jet chez le nourrisson

Méthodes Quick Wee et Stimulation vésicale

E. Berard

Pr Emérite CHU de Nice – Université de la Côte d'Azur



Quick WEE

Kaufman J . Faster clean catch urine collection (**Quick-Wee method**) from infants: randomised controlled trial
BMJ . 2017 Apr 7;357:j1341.



Sérum physiologique
entre 2 et 4° (frigorifique)

31% positif en 5 mn

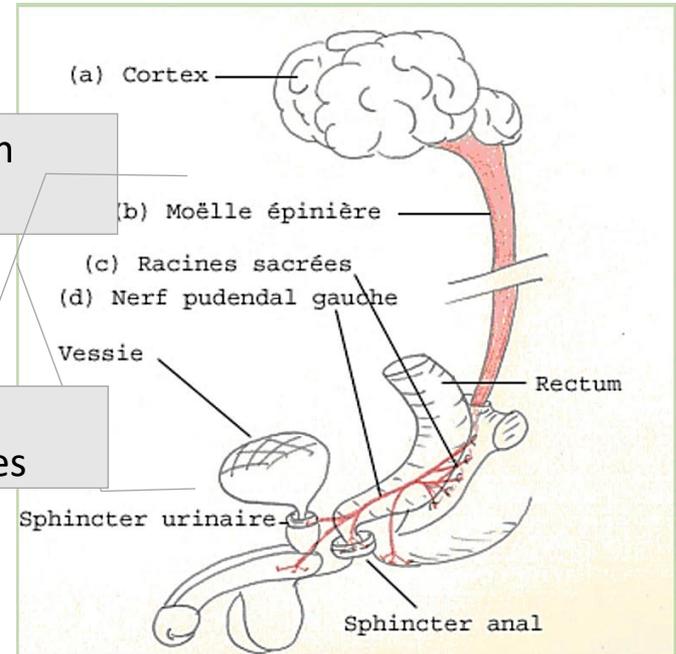


Stimulation vésicale



Hyperpression
abdominale

massage des
fosses lombaires



MICTION = Muscle lisse et strié + SNC+ SNA
→ 2 nerfs sacrés (pudendal/splanchnic pelvien)





Evaluation of the Bladder Stimulation Technique to Collect Midstream Urine in Infants in a Pediatric Emergency Department

Antoine Tran^{1*}, Clara Fortier¹, Lisa Giovannini-Chami¹, Diane Demonchy¹, Hervé Caci¹, Jonathan Desmontils¹, Isabelle Montaudie-Dumas¹, Ronny Bensaïd¹, Hervé Haas¹, Etienne Berard²

1 Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-Lenval, Nice, France, 2 Service de Néphrologie Pédiatrique, CHU de Nice, Archet 2, Nice, France

Abstract

Objective

Midstream clean-catch urine is an accepted method to diagnose urinary tract infection but is impracticable in infants before potty training. We tested the bladder stimulation technique to obtain a clean-catch urine sample in infants.

Results

We obtained midstream clean-catch urine in 55.6% of infants with a median time of 52.0 s (10.0; 110.0). The success rate decreased with age from 88.9% (newborn) to 28.6% (>1 y) ($p = 0.0001$) and with weight, from 85.7% (<4kg) to 28.6% (>10kg) ($p = 0.0004$). The success rate was 60.8% for infants without discomfort ($p < 0.0001$). Heavy weight and discomfort were associated with failure, with adjusted ORs of 1.47 [1.04–2.31] and 6.65 [2.85–15.54], respectively.

(1) TranA, FortierC, Giovannini-ChamiL, DemonchyD, CaciH, DesmontilsJ, et al. Evaluation of the bladder stimulation technique to collect mid-stream urine in infants in a pediatric emergency department. PLoS ONE 2016;11:e0152598

142 infants before potty training

Success rate: 55.6%
Newborn: 88.9%
<6m : 60%
>1y : 28.6%

Median time: 52s [10-110]

Risk factors for failure:
heavy weight 1.47 [1.04-2.31]
Discomfort : 6.65 [2.85-15.54]



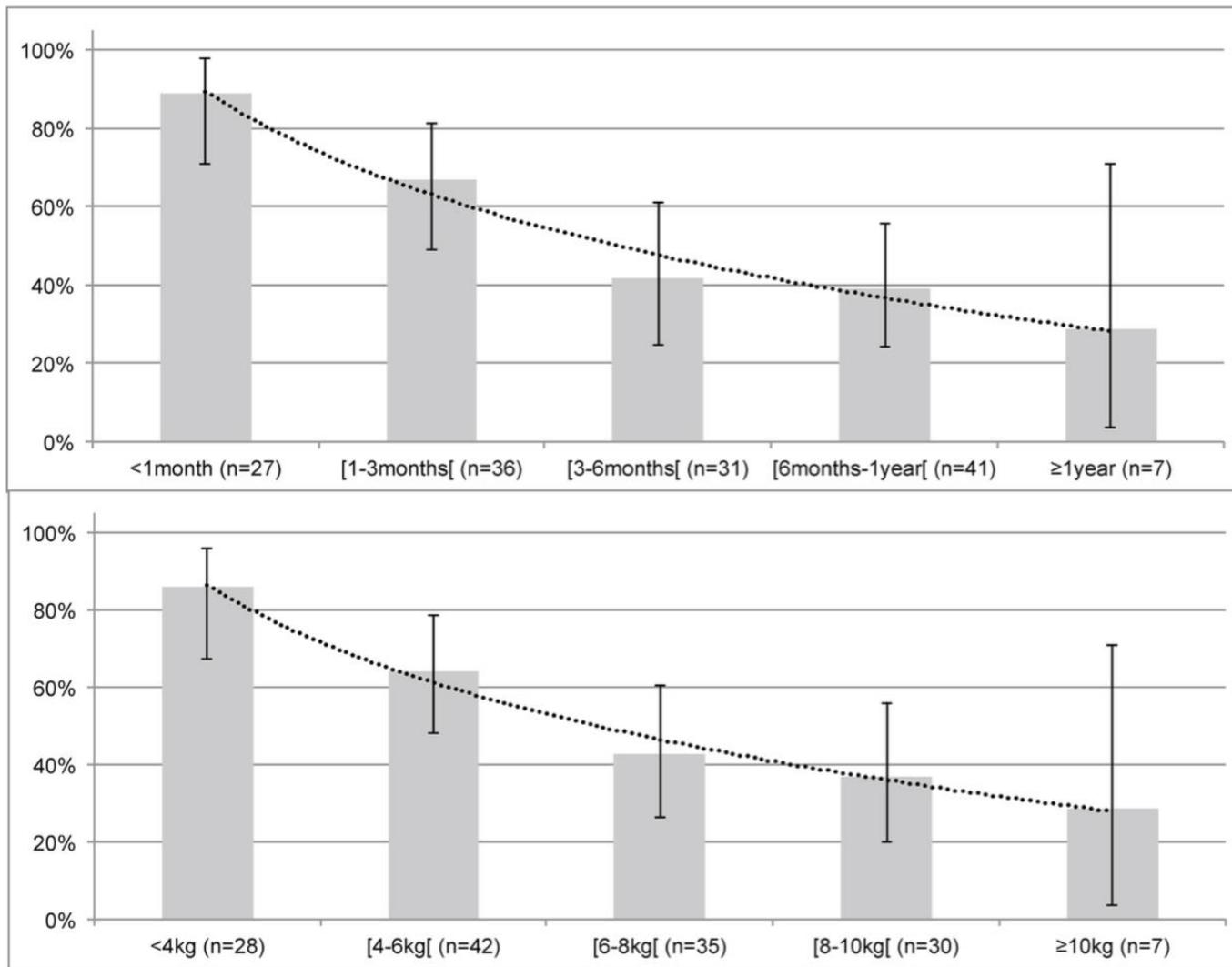


Fig 2. Success rate by age in months or years (top panel) and weight in kilograms (bottom panel). Success rates are presented as histograms with 95% confidence intervals (vertical line). A smooth curve (round dots) represents the success rate based on age (top panel) or on weight (bottom panel).

doi:10.1371/journal.pone.0152598.g002

Tran A. *Quick-Wee versus stimulation vésicale chez le nourrisson avant âge de la marche : un essai randomisé contrôlé.* (À paraître)

	Stimulation V	Quick Wee
Nb	115	113
Age mois (m ± sd)	2,82 (2,86)	3,56 (3,32)
Poids Kg (m ± sd)	5,73 (2,09)	6,20 (2,07)
Succès (%)	47 (40,9%)	49 (43,4%)
Temps en mn (m ± sd)	1,1 (1,1)	1,6 (1,5)
ECBU → IU	8,5 %	14,9%
ECBU → contamination	31,9%	36,6%





SECOND CYCLE – FIRST IPNA_AFPNA MASTER FOR JUNIOR CLASSES
KINSHASA, 21-23 August 2023

EVALUATION DE LA FONCTION RENALE CHEZ LES ENFANTS DREPANOCYTAIRES

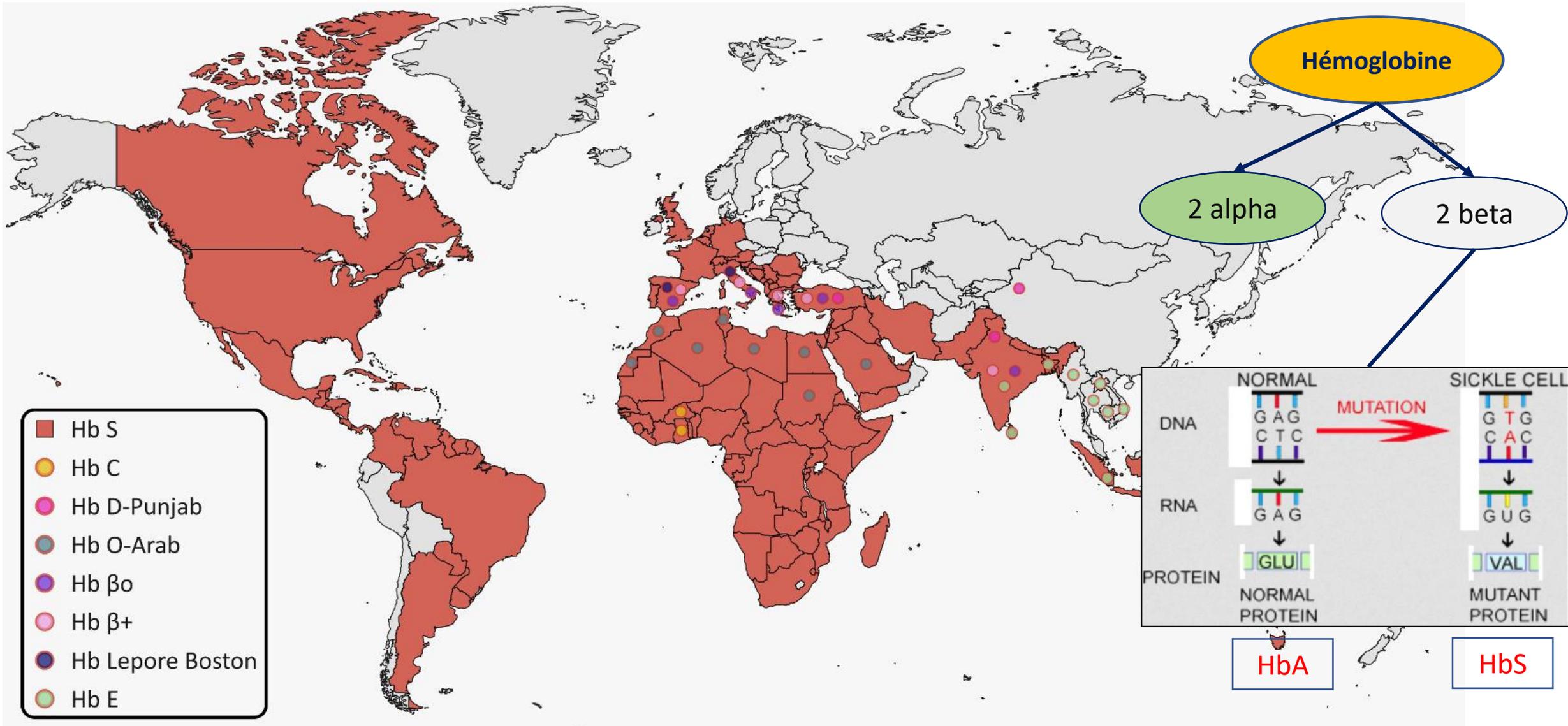
Agathe NKOY

Service de Néphrologie Pédiatrique, Cliniques Universitaires de Kinshasa

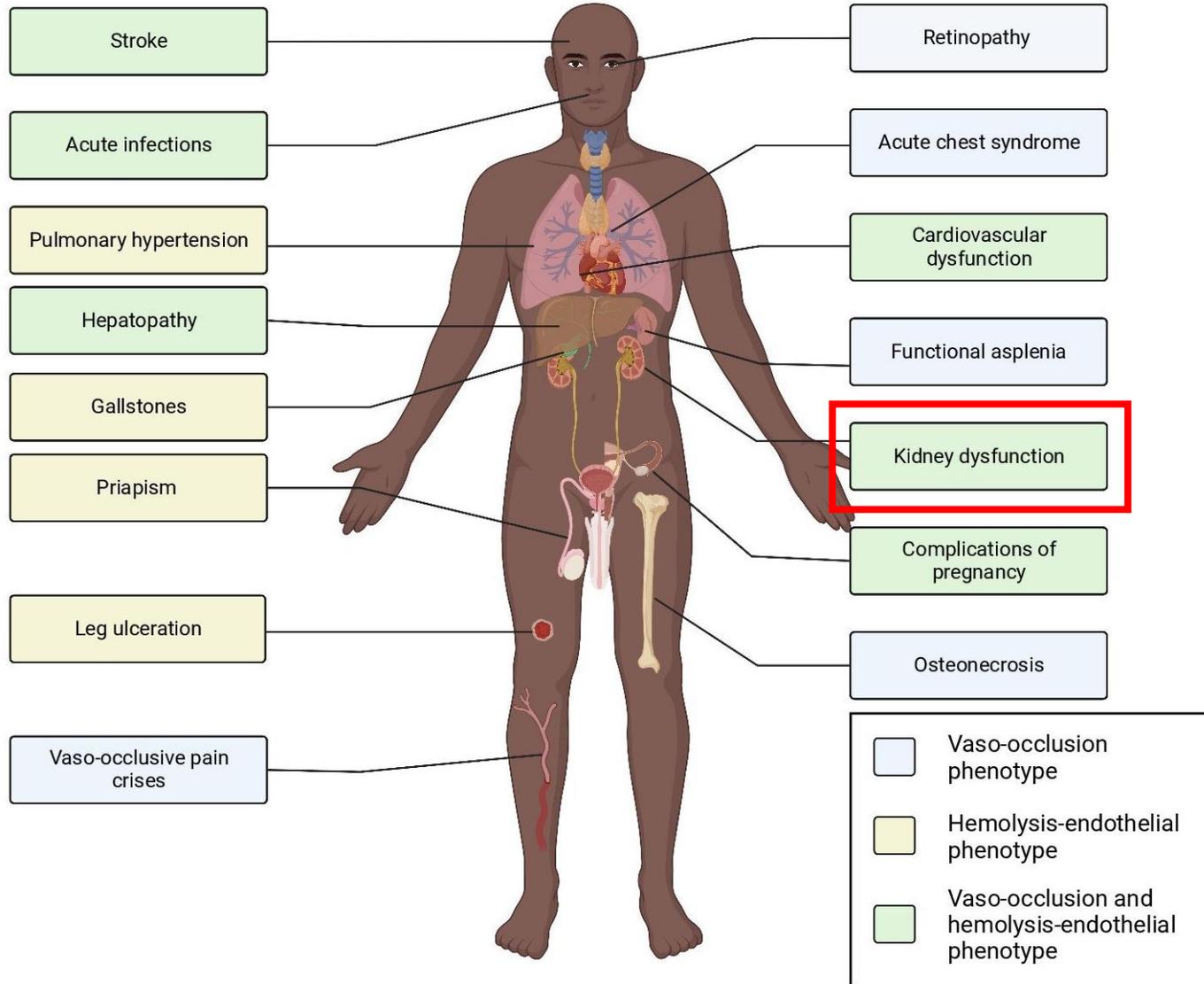
PLAN DE LA PRESENTATION

- ❑ Introduction: Drépanocytose et ses complications
- ❑ Hyperfiltration glomérulaire chez les drépanocytaires
- ❑ Evaluation de la fonction rénale chez les drépanocytaires
 - ✓ Estimation du DFG basée sur la créatinine sérique
 - ✓ Estimation du DFG basée sur la cystatine C
 - ✓ Mesure du DFG

Drépanocytose



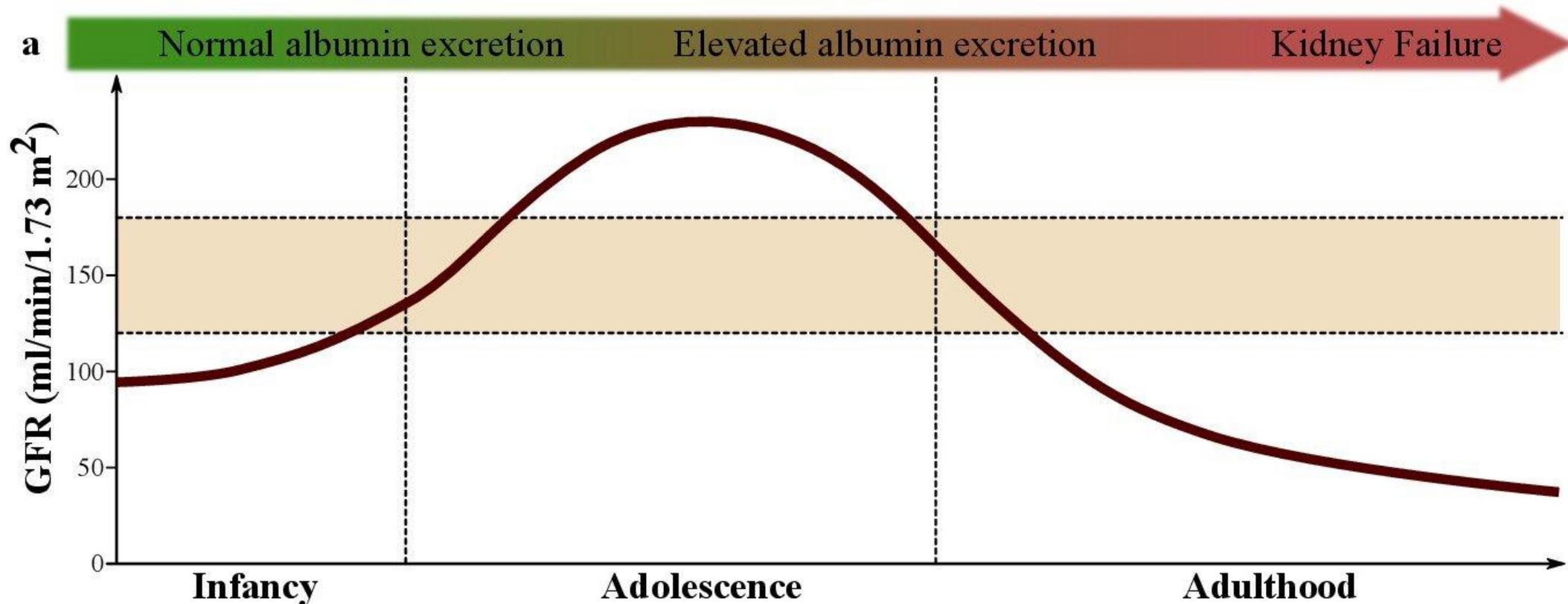
Complications de la drépanocytose



- Complication mortelle et redoutable
- Touche 5-18 % enfants et adolescents
- >9% décès chez jeunes adultes
- Débute dès l'enfance: ↓ pouvoir concentration des urines, microalbuminurie, **hyperfiltration glomérulaire**

Hyperfiltration glomérulaire: Quid?

- Débit de filtration glomérulaire (DFG) au-delà des valeurs physiologiques
- Valeurs normales DFG (enfant > 2 ans) : 90 – 120 ml/min/1,73 m²



Hyperfiltration glomérulaire: Prévalence chez l'enfant SS

Study type	Sample size	Disease type	Age (years)	Method of GFR measurement	GHF cut-offs (ml/min/1.73 m ²)	Prevalence (%)	Reference
Prospective observational	85	Sickle cell anemia (Hb SS and Hb S/ β^0 -thalassemia)	1–18	^{99m} Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid (^{99m} Tc-DTPA)	> 1 standard deviation above the normal mean for age	76%	Aygun et al. [21]
Prospective observational	23	Sickle cell anemia (Hb SS and Hb S/ β^0 -thalassemia)	2.5–14	^{99m} Tc-DTPA plasma clearance	> 1 standard deviation above the normal mean for age	87%	Aygun et al. [34]
Retrospective	48	Sickle cell disease	3–17	Schwartz creatinine-based estimating formula	> 120	72.9%	Boda et al. [33]
Cross-sectional	65	Sickle cell anemia (Hb SS)	2–13	Schwartz creatinine-based estimating formula standardized to body surface area	> 140	30.8%	Aloni et al. [32]
Cross-sectional	150	Sickle cell anemia (Hb SS)	2–18	Schwartz creatinine-based estimating formula	> 140	40%	Aloni et al. [31]
Cross-sectional	112	Sickle cell anemia	4–19	Schwartz (≤ 17 years of age) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (18–89 years of age)	> 140	68%	Devin et al. [35]

- Prévalence varie entre 16 – 98% enfants SS
- Pas de seuil exact
- Dépend méthode évaluation de la fonction rénale (DFG)

Pediatric Nephrology
<https://doi.org/10.1007/s00467-022-05827-4>

REVIEW

Glomerular hyperfiltration: part 1 — defining the threshold — is the sky the limit?

Hans Pottel¹ · Oyindamola C. Adebayo^{2,3} · Agathe B. Nkoy^{3,4} · Pierre Delanaye^{5,6}

Received: 9 May 2022 / Revised: 27 October 2022 / Accepted: 10 November 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to International Pediatric Nephrology Association 2022

Evaluation de la fonction rénale: mesure vs estimation DFG

Mesure du DFG

- Gold standard
- **Basée sur la clairance d'un marqueur exogène: inuline, iohexol**
- Substance non métabolisée, totalement filtrée, non réabsorbée, ni sécrétée
- Limites: invasive, longue, très coûteuse, difficile à réaliser surtout chez les enfants

Estimation du DFG

- Méthode la plus utilisée dans la pratique courante
- ***Se fait à l'aide des formules***
- ***Basée sur le dosage d'un marqueur endogène: créatinine, cystatine C***
- **Créatinine sérique** → formules de Schwartz: **la plus utilisée mais dépend de la méthode de dosage**

Méthode dosage de la créatinine sérique

1. Méthodes colorimétriques: Rx de Jaffe

- Avantages: *simplicité et faible coût des réactifs*
- Inconvénients:
 - ✓ *manque de spécificité, substances endogènes chromogènes: réagissent avec acide picrique*
 - ✓ *ces composés peuvent provoquer une surestimation de 10 $\mu\text{mol/L}$ à 40 $\mu\text{mol/L}$ de la [créat]*
 - ✓ *protéines, glucose, acide ascorbique, céphalosporines, l'acétoacétate et le pyruvate*
 - ✓ *Au contraire, certains composés comme **la bilirubine** masquent le dévelpt de la coloration: **résultats de créat faussement bas** (drépanocytaires, nné, HIVA)*

Méthode dosage de la créatinine sérique

2. Méthodes enzymatiques:

- cascade de réactions enzymatiques dont le produit final contient un chromogène.
- intensité coloration du chromogène: directement proportionnelle à la [] en créatinine.
- *moins sensibles aux interférences que celles de Jaffe*
- *excellente performance en terme de justesse et de fidélité, directement raccordées aux méthodes de référence SM-DI*
- Utilisation encore limitée en Afrique subsaharienne: coût des réactifs

Méthode dosage de la créatinine sérique

3. Méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse

- reposent exclusivement sur la dilution isotopique associée à des méth. chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse (SM-DI)
- *les plus sensibles et les plus spécifiques*
- très coûteuses, longue et fastidieuse

Formules d'estimation du DFG basée sur la créatinine

- Formule de Schwartz (recommandée par KDIGO 2012): la plus utilisée en Pédiatrie
- Dépend de la méthode de dosage de la créatinine

- Créatinine dosée selon Jaffe → ancienne formule de Schwartz:

$$\text{DFG} = k \times \text{Taille (cm)} / \text{Scr (mg/dL)}$$

(avec Scr = créatinine sérique ; $k = 0,70$ pour les adolescents de sexe masculin ≥ 13 ans et $k = 0,55$ dans les autres cas)

- Créatinine dosée selon la méthode enzymatique → nouvelle formule de Schwartz (2009):

$$\text{DFG} = 0,413 \times \text{Taille (cm)} / \text{Scr (mg/dL)}$$

DFG basé sur la créatinine sérique chez l'enfant SS (1)

- Méthode la plus utilisée pour évaluer la fonction rénale de l'enfant drépanocytaire
- Avantages:
 - ✓ Coût de dosage faible + très accessible : Afrique subsaharienne ++ (Méthode Jaffé)
- Limites  **Surestimation du DFG**
 - ✓ Dépendance masse musculaire: faible masse musculaire chez drépanocytaire
 - ✓ ↑ ↑ **Sécrétion tubulaire chez drépanocytaire**
 - ✓ **Différentes méthode de mesure: interférence avec bilirubine avec Méthode Jaffé**
- D'où DFG basé sur créatinine sérique: moins précis chez les drépanocytaires

DFG basé sur la créatinine sérique chez l'enfant SS (2)

- Prévalence très élevée hyperfiltration: **évolution de la maladie ou méthode de dosage?** → Intérêt mesure DFG chez enfant SS notamment en Afrique subsaharienne (étude en cours: Equipe CUK)
- Seuil hyperfiltration glomérulaire chez l'enfant :

Received: 17 December 2018 | Accepted: 21 December 2018

DOI: 10.1002/ajh.25390

RESEARCH ARTICLE

WILEY 



Hyperfiltration during early childhood precedes albuminuria in pediatric sickle cell nephropathy

Jeffrey D. Lebensburger¹  | Inmaculada Aban² | Brandi Pernell¹ | Malgorzata Kasztan³ | Daniel I. Feig⁴ | Lee M. Hilliard¹ | David J. Askenazi⁴

In non-sickle cell anemia (SCA) pediatric and adult SCA populations, hyperfiltration is defined as an estimated GFR (eGFR) > 140 ml/min/1.73m² (not appropriate in children with SCA ages 4–10 years of age). Using this definition, most pediatric SCA patients have hyperfiltration beginning early in childhood.

DFGe ≥180 pour enfants ≤ 10 ans / >140 pour enfants >10 ans

DFG basé sur Cystatine C chez l'enfant SS

- Mieux corrélé au DFG mesuré que créatinine sérique
- Intérêt équation combinant Créatinine + Cystatine C
- Avantages:
 - ✓ Production: toutes cellules
 - ✓ Non affectée par masse musculaire (ou alimentation), **pas de sécrétion tubulaire**
- Limites:
 - ✓ Coût de dosage↑ → **peu accessible en Afrique subsaharienne**

Mesure du DFG chez l'enfant SS

- Très peu de données chez l'enfant drépanocytaire
- Marqueur utilisé: DTPA ou Iohexol

Blood Cells, Molecules and Diseases



Contents lists available at
Blood Cells, Molecules and Diseases
 journal homepage: www.elsevier.com/locate/blood

Short Communication

Reliability of different estimated glomerular filtration rate equations in children with sickle cell disease

Baba Psalm Duniya Inusa, MD^{a,*}, Ilaria Liguoro^b, Barbara Lebensburger^c, Charles Turner^e, Neil R. Dalton^e

Inusa et al. Blood cells, Mol and Dis 2021
Lebensburger et al. Haematologica 2020

Table 4. Bias, precision, agreement and accuracy of the estimated compared to measured glomerular filtration rate (eGFR vs mGFR) in children with sickle cell disease.

eGFR equation	N	Bias (95%CI agreement mGFR-eGFR)	SD bias	Correlation coefficient	P10	P30
eGFR (Schwartz 2009) [26], [27]	65	10.5 (-50.8 to 71.8)	31.3	r=0.62*	33.8%	77%
MSMS eGFR	44	-4.9 (-58.8 to 48.9)	27.5	r=0.65*	47.7%	86.4%
FAS [22]	65	7.1 (-50.5 to 64.7)	29.4	r=0.67*	40%	83%
FAS-height [22]	65	4.3 (-50.7 to 59.2)	28	r=0.67*	50.7%	90.7%

Significant discrepancies were found between mGFR and eGFR obtained from Schwartz equation

TAKE HOME MESSAGE



- ❑ Bonne évaluation de la fonction rénale chez les enfants drépanocytaires: **très capitale**
- ❑ Malgré ses imprécisions, créatinine sérique reste le marqueur le **plus disponible** en Afrique
- ❑ Nécessité de **connaître la méthode de dosage** de la créatinine, avant de choisir la formule de Schwartz pour estimer le DFG
- ❑ Seuil hyperfiltration chez les enfants drépanocytaires (< 10 ans): doit être plus élevé (>180)
- ❑ Besoin urgent de développer soit une formule de DFG validée dans la population drépanocytaire, soit une méthode de mesure de DFG efficace, économique et accessible en Afrique subsaharienne



**UNIVERSITE
DE KINSHASA**



MERCI POUR VOTRE ATTENTION



agath.nkoy@gmail.com

Agression rénale aiguë de l'enfant

Pr Francis LALYA

CNHU-HKM de Cotonou

IPNA_AFPNA JUNIOR MASTER CLASSES

22 août 2023

Plan

Introduction

- Généralités
- Causes
- Diagnostic
- Traitement

Conclusion

Introduction

- Anciennement : insuffisance rénale aiguë (IRA)
- Urgence : prise en charge rapide et appropriée peut sauver des vies
- Fonction rénale généralement normale auparavant, mais peut parfois se superposer à une maladie rénale préexistante (insuffisance rénale aiguë sur chronique)

Introduction

- Incidence dans les unités de soins intensifs pédiatriques : ~ 30 à 40 % avec des taux de mortalité de 40 à 50 %.

Généralités

Définition



Global Action. Local Change.

Scope of Work

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI) and Acute Kidney Disease (AKD) Update 2023

Background

Acute kidney diseases and disorders (AKD) include abnormalities of kidney function and structure present for <3 months, and acute kidney injury (AKI) is defined as a subset of AKD, with onset of development within 7 days due to a variety of causes. While global estimates of the incidence of AKI and AKD have varied, many studies show that these clinical syndromes are common, with recent population-based estimates of AKI/AKD incidence ranging from 114 to 174 people per 10,000 person-years. AKI and AKD often occur in people living

Définition



CONTENT AREAS OF UPDATED KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR AKI and AKD

Chapter 1. AKI and AKD definitions, classification, and diagnostic criteria

AKD has been defined by abnormalities of kidney function and/or structure with implications for health with a duration of <3 months and includes AKI. AKI has been defined by changes in kidney function, including serum creatinine (SCr) changes and urine output within 48 hours or 7 days. This section will review the

“ Chapter 1. AKI and AKD definitions, classification, and diagnostic criteria

Acute kidney diseases and disorders (AKD) has been defined by *abnormalities of kidney function and/or structure* with implications for health with a *duration of < 3 months* and includes **acute kidney injury (AKI)**.

AKI has been defined by *changes in kidney function*, including *serum creatinine (SCr) changes and urine output within ... 7 days*, due to a variety of causes ”.

Définition

- Agression rénale aiguë (ARA): perte brutale de la fonction rénale entraînant
 - ✓ **baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG)**
 - ✓ rétention d'urée et d'autres déchets azotés
 - ✓ dérégulation du volume extracellulaire et des électrolytes

$$\text{DFG} = \text{Taille (cm)} \times k / \text{Créatinine Plasmatique (mg/dl ou } \mu\text{mol/l)}$$

$$k = 0,413 \text{ (mg/dL)} \quad 36,5 \text{ (}\mu\text{mol/L)}$$

k : Nouveau-né à terme : 0,37 Prématuré : 0,27 Nourrisson de 0 à 12 mois : 0,45
Garçon/fille (2-12 ans): 0,55 Fille (13- 21 ans): 0,55 Garçon (13-21 ans) : 0,7

Définition

- Critères de définition
 - ✓ ↑ créatinine sérique d'environ 0,3 mg/dL en 48 heures
ou
 - ✓ ↑ créatinine sérique $\geq 1,5$ fois la créatinine de base,
connue ou présumée s'être produite au cours des 7
derniers jours ou
 - ✓ Volume d'urine $< 0,5$ mL/kg/h pendant au moins 6
heures

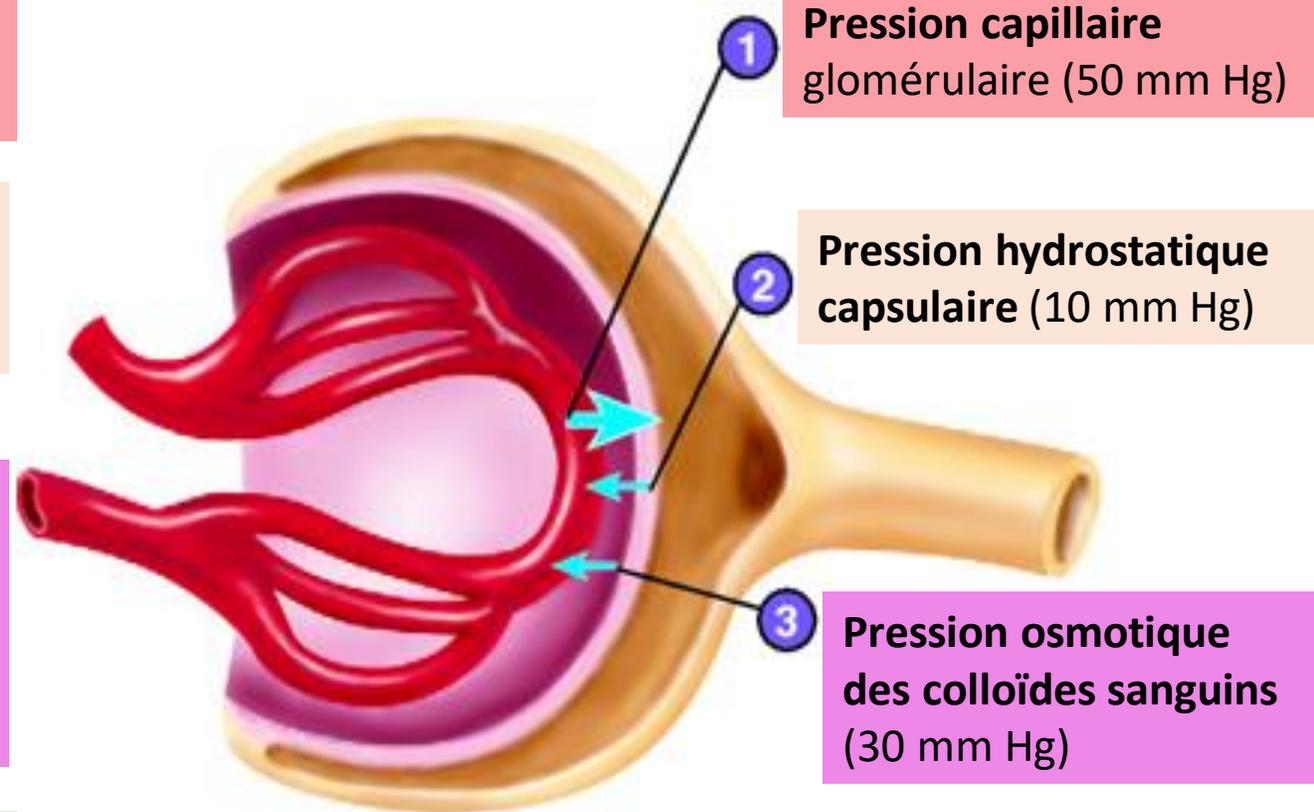
Rappel physiologique : filtration glomérulaire

1 La pression capillaire glomérulaire : la pression artérielle (50 mm Hg) dans le glomérule, déplace le liquide du sang vers la capsule de Bowman

2 La pression hydrostatique capsulaire : la pression du fluide à l'intérieur de la capsule Bowman (10 mm Hg), déplace le fluide de la capsule Bowman dans le sang

3 La pression osmotique colloïdale sanguine : produite par la concentration de protéines sanguines dans les capillaires glomérulaires (30 mm Hg), déplace le liquide de la capsule de Bowman dans le sang par osmose

4 La pression de filtration (PF) est égale à la pression capillaire glomérulaire moins les pressions hydrostatique capsulaire et osmotique des colloïdes sanguins



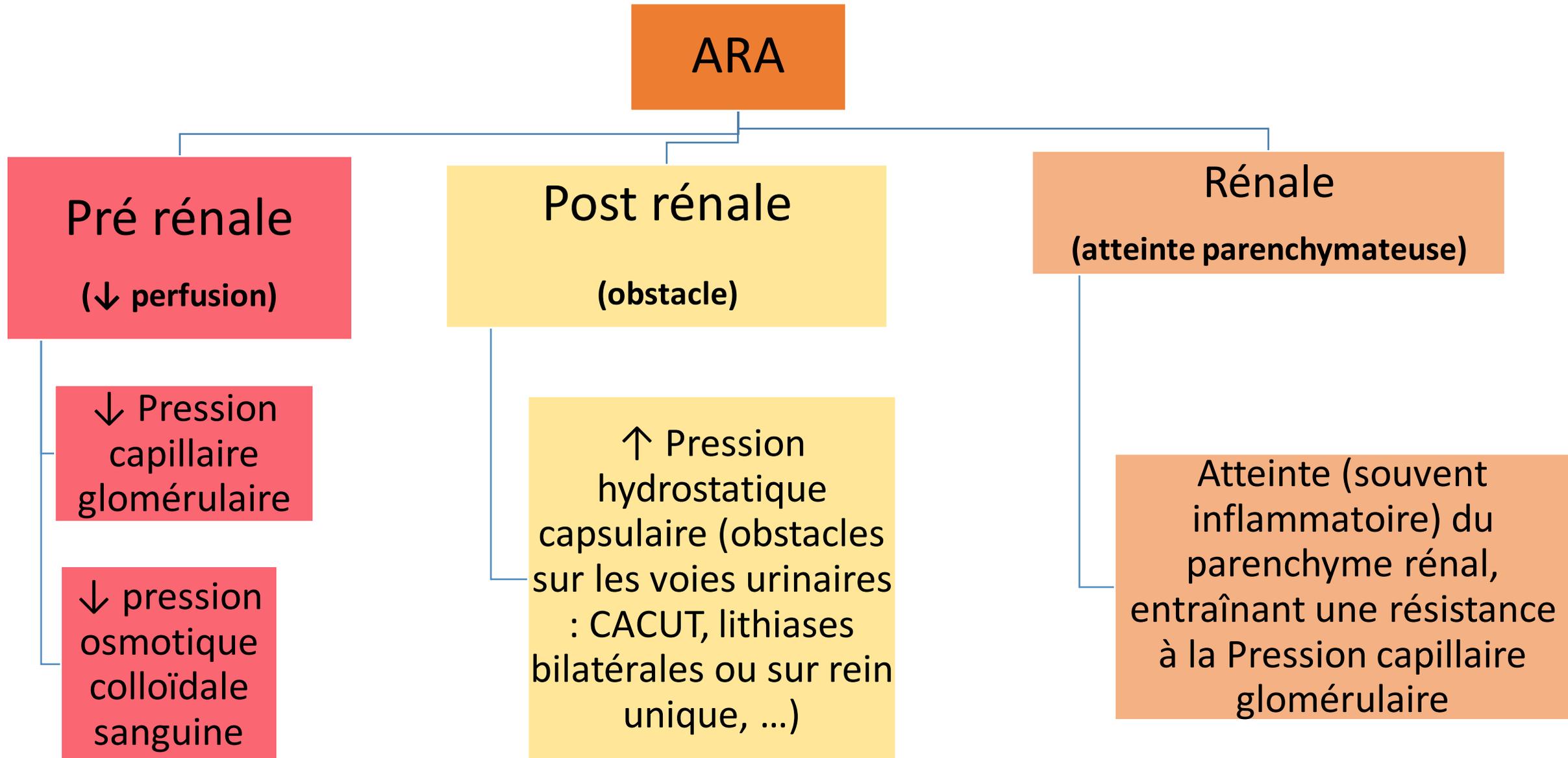
4 Pression de filtration = Pression capillaire glomérulaire (50 mm Hg) - Pression hydrostatique capsulaire (10 mm Hg) - Pression osmotique colloïde sanguins (30 mm Hg) = $50 - 10 - 30 = 10$ mm Hg

Physiopathologie

La filtration glomérulaire baisse ou s'annule quand :

- **le débit plasmatique rénal diminue** (hypovolémie, état de choc, hypoperfusion rénale, augmentation de la pression veineuse rénale) ;
- **la pression hydrostatique capillaire glomérulaire diminue** (hypovolémie, état de choc, hypoperfusion rénale)
- **les R_{EF} diminuent** (vasodilatation de l'artériole efférente glomérulaire) ;
- **les R_{AF} augmentent** (vasoconstriction pré-glomérulaire) ;
- **la Pu augmente** (obstacle intra-tubulaire ou sur la voie excrétrice).
- **le coefficient d'ultrafiltration K_f diminue** (diminution de la surface capillaire)

Physiopathologie

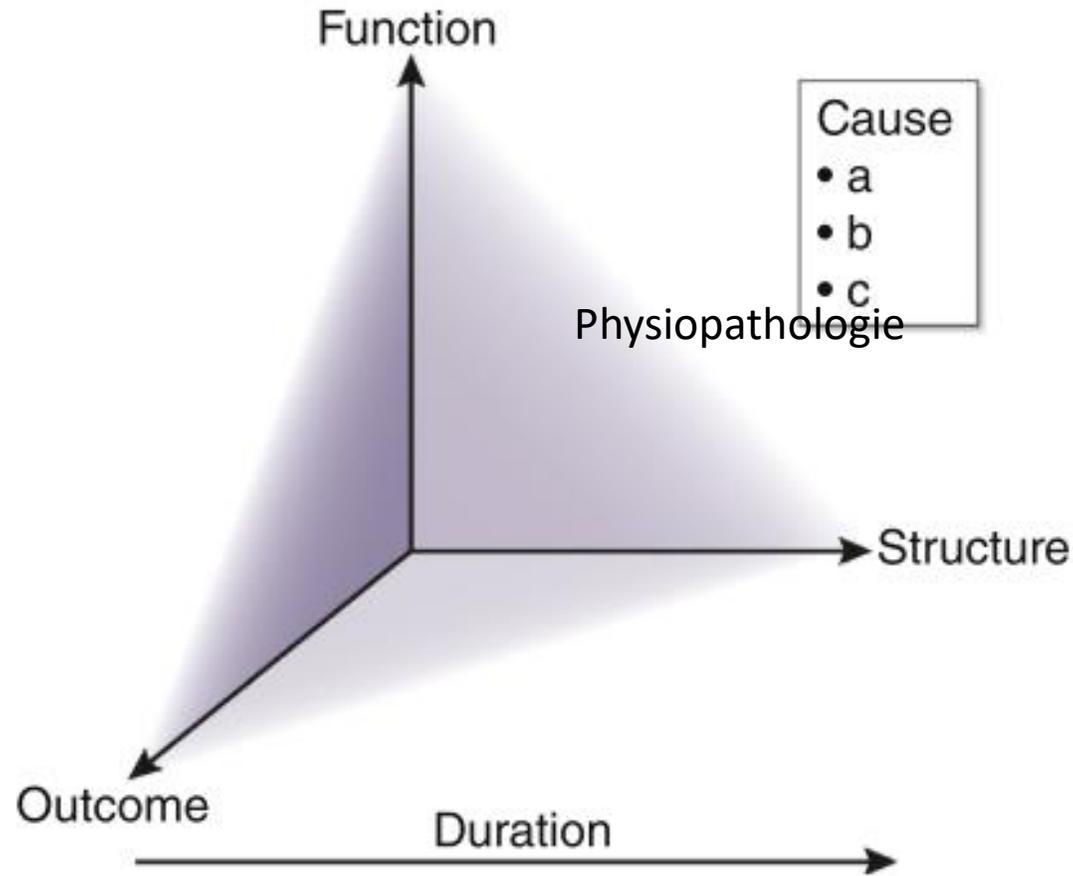


Classification

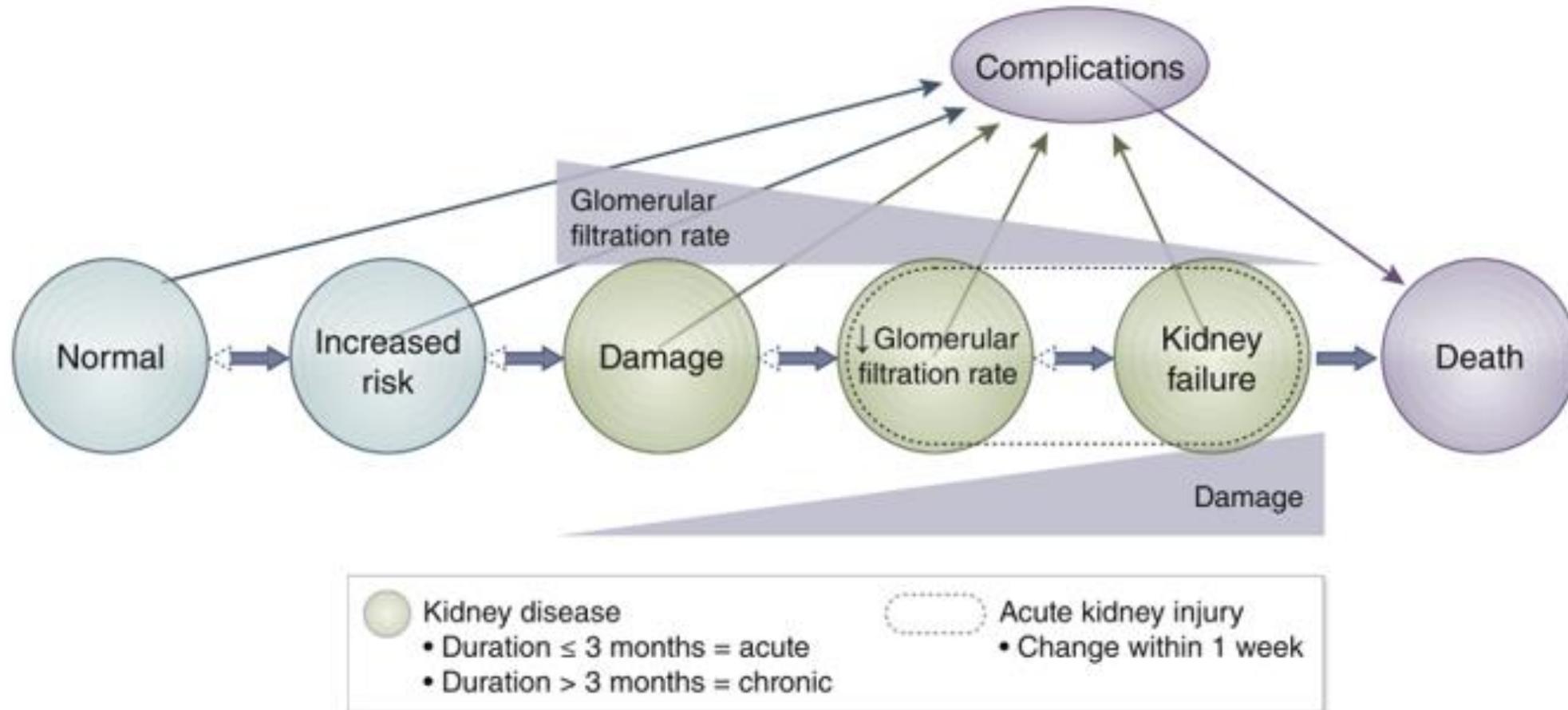
- Les directives de KDIGO
 - ✓ définissent la maladie rénale comme
 - structurelle
 - des anomalies fonctionnelles des reins qui ont des implications pour la santé
 - ✓ et classent les maladies rénales selon
 - la durée
 - la cause
 - la gravité et le pronostic

Classification

Modèle conceptuel et classification de la maladie rénale



Classification



Facteurs associés à un risque accru de maladie rénale (bleu), stades de la maladie (vert) et complications (y compris la mort ; violet)

Classification

- ARA : **continuum de dysfonctionnement rénal** plutôt qu'une découverte discrète d'une fonction rénale défaillante (à l'opposé de l'ancien terme "Insuffisance rénale aiguë")
- La classification permet un **diagnostic précoce** de l'IRA afin que des mesures soient prises pour **prévenir la progression de la maladie**

Classification

- RIFLE (2004), pRIFLE (2007)
- AKIN (2007)
- **KDIGO (2012)**
- KDIGO néonatal KDIGO (2015)

- Importance de la reconnaissance et du diagnostic précoces

Classification

AKIN

2007

Stade	Créatininémie	Débit urinaire
1	Augmentation de Cr \times 1,5 à 1,9 par rapport à la valeur de référence Avec augmentation aiguë de $\geq 0,3$ mg/dl	$<0,5$ ml/kg/h x 6 heures
2	Augmentation du Cr \times 2–2,9 par rapport à la valeur de référence	$<0,5$ ml/kg/h x 12 heures
3	Augmentation de Cr \times ≥ 3 ou sCr ≥ 4 mg/ dl Avec augmentation aiguë $\geq 0,5$ mg/dl	$<0,3$ ml/kg/h x 24 heures Ou anurie x 12 heures

Classification

RIFLE (2004)

2007

2012

	p-RIFLE		KDIGO	
Staging	Risk	Estimated creatinine clearance decrease by 25%	Stage 1	Increase in serum creatinine 1.5 – 1.9 times from baseline Or Increase creatinine 0.3mg/dl
	Injury	Estimated creatinine clearance decrease by 50%	Stage 2	Increase in serum creatinine 2.0-2.9 times from baseline
	Failure	Estimated creatinine clearance decrease by 75% Or Estimated creatinine clearance < 35 35 mL/min/1.73 m ²	Stage 3	Increase in serum creatinine 3 times from baseline Or Serum creatinine 4 mg/dl Or Initiation of renal replacement therapy
	Loss	Perte complète de la fonction rénale > 4 semaines		KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes)
	End stage	Perte de la fonction rénale > 3 mois		

Classification (KGIGO)

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse
1	1,5 – 1,9 fois la créatinine de base OU $\geq 0,3$ mg/dL ($26,5 \mu\text{mol/L}$)	$< 0,5$ mL/kg/h pendant 6-12 h
2	≥ 2 -2,9 fois la créatinine de base	$< 0,5$ mL/kg/h pendant ≥ 12 h
3	3 fois la créatinine de base OU ≥ 4 mg/dL ($354 \mu\text{mol/L}$) Mise en route de la dialyse	$< 0,3$ mL/kg/h pendant 24 h OU Aucune urine pendant 12 h

Choisir le critère le plus péjoratif entre la créatinine plasmatique et la diurèse pour classer

Causes

CAUSES OF AKI

Table 6 | Causes of AKI: exposures and susceptibilities for non-specific AKI

Exposures	Susceptibilities
Sepsis	Dehydration or volume depletion
Critical illness	Advanced age
Circulatory shock	Female gender
Burns	Black race
Trauma	CKD
Cardiac surgery (especially with CPB)	Chronic diseases (heart, lung, liver)
Major noncardiac surgery	Diabetes mellitus
Nephrotoxic drugs	Cancer
Radiocontrast agents	Anemia
Poisonous plants and animals	



Etiologies et Facteurs de Risque

TABLE 4 AKI ETIOLOGIES ACCORDING TO THE PLACE AND YEAR OF THE STUDY

Year	Study place	Patient characteristics	Main AKI etiologies
2005 ⁴⁰	United States	0-21 year-old patients diagnosed with AKI.	Ischemia, nephrotoxicity and sepsis
2006 ¹⁹	Thailand	0-17 year-old patients diagnosed with AKI	sepsis, hypovolemia and ADG
2007 ¹⁰	United States	0-21 year-old patients with AKI.	pneumonia, sepsis and shock
2007 ⁴	United States	0-25 year-old patients who received Continuous Renal Replacement	sepsis, bone marrow transplant and heart diseases
2008 ¹⁶	New Zealand	0-15 year-old patients who received Renal Replacement Therapy	Heart surgery, hemolytic-uremic syndrome and sepsis
2010 ⁴²	Spain	Patients with a mean age of 52 months who received Continuous Renal Replacement Therapy	Heart diseases, sepsis, and renal failure flaring.
2013 ²⁷	United States	0-18 year-old patients admitted to 4,121 hospitals	shock, sepsis and liver diseases
2013 ¹⁸	China	0-17 year-old patients admitted to 27 hospitals	Acute glomerulonephritis, severe dehydration and nephrotic syndrome
2016 ³²	India	0-18 year-old patients admitted to the PICU in 1 hospital	Shock, sepsis and respiratory failure
2016 ³¹	Pakistan	0-15 year-old patients admitted in 1 hospital	Post-infectious glomerulonephritis, urolithiasis and crescent GN

Outcomes of acute kidney injury in children and adults in sub-Saharan Africa: a systematic review

Olowu, Wasiu A ; Niang, Abdou ; Osafo, Charlotte ; Ashuntantang, Gloria ; Arogundade, Fatiu A ; Porter, John ; Naicker, Saraladevi ; Luyckx, Valerie Ann

	Children (n=1643)*	Adults (n=993)†
Infection	380 (23%)	274 (28%)
Septicaemia	370	232
HIV	6	0
Tetanus	4	1
Pyelonephritis	0	12
Typhoid	0	7
Cholera	0	22
Glomerular disease	350 (21%)	76 (8%)
Acute glomerulonephritis	183	57
Nephrotic syndrome	115	10
Rapidly progressive acute glomerulonephritis	46	4
Lupus nephritis	5	5
Membranoproliferative acute glomerulonephritis	1	0
Nephrotoxin	270 (16%)	182 (18%)
Haemoglobinuria from:		
<i>Plasmodium falciparum</i> malaria haemolysis	198	34
G6PD deficiency haemolysis	18	0

Zurich Open Repository and Archive

University of Zurich

Main Library

Strickhofstrasse 39

CH-8057 Zurich

www.zora.uzh.ch

Paediatric Acute Kidney Injury in a Tertiary Hospital in Nigeria: Prevalence, Causes and Mortality Rate

Christopher Imokhuede Esezobor^{1,2*}, Taiwo Augustina Ladapo², Babayemi Osinaike², Foluso Egun Afolabi Lesi^{1,2}

Table 1. ¹ Department of Paediatrics, College of Medicine, University of Lagos, Idi-Araba, Lagos State, Nigeria, ² Department of Paediatrics, Lagos University Teaching Hospital, Idi-Araba, Lagos State, Nigeria

Table

Underlying diseases	Maximum category of AKI		Total, n = 70 (%)
	Risk or Injury	Failure	
Sepsis, n (%)	1 (5.3)	17 (94.4)	18 (25.7)
Primary kidney disease, n (%)	11 (40.7)	16 (59.3)	27 (38.6)
AGN/RPGN, n (%)	5 (45.5)	6 (54.5)	11(40.7)
Nephrotic syndrome, n (%)	5 (62.5)	3 (37.5)	8 (29.6)
HUS, n (%)	0 (0.0)	4 (100)	4 (14.8)
Pyelonephritis, n (%)	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (14.8)
Cardiac disease ^a , n (%)	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (5.7)
Malaria, n (%)	1 (12.5)	7 (87.5)	8 (11.4)
SLE, n (%)	0 (0.0)	3 (100)	3 (4.3)
Others ^b , n (%)	4 (40.0)	6 (60.0)	10 (14.3)

AGN/RPGN: acute glomerulonephritis/rapidly progressing glomerulonephritis; HUS: haemolytic uraemic syndrome; PUV: posterior urethral valves; SLE: systemic lupus erythematosus.

^aCardiac disease: one each of infective endocarditis, complex cyanotic heart disease, severe myocarditis, tricuspid regurgitation post surgery for atrio-ventricular canal defect.

^bOthers: gastroenteritis (3), HIV/AIDS (2), haemoglobinuria of unknown cause (2), one each of intussusception, dengue haemorrhagic fever and tetanus.

doi:10.1371/journal.pone.0051229.t001

Causes

- Traditionnellement classée comme **prérénale, rénale** (ou intrinsèque) ou **postrénale**.
- ARA prérénale : circulation systémique et/ou rénale inadéquate, par hypovolémie systémique, ou par hypoperfusion rénale.
- Causes pré- et post-rénales : peuvent, si prolongées, conduire à une insuffisance rénale intrinsèque.

Causes

- Prérénale
 - ✓ Hypovolémie (déshydratation, perte de sang et acidocétose diabétique)
 - ✓ Troisième secteur (septicémie et syndrome néphrotique)
 - ✓ Insuffisance cardiaque congestive
 - ✓ Asphyxie périnatale
 - ✓ Médicaments (IEC, AINS et diurétiques)

Causes

- Rénale (intrinsèque : glomérulaire, tubulo-interstitielle, vasculaire)
 - ✓ Nécrose tubulaire aiguë
 - ✓ Atteinte prérénale prolongée (voir ci-dessus)
 - ✓ Médicaments : Aminosides, produits de contraste et AINS
 - ✓ Toxines exogènes : tisanes, méthanol, ...
 - ✓ Hémoglobinurie, myoglobine
 - ✓ Morsure de serpent

Causes

- Rénale (intrinsèque) (suite)
 - ✓ Syndrome hémolytique et urémique
 - ✓ Glomérulonéphrite (GN)
 - ✓ Néphrite interstitielle (médicamenteuse et idiopathique)
 - ✓ Occlusion bilatérale des vaisseaux rénaux (artériel et veineux)
 - ✓ Syndrome de lyse tumorale

Causes

- Postrénale
 - ✓ Valves urètre postérieur et rétrécissement urétral
 - ✓ Obstruction bilatérale de la jonction pelvi-urétérale
 - ✓ Obstruction urétérale (sténose, calculs et urétérocèle)
 - ✓ Vessie neurogène

Diagnostic

Diagnostic

- Nécessité d'une évaluation et d'un suivi cliniques minutieux
- Importance de l'interrogatoire et de l'examen physique
- Signes typiques : oligurie, surcharge hydrique, déséquilibres électrolytiques...)
- Tests diagnostiques utilisés : créatinine plasmatique, diurèse, autres marqueurs biologiques, imagerie, ... (biopsie rénale)

Symptômes et signes possibles

- Oligurie
- Signes de surcharge hydrique (œdème périphérique ou pulmonaire)
- Coma/convulsions (hyperurémie, dysélectrolytémie ou encéphalopathie hypertensive)
- Respiration rapide et profonde (acidose)

Signes d'orientation diagnostique

Caractéristiques cliniques	Diagnostic probable
Œdème, hématurie et hypertension	Glomérulonéphrite aiguë
Dysenterie, pâleur et ictère	Syndrome hémolytique et urémique
Notion de perte de liquide avec déshydratation sévère	Nécrose tubulaire aiguë

Signes d'orientation diagnostique

Caractéristiques cliniques	Diagnostic probable
Urine foncée, pâleur et ictère	Hémolyse intravasculaire
Anurie et vessie palpable	Uropathie obstructive
Douleur abdominale, hématurie et dysurie	Lithiase urinaire
Altération conscience et convulsions	Encéphalopathie urémique

Diagnostic étiologique

Parameters	Pre-renal	Renal
Urine osmolality (mosmol/kg)	>500	<350
Urine Sodium(mEq/L)	<20	>40
Specific gravity	>1.020	<1.020
Plasma urea/créatinine	>20	<10
Fractional excretion Na(FeNa)	<1%	>3%
Urine/plasm osmolality	>1.15	<1.1

Examens paracliniques

- Tests sanguins
 - ✓ NFS
 - ✓ Urée, créatinine
 - ✓ Electrolytes (Na, K, Ca)
 - ✓ Gaz du sang (pH and bicarbonate)

Examens paracliniques

- Tests urinaires
 - ✓ Bandelette urinaire
 - ✓ Sédiment urinaire
 - ✓ ECBU (si symptômes d'infection urinaire)
 - ✓ Sodium, osmolalité, fraction d' excrétion du sodium (pour différencier l'IRA pré rénale de l'IRA intrinsèque)

Examens paracliniques

- Imagerie

- ✓ Rx pulmonaire (surcharge hydrique, cardiomégalie)
- ✓ Échographie (identifier l'obstruction et la dilatation)
- ✓ ECG (pour l'hyperkaliémie)

Examens paracliniques

- Tests à orientation étiologiques
 - ✓ Frottis sanguin pour recherche de schizocytes, Numération plaquettes et réticulocytes, LDH et coproculture (syndrome hémolytique et urémique)
 - ✓ TDR, GEDP (paludisme)
 - ✓ Hémoculture (sepsis)

Examens paracliniques

- Tests à orientation étiologiques (suite)
 - ✓ ASLO, complément C3/CH50, anticorps antinucléaire (ANA), anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA) (GN aiguë et rapidement progressive suspectée)
 - ✓ Echo Doppler (Thrombose artériel or veineuse)
 - ✓ Biopsie rénale si GNRP ou ARA non résolutive
 - ✓ Echo/Cystographie mictionnelle (obstruction)

Complications

- Surcharge hydrique menaçante
 - ✓ OAP
 - ✓ Hypertension artérielle sévère ne répondant pas au traitement
- Hyperkaliémie $> 6,5$ mmol/L et rebelle
- Syndrome urémique clinique (encéphalopathie, péricardite urémique, hémorragie, ...)
- Acidose sévère

Diagnostic différentiel

Signes	Diagnostic évoqué	Éléments d'orientation
Devant oligo-anurie	Rétention aiguë d'urine	globe vésical, recueil urine par sondage vésical
↓DFG ou ↑créatininémie	Insuffisance Rénale Chronique	Fonction rénale altérée depuis plus de 3 mois, anémie normochrome normocytaire arégénérative , calcémie ↓, Phosphorémie ↑ reins atrophiés

Attention : une anémie peut être présente dans une ARA fonctionnelle par hémolyse intravasculaire ou choc hémorragique

Traitement

Principes de la prise en charge

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique
- Prévenir/traiter les complications (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

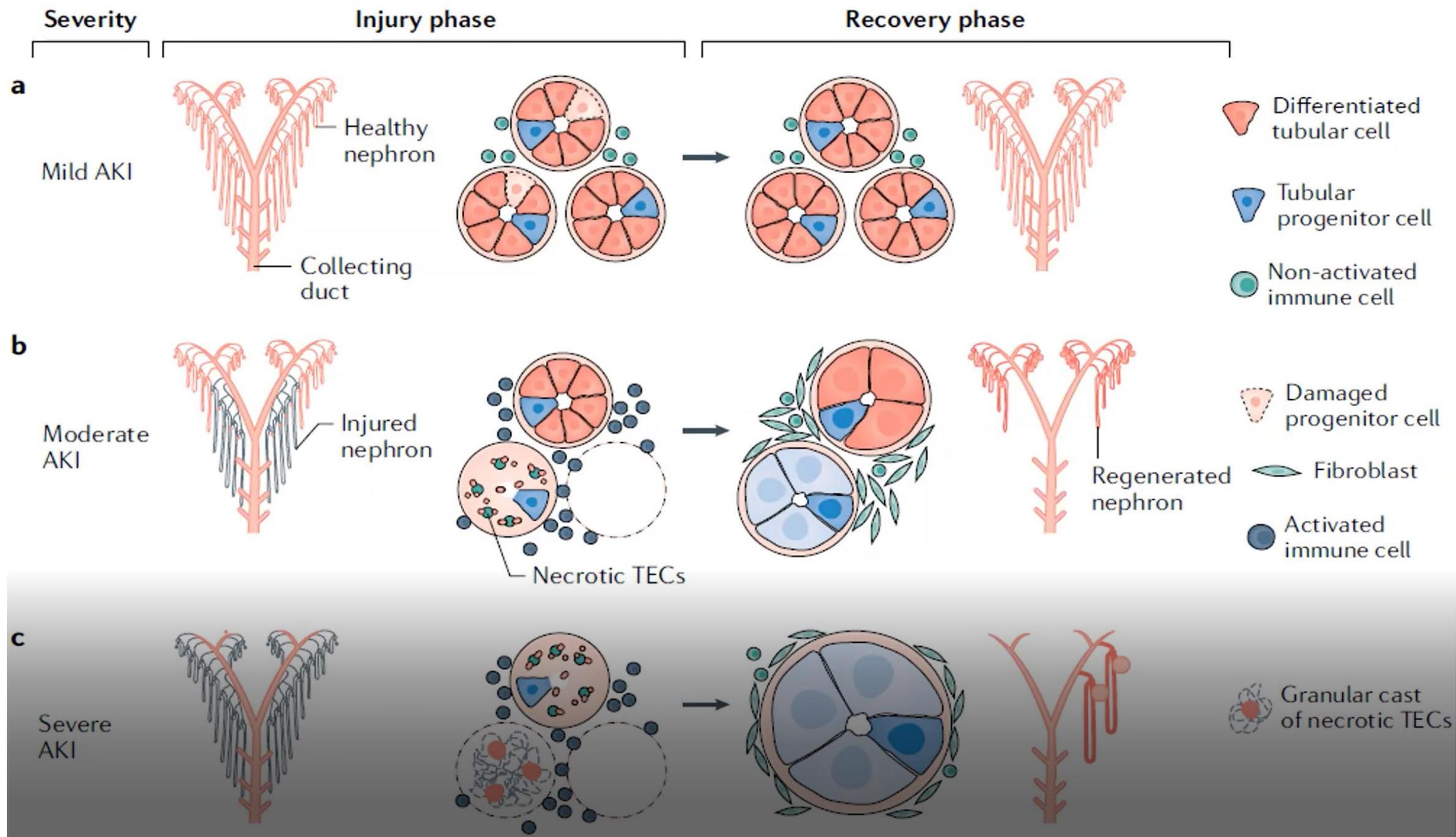
Approches thérapeutiques spécifiques

- **Pré rénale** : réanimation liquidienne, optimisation de la perfusion
- **Intrinsèque** : soins de soutien, thérapies spécifiques le cas échéant (par exemple, glomérulonéphrite, vascularite)
- **Postpénale** : levée de l'obstacle sur les voies urinaire

Pédiatres,
Réanimateurs

Néphrologues

Urologues



- Identifier et traiter la cause sous-jacente

- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique

- Prévenir/traiter les complications (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)

- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

Recherche de la cause sous-jacente

Hypoperfusion rénale

- Diarrhée, Vomissement, Hémorragie, Brûlures étendues
- Sepsis sévère
- Syndrome néphrotique
- Diabète sucré, Diabète insipide
- Excès de diurétiques
- Insuffisance cardiaque
- Syndrome hépatorénal

Atteinte parenchymateuse

- Glomérulaire (glomérulonéphrites)
- Tubulaire ischémique, anoxique, toxique
- Tubulo-interstitielle (pyélonéphrite, médicaments ...)
- Vasculaire (SHU, thromboses)

Obstacle sur les voies urinaires : malformations, lithiases, compressions extrinsèque

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- **Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique**
- Prévenir/traiter les complications (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

Evaluation initiale

- Préciser l'**état volémique** de l'enfant qui guide la gestion initiale des liquides
- Enregistrer précisément : **entrées et sorties, poids, TA, pouls, TRC** (surveillance invasive si nécessaire)

Hypovolémie

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique
- Prévenir/traiter les complications (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

- Bolus SS 0,9% : 10 à 20 mL/kg pendant 20-30 minutes, répété deux fois au besoin (pour **rétablir la fonction rénale et prévenir la progression** de l'IRA pré-rénale vers l'IRA intrinsèque)
- Surveillance invasive au besoin (si la diurèse n'augmente pas)

Euvolémie

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique
- Prévenir/traiter les complications (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

- **Maintenir l'euvolémie**
 - ✓ Compenser les pertes hydriques continues (pertes insensibles [300 à 500 mL/m² par jour], urine et pertes gastro-intestinales) par des liquides administrés, y compris des médicaments et une nutrition.

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique
- Prévenir/traiter les complications (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

Hypervolémie

- **Surcharge hydrique** (œdème, insuffisance cardiaque et œdème pulmonaire)
 - ✓ restriction hydrique
 - ✓ Essai de **furosémide** (en bolus de **2 à 5 mg/kg/dose** jusqu'à un maximum de 200 mg/dose)
 - ✓ Si efficace, perfusion continue de furosémide (0,1 à 0,3 mg/kg par heure)
 - ✓ Arrêt du furosémide si absence de réponse dans les 2 heures suivant le bolus
 - ✓ Dialyse précoce chez l'enfant critique

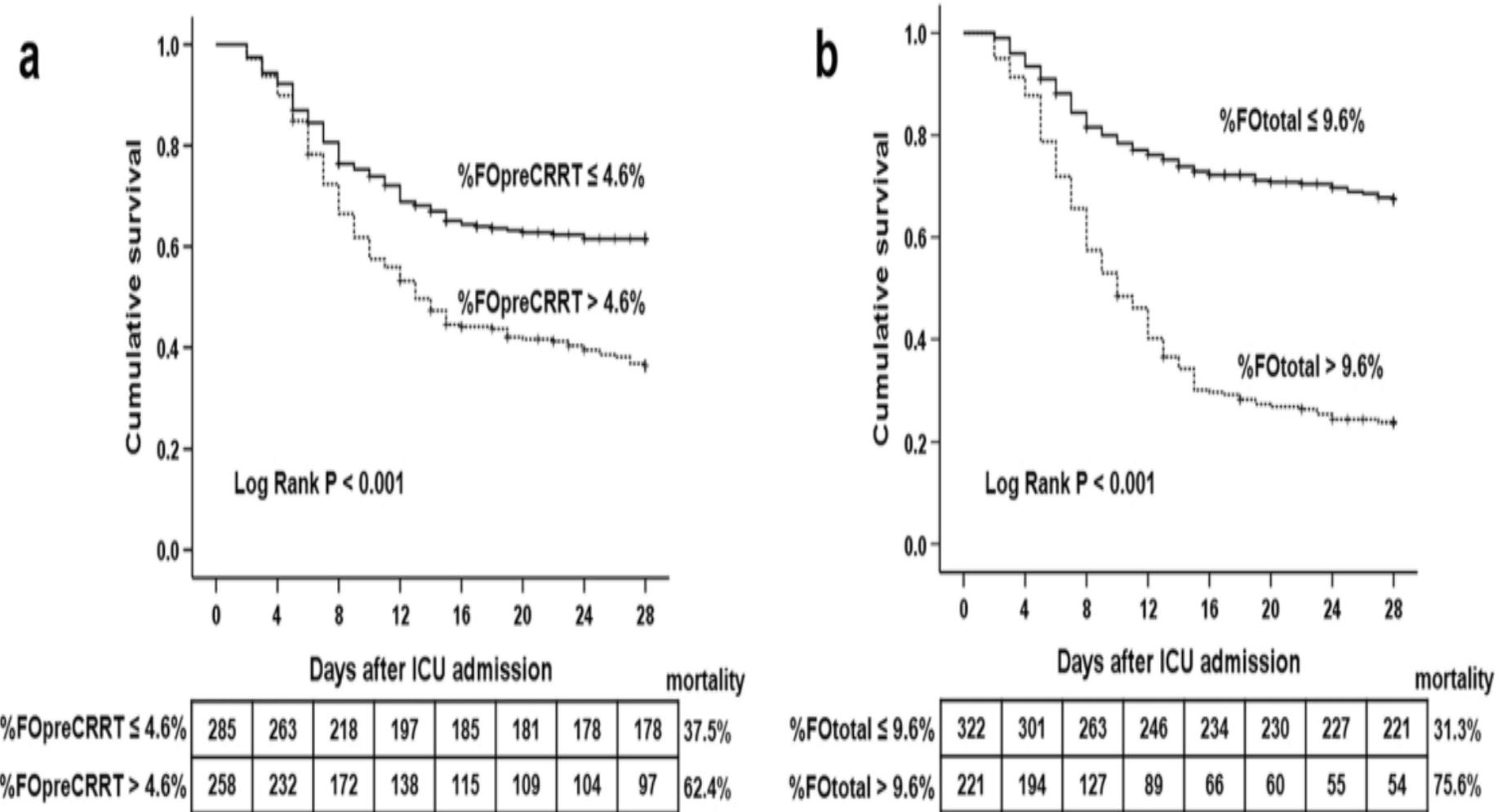
- Identifier et traiter la cause sous-jacente

- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique

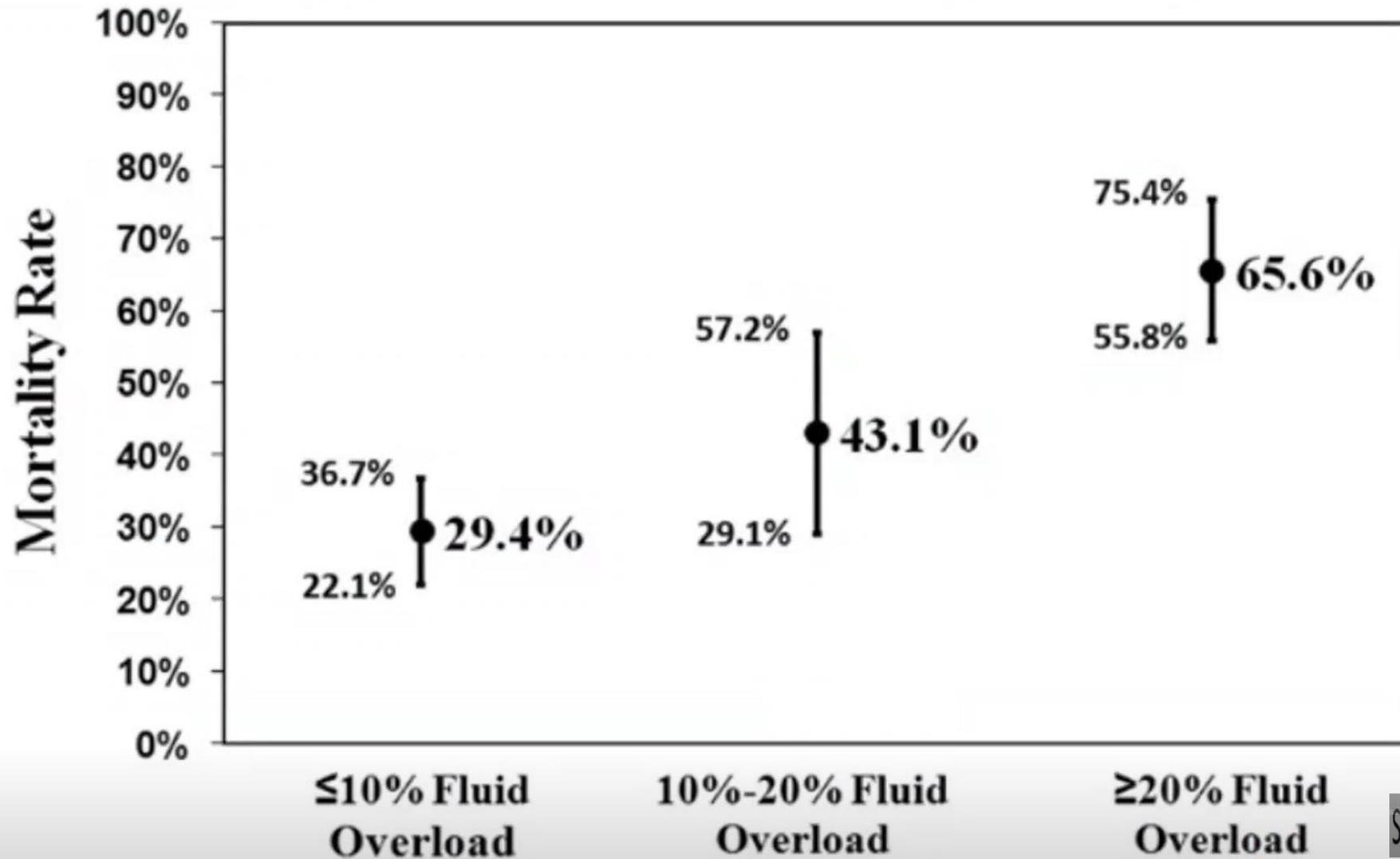
- Prévenir/traiter les complications (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)

- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

Hypervolémie (suite)



Indication for Renal Replacement Therapy (RRT) in AKI: fluid overload



Gestion des électrolytes

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique
- **Prévenir/traiter les complications** (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

- Anomalies électrolytiques
 - ✓ complications courantes
 - ✓ **en général asymptomatiques**
 - ✓ nécessitent un **indice élevé de suspicion** et une surveillance de routine pour une détection précoce

Gestion des électrolytes

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique
- **Prévenir/traiter les complications** (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

- Mesures générales
 - ✓ patients oligo-anurique : **pas de potassium ou de phosphore** (sauf si hypokaliémie ou hypophosphatémie significative)
 - ✓ **Restriction sodée** : 2 à 3 mEq/kg/j pour prévenir la rétention de sodium et de liquide avec l'hypertension qui en résulte
 - ✓ ARA polyurique : remplacer les pertes d'électrolytes au besoin

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique
- **Prévenir/traiter les complications** (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

Hyperkaliémie

Complication électrolytique la plus courante et potentiellement mortelle (arythmie cardiaque)



Facteur indépendant de risque de mortalité

Surveillance +++

Hyperkaliémie

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique
- **Prévenir/traiter les complications** (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

Agent	Dose	Onset of action
abnormal ECG or arrhythmia*		
Calcium gluconate, 10 percent [¶]	0.5 to 1 mL/kg IV over 5 to 15 min (50 to 100 mg/kg calcium gluconate, maximum dose 3 grams) Repeat after 10 minutes, if needed	Immediate
Movement of extracellular potassium into the cells*		
Glucose and insulin	IV administration of glucose 0.5 g/kg (equal to 2 mL/kg of a 25 percent dextrose solution) IV administration of insulin 0.1 units/kg over 30 min	30 minutes
Inhaled beta-agonists (albuterol)	0.1 to 0.3 mg/kg	30 minutes
Sodium bicarbonate ^Δ	IV administration of 1 mEq/kg over 10 min (maximum dose of 50 mEq per hour)	15 minutes

Hyperkaliémie

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique
- **Prévenir/traiter les complications** (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

Agent	Dose	Onset of action
Removal of potassium		
Sodium polystyrene sulfonate	1 g/kg PO or PR with sorbitol	1 to 2 hours
Furosemide	IV administration of 1 to 2 mg/kg with replacement of fluid loss	1 to 2 hours
Hemodialysis		

Acidose métabolique

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique
- **Prévenir/traiter les complications** (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

- Traitement controversé (effet temporaire, peut masquer le problème sous-jacent, réduit le calcium ionisé)
- En situation d'urgence (pH < 7,0; bicar 17 mmol/L)
 - ✓ bicarbonate de sodium à 8,4% : 1 ml / kg (maximum : 50 ml) IVL
 - ✓ Contrôle GDS, calcium (ionisé) et électrolytes 5 - 15 minutes après

Acidose métabolique

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique
- **Prévenir/traiter les complications** (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

- Absence d'urgence
 - ✓ Déficit estimé en bicarbonate =
(Bicarbonate cible – bicarbonate actuel) x poids (en kg) x 0,4 – 0,5. Injecter la ½ IV sur 2-4h l'autre ½ sur les 6-24h suivantes

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique
- **Prévenir/traiter les complications** (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

Hyperphosphatémie et hypocalcémie

- **Hyperphosphatémie**
 - ✓ chélateurs de phosphate oraux (et la restriction alimentaire du phosphore, soda,)
- **Hypocalcémie sévère et/ou nécessité de traitement par bicarbonate (acidose et une hyperkaliémie sévères)**
 - ✓ administration IV de gluconate de calcium

Hypertension artérielle

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique
- **Prévenir/traiter les complications** (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

- Complication fréquente
- Facteurs contributifs
 - ✓ surcharge hydrique
 - ✓ effet de la rénine (souvent en cas de glomérulonéphrite)
- Prise en charge initiale : diurétique
- Prise en charge ultérieure : déterminée par la gravité, la cause de l'HTA et la réponse au traitement initial

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique
- **Prévenir/traiter les complications** (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques

Soutien nutritionnel

- ARA associée à un catabolisme marqué
- Soutien nutritionnel agressif crucial pour améliorer le processus de récupération
- ↑ apports caloriques (besoins + compensation du catabolisme)
- Quantité calorique optimale ? (opinion d'experts)

Gestion des médicaments

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique
- Prévenir/traiter les complications (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- **Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques**

La prise en charge pharmacologique des enfants atteints d'ARA est mieux réalisée par une **collaboration** et une **consultation étroites avec des équipes de pharmacologie et de pharmacie formées et des néphrologues.**

- Identifier et traiter la cause sous-jacente
- Optimiser l'équilibre hydrique et l'hémodynamique
- Prévenir/traiter les complications (p. ex. troubles électrolytiques, acidose métabolique)
- **Minimiser l'exposition aux médicaments néphrotoxiques**

Gestion des médicaments

- **Éviter les médicaments néphrotoxiques** car ils peuvent aggraver les lésions et retarder la récupération de la fonction rénale
- **Ajustement de la posologie des médicaments excrétés par les reins**

ADAPTATION DES DOSES DE MEDICAMENTS DANS L'INSUFFISANCE RENALE

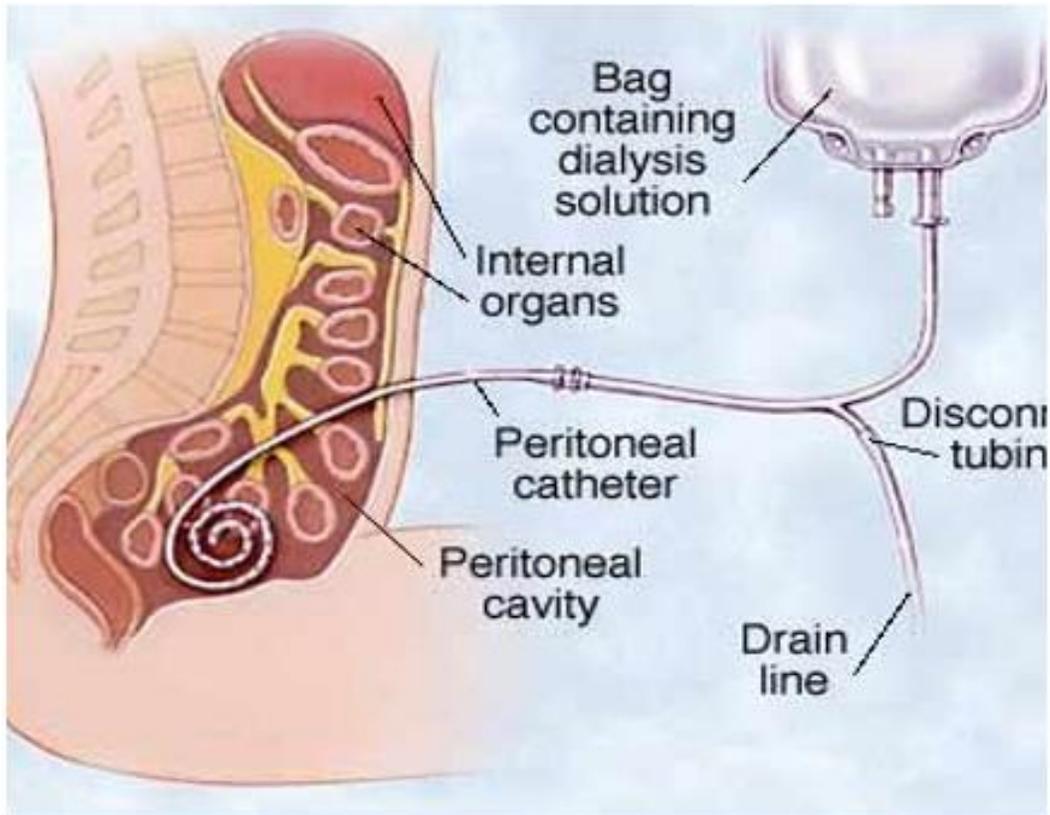
	Dose normale	Dose selon DFG (ml/min/1.73m ²)		
		50-30	30-10	Moins de 10
Antibiotiques				
<i>Amino-glycosides</i>				
Amikacine	15 mg/kg/j en 1 prise	1 dose puis selon taux résiduels	1 dose puis selon taux résiduels	1 dose puis selon taux résiduels
Gentamicine	3-5 mg/kg/j en 1 prise	1 dose puis selon taux résiduels	1 dose puis selon taux résiduels	1 dose puis selon taux résiduels
Netilmicine	6 mg/kg/j en 1 prise	1 dose puis selon taux résiduels	1 dose puis selon taux résiduels	1 dose puis selon taux résiduels
Tobramycine	6 mg/kg/j en 1 prise	1 dose puis selon taux résiduels	1 dose puis selon taux résiduels	1 dose puis selon taux résiduels
<i>Carbapenems</i>				
Imipenème + cilastatine	60 mg/kg/j en 4 prises	75%	25%	15%
<i>Céphalosporines</i>				
Céfaclor	40 mg/kg/j	Dose normale	Dose normale	Dose normale
Céfazoline	50-100 mg/kg/j	75%	30%	10%
Céfixime	8 mg/kg/j	Dose normale	75%	50%

Thérapie de substitution rénale

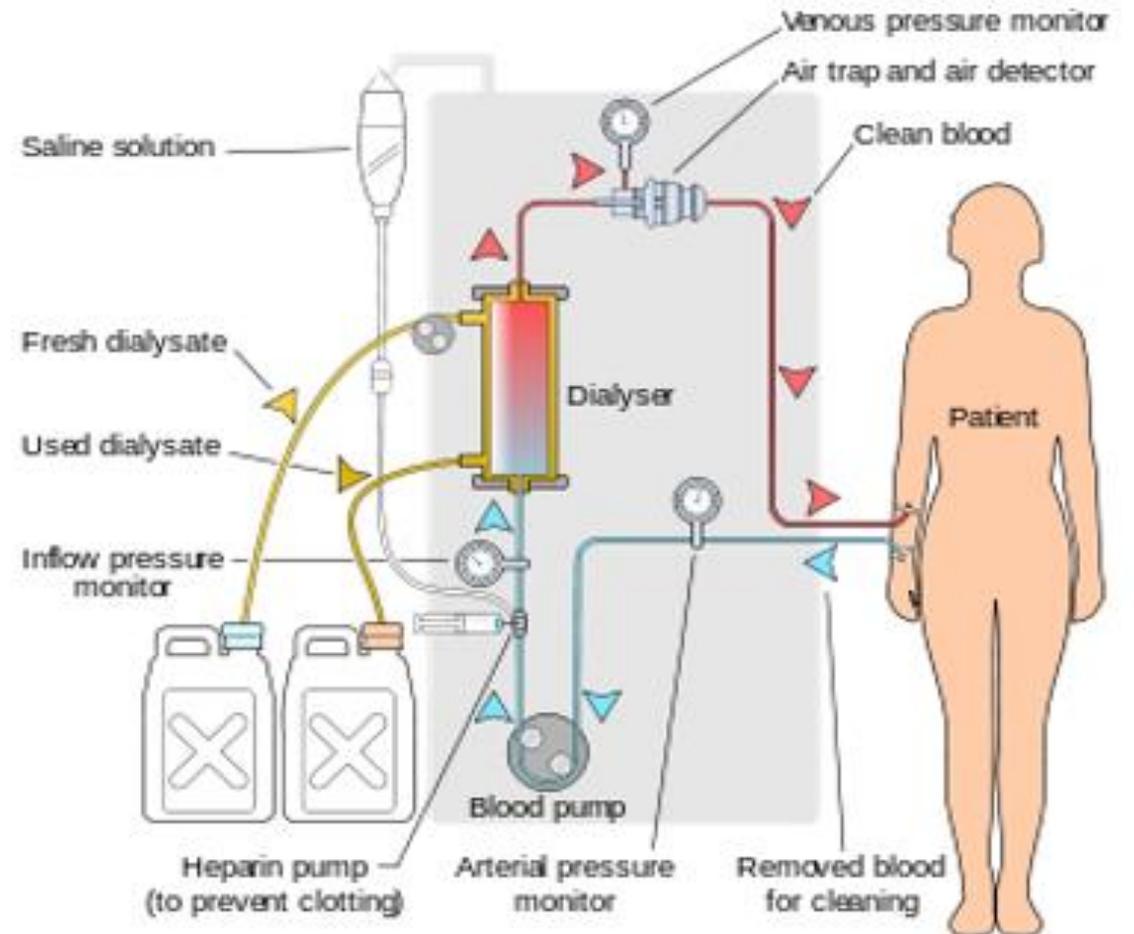
- But : Suppléer les fonctions rénales
- Méthodes
 - ✓ Hémodialyse
 - ✓ Dialyse péritonéale
 - ✓ Autres

Thérapie de substitution rénale

- Dialyse péritonéale



- Hémodialyse



Thérapie de substitution rénale

- Indications

- ✓ Oligo-anurie avec urée $>2\text{g/L}$

- ✓ Surcharge hydrique menaçante

- ✓ OAP

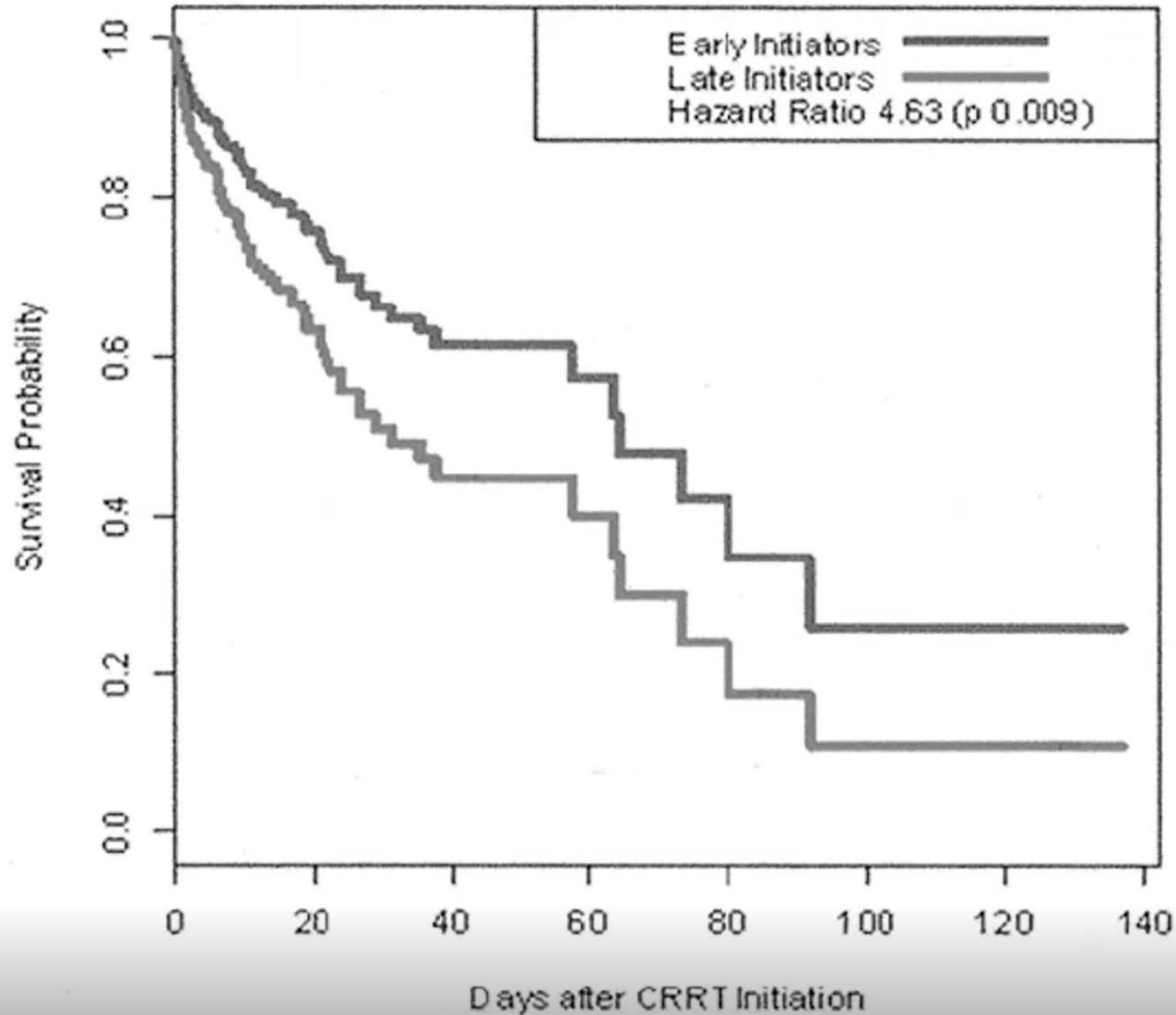
- ✓ Hypertension artérielle sévère ne répondant pas au traitement

Thérapie de substitution rénale

- Indications (suite)

- ✓ Hyperkaliémie $> > 6.5$ mmol/L avec modifications des ondes T à l'ECG et rebelle
- ✓ Syndrome urémique clinique, notamment encéphalopathie, péricardite urémique
- ✓ Acidose sévère

Adjusted Survival Curves - Early vs. Late Initiators



**Late initiation of RRT (≥ 5 days) resulted in higher mortality than early initiation (< 5 days),
HR 1.56 (95% CI 1.02, 2.37)**

Stage dependent interventions for AKI (KDIGO)

High risk
of AKI

AKI stage 1

AKI stage 2

AKI stage 3

Discontinue all nephrotoxic agents when possible

Ensure volume status and perfusion pressure

Consider functional haemodynamic monitoring

Monitor serum creatine and urine output

Avoid hyperglycaemia

Consider alternatives to radiocontrast procedures

Non-invasive diagnostic workup

Consider invasive diagnostic workup

Check for changes in drug dosing

Consider kidney replacement therapy

Consider ICU admission

Pronostic et suivi

- Les patients atteints d'ARA **guérissent généralement entre 7 et 21 jours**, bien que la durée soit variable
- Les patients qui se rétablissent d'une ARA **peuvent ne pas retrouver leur fonction rénale initiale**
- L'ARA est associée à une **mortalité intra hospitalière et à long terme élevée**
- **Importance d'un suivi à long terme** (protéinurie, TA, créatinine, ...)

Stratégies de Prévention

- Hydratation adéquate
- Dosage et surveillance appropriés des médicaments
- Reconnaissance précoce et prise en charge du sepsis
- Éviter les agents néphrotoxiques
- Consultation précoces
-

Conclusion

- La prise en charge d'un enfant atteint d'IRA comprend les éléments suivants
 - ✓ Traitement spécifique de la cause sous-jacente
 - ✓ La bonne gestion des liquides, selon la volémie
 - ✓ La prévention ou la correction des anomalies électrolytiques et acidobasiques
 - ✓ Un bon soutien nutritionnel

Conclusion

- ✓ Un évitement des néphrotoxiques et réajustement de la posologie des médicaments excrétés par les reins en fonction de la fonction rénale résiduelle
- ✓ Éventuellement une thérapie de substitution rénale
- Prévention +++

MERCI DE VOTRE ATTENTION

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

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

GUIDELINES



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

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

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

Abstract

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

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

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

Date of the translation: September 25, 2020

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Résumé

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

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

Introduction

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

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

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

Méthodes

Aperçu des lignes directrices du projet

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

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

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

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

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

Élaboration des questions du PICO

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

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

Etude de la littérature

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

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

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

Système de notation

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

Limites du processus d'élaboration des lignes directrices

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

Recommandations de pratique clinique

Définitions

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

<u>Aggregate evidence quality</u>	<u>Benefit or harm predominates</u>	<u>Benefit and harm balanced</u>
Level A • <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>benefice and harm</u>)
Level B Trials or diagnostic studies with minor limitations : consistent <u>findings from multiple observational studies</u>	Moderate recommendation	
Level C Single or few <u>observational studies</u> or multiple Studies with <u>inconsistent findings</u> or major limitations		
Level D 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>
Level X Exceptional situations where <u>validating Studies cannot be performed</u> and benefit or harm clearly predominates	Moderate recommendation	Strong recommendation

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

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

Preuves et justification

Évaluation de la protéinurie

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

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

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

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

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

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

Définition du syndrome néphrotique cortico-résistant (SNCR)

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

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

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

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

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

Définition du syndrome néphrotique résistant aux anticalcineurines

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

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

Tableau 1 - Définitions du syndrome néphrotique chez les enfants

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

Rechute d'une protéinurie néphrotique

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

SNCR résistant aux anticalcineurines

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

SNCR multirésistant

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

Résistance secondaire aux stéroïdes

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

Rechute d'un syndrome néphrotique post-transplantation rénale

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

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

Définition du syndrome néphrotique multirésistant aux médicaments

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

Diagnostic initial traitement d'un enfant atteint de SNCR

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

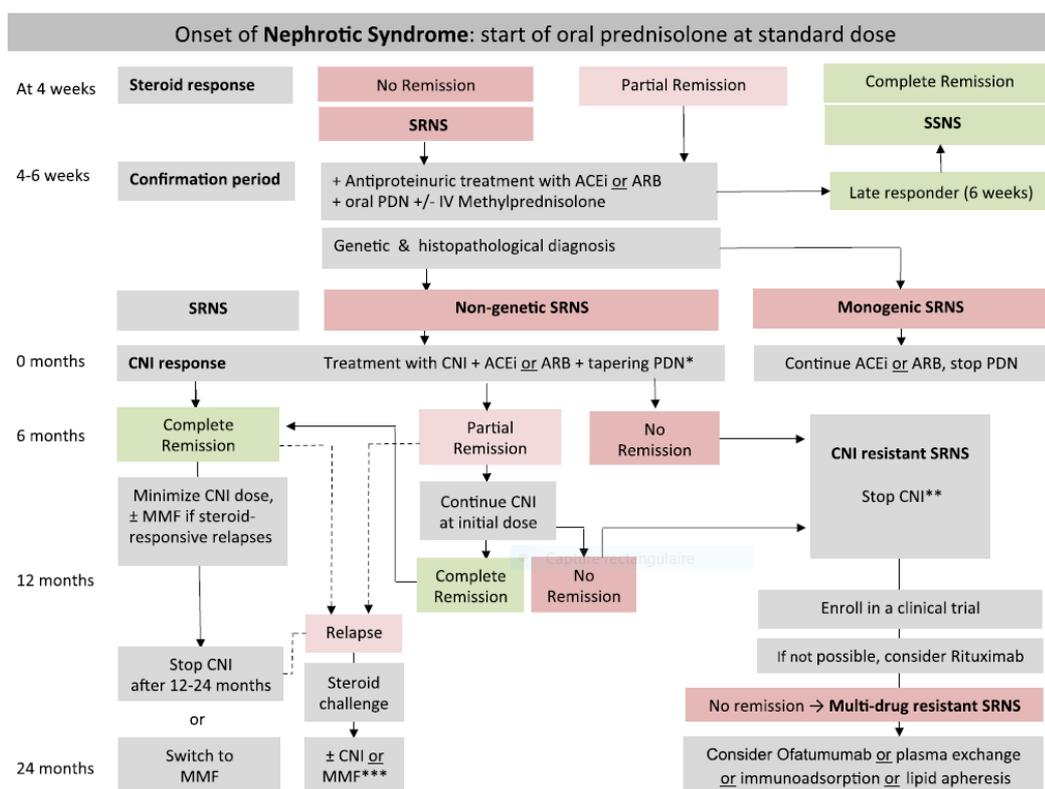


Figure 2 : Algorithme pour la prise en charge des enfants atteints d'un syndrome néphrotique. Les patients sont classés en fonction de leur réponse à un traitement de 4 semaines avec de la prednisone orale (PDN). Les patients sans rémission complète passent à une autre étape au cours de laquelle les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

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

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

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

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

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

Preuves et justification

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L'EVALUATION DE L'IMPLICATION EXTRARENALE

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



Si indiqué

Si indiqué

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

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

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

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

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

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

- *Immunologie* (immunodéficience des cellules T),

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

- *Audiologie* (perte auditive neurosensorielle)

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

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

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

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

Indications pour les tests génétiques et la biopsie rénale

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

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

Preuves et justification

Tests génétiques

Les tests génétiques chez les patients atteints de SNCR :

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

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

Biopsie rénale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tests et conseils génétiques

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

Preuves et justification

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

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

Dépistage des infections

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

Preuves et justification

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

Traitement

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

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

Preuves et justification

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

prednisone.

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

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

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

Preuves et justification

Inhibiteurs de la calcineurine

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

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

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

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

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

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

Agents alkylants en cas de moyens thérapeutiques faibles

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

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

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

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

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

Modalités de prescription et de surveillance des anticalcineurines

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

Preuves et justification

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

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

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

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

Durée du traitement par anticalcineurines

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

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

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

Preuves et justification

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

Mycophénolate Mofetil

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

Preuves et justification

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

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

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

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

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

Répétition de la biopsie rénale

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

Preuves et justification

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

Association avec les glucocorticoïdes

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

Preuves et justification

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

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

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

Approches de deuxième ligne

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

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

Preuves et justification

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

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

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

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

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

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

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

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

Arrêt de l'immunosuppression chez les patients non répondeurs

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

Preuves et justification

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

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

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

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

Mesures supplémentaires pour réduire les symptômes et contrôler l'œdème

Sel

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

Fluide

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

Diurétiques

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

Perfusions d'albumine

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

Protéines

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

Preuves et justification

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

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

Sel

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

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

Fluide

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

Diurétiques

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

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

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

Perfusions d'albumine

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

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

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

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

Apport en protéines

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

Recommandations pour l'hygiène de vie

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

Preuves et justification

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

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

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

Suivi des complications

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

Preuves et justification

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

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

Prises en charge - Prévention et traitement

Hypogammaglobulinémie – supplémentation en immunoglobulines

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

Preuves et justification

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

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

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

Prophylaxie antibiotique

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

Preuves et justification

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

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

Vaccination

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

Prévention de l'infection par la varicelle

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

Preuves et justification

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

Prévention de la thrombose

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

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

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

Preuves et justification

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

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

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

Traitement de l'hyper ou de la dyslipidémie

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

Preuves et justification

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

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

Suppléments de calcium, de magnésium et de vitamine D

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

recommandation).

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

Preuves et justification

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

Remplacement de l'hormone thyroïdienne

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

Preuves et justification

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

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

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

Preuves et justification

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

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

Prévention des rechutes

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

Preuves et justification

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

Traitement de la rechute

Rechute sur le traitement par anticalcineurines

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

Rechute après l'arrêt du traitement immunosuppresseur

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

Preuves et justification

SNCR en rechute et rôle des stéroïdes

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

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

Patients dialysés

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

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

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

Preuves et justification

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

Sélection des receveurs de greffe

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

Preuves et justification

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

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

Sélection des donneurs de greffe

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

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

Preuves et justification

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

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

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

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

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

Preuves et justification

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

Interdiction de transplantation chez les patients ayant déjà eu une récurrence

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

Preuves et justification

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

Prévention de la récurrence après une transplantation rénale

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

Preuves et justification

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

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

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

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

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

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

Preuves et justification

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

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

Traitement des récurrences

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

Preuves et justification

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

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

Remerciements :

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

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

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

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

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

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

RÉFÉRENCES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

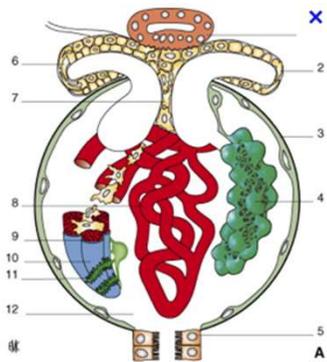
- S, Webb NJ, Wuhl E, Zanchetti A (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension* 34 (10):1887-1920. doi:10.1097/hjh.0000000000001039
184. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA,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

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

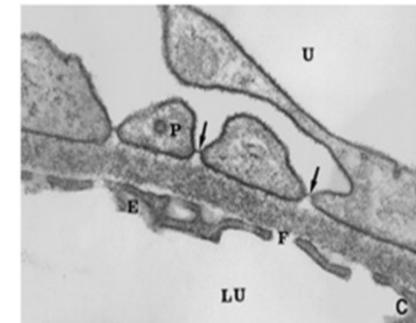
Suppl):S258-263

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

Exploration de la fonction glomérulaire et tubulaire



Dr L Derain
Exploration fonctionnelle rénale
Hôpital Edouard Herriot



FIRST IPNA_AFPNA MASTER FOR JUNIOR CLASSES
KINSHASA, 21-23 August 2023

Plan

I. Rappel d'anatomie fonctionnelle et physiologie

II. Mesure et évaluation de la filtration glomérulaire

- Mesure de la filtration glomérulaire
- Estimation de la filtration glomérulaire
 - Créatinine
 - Cystatine C

III. Evaluation des fonctions tubulaires

Fonctions des reins

– fonction d'épuration

- produits de dégradation du métabolisme
- substances étrangères à l'organisme (médicaments)

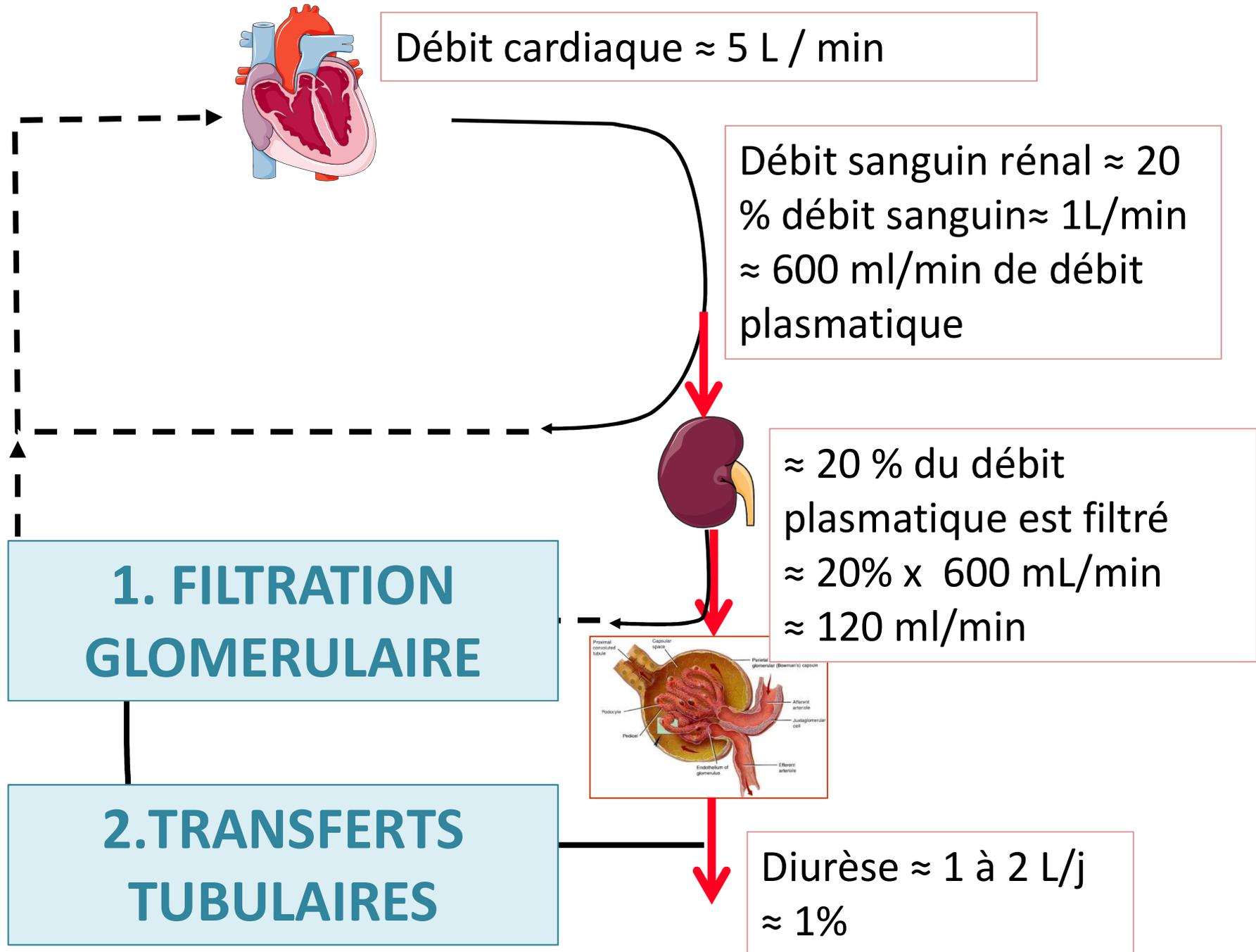
– fonction de régulation

- maintien de l'équilibre hydro électrolytique de l'organisme

– fonction endocrine

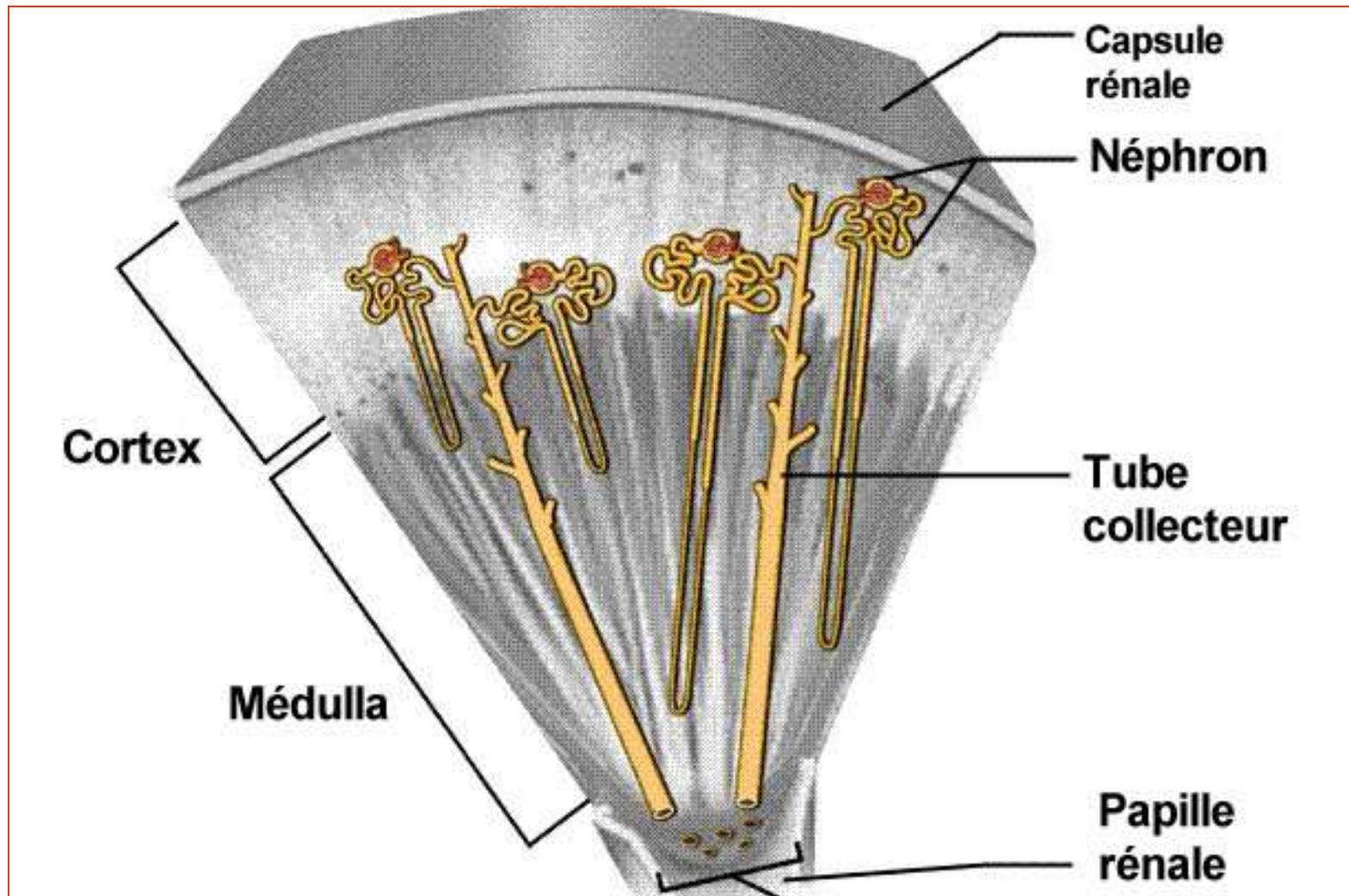
- rénine, vit D, érythropoïétine

– fonction métabolique

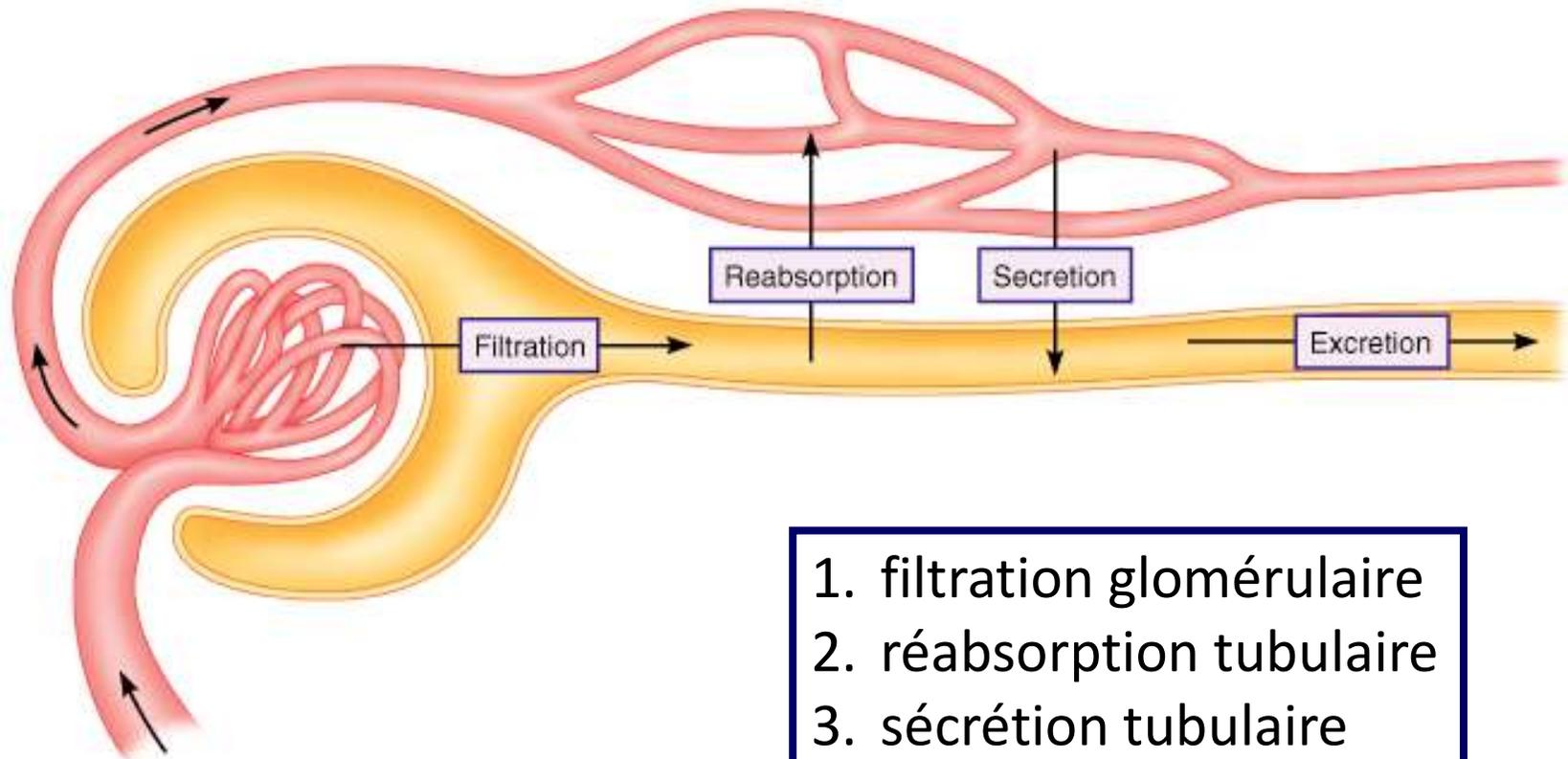


Le néphron = unité fonctionnelle de filtration

5



Généralités sur la formation de l'urine

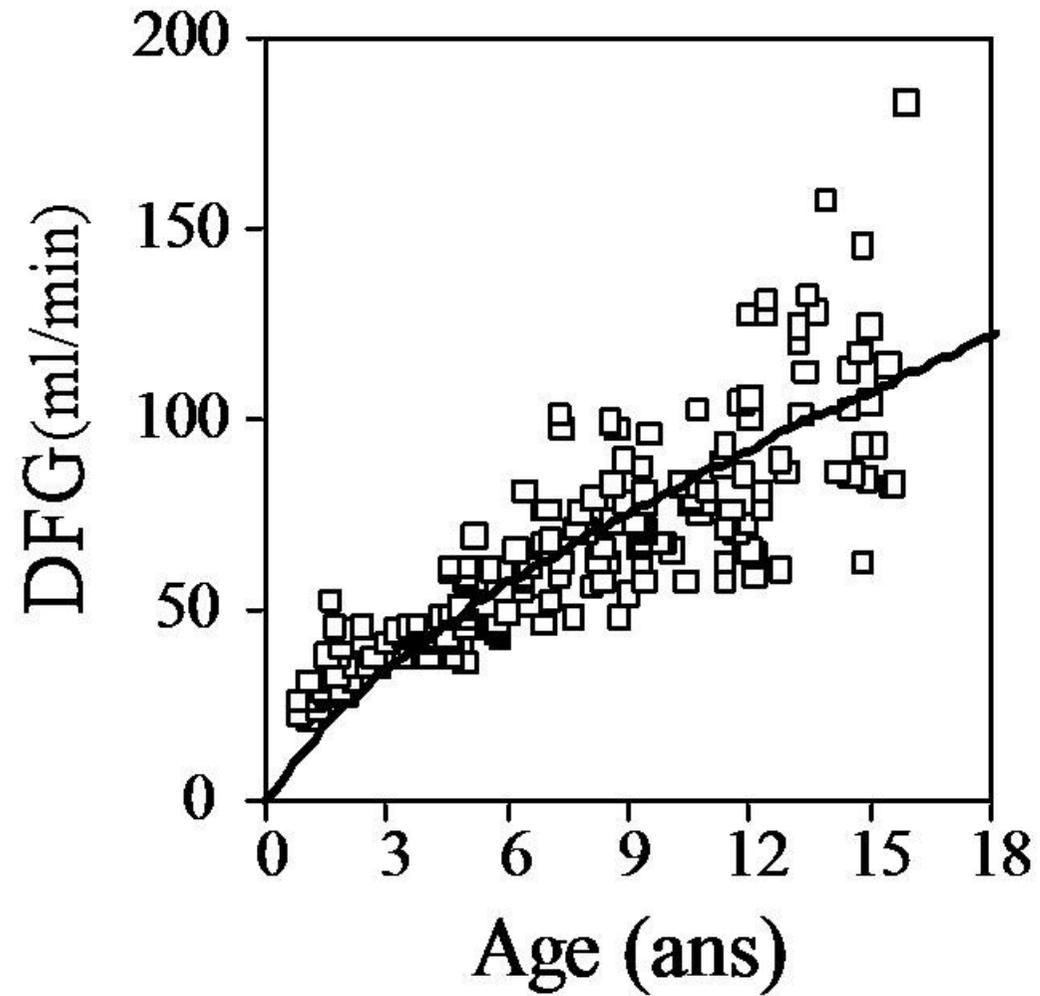


DFG en fonction de l'âge

–valeurs normales

- ≥ 90 ml/min/1,73 m²

DFG en fonction de l'âge



Mesure du DFG : standardisation par 1,73 m²

Enfant

Taille = 100 cm

Poids = 20 kg

Surface corporelle = 0,72 m²

FG = 50 ml/min

Homme

Taille = 185 cm

Poids = 90 kg

Surface corporelle = 2,14 m²

FG = 135 ml/min

DFG = 120 ml/min/1,73m²

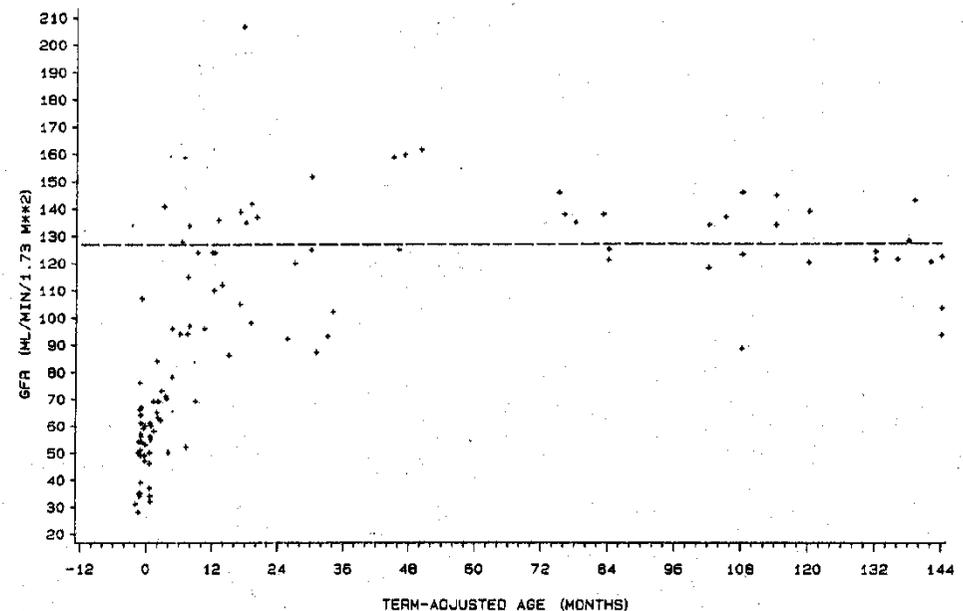
DFG en fonction de l'âge

–valeurs normales

- ≥ 90 ml/min/1,73 m²

–évolution

- enfants < 1 an
 - DFG bas chez le nouveau-né (20 ml/min/ 1,73 m²)
 - double au cours des 2 premières semaines
- enfants (> 1 an) : identiques aux valeurs adultes



Heilbron DC, Pediatr Nephrol, 1991

Plan

I. Rappel d'anatomie fonctionnelle et physiologie

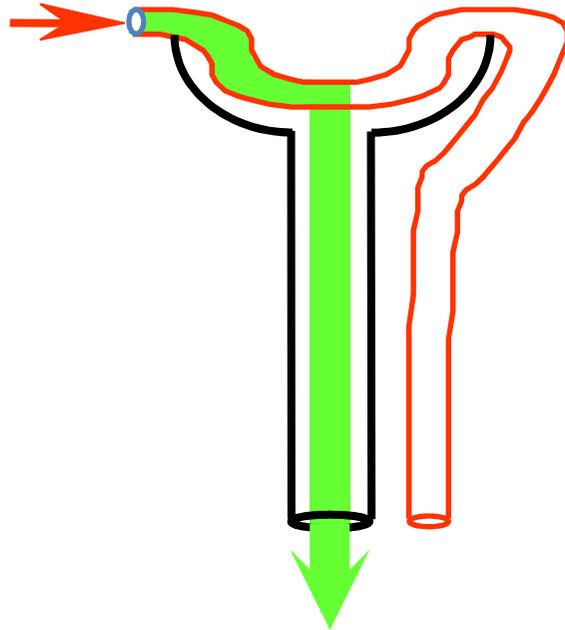
II. Mesure et évaluation de la filtration glomérulaire

- Mesure de la filtration glomérulaire
- Estimation de la filtration glomérulaire
 - Créatinine
 - Cystatine C

III. Evaluation des fonctions tubulaires

Clairance d'un marqueur glomérulaire

$$\text{Débit filtré } (\mu\text{mol}/\text{min}) = \text{FG (ml/min)} \times \text{P } (\mu\text{mol}/\text{ml})$$



Pour une substance filtrée
uniquement

$$\text{FG} \times \text{P} = \text{U} \times \text{V}$$

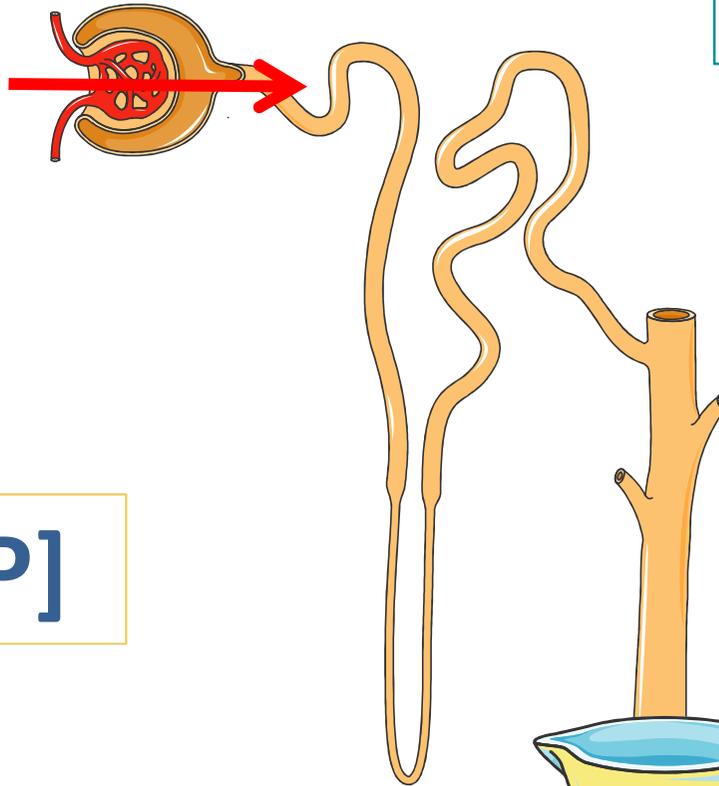
$$\text{FG} = \frac{\text{UV}}{\text{P}} = \text{Clairance}$$

$$\text{Débit excrété } (\mu\text{mol}/\text{min}) = \text{U } (\mu\text{mol}/\text{ml}) \times \text{V (ml/min)}$$

Mesure du DFG : clairance rénale



Marqueur
Ex: Inuline



[P]

[U]



V

$$\text{DFG} = \frac{U \times V}{P}$$

V: débit urinaire

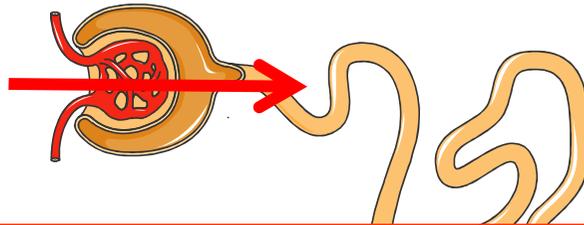
U: concentration urinaire

P: concentration plasmatique

Mesure du DFG : clairance rénale



Marqueur
Ex: Inuline



$$\text{DFG} = \frac{U \times V}{P}$$

V: débit urinaire

U: concentration urinaire

P: concentration plasmatique

■ inconvénients

- perfusion continue
- prélèvements sanguins
- recueil d'urines fiables
- peu utilisable si uropathie sévère

■ avantages

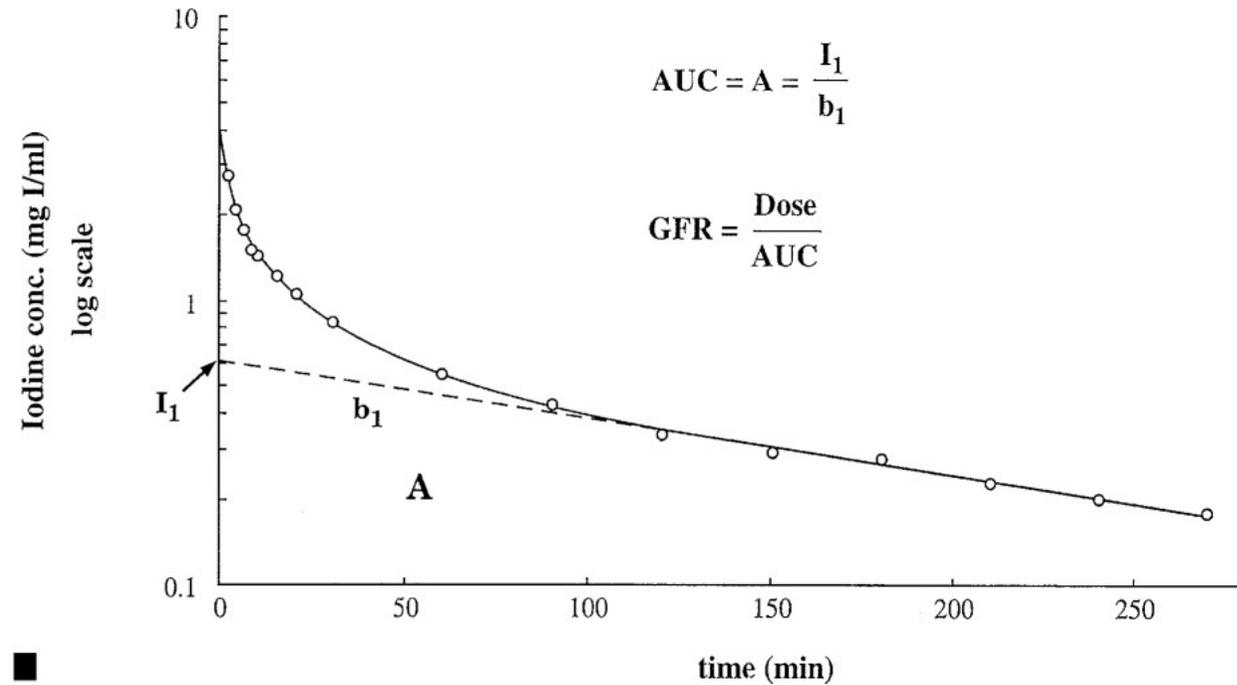
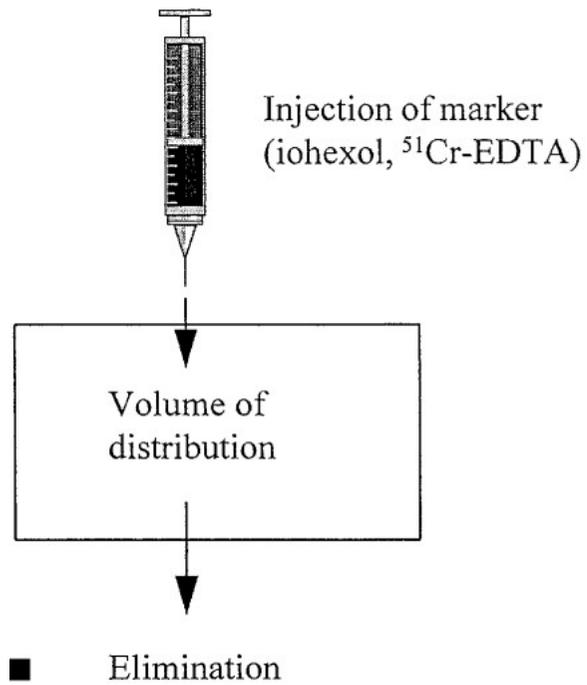
- utilisable si IR avancée
- si 3^{ème} secteur

[U]

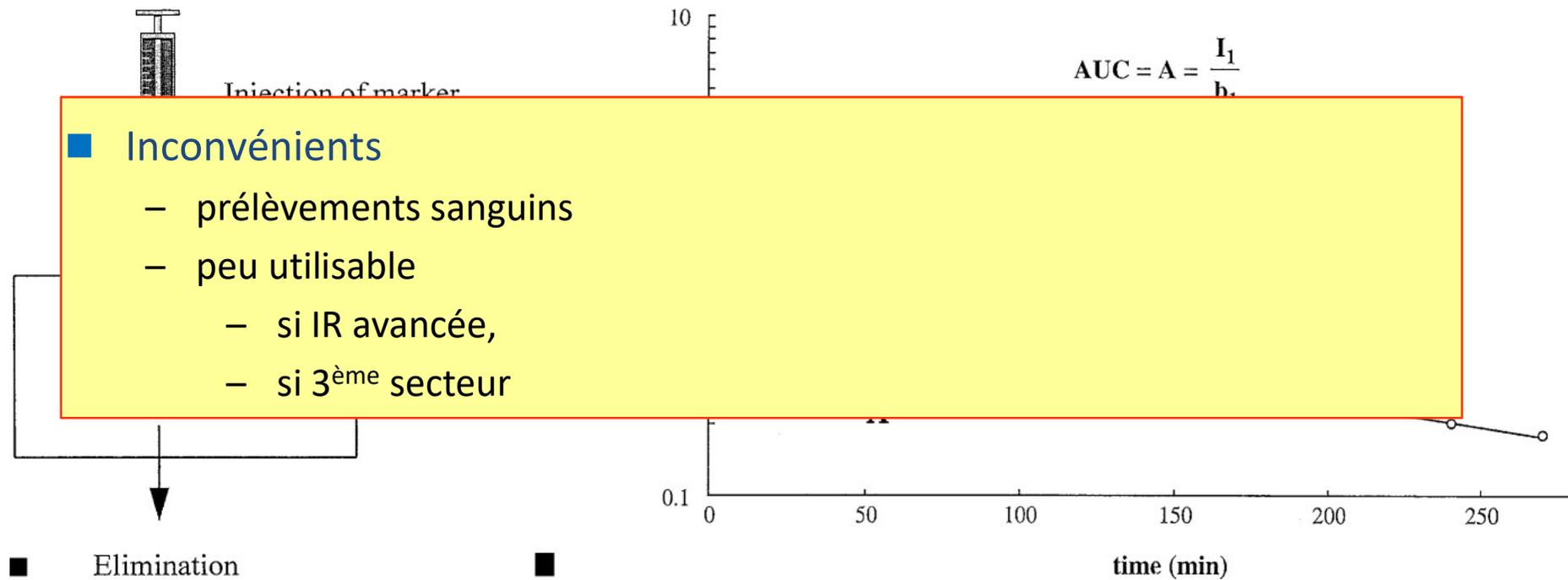


V

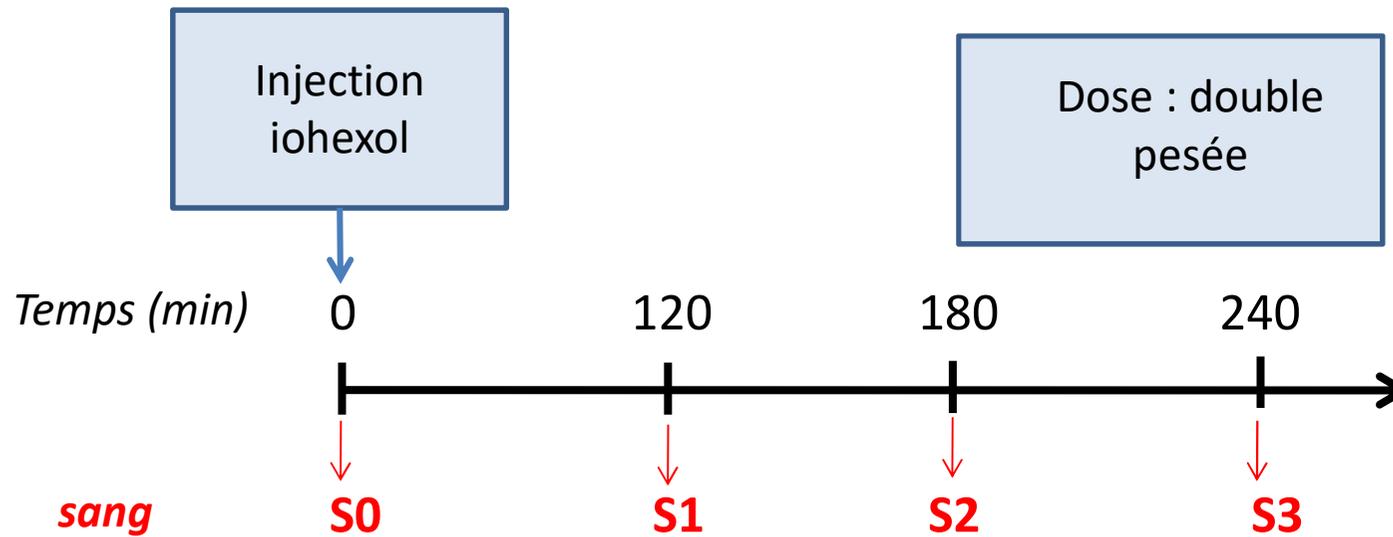
Mesure du DFG : clairance plasmatique



Mesure du DFG : clairance plasmatique



Clairance plasmatique au iohexol en pratique...



– mais

- 2 voies veineuses
- Durée minimum 4 heures



Plan

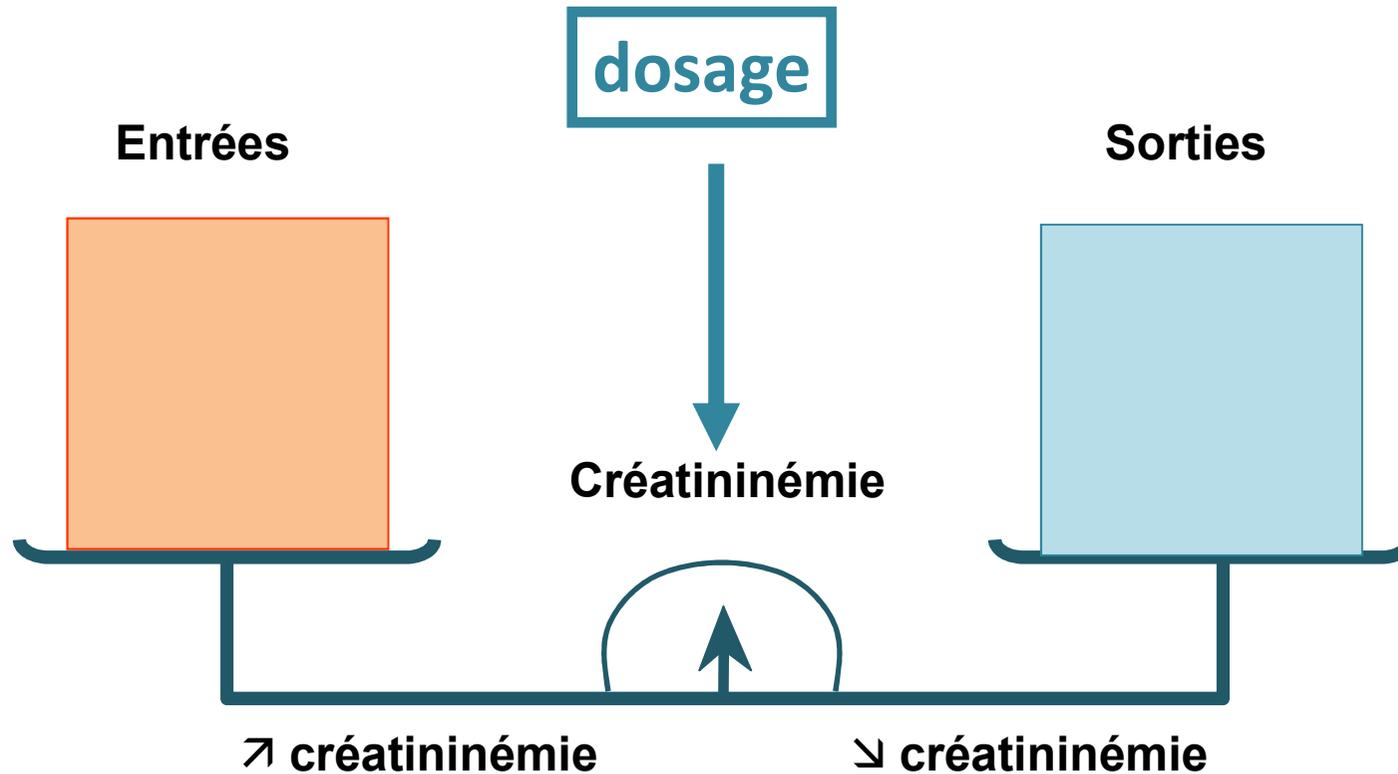
I. Rappel d'anatomie fonctionnelle et physiologie

II. Mesure et évaluation de la filtration glomérulaire

- Mesure de la filtration glomérulaire
- Estimation de la filtration glomérulaire
 - Créatinine
 - Cystatine C

III. Evaluation des fonctions tubulaires

Estimation du DFG : créatininémie



Entrées = catabolisme musculaire

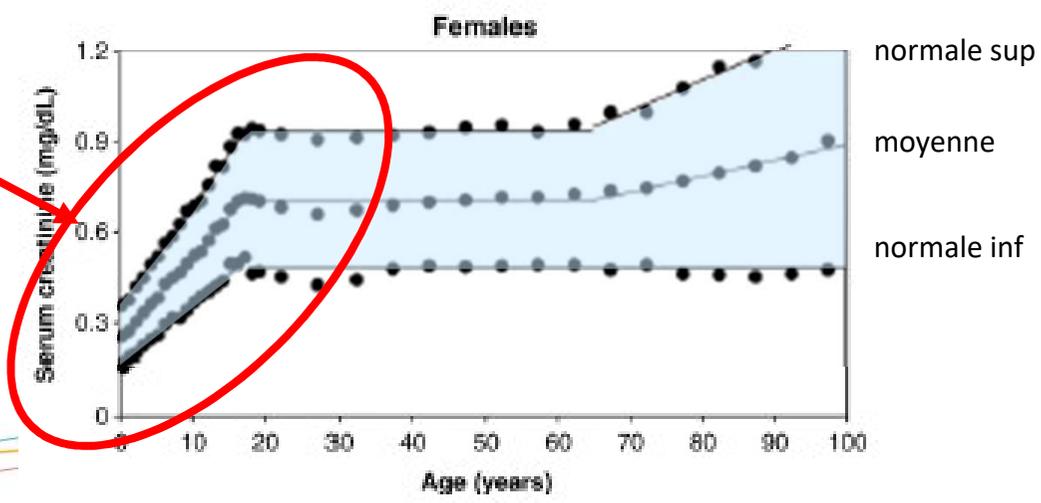
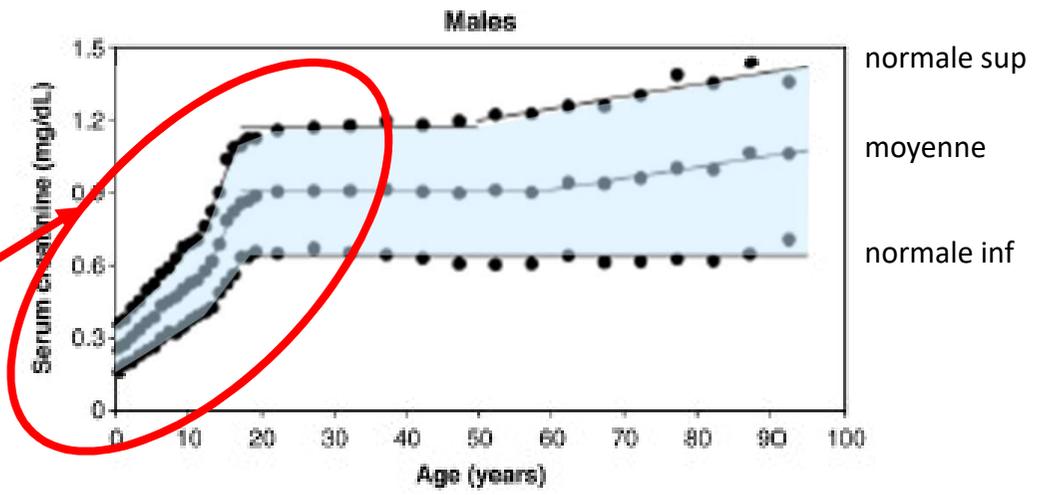
Sorties = élimination urinaire

Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods

Hans Pottel ^{a,*}, Nicolas Vrydags ^b, Boris Mahieu ^b, Emmanuel Vandewynckele ^b, Kathleen Croes ^b, Frank Martens ^b

Clinica Chemica Acta, 2008

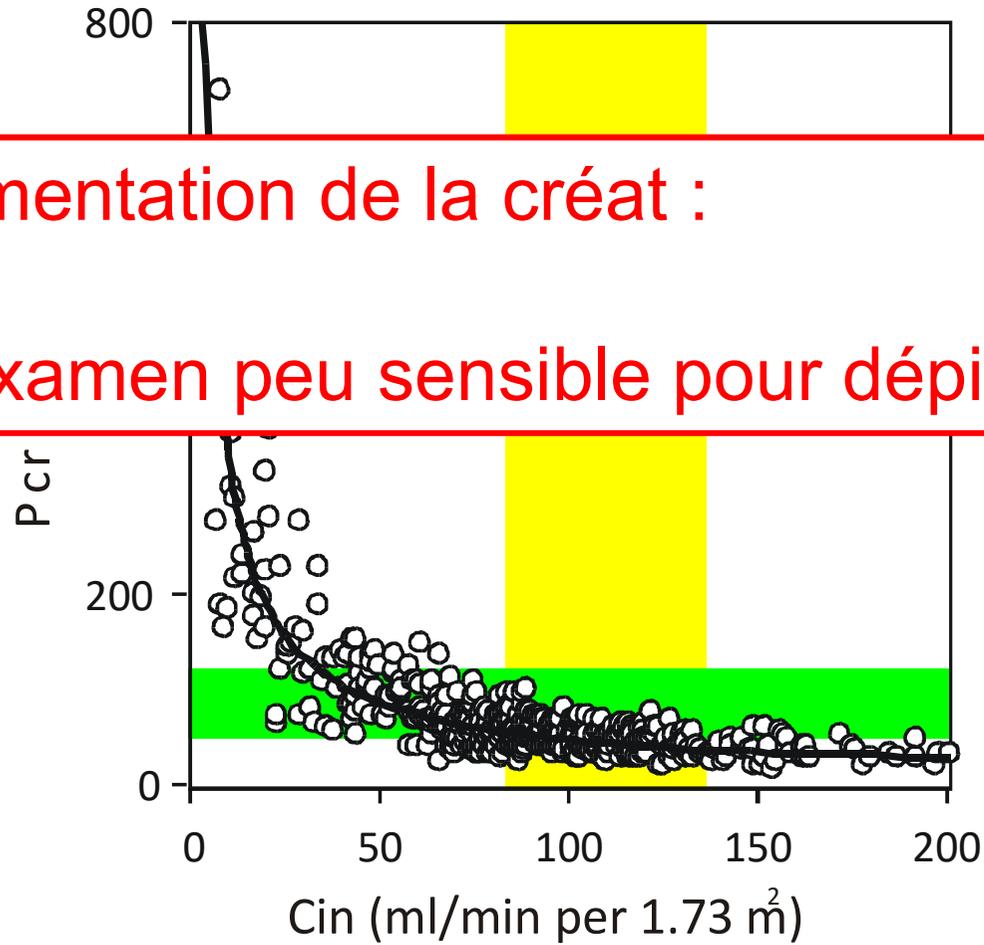
interprétation Pcr
difficile à l'échelle de
l'individu



Limites de la créatinine

augmentation de la créat :

→ examen peu sensible pour dépister une IR



Créatininémie : alternatives

– formules d'estimation du DFG

- permettent ajuster créatininémie en fonction des données anthropométriques du patient (taille, âge et sexe) → estimation du DFG
- adultes : CKD-EPI (MDRD)

– enfants : formules pédiatriques (Schwartz)

$$\text{DFG estimé (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{taille (cm)}}{\text{Pcr } (\mu\text{mol/l)}}$$

avec $k=36,5$ (créat en $\mu\text{mol/l}$)

Formules d'estimation chez l'enfant, l'ado et le jeune adulte

Schwartz 2009	$eDFG = k \times \text{taille} / PCr$ k= 36.5
--------------------------	--

Formules d'estimation chez l'enfant, l'ado et le jeune adulte

- Chronic Kidney Disease in Children equation under 25 years (CKiDU25) (Pierce, 2021) :
- formule mieux adaptée chez l'adolescent et l'adulte jeune (18-25)

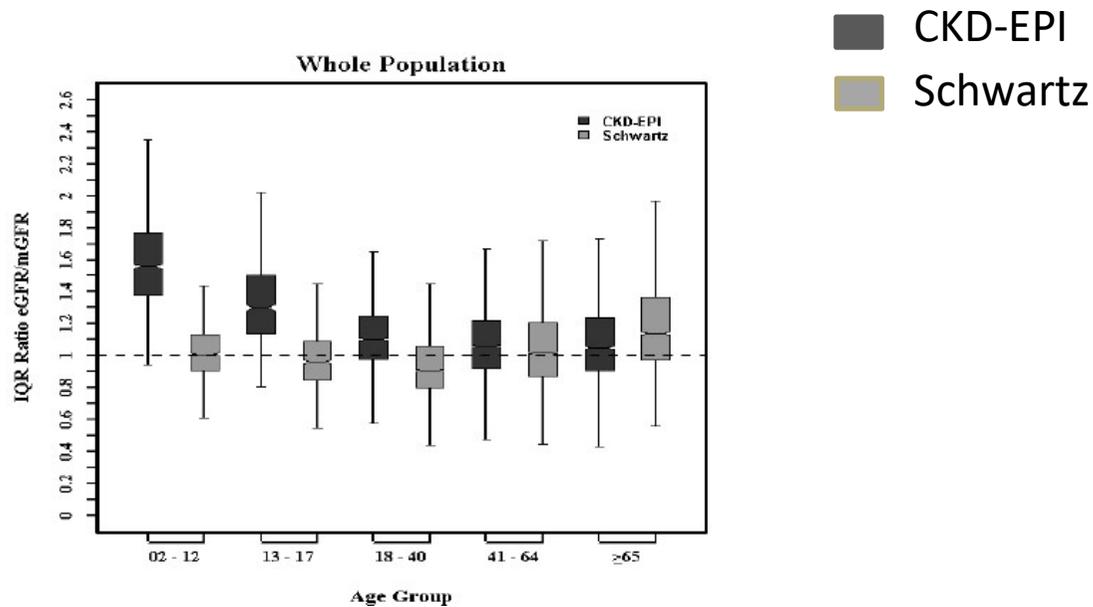
CKiDU25	eDFG= k x taille / PCr
2021	K variable en fonction de l'âge et du sexe

	k Garçons	k filles
1 to <12 years	$39.0 \times 1.008^{(\text{age} - 12)}$	$36.1 \times 1.008^{(\text{age} - 12)}$
12 to <18 years	$39.0 \times 1.045^{(\text{age} - 12)}$	$36.1 \times 1.023^{(\text{age} - 12)}$
18 to 25 years	50.8	41.4

Estimation du DFG : créatininémie

Selistre et al. - Plos medecine 2016

eDFG/mDFG



Les formules d'adultes ne peuvent pas être utilisées chez l'enfant et l'adolescent
surestimation DFG +++++



Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate

Figure 1. The new EKFC equation.

Age	SCr/Q	Equation
2–40 y	<1	$107.3 \times (\text{SCr}/\text{Q})^{-0.322}$
	≥ 1	$107.3 \times (\text{SCr}/\text{Q})^{-1.132}$
>40 y	<1	$107.3 \times (\text{SCr}/\text{Q})^{-0.322} \times 0.990^{(\text{Age} - 40)}$
	≥ 1	$107.3 \times (\text{SCr}/\text{Q})^{-1.132} \times 0.990^{(\text{Age} - 40)}$

Q Values

For ages 2–25 y:

Males:

$$\ln(Q) = 3.200 + 0.259 \times \text{Age} - 0.543 \times \ln(\text{Age}) - 0.00763 \times \text{Age}^2 + 0.0000790 \times \text{Age}^3$$

Females:

$$\ln(Q) = 3.080 + 0.177 \times \text{Age} - 0.223 \times \ln(\text{Age}) - 0.00596 \times \text{Age}^2 + 0.0000686 \times \text{Age}^3$$

For ages >25 y:

Males:

$$Q = 80 \mu\text{mol/L} (0.90 \text{ mg/dL})$$

Females:

$$Q = 62 \mu\text{mol/L} (0.70 \text{ mg/dL})$$

SCr and Q in $\mu\text{mol/L}$ (to convert to mg/dL, divide by 88.4)

Q values (in $\mu\text{mol/L}$ or mg/dL) correspond to the median SCr values for the age- and sex-specific populations. EKFC = European Kidney Function Consortium; SCr = serum creatinine.

Equation EKFC

- Performance comparable (ou meilleure) que
 - Schwartz-2009
 - CKD-EPI chez l'adulte
- Avantages
 - Pas de discontinuité lors du passage
 - Des formules pédiatriques aux formules de l'adulte
 - Des formules d'adulte aux formules pour les personnes âgées
 - Peuvent être utilisées dans tous les laboratoires pour dépister la maladie rénale chronique chez l'enfant
- Doit être validée par d'autres études et validées par les autorités de santé

Plan

I. Rappel d'anatomie fonctionnelle et physiologie

II. Mesure et évaluation de la filtration glomérulaire

- Mesure de la filtration glomérulaire
- Estimation de la filtration glomérulaire
 - Créatinine
 - Cystatine C

III. Evaluation des fonctions tubulaires

Cystatine C

- Marqueur endogène
- Polypeptide 122 AA, produit par les cellules nucléées
- **Pas influencée par la masse musculaire**
- Stable après 1 an (personnes âgées?)
- Élimination rénale
 - librement filtrée
 - \approx entièrement réabsorbée et catabolisée par le TCP
- Concentration influencée uniquement par le DFG
- **Pb corticothérapie et dysthyroïdie**
- **Disponibilité et coût**
- **Valeur isolée difficile à interpréter → utilisation d'une formule**

Formules d'estimation du DFG : cystatine C

- Avec cystatine seule

- Pierce et al (Kidney 2021)

$$eDFG = \frac{k \times \text{taille (cm)}}{P_{cr} (\mu\text{mol/l})}$$

(ml/min/1,73 m²)

K for 1 / cysC			
Male (N = 387; 1039 pv) ^a		Female (N = 231; 644 pv) ^a	
Constant	Age dependent	Constant	Age dependent
	87.2 × 1.011 ^(age-15)		79.9 × 1.004 ^(age-12)
81.9	87.2 × 0.960 ^(age-15)	74.9	79.9 × 0.974 ^(age-12)
	77.1		68.3

- EKFC (NEJM 2023 , en attente pour la pédiatrie)

Formules d'estimation du DFG : cystatine C

- Avec cystatine seule

- Pierce et al (Kidney 2021)

$$eDFG = \frac{k \times \text{taille (cm)}}{P_{cr} (\mu\text{mol/l})}$$

(ml/min/1,73 m²)

K for 1 / cysC			
Male (N = 387; 1039 pv) ^a		Female (N = 231; 644 pv) ^a	
Constant	Age dependent	Constant	Age dependent
	$87.2 \times 1.011^{(\text{age}-15)}$		$79.9 \times 1.004^{(\text{age}-12)}$
81.9	$87.2 \times 0.960^{(\text{age}-15)}$	74.9	$79.9 \times 0.974^{(\text{age}-12)}$
	77.1		68.3

- EKFC (NEJM 2023 , en attente pour la pédiatrie)

- Formules combinées

- Schwartz combinée 2012 (ml/min/1,73 m²)

$$eDFG = 39,8 \times (\text{taille [m]}/[PCr/88,4])^{0,456} \times (1,8/Cyst)^{0,418} \times (30/BUN [mg/dl])^{0,079} \times (1,076)^{\text{garçons}} \times (\text{taille[m]}/1,4)^{0,179}$$

- moyenne eDFGcreat et eDFGcyst (EKFC)

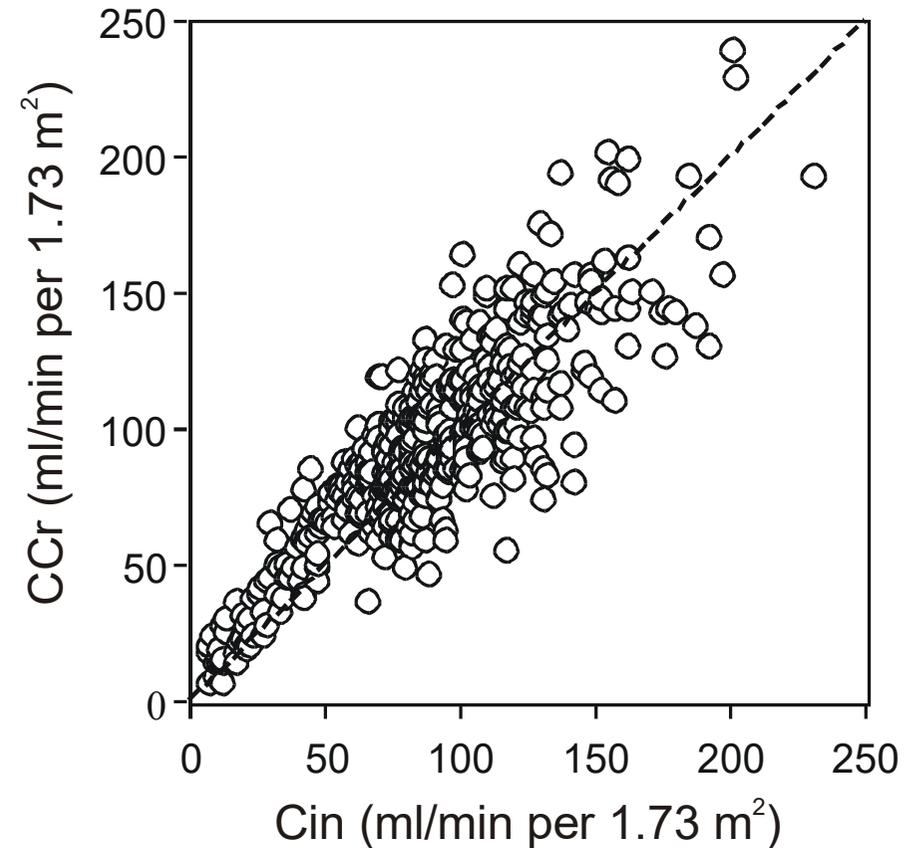
Créatininémie : alternatives

– clairance créatinine

- à jeun sur 2 à 3 heures
- sur diurèse de 24 h

– mais

- sécrétion créatinine \pm imp
- contraintes +++
- pratiquement inutilisable chez les jeunes enfants
- erreurs dans le temps de recueil et/ou dans le volume



Indication : si créatininémie ininterprétable

Créatininémie : alternatives

RECUEIL DES URINES DE 24 HEURES

Le matin au lever,
uriner et JETER ces
urines dans les WC



Noter l'heure



Garder dans le flacon
TOUTES les urines de
la journée

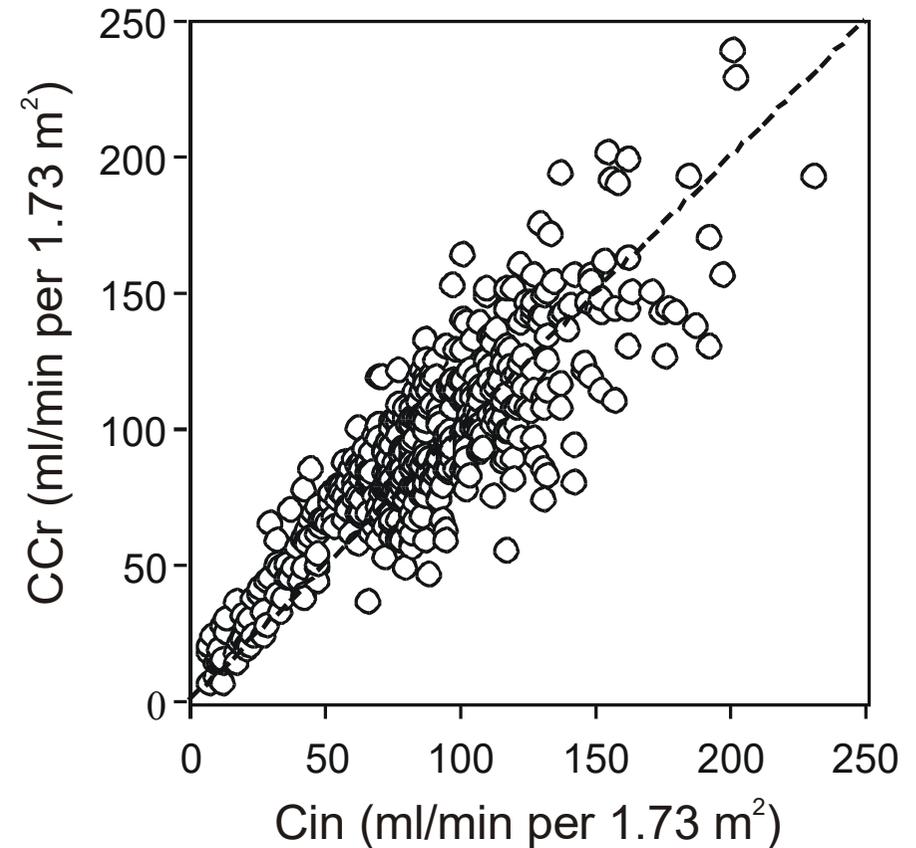


Et garder dans le flacon
TOUTES les urines de la
nuit et du lever.



Noter l'heure





Difficile en pratique
Fiabilité dépend de la qualité du recueil

Indication : si créatininémie ininterprétable

Plan

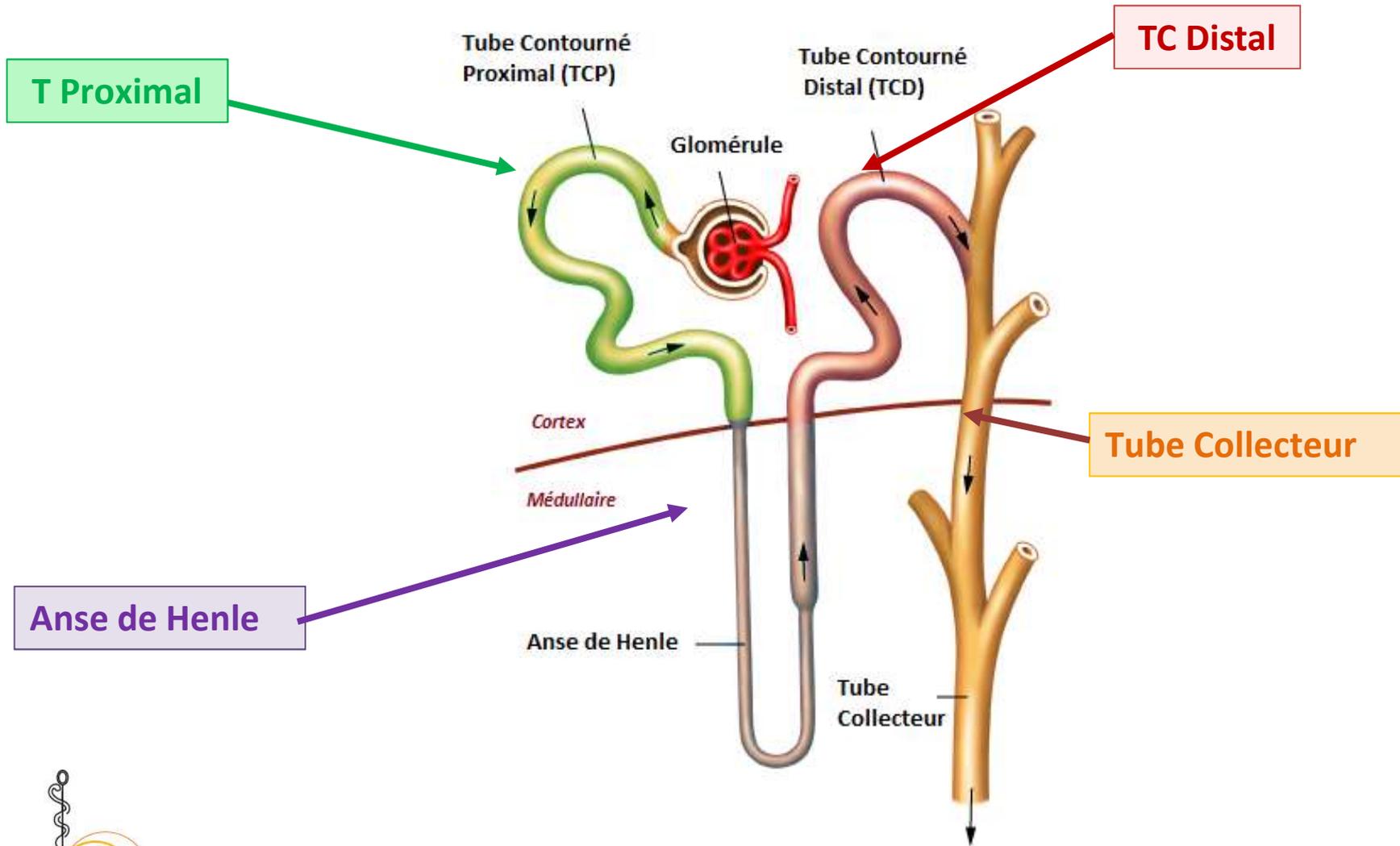
I. Rappel d'anatomie fonctionnelle et physiologie

II. Mesure et évaluation de la filtration glomérulaire

- Mesure de la filtration glomérulaire
- Estimation de la filtration glomérulaire
 - Créatinine
 - Cystatine C

III. Evaluation des fonctions tubulaires

Les segments tubulaires



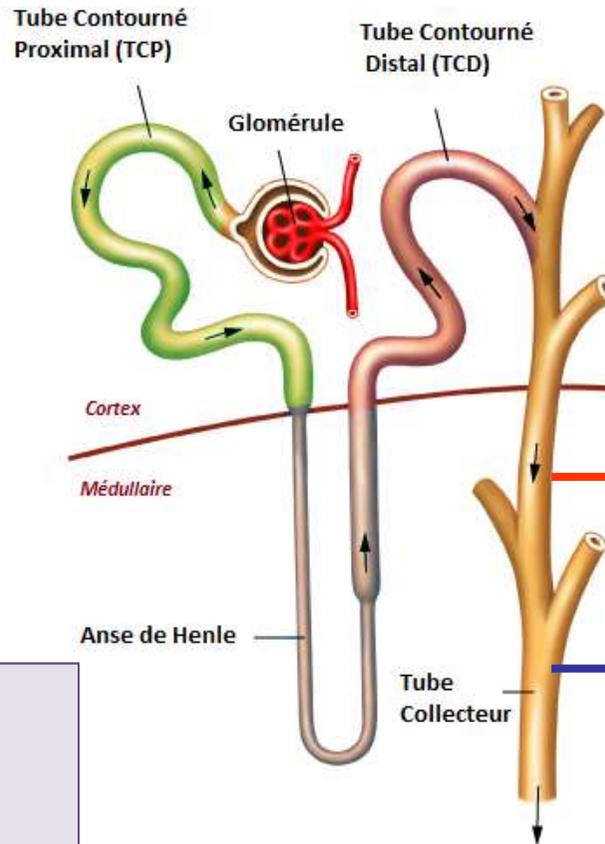
Les segments tubulaires

TCP réabsorption

- 100 % glucose, ac aminés, anions organiques, protéines filtrables
- > 85 % phosphates, 85 % bicar
- 65% eau, Na, K, Ca, Cl
- 20 - 30% magnésium

Anse de Henle

- 25 % Na
- gradient de concentration
- Ca , Mg



TCD

- 8-10 % Na
- Ca , Mg

Tube Collecteur

- 1-2 % Na
- H₂O (0 - 30 l)

Explorations tubulaires

– anomalie du tube proximal

- protéinurie tubulaire
- glycosurie
- hyperaminoacidurie
- hyperphosphaturie
- une acidose par défaut de réabsorption des bicarbonates

– du tube distal au tube collecteur

- acidose par troubles de l'acidification
- défaut de concentration
- anomalie régulation sodée

– tube collecteur

- **régulation +++**
- réabsorption sodium (aldostérone)
- réabsorption d'eau (ADH)

Explorations tubulaires

– fraction d'excrétion des électrolytes

- sur une miction

$$\text{FEx \%} = \frac{U_x / P_x}{U_{\text{creat}} / P_{\text{creat}}} \times 100$$

- pour le sodium

$$\text{FENa \%} = \frac{U_{\text{Na}} / P_{\text{Na}}}{U_{\text{creat}} / P_{\text{creat}}} \times 100$$

Explorations tubulaires

– rapport des concentrations urinaires électrolytes/créat

- sur une miction

Ca/créat, Mg/ créat, oxalate/créat, citrate/créat, etc

– évaluation seuil tubulaire du phosphate

$$T_{mp}/GFR = P_p - [(U_p \times P_{cr}) / U_{cr}]$$

1-5 ans → 1,21 - 1,71 mmol/L

5-10 ans → 1,05 - 1,72 mmol/L

11-15 ans → 0,75 - 1,66 mmol/L

T_mP/GFR reference values from childhood to adulthood - Nephrol Dial Transplant. 2021

Tubular phosphate handling: references from child to adulthood Nephrol Dial Transplant. 2022

Explorations tubulaires

– Anomalie tubulaire ?

- iono sang + iono urinaire

- et une question

la réponse rénale est-elle adaptée ou inadaptée ?

Explorations tubulaires

– Exemples :

- Hypokaliémie → TR K élevé ou non?
- Hypovolémie (dépletion sodée) → FE Na <1% ou > 1%
- Hypophosphorémie → TR P élevé ou non?
- Acidose métabolique → pHu adapté à la bicarbonatémie ?
- Polyurie } → osmolalité U spontanée à jeun ?
- Hypernatrémie }

Explorations tubulaires

– fonction acidification des urines

- débrouillage

pHu adapté à la bicarbonatémie?

- diagnostic du trouble d'acidification

tests en milieu spécialisé

Explorations tubulaires

– capacité de concentration des urines

- débrouillage

concentration spontanée des urines

- test diagnostic

épreuve de concentration au d-DAVP

Conclusion : pourquoi mesurer ou estimer le DFG?

- **DFG : meilleur indicateur de la fonction rénale**
- **indispensable dans de nombreuses situations**
 - diagnostic/prise en charge précoce de l'IR
 - surveillance des effets secondaires de médicaments
 - prescription de drogues à élimination rénale
- **estimation du DFG : lors de chaque mesure de la créatininémie**

Conclusion : explorations fonctions tubulaires ?

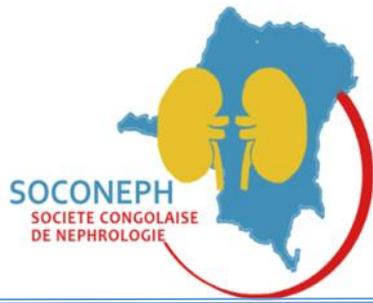
- **tests de débrouillage**
 - retard staturo-pondéral
 - trouble de l'acidification
 - trouble de concentration
 - tubulopathie constitutionnelle
- **avis spécialisé**
 - confirmer un diagnostic
 - surveillance après ou au cours d'un traitement

Merci



des questions ?

laurence.derain@chu-lyon.fr



SECOND CYCLE – FIRST IPNA_AFPNA MASTER FOR JUNIOR CLASSES
KINSHASA, 21-23 August 2023

VARIANTS GENETIQUES DE *APOL1* ET RISQUE DES MALADIES RENALES CHEZ L'ENFANT

Pr. EKULU MFUTU Pepe

PLAN DE PRESENTATION

- ❖ **Prédispositions génétiques à la MRC chez les pop. d'o. africaine**
- ❖ **Variants de *APOL1*, infection à Trypanosoma et risque de MRC**
- ❖ **Association variants à risque de *APOL1* et MRC**
- ❖ **Données épidémiologiques sur APOL1 en RDC**

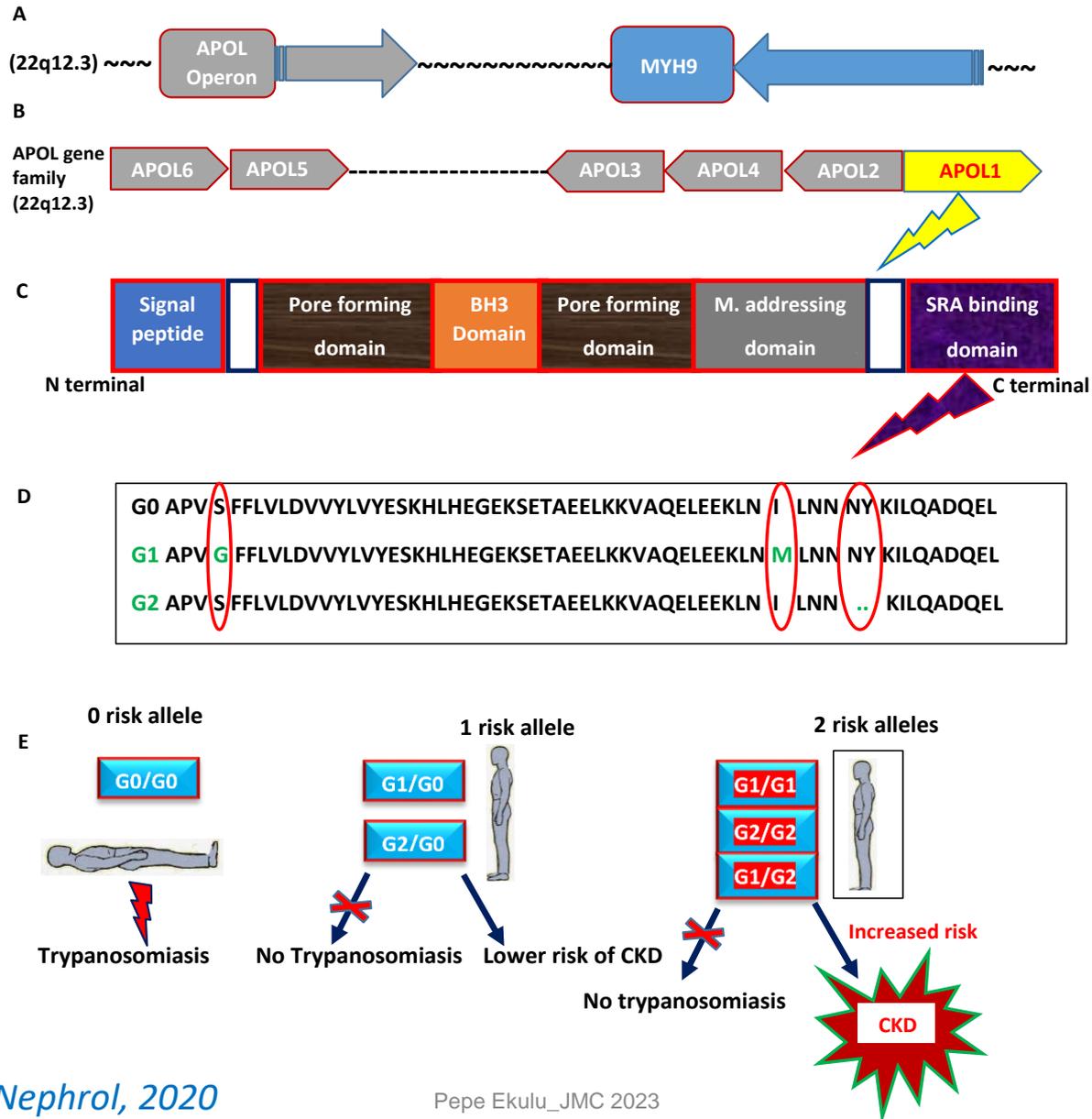
Prédispositions génétiques à la MRC chez les pop. d'o. africaine

- ✓ Afro-Américains : risque ↑ de MRC vs Caucasiens
- ✓ Risque: statut socioéconomique??
- ✓ En 2008: région génomique sur X22q12 → disparité raciale
- ✓ Deux gènes: *MYH9* and *APOL1*

APOL1 (22q12.3) variants:

- ✓ Présent chez humains et qlqs primates
- ✓ Expression: poumons, placenta, pancreas, foie et reins
- ✓ APOL1: **TLF complex** dans le sérum
 - *Protection contre **Trypanosoma brucei***
- ✓ **G1** (2 missense: Ser342Gly and Ile384Met)
G2 (6 base pair deletion: Asn388-Tyr389del)
 - Fréquent dans populations d'o africaine

Variants de *APOL1*, infection à *Trypanosoma* et risque de MRC

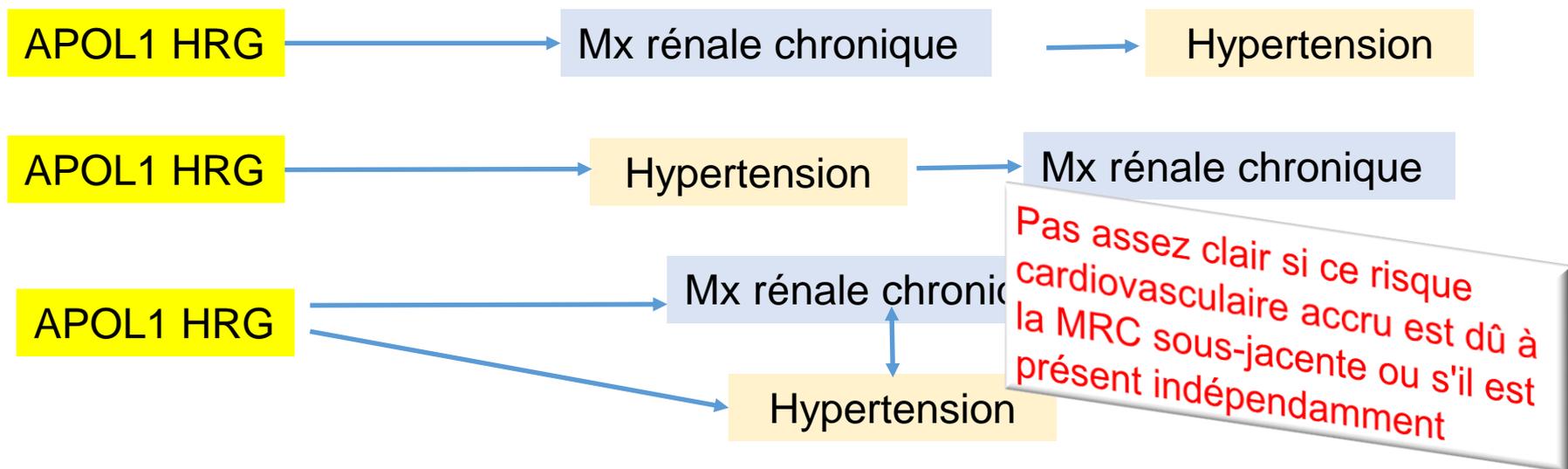


Est-ce tout porteur des génotypes à risque de APOL1 va-t-il développer une MRC ?

- ✓ Pas tous: ~15% seulement
- ✓ Un facteur déclencheur “**second hit**” est requis:
 - Autres facteurs génétiques?
 - Comorbidité: HTA, **SS**, lupus
 - Fct. environnemental: infection (**HIV, COVID-19**)

Association maladie cardiovasculaire et APOL1

- ✓ AA avec *APOL1* HRG: risque accru de MRC et de MCV (*Limou et al. Adv Chronic Kidney Dis 2014*)
- ✓ CKiD study: enfant avec GSFS: *APOL1* HRG vs LRG (*Woroniecki et al. Front Pediatr 2016*)
 - prévalence ↑ HTA (52% vs 33%) et HVG (53% vs 12 %)
- ✓ En RDC, 79 adultes HTA-attributed CKD vs 83 controls (*Sumaili et al. CKJ 2019*):
 - *APOL1* HRG et HTA-attributed CKD (OR 7.7; $p = 0.014$)



Adapted from Dankarni & Coca, *KI 2017*

APOL1 et syndrome néphrotique

- ✓ Disparité ethnique importante dans la prévalence et l'évolution clinique du SNCS : facteurs environnementaux et génétiques
- ✓ Rôle de *APOL1* and *HLA-DQA1* chez enfants AA (n=115) avec SNCS ou SNCR (*Adeyemo et al. Am J Kidney Dis 2018*):
 - HLA-DQA1 variants: association ++ avec SNCS (OR: 4.8) mais non avec SNCR
 - *APOL1* risk variants: pas d'association avec SNCS mais association ++ avec SNCR (OR: 4.17)
- ✓ Review of specific genes in childhood NS in black patients (*Watanabe et al. Am J Kidney Dis 2019*):
 - 60% to 70% enfants AA portaient un *APOL1*

Peu d'études examinant le SN pédiatrique médié par l'APOL1: une étude en cours en RDC

APOL1 et Drépanocytose

- ✓ *APOL1* risk alleles: impliqués dans le développement de la **néphropathie drépanocytaire**
- ✓ 152 SS jeunes adultes d'o. africaine recrutés en **France** (*Kormann et al. Br J Haematol 2017*):

En RDC:

- ❑ **1317 adultes au Sud Kivu** (*Masimango et al. KI Report 2021*):
 - ✓ *APOL1* HRG: 3.2 %
 - ✓ *APOL1* HRG + Trait SS associés au **DFG bas**
- ❑ **326 enfants SS** (*Adebayo and Betukumesu. Br J Haematol 2021*):
 - ✓ *APOL1* HRG: 6.5 %
 - ✓ *APOL1* HRG: association++ avec **albuminurie** ($p = 0.04$) et avec **hyperfiltration**
- ❑ **600 enfants SS** (*manuscrit en préparation*)
 - ✓ *APOL1* HRG: 7 %
 - ✓ *Quid association avec MRC?*

Prevalence of *APOL1* RVs and the association with kidney disease in general pediatric population and HIV infected children

✓ *EKULU PM et al. [Kidney Int Reports](#) 2019*

Methodology

412 apparently healthy children population

401 HIV+ children

DNA extraction
Screening of early

Qiagen Kit (DRC)

markers of CKD

Elevated albuminuria: $ACR \geq 30mg/g$

DNA

APOL1

Last exon (7th) sequencing



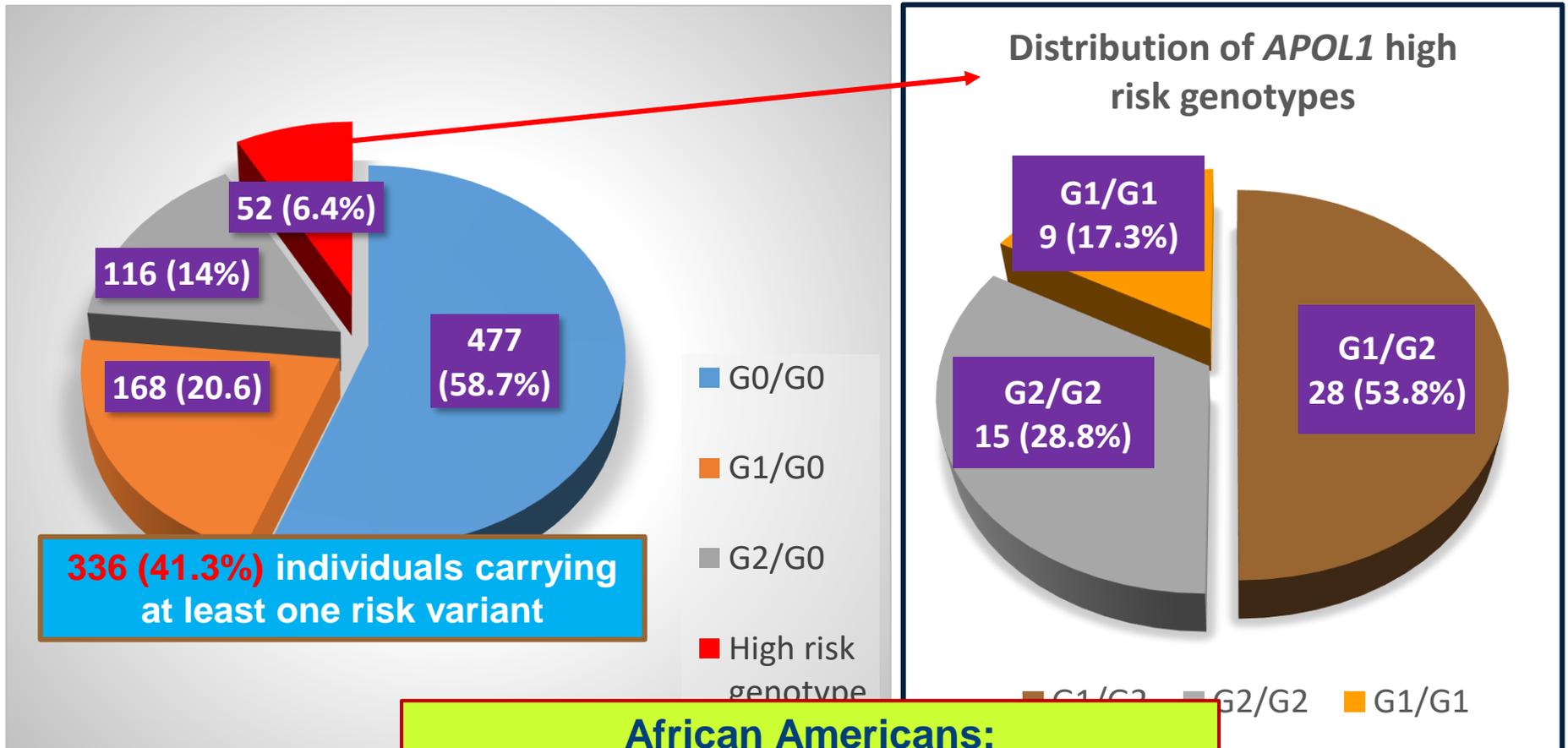
PCP
(GGTaq3teen)



General characteristics of study population

Characteristic	Apparently healthy children n=412	HIV infected children n=401	p-value
Age (years), mean±SD	9.0 ± 4.3	11.6 ± 4.1	<0.001
Gender (male), n (%)	193 (46.8)	196 (48.9)	0.30
BMI (kg/m ²), mean±SD	17.2 ± 2.7	16.9 ± 3.0	0.13
SBP (mm Hg), mean±SD	101.6 ± 11.6	104.2 ± 14.1	0.004
DBP (mm Hg), mean±SD	61.5 ± 10.1	67.4 ± 10.4	<0.001
ACR≥30 mg/g, n (%)	40 (9.7)	72 (18.0)	<0.001
Viral load>1000 copies/ml	-	107 (26.6)	-

Prevalence of *APOL1* high risk vs low risk genotypes



African Americans:
High risk genotype: 10-15%
Limou et al, *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015

Multivariate logistic regression:

- ✓ **APOL1 HRG** (aOR 32.5, $p < 0.001$)
- ✓ **High viral load** (aOR 10.3, $p < 0.001$)

→ determinants of Albuminuria

A retenir

- ✓ Prévalence élevée des variants à haut risque
- ✓ MRC-associée à *APOL1* est prévalente
- ✓ *APOL1* HRG augmente la probabilité de diverses variétés d'atteinte rénale
- ✓ Plusieurs pistes pour expliquer l'atteinte cellulaire rénale sont postulées
- ✓ Les études sur les nouvelles thérapies sur MRC liée à *APOL1* très avancées



**MERCİ DE VOTRE
ATTENTION**

Recommandations de l'Association Internationale de Néphrologie Pédiatrique pour le diagnostic et la prise en charge des enfants atteints d'un syndrome néphrotique cortico-résistant (SNCR)



Document d'information à destination des patients réalisé avec le soutien de Nephcure Kidney International

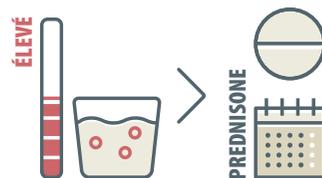


International Pediatric Nephrology Association
GREAT CARE FOR LITTLE KIDNEYS. EVERYWHERE

Visitez le site de l'IPNA : www.theipna.org

En accès libre sur le site internet de l'IPNA : www.theipna.org/resources/guidelines

1 Diagnostic



Le syndrome néphrotique cortico-résistant (SNCR) se caractérise par la persistance de protéines dans les urines (protéinurie), après 4 semaines de traitement par prednisone/prednisolone. Cela peut entraîner, à terme, une altération de la fonction rénale.



Une analyse génétique et une biopsie rénale doivent être envisagées chez tous les enfants atteints de SNCR sans cause évidente.



Une origine génétique est identifiée chez un tiers des enfants. Si une cause génétique est identifiée, les médicaments qui agissent sur le système immunitaire ne sont pas efficaces et doivent être interrompus.

2 Traitement



Une fois le diagnostic de SNCR confirmé, il est recommandé d'utiliser des médicaments qui diminuent la quantité de protéines dans les urines et visent à protéger les reins.



Une fois le diagnostic de SNCR confirmé, il faut débuter un traitement par cyclosporine ou tacrolimus (ou une alternative) pendant au moins 6 mois. S'il n'y a pas d'effet après 6 mois, ces traitements doivent être interrompus. Les traitements de la maladie rénale chronique peuvent être utilisés.

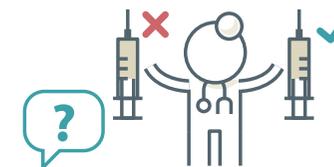


La transplantation rénale est recommandée pour tous les enfants en insuffisance rénale terminale, sachant qu'il existe un risque de récurrence du syndrome néphrotique sur le nouveau rein. Il peut être nécessaire de retirer un ou les deux reins de l'enfant avant la transplantation.

3 Mesures générales



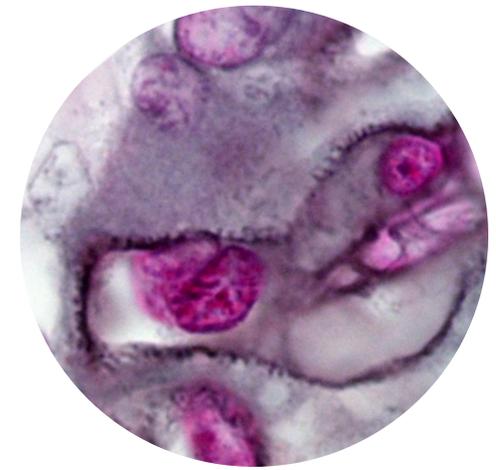
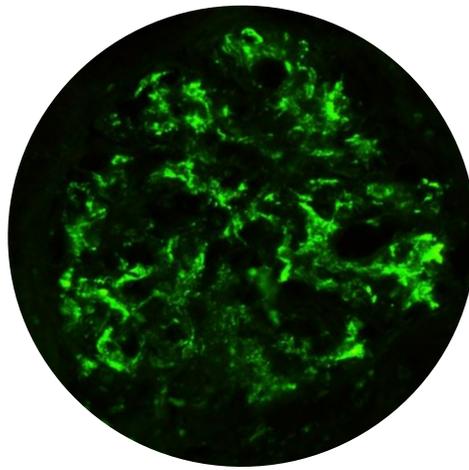
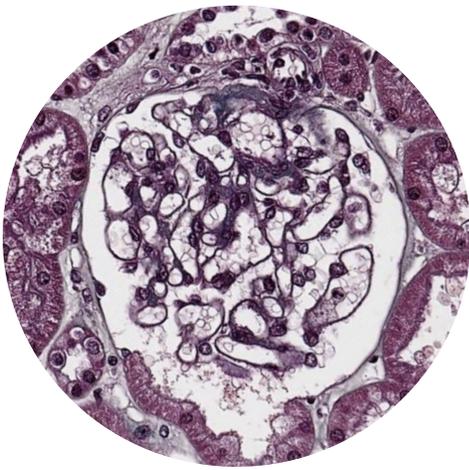
Encourager l'activité physique et une alimentation saine. Éviter une consommation excessive de sel.



Les vaccinations du calendrier, y compris le vaccin annuel contre la grippe, doivent être effectués. Les vaccins vivants exigent des précautions particulières chez les enfants qui prennent des médicaments immunosuppresseurs. Discutez avec votre médecin avant toute vaccination.



Différents traitements peuvent être nécessaires pour compenser la perte de protéines dans les urines (hormones, vitamines, calcium).



Histopathologie rénale

Technique, lésions élémentaires, cadres nosologiques

IPNA/AFPNA MASTER FOR JUNIOR CLASSES



Laboratoire de pathologie
Groupement Hospitalier Est, Lyon
Maud RABEYRIN



Plan

- impératifs techniques
- démarche diagnostique
 - lésions élémentaires (glomérulaires)
 - quelques cadres nosologiques



La biopsie rénale : un outil précieux

- **Diagnostic** -----> **traitement**
 - néphropathie glomérulaire, tubulo-interstitielle, vasculaire
- **Pronostic**
 - Activité, chronicité
- **Surveillance**
 - Biopsie de dépistage sur greffon
- **Physiopathologie**



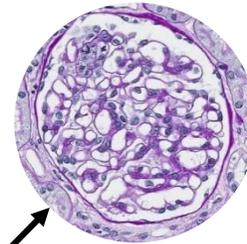
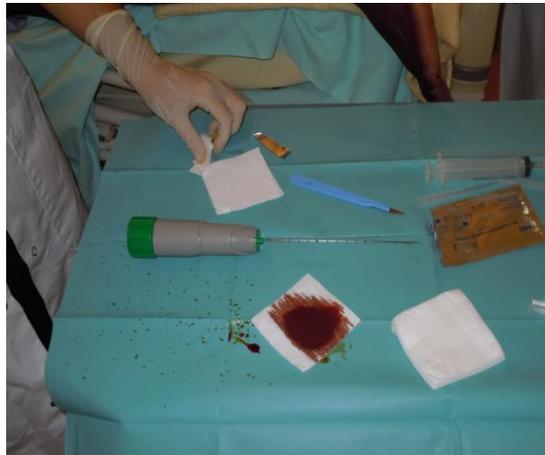
Les impératifs techniques

depuis la main du préleveur jusqu'à
l'œil du pathologiste

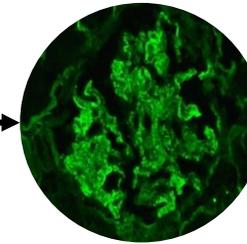


Impératifs techniques

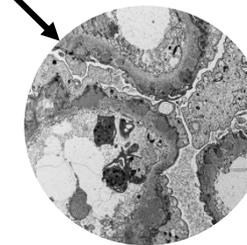
- **Rigueur +++**



Microscopie
optique



Immuno
fluorescence



Microscopie
electronique



- **Au lit du patient**

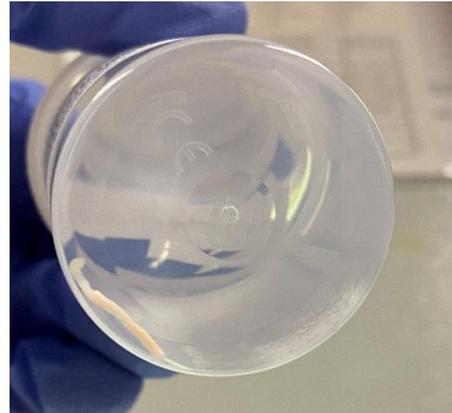
- regardez la biopsie

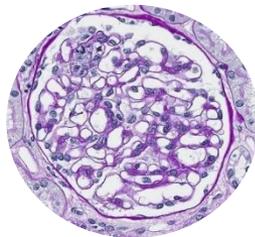


- ne laissez pas sécher la biopsie

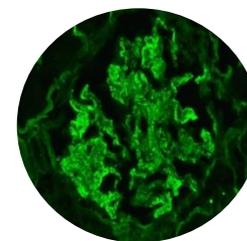


- fixez de manière rectiligne +++





Fixateurs

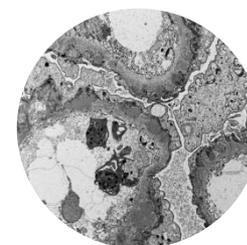


Microscopie optique

	morpho.	bio mol. IHC
AFA (acide acétique, formol, alcool)	+++	+
Formol tamponné	+	+++
Fixateur Duboscq-Brasil (= bouin alcoolique)	+++	0

Immunofluorescence

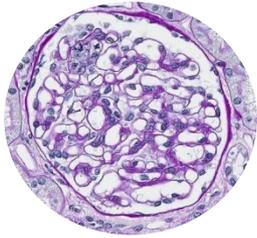
- liquide de Michel ou de Hanks
 - 48 – 72 heures
 - T° ambiante
 - qualité << **congélation** → l'idéal!
à privilégier si possible



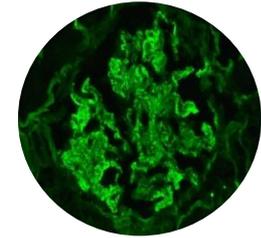
Microscopie électronique

- glutaraldéhyde
 - Fixation sur place au lit du malade





Quel fixateur privilégié si 1 seul fragment?



Microscopique optique:

- Suivi de greffé rénal
- Pathologie à dépôt déjà connue (suivi)
- Suspicion de pathologie tubulo-interstitielle
- Perte identification dépôts/immunoglobulines
- immunohistochimie possible (C4d, IgA, DNAJB9, PLA2R)

Immunofluorescence:

- Suspicion de pathologie à dépôts GNMP, GNC3, amylose...
- Perte information +++ (activité, chronicité...)

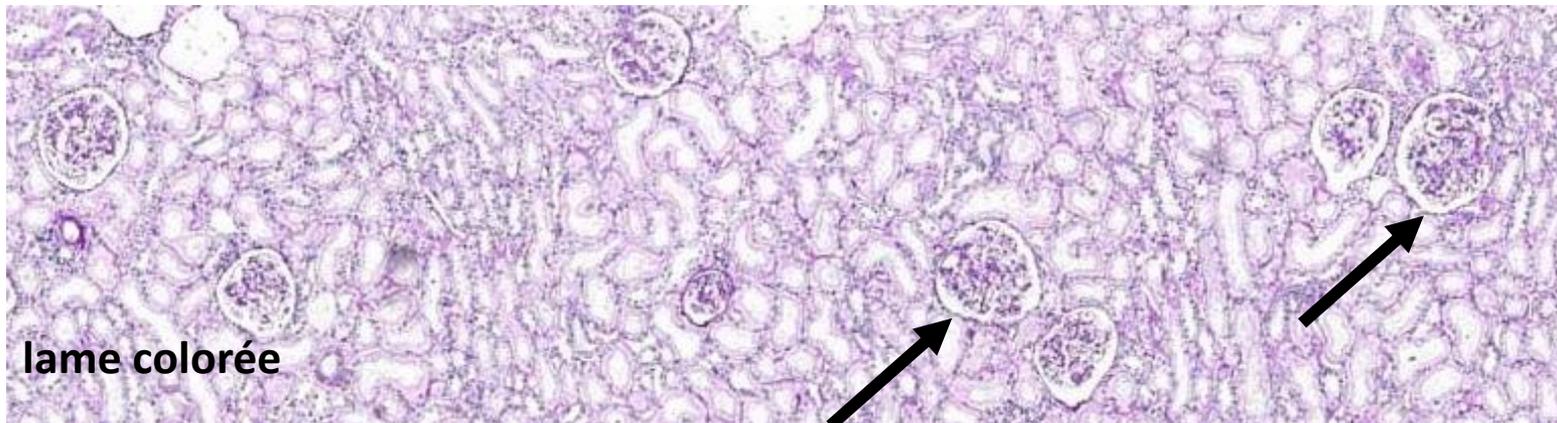
→ Discussion avec le néphropathologiste!

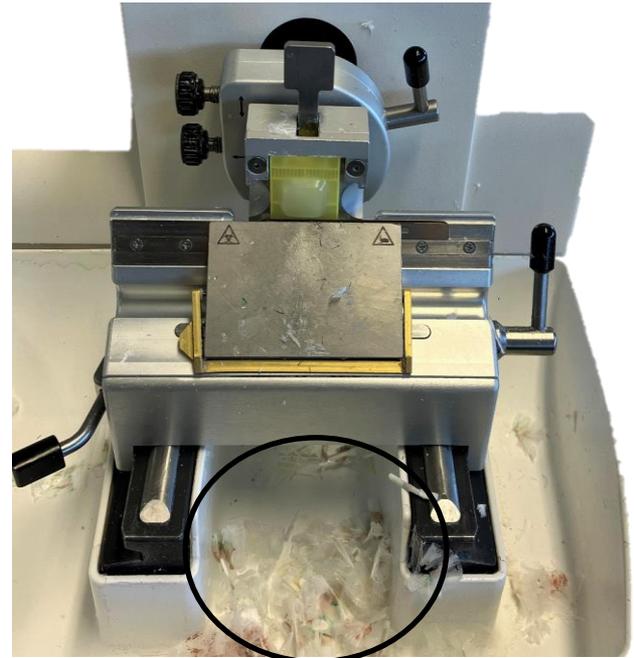
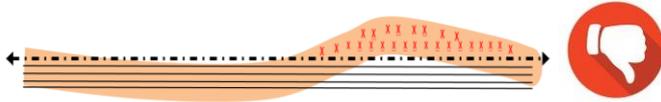
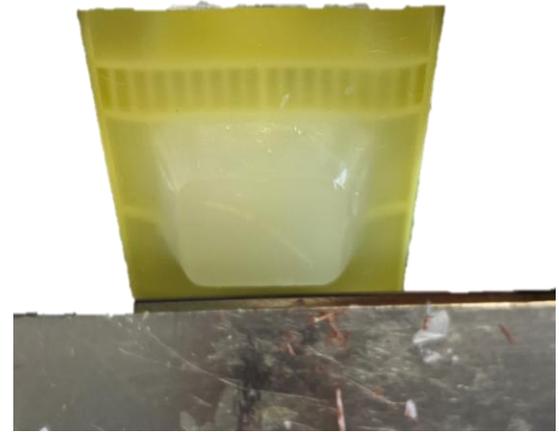
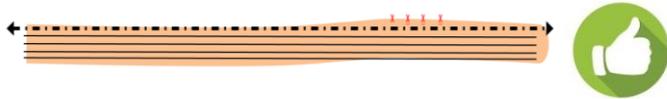


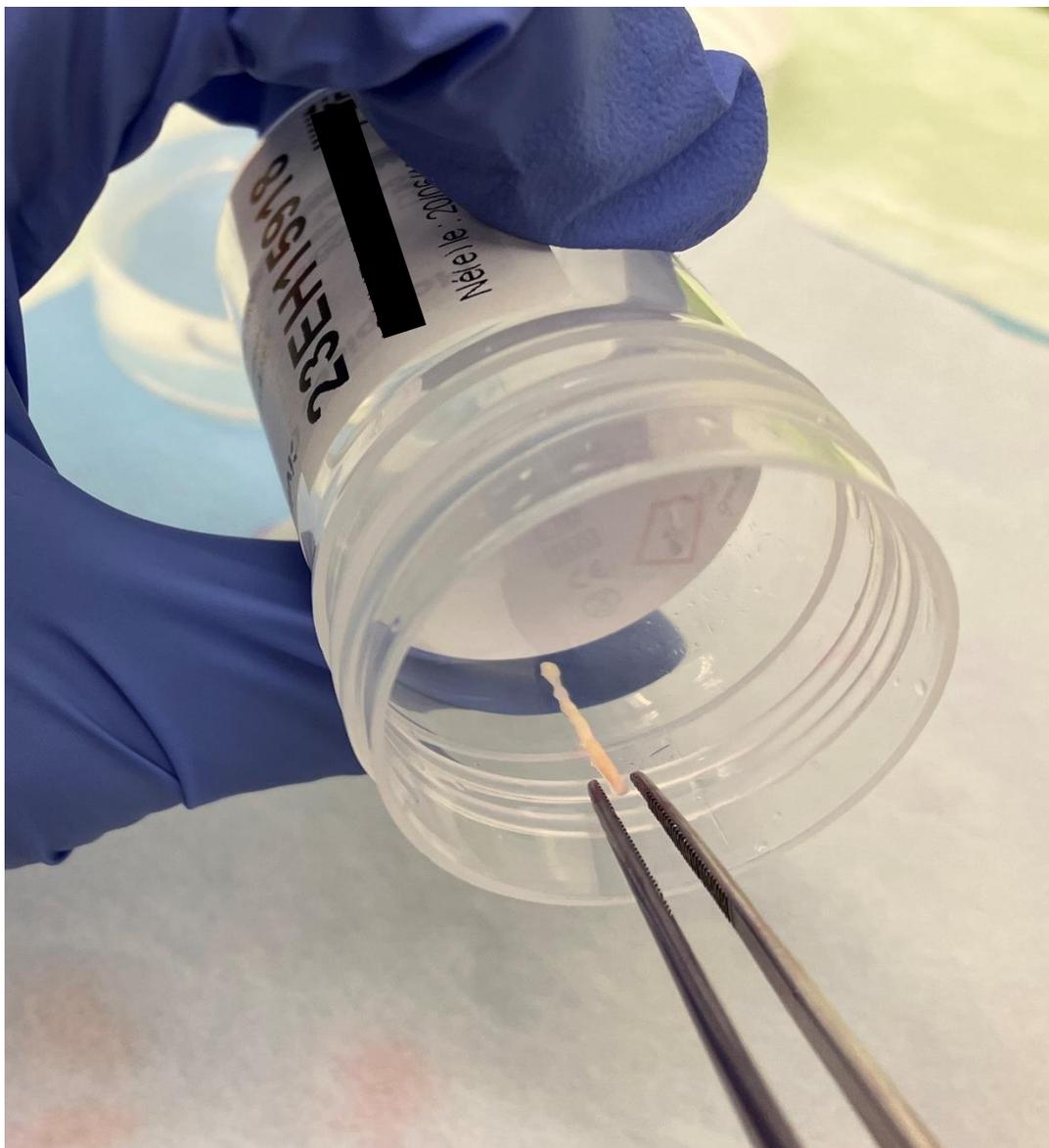
• Au laboratoire



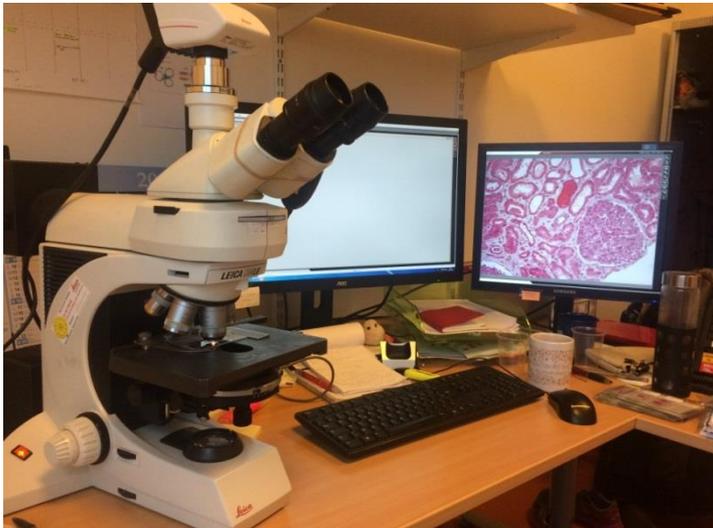
- nombreuses étapes
- réalisées par les techniciens
 - 24h habituellement
 - 5h en cas d'urgence





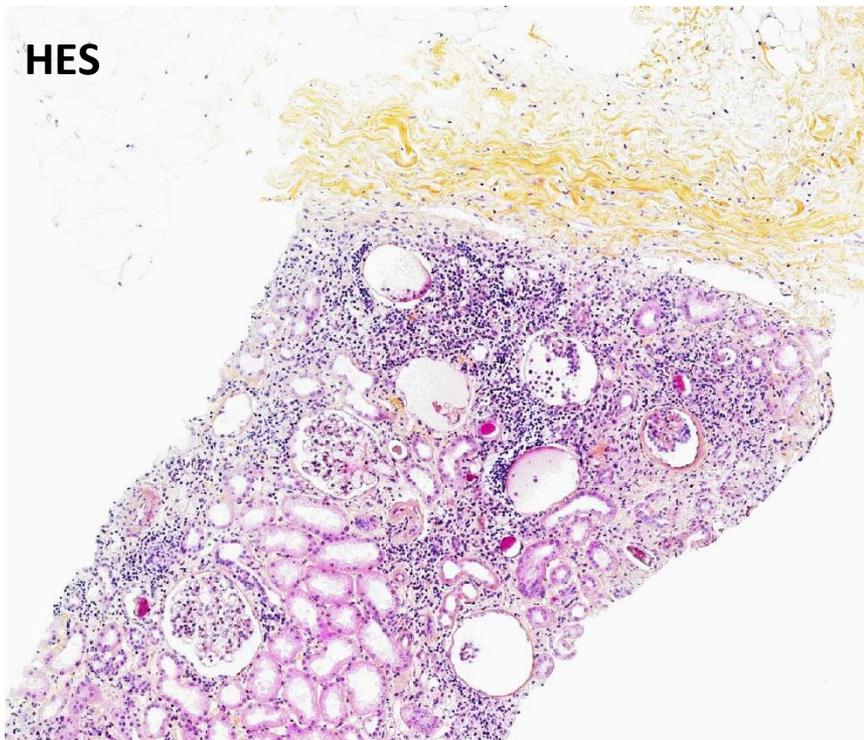


Analyse au microscope à lumière froide

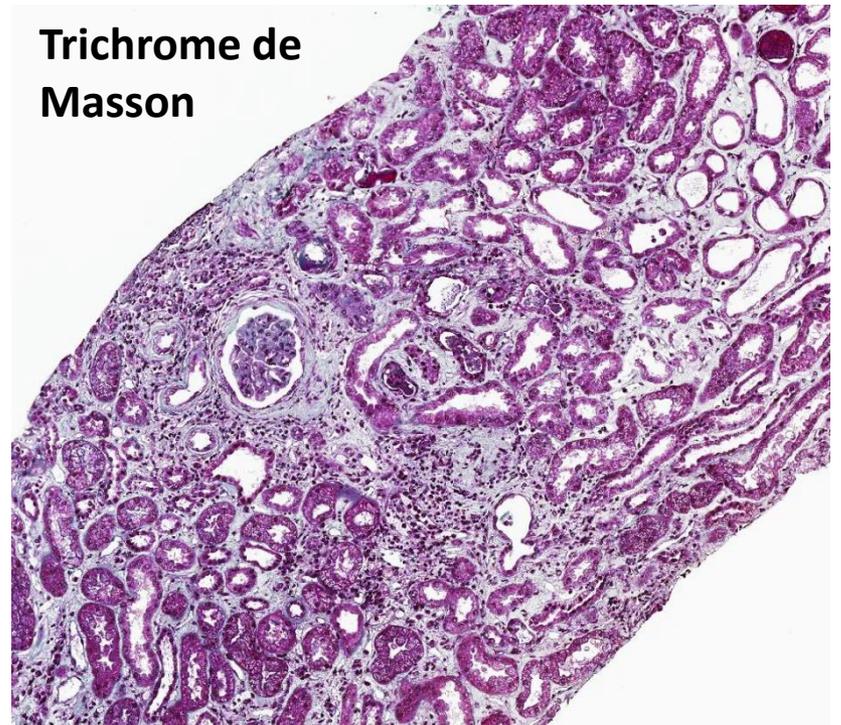


- 9 lames colorées
 - Hématoxyline éosine safran (HES)
 - Acide périodique de Schiff (PAS)
 - Trichrome de Masson (Coloration du collagène et donc de la fibrose)
 - Réticuline de Jones (Coloration des membranes basales)

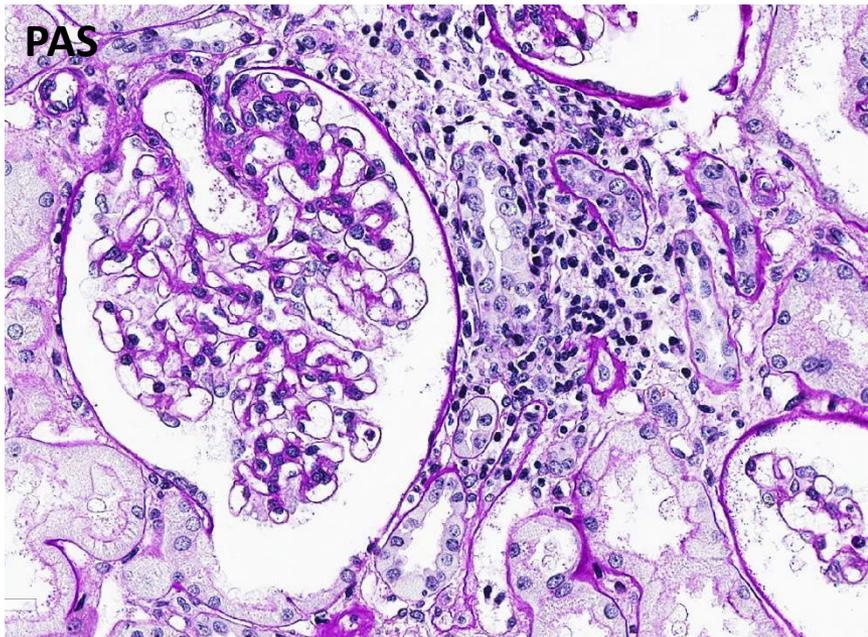
HES



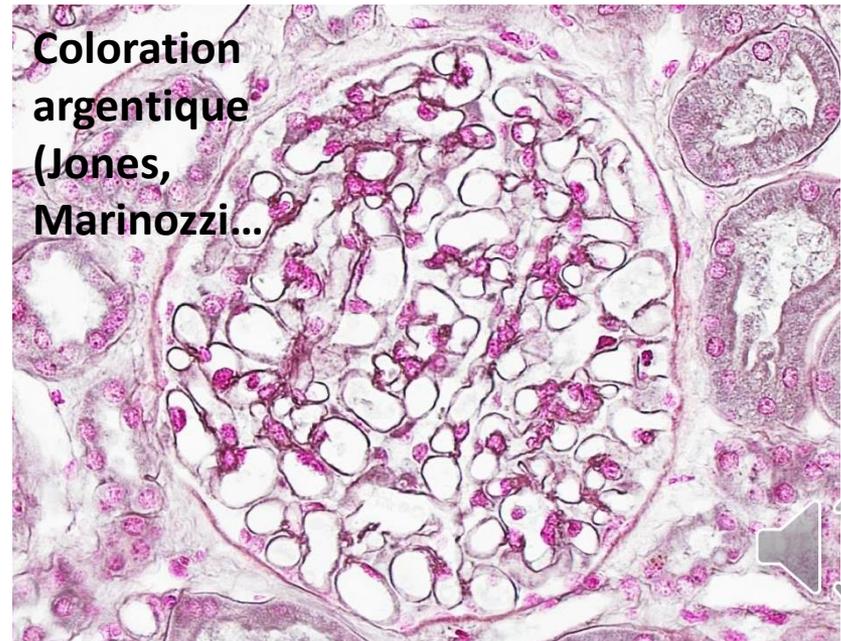
Trichrome de Masson



PAS



**Coloration
argentique
(Jones,
Marinozzi...)**



La démarche diagnostique

Une approche intégrée et
collaborative





Protéinurie
Hématurie
HTA
Insuffisance rénale
Œdèmes
Signes extra-rénaux
...

Syndrome

néphritique
néphrotique
GNRP
IRA
...



lésions élémentaires

Activité
• prolifération
• nécrose
Chronicité
Dépôts

Cadre nosologique

GNMP
HSF
IgAN
MAT
LGM
GNEC
GN à dépôts
(amylose, Randall...)
...

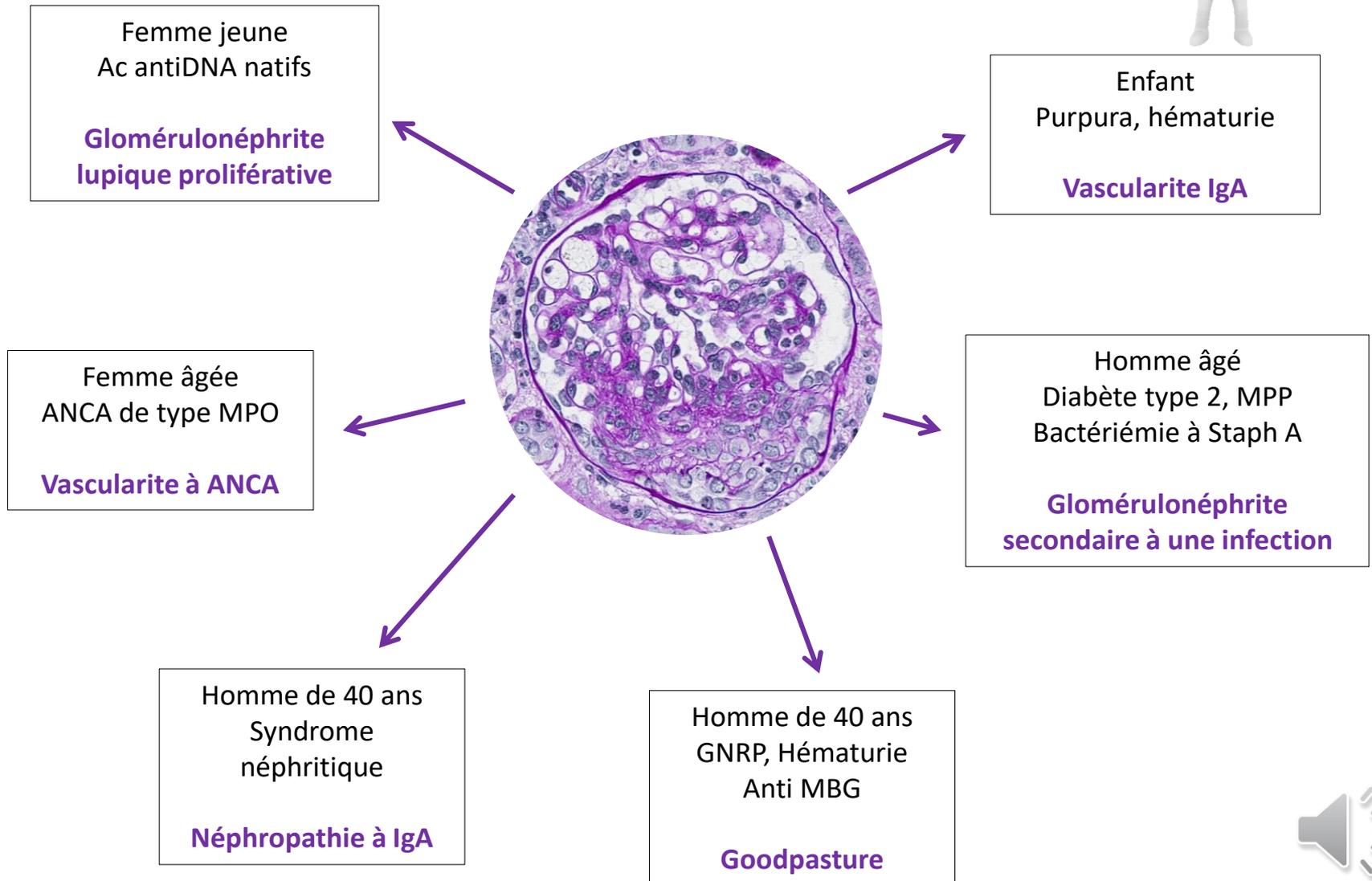


Etiologie

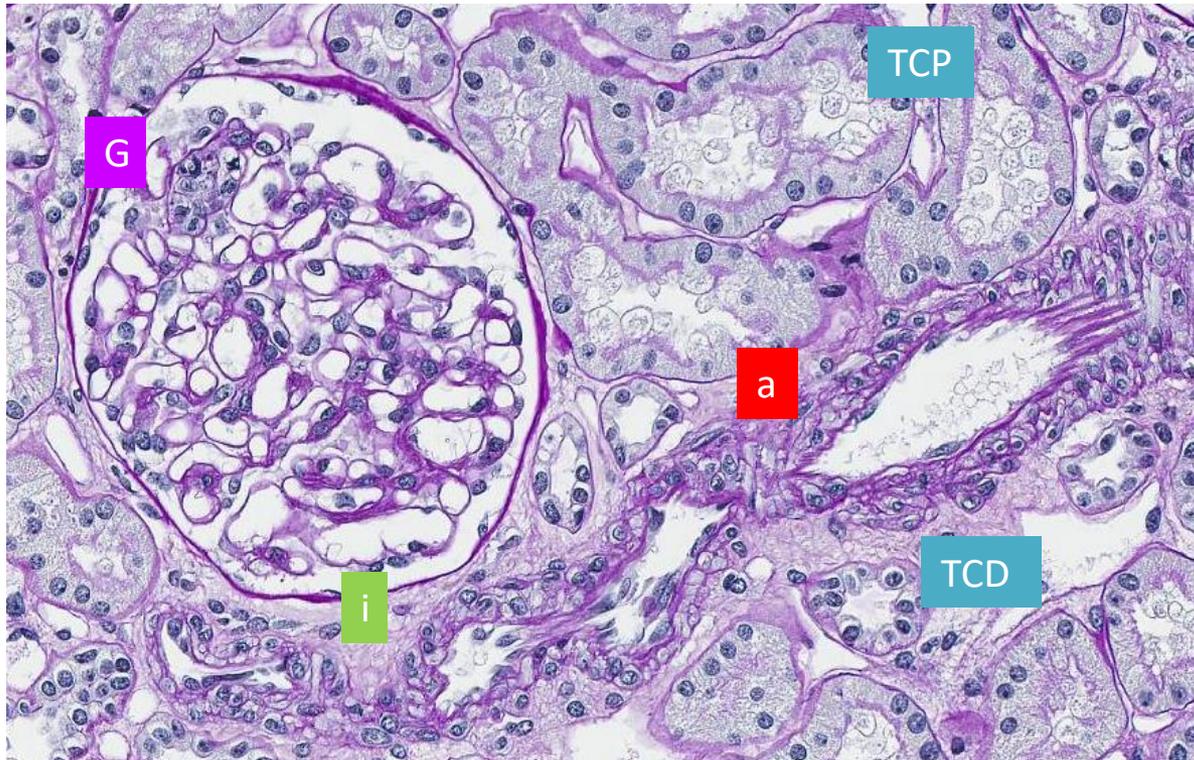
Idiopathique
Auto-immune
Infectieuse
Toxique
Néoplasique
Génétique

Traitement

le clinicien: renseignements cliniques!!



Le pathologiste: lésions élémentaires

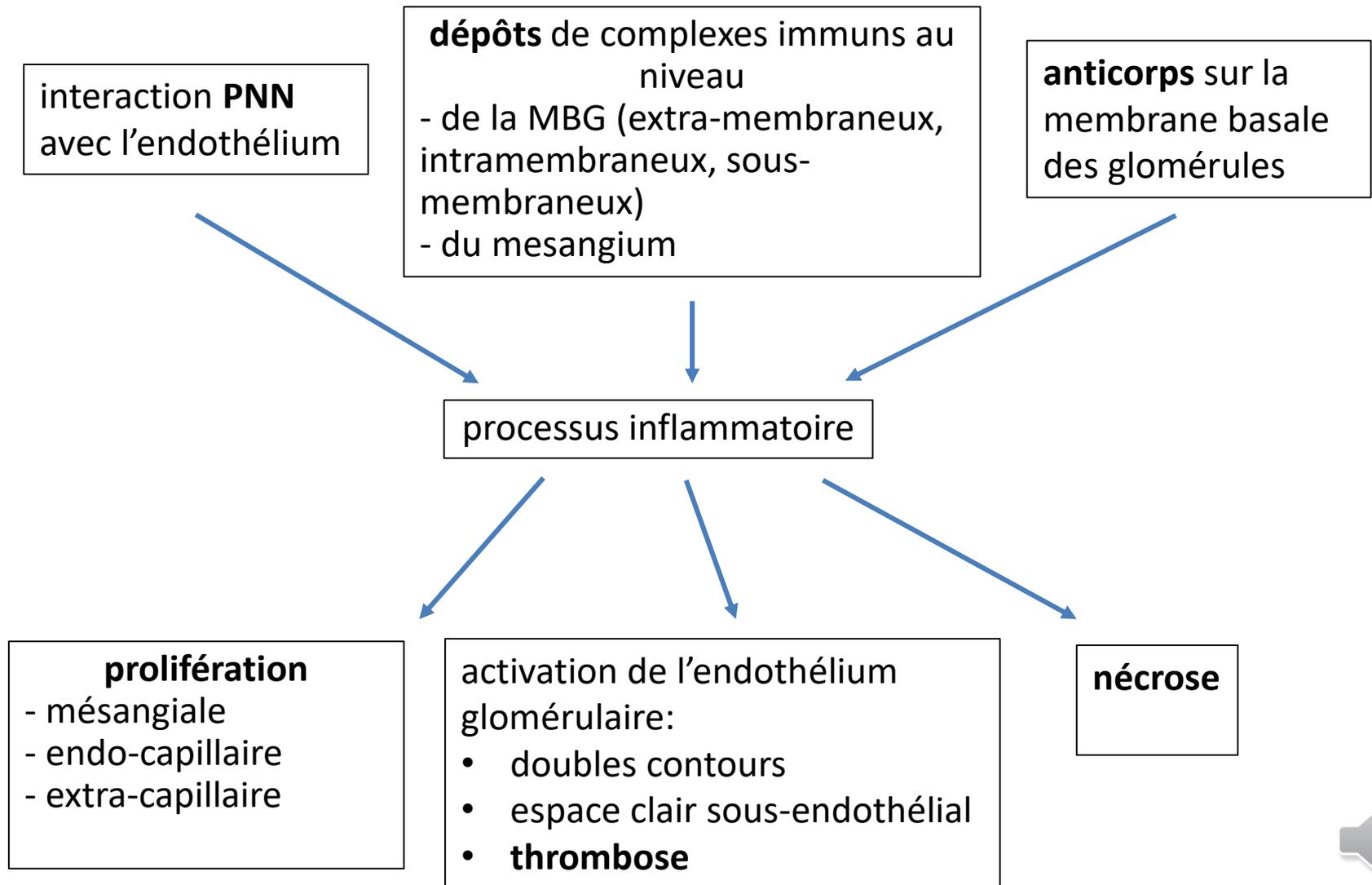


- **Microscopie optique**

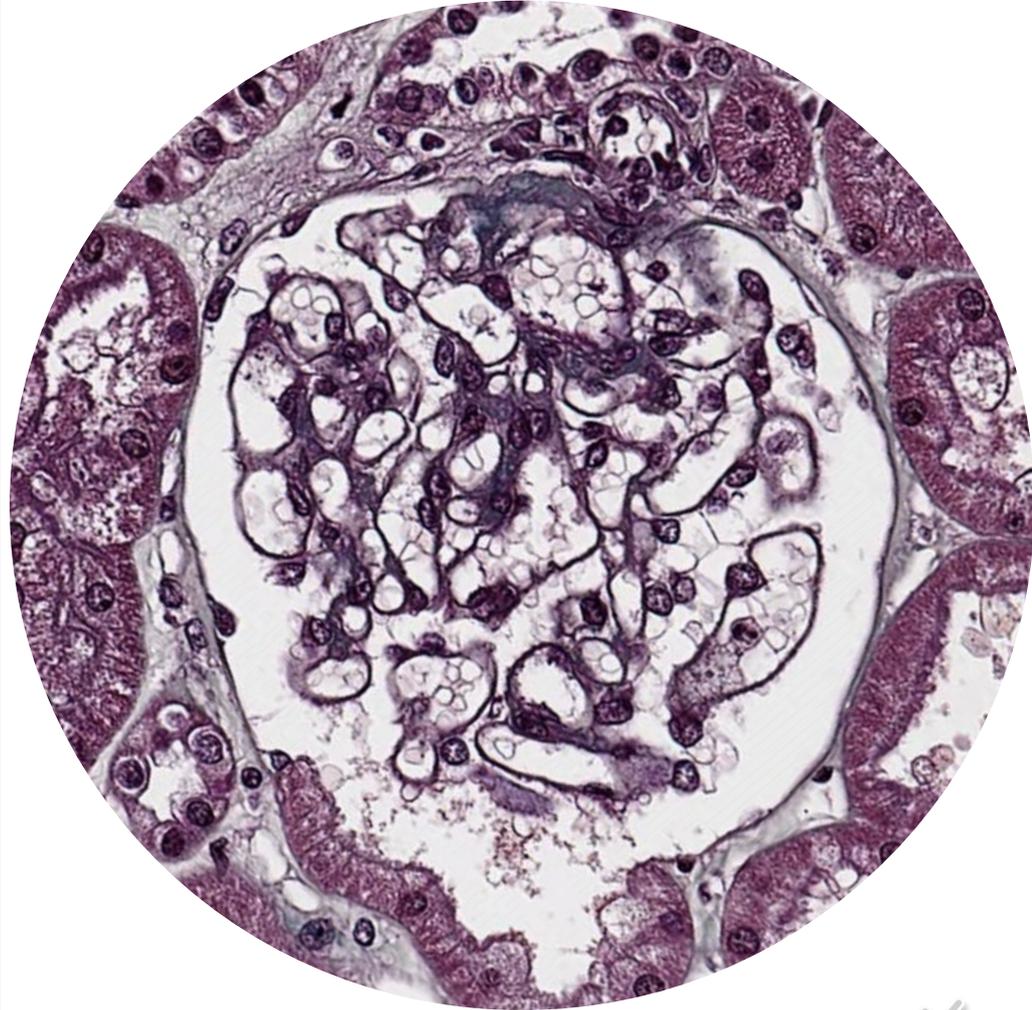
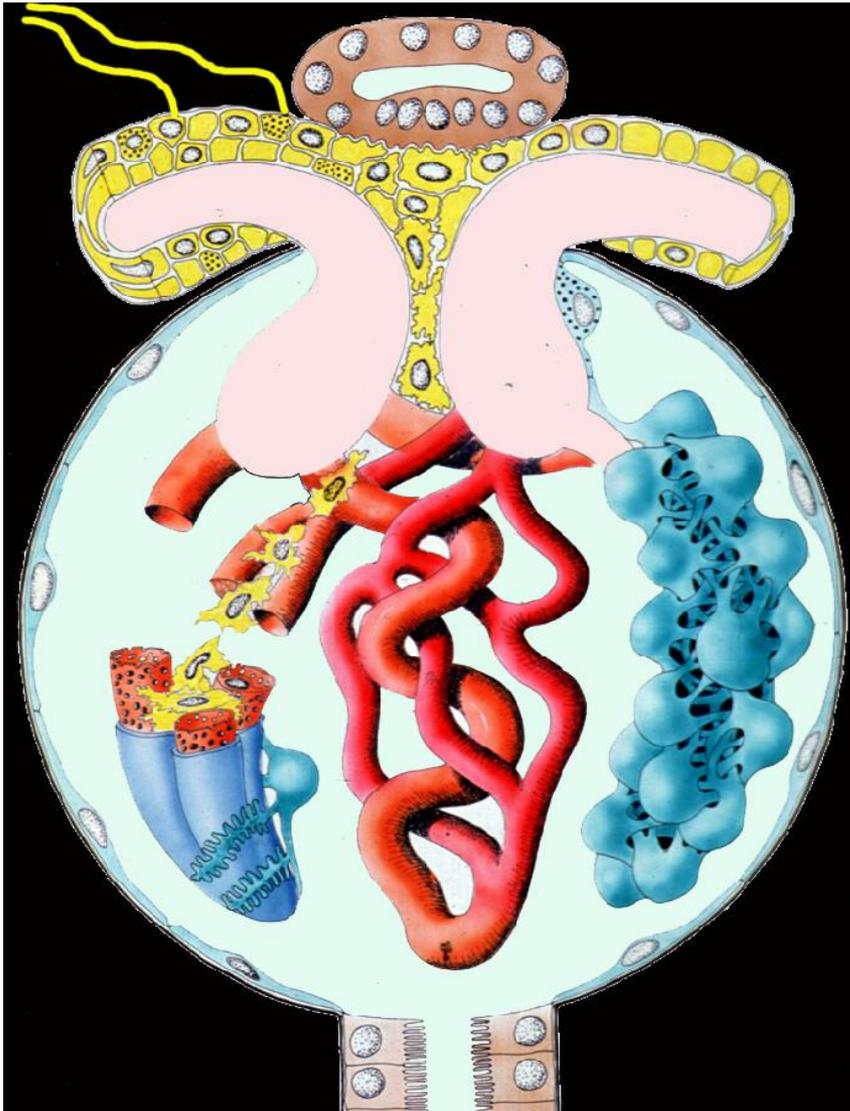
- Etude des 4 compartiments (Glomérules, Tubes, Interstitium, Vaisseaux)
- Décrire et quantifier les lésions dans chaque compartiment (aigu/chronique)



Pathologie glomérulaire



Glomérule normal



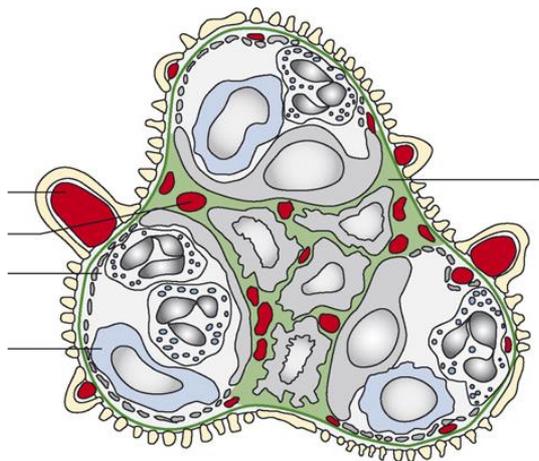
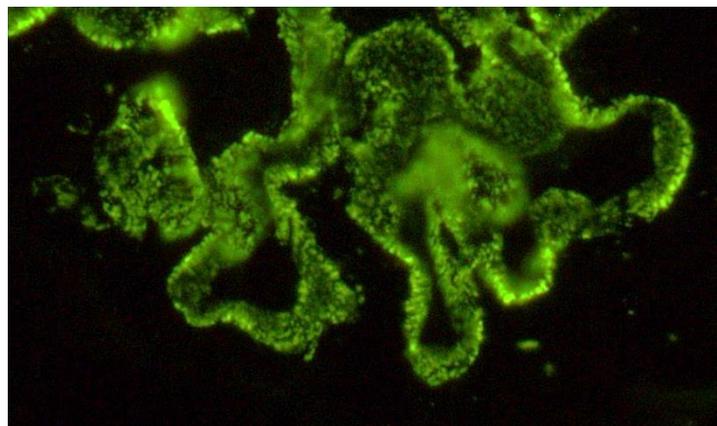
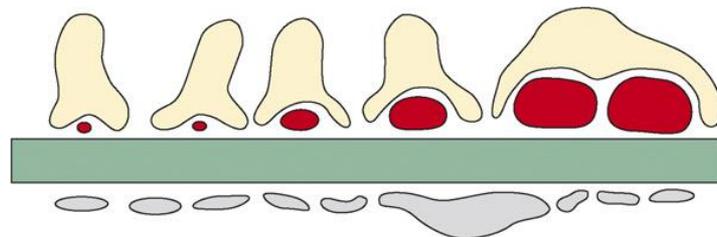
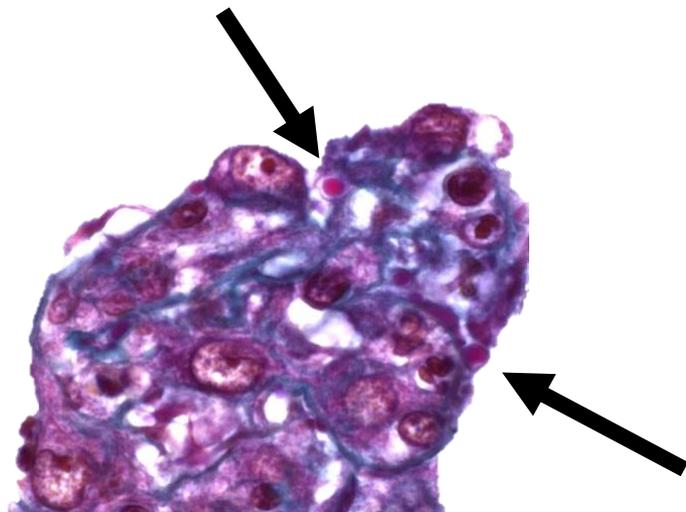
Glomérule normal
réticuline de Jones



Les dépôts



dépôts extra membraneux

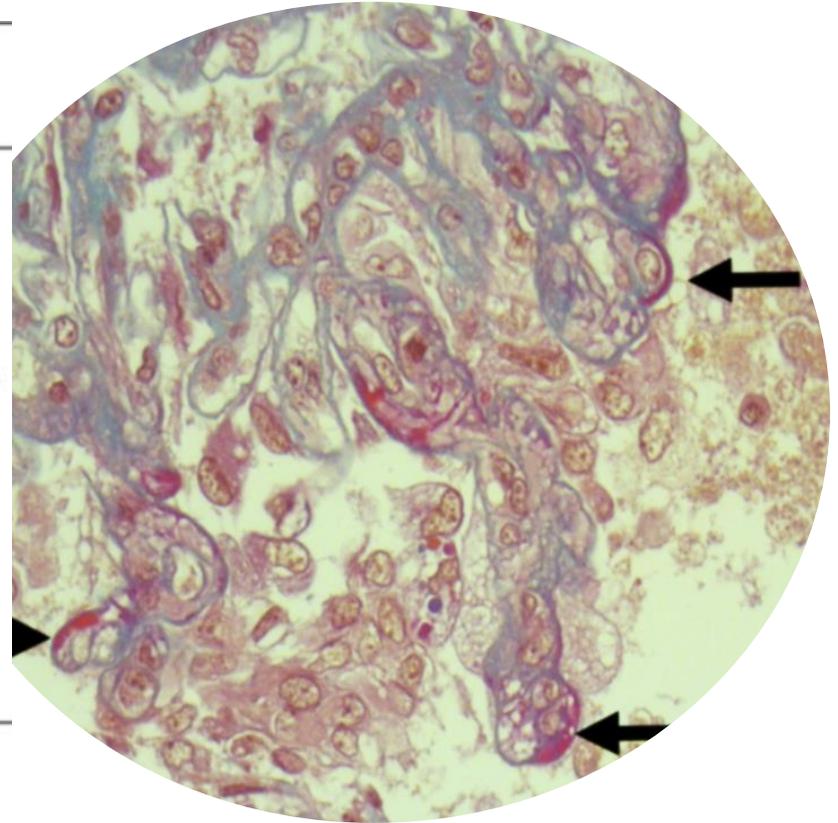
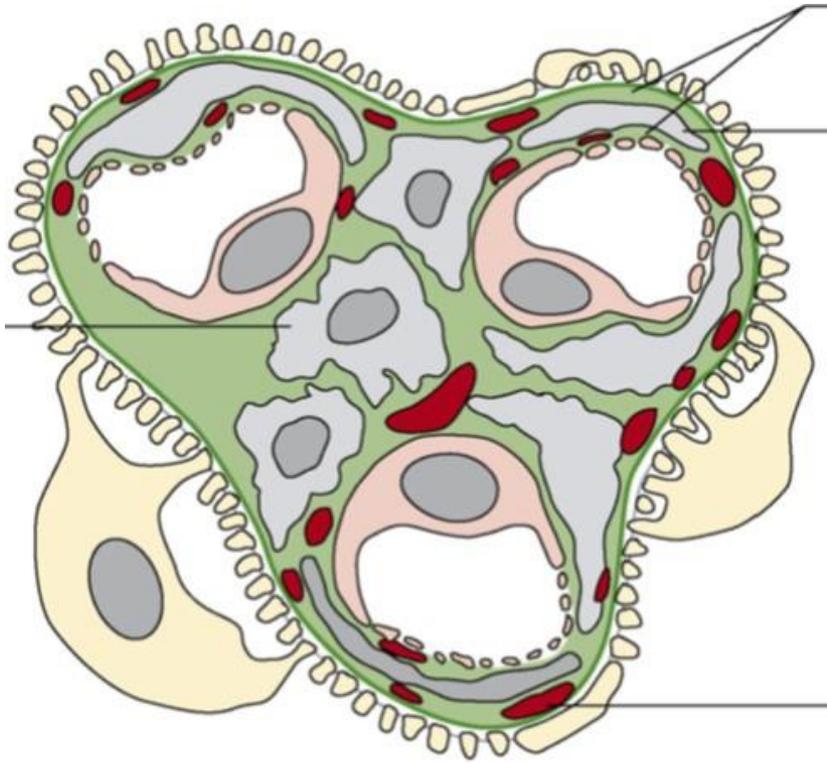


humps

dépôts extra membraneux



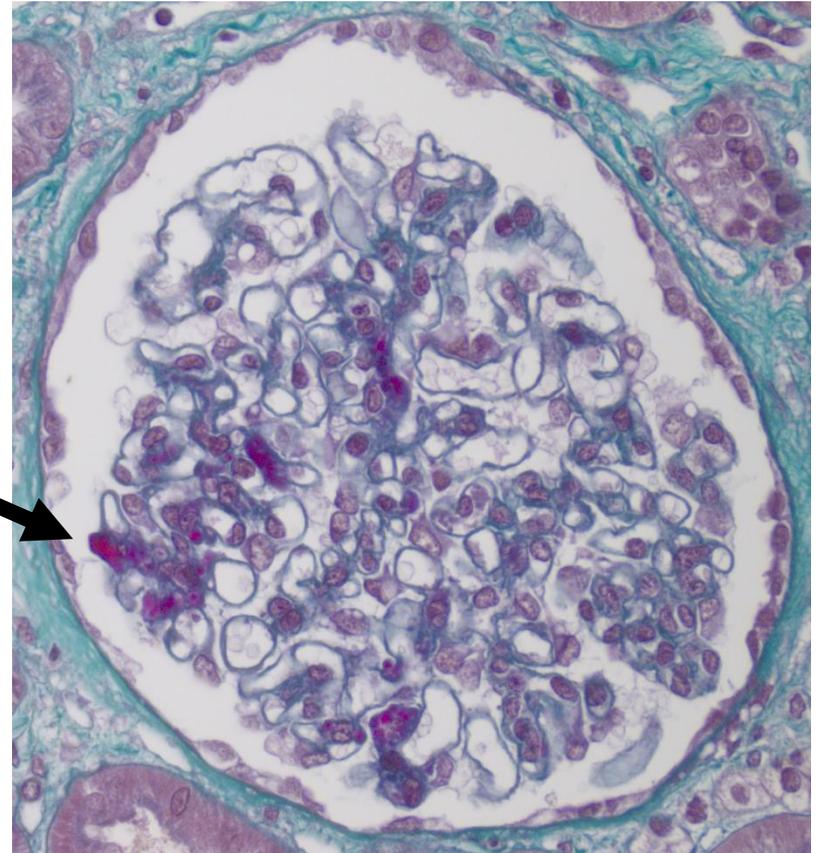
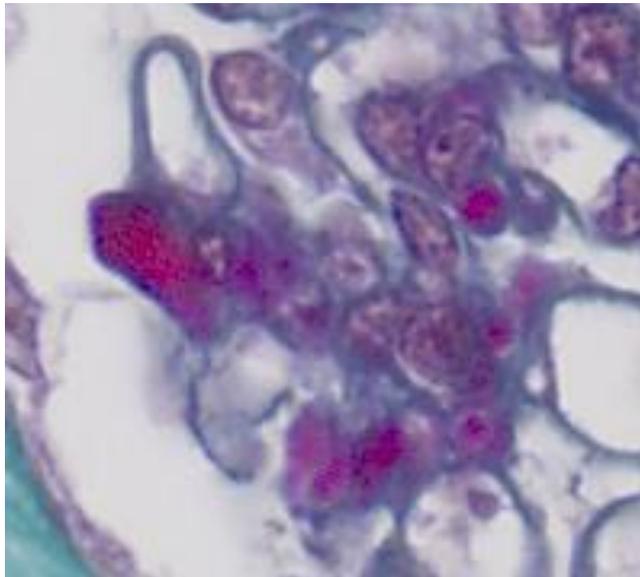
dépôts sous-membraneux = sous endothéliaux



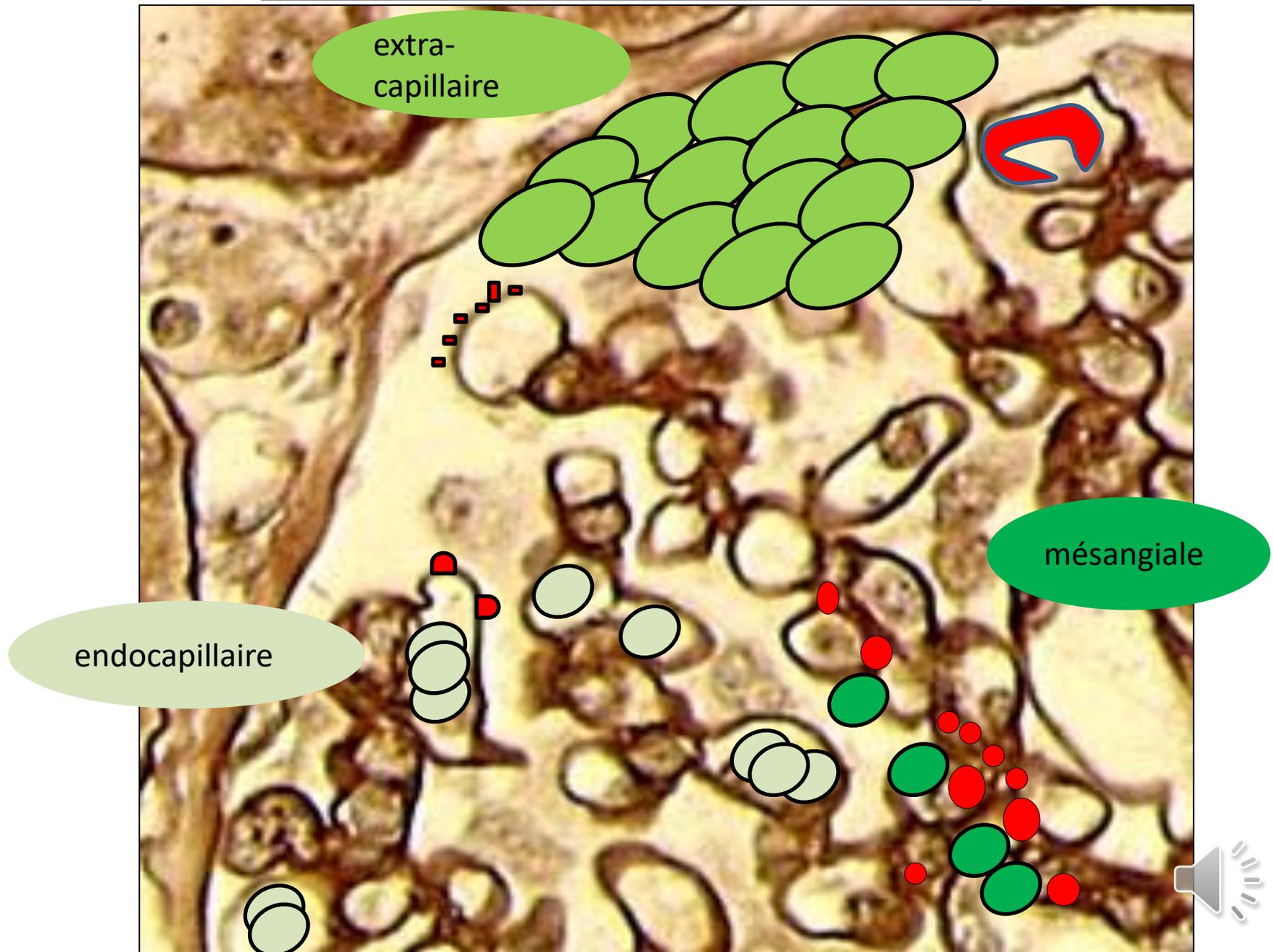
espace sous endothélial
(versant interne de la MBG)

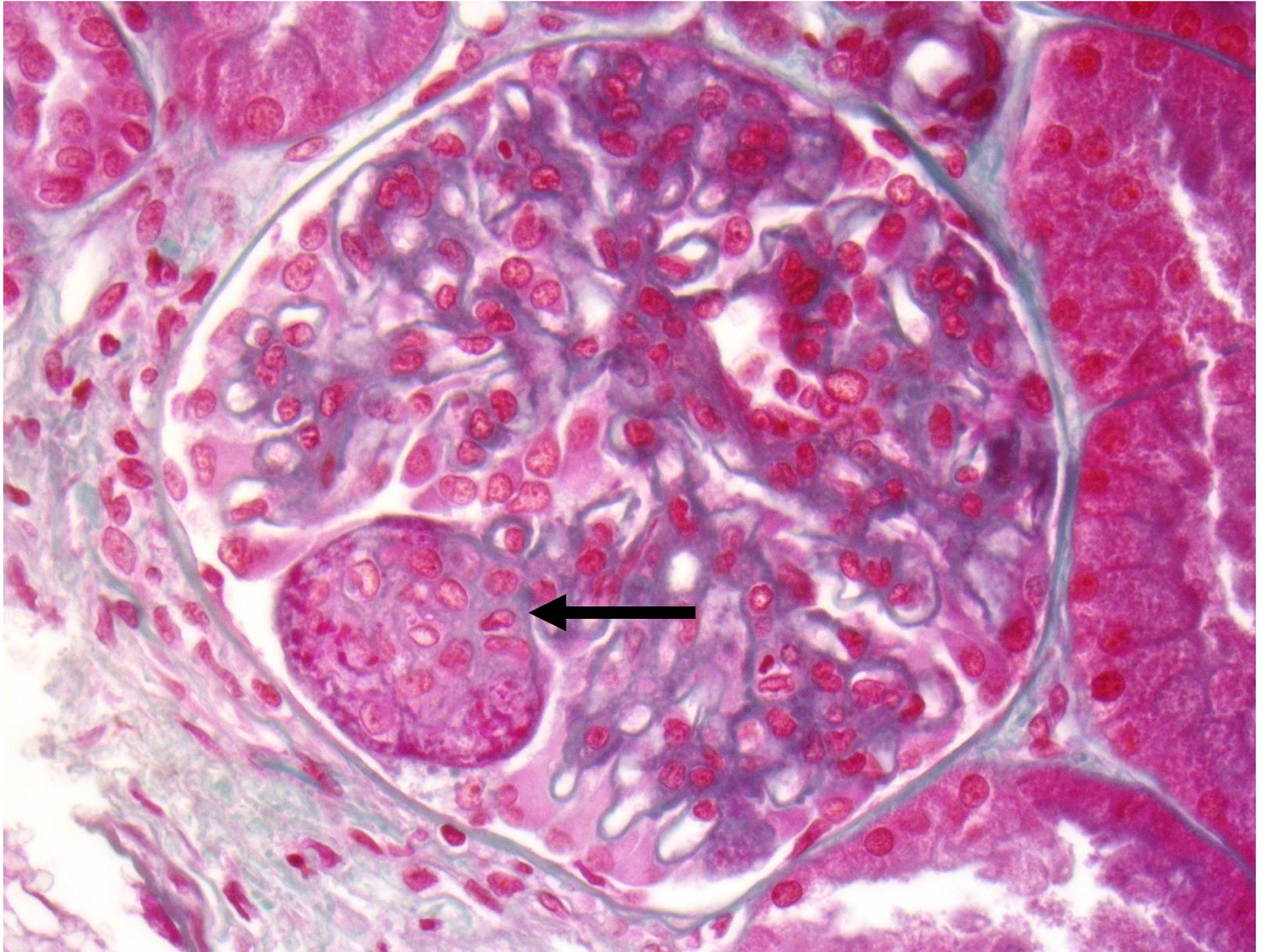


dépôts mésangiaux



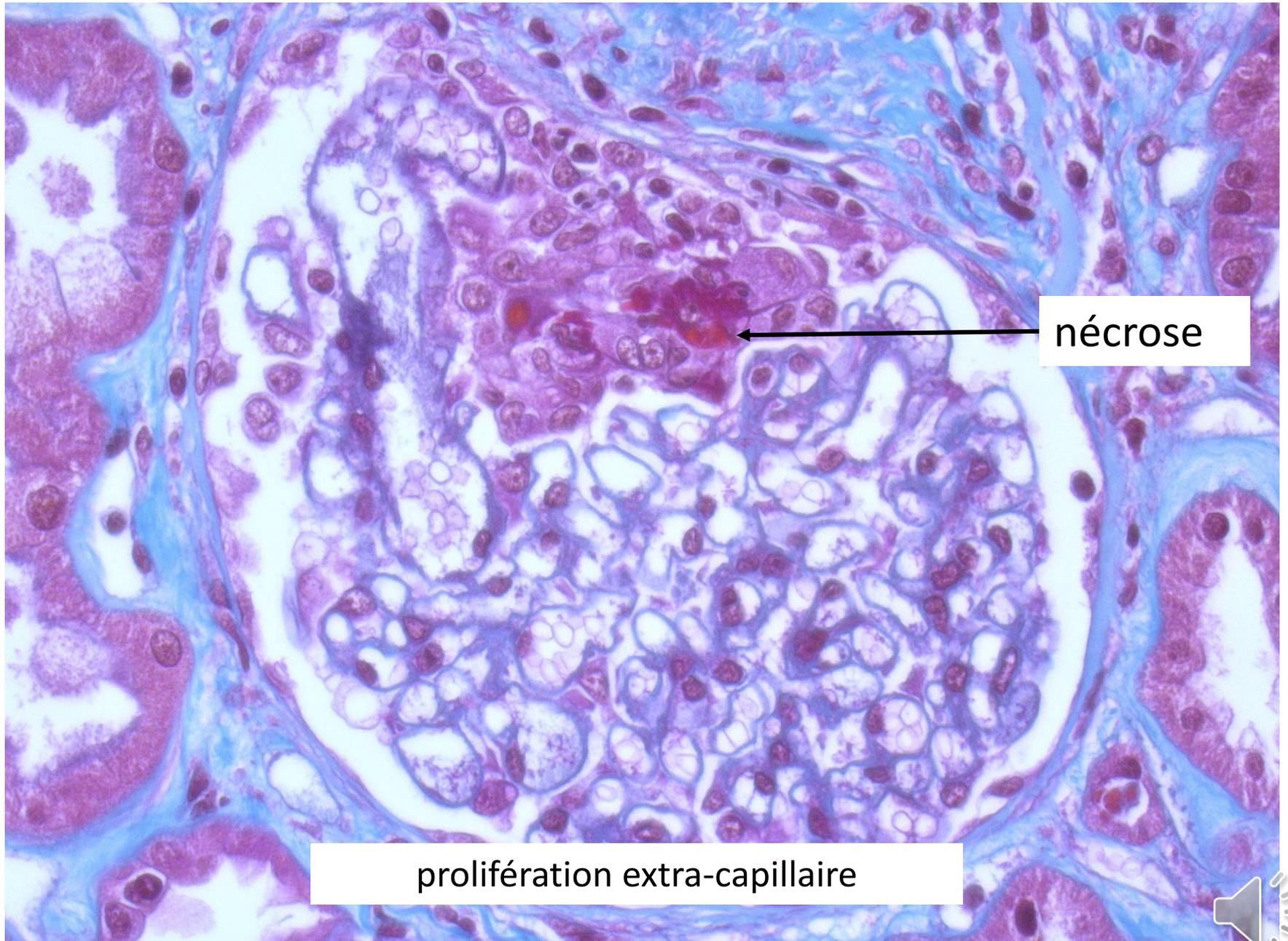
La prolifération cellulaire





hypercellularité endo-capillaire

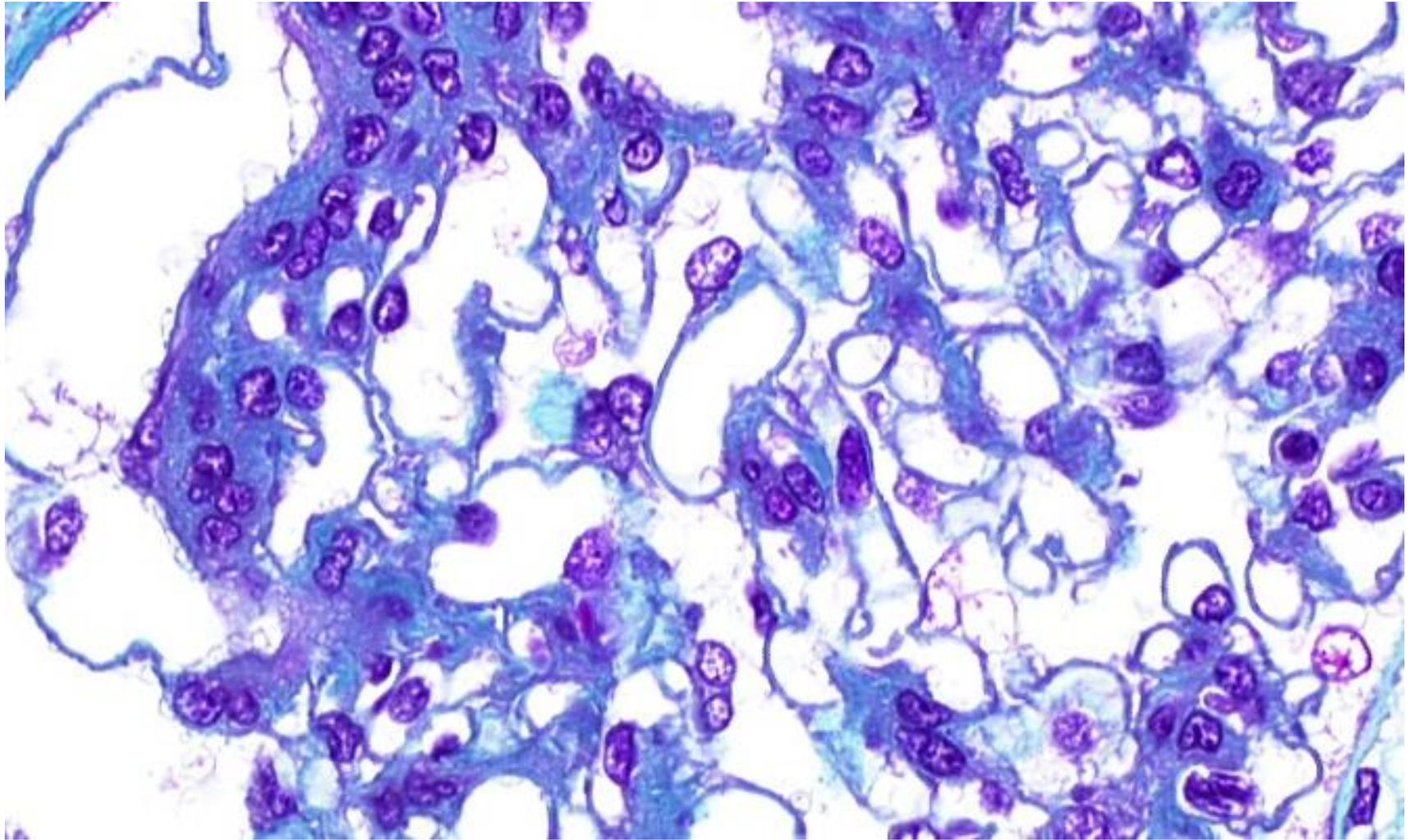




nécrose

prolifération extra-capillaire

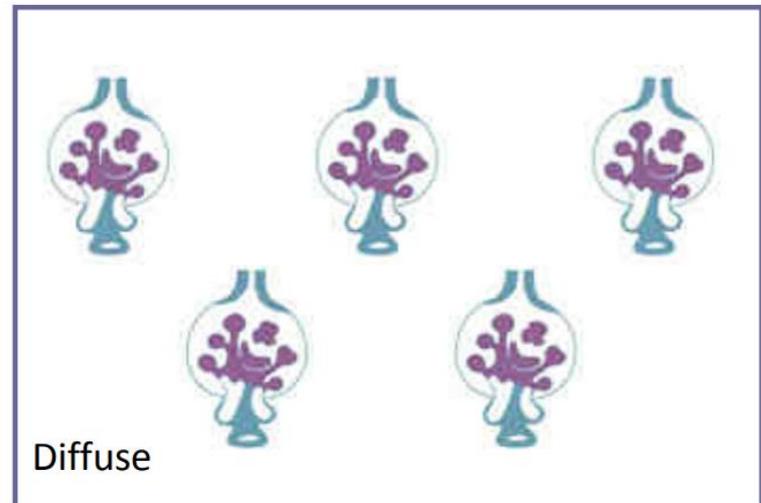
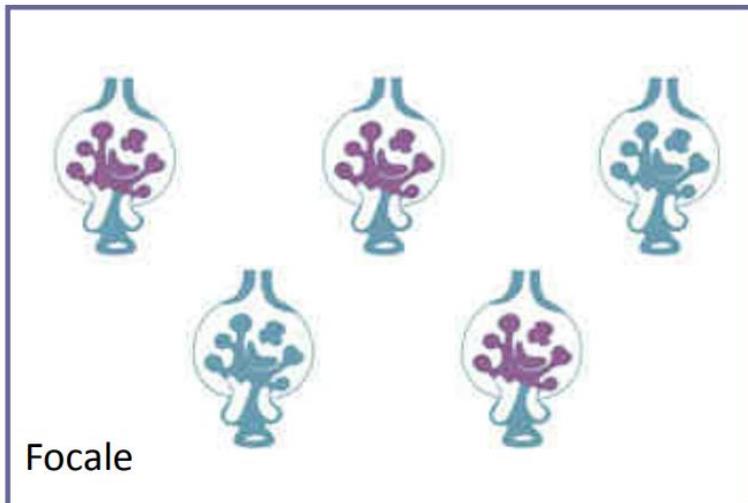
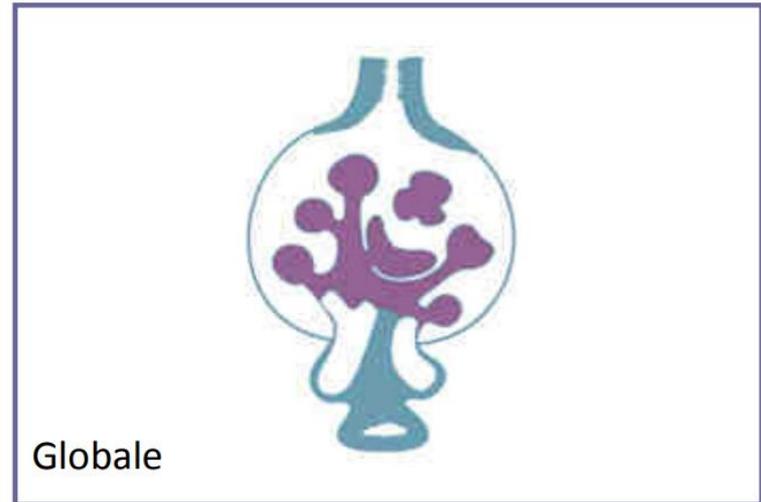
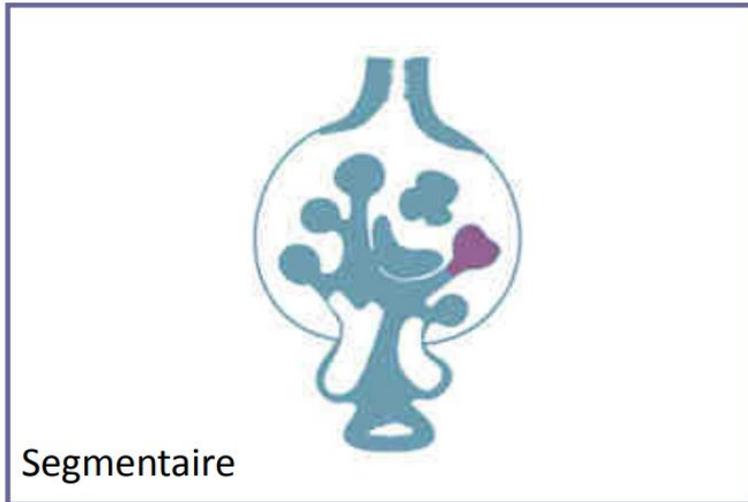




prolifération mésangiale



Répartition des lésions glomérulaires



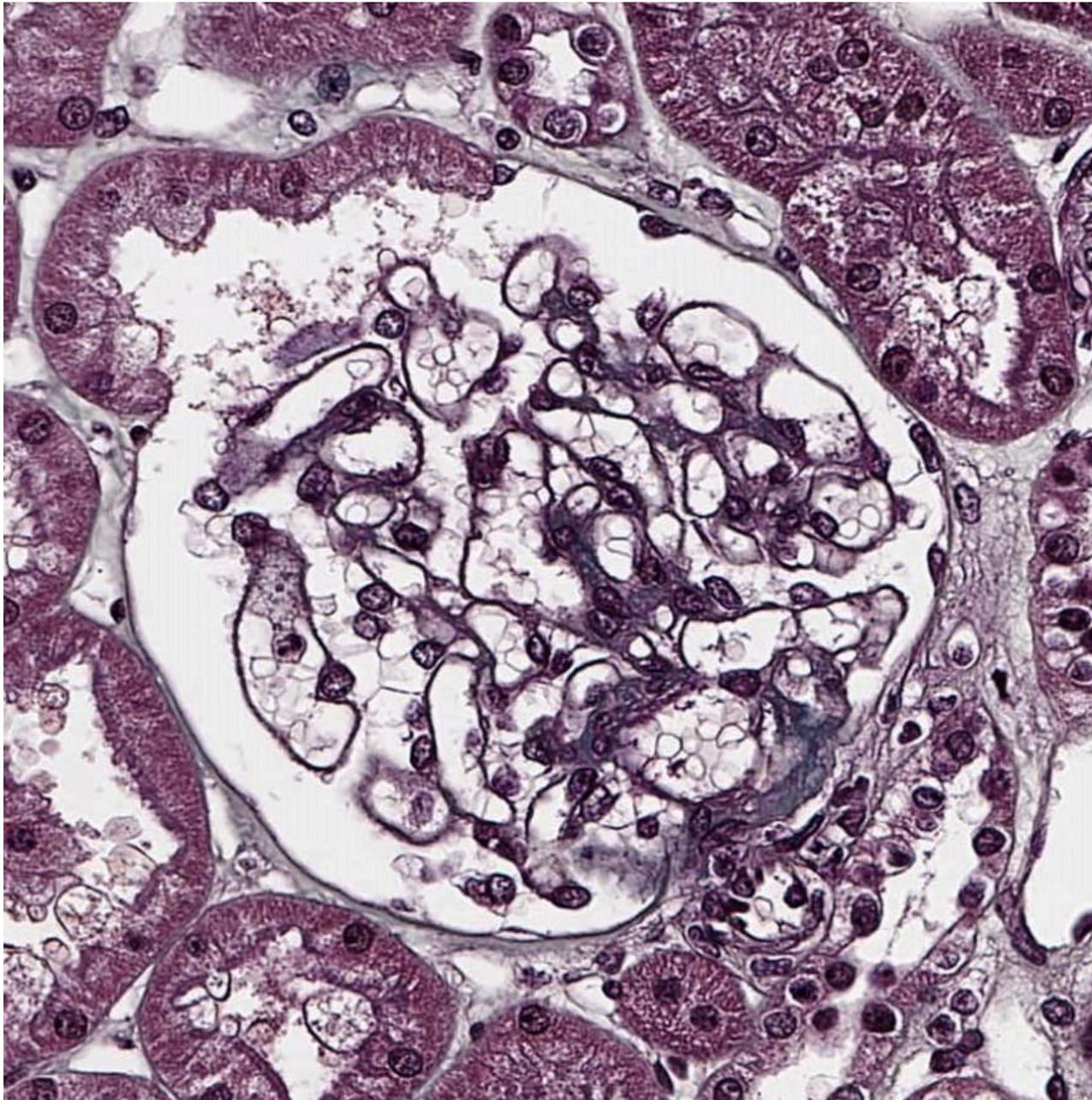
Quelques cadres nosologiques



Lésions glomérulaires minimales

- MO:
 - absence de lésions glomérulaires significatives
- IF:
 - absence de dépôts
- ME:
 - altération des podocytes à type de gonflement
 - effacement des pédicelles

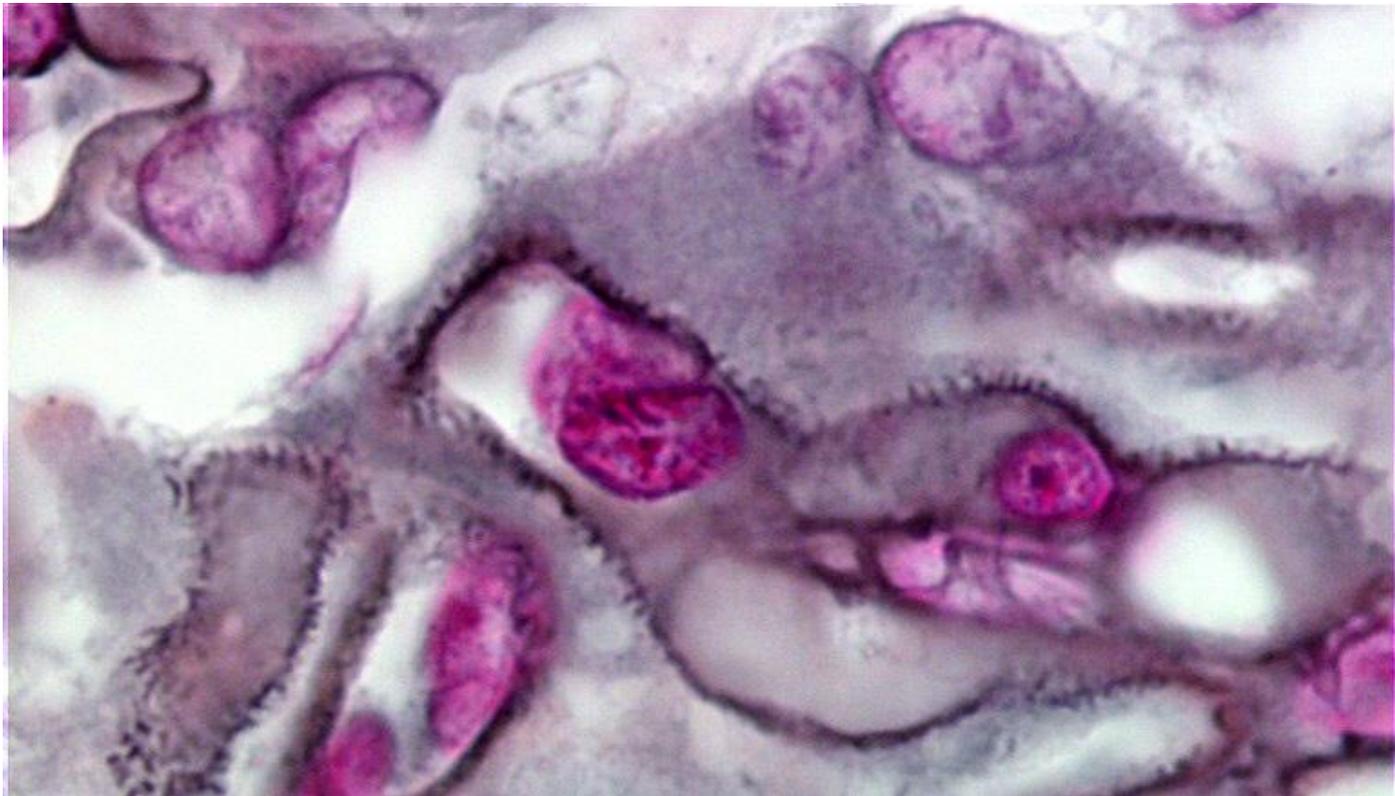
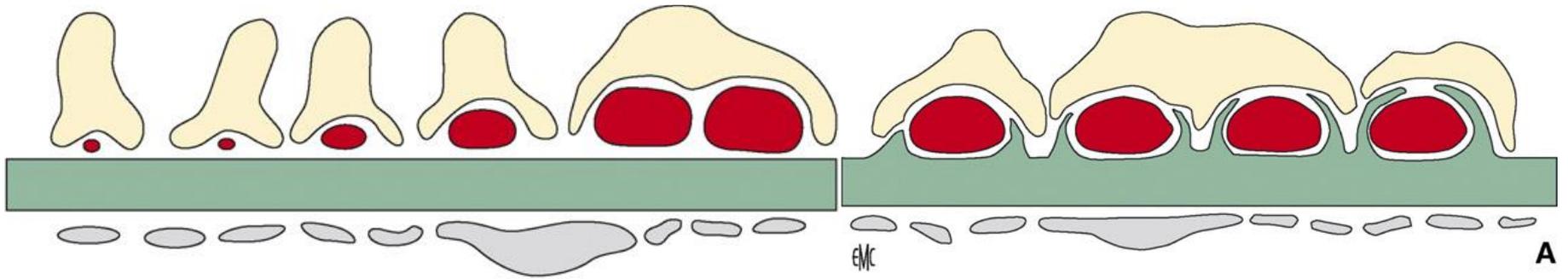


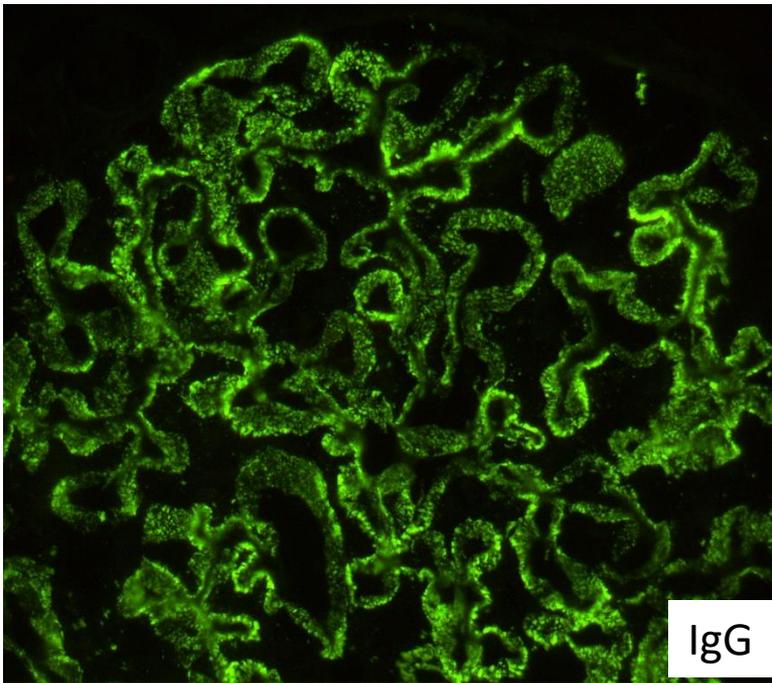
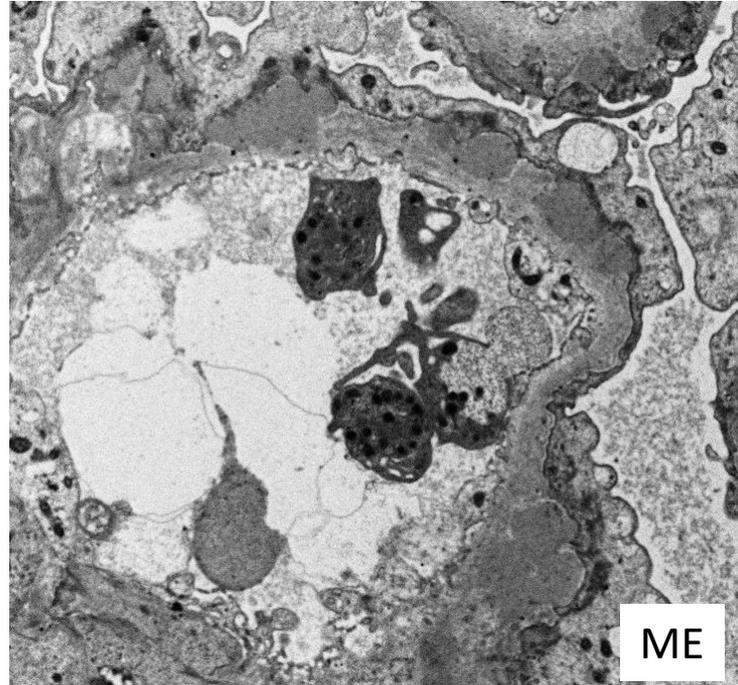
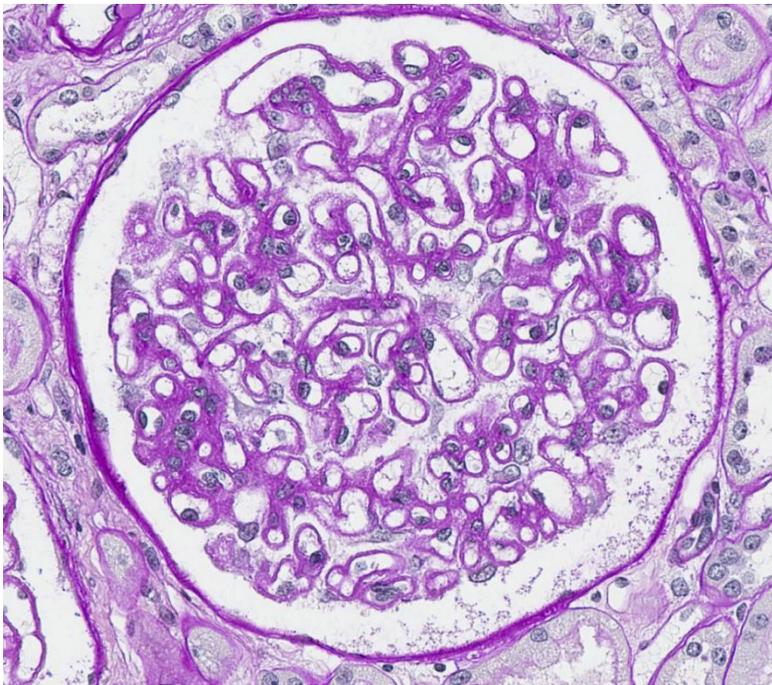


Glomérulonéphrite extra membraneuse

- MO:
 - tous les glomérules atteints
 - +/- spicules
 - dépôts immuns parfois visibles (si taille suffisante)
- IF: dépôts extramembraneux: IgG polytypiques et C3
- IHC: C4d+
- ME: dépôts extramembraneux « denses »



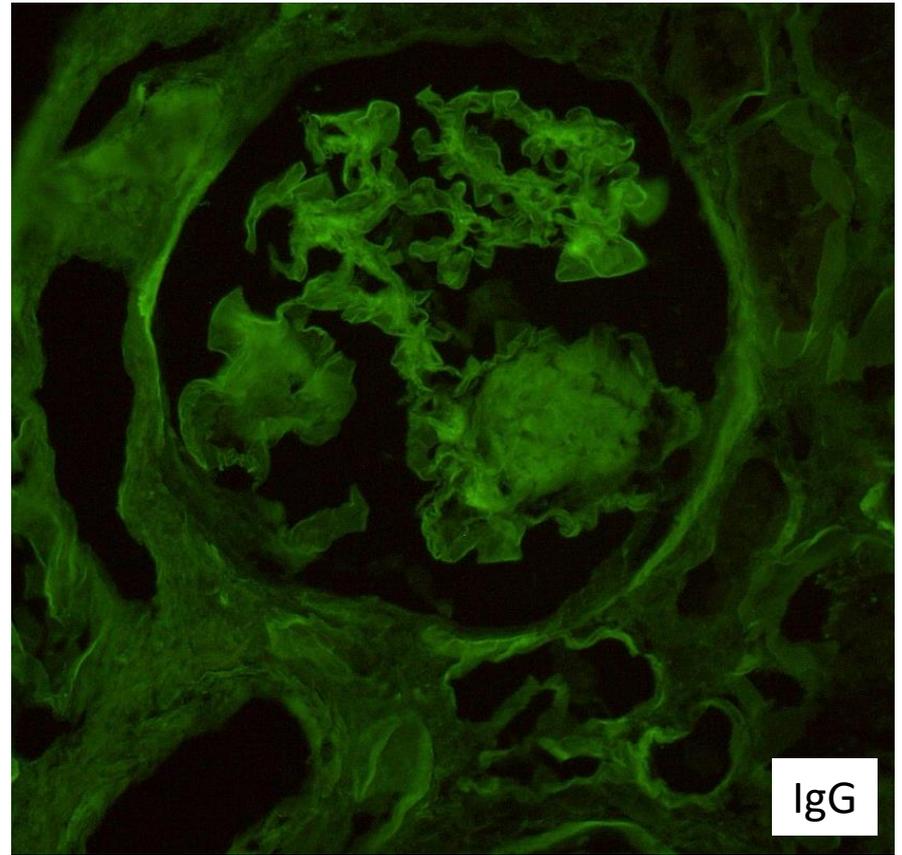
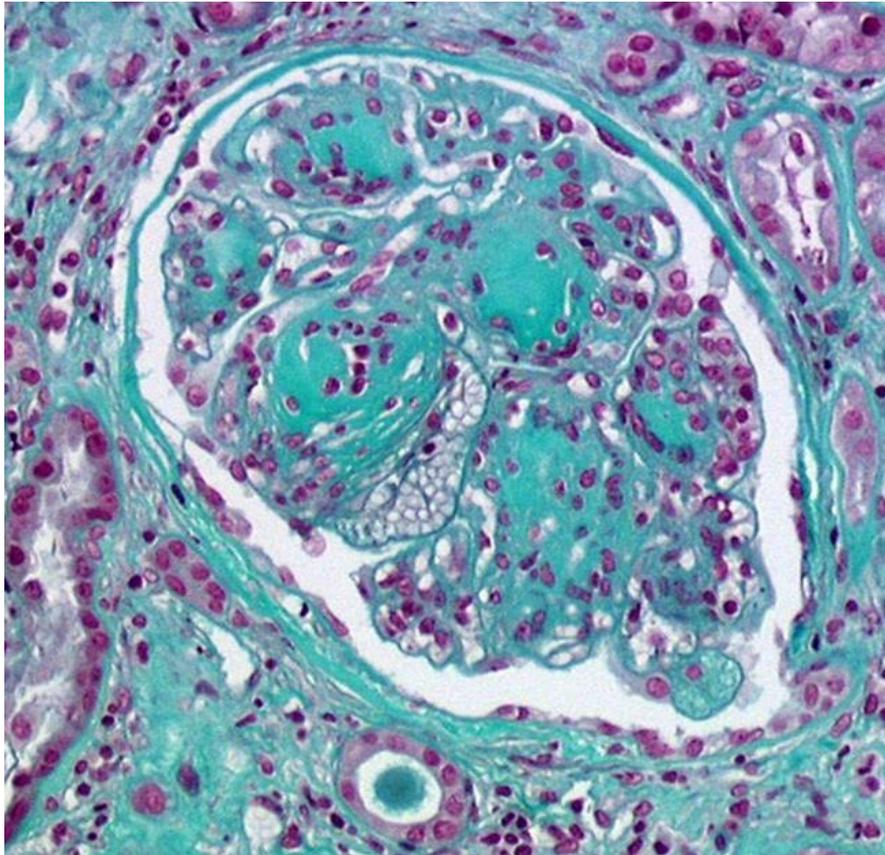




Glomérulonéphrite diabétique

- MO:
 - sclérose mésangiale diffuse et nodulaire
 - dépôts hyalins sous-endotheliaux artériolaires
- IF:
 - IgG
 - rehaussement le long des membranes
 - pas en rapport avec un processus immun

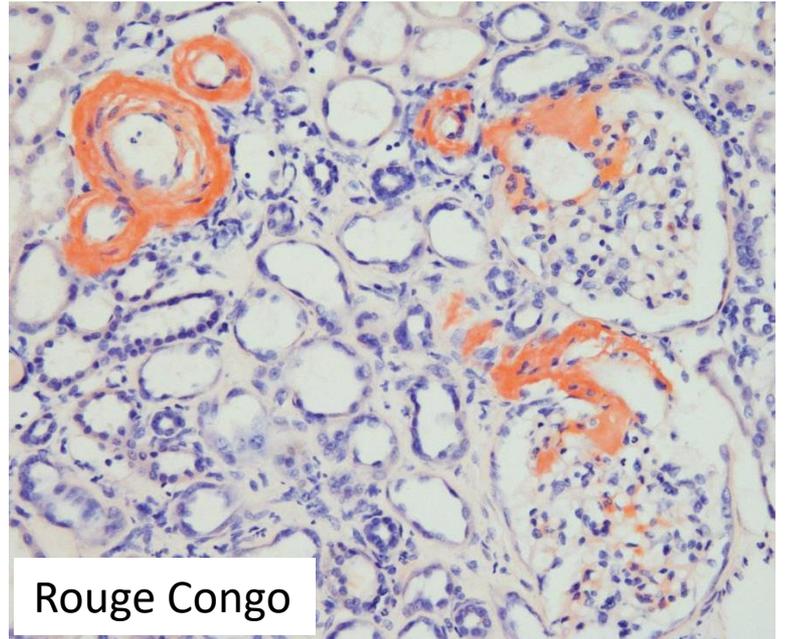
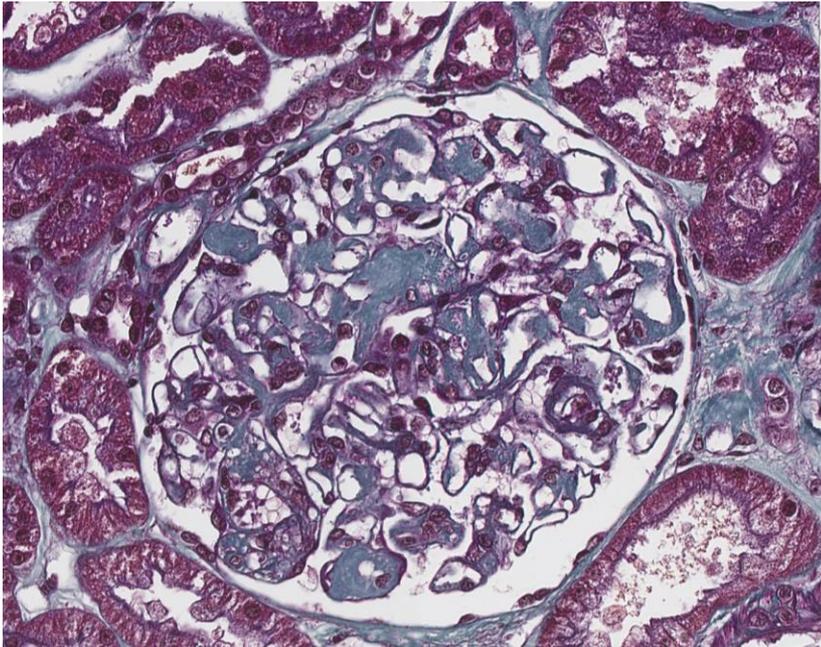




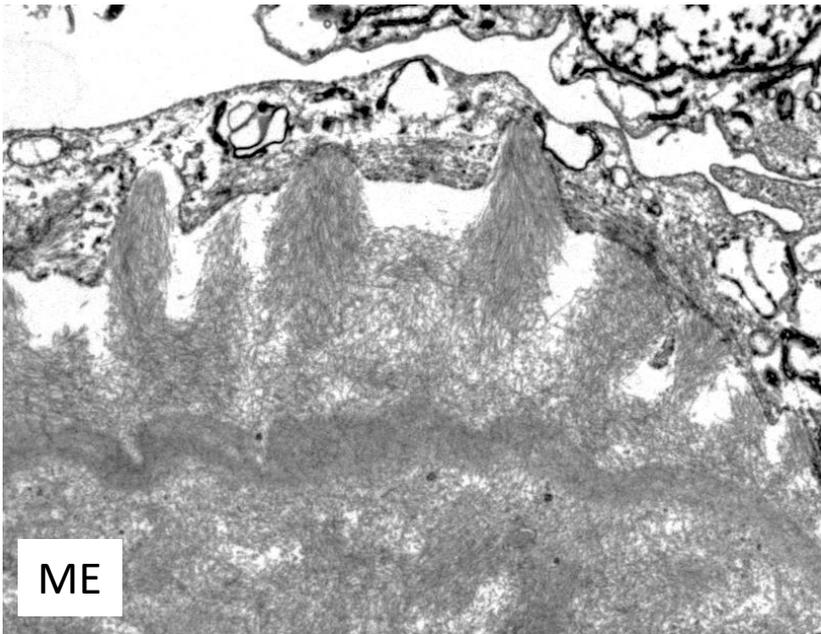
Amylose

- MO:
 - accumulation de substance amorphe
 - dichroïsme jaune—vert en lumière polarisée sur rouge Congo
- IHC: SAA, transthyrétine, ApoA1, lysozyme...
- IF: chaîne légère monotypique si amylose AL
- ME: fibrilles amyloïdes de 8 à 10 nm de diamètre enchevêtrées sans organisation
- Spectrométrie de masse: permet en un seul test de rechercher toutes les protéines amylogènes

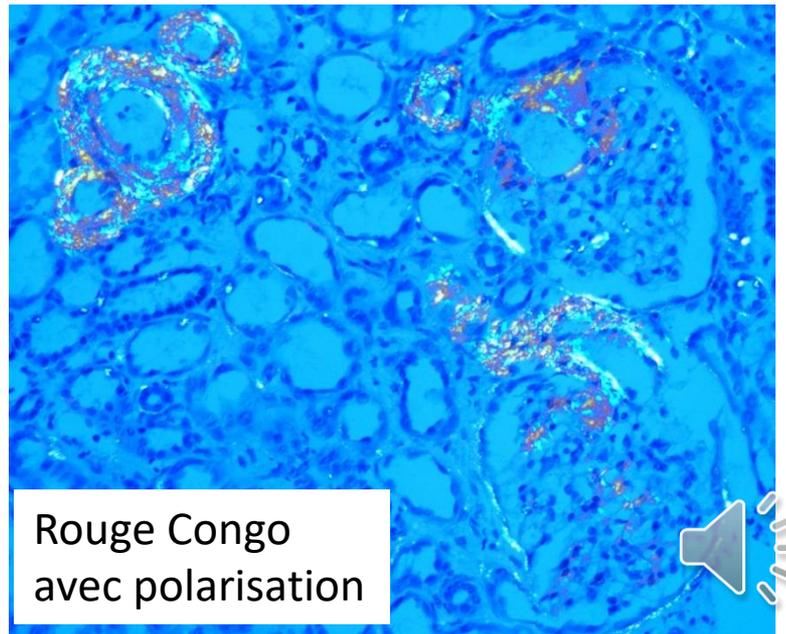




Rouge Congo

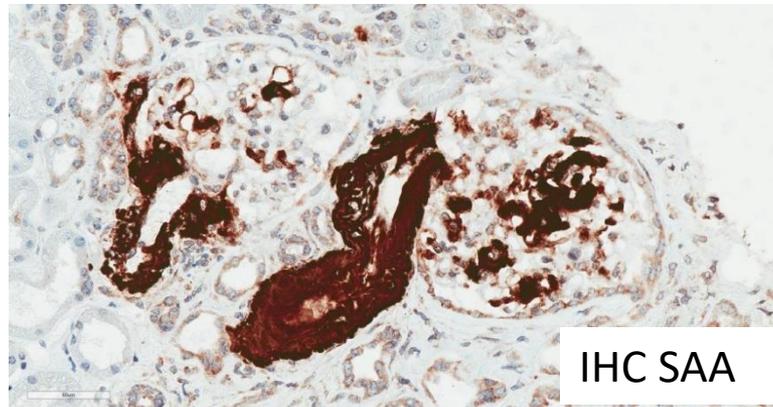
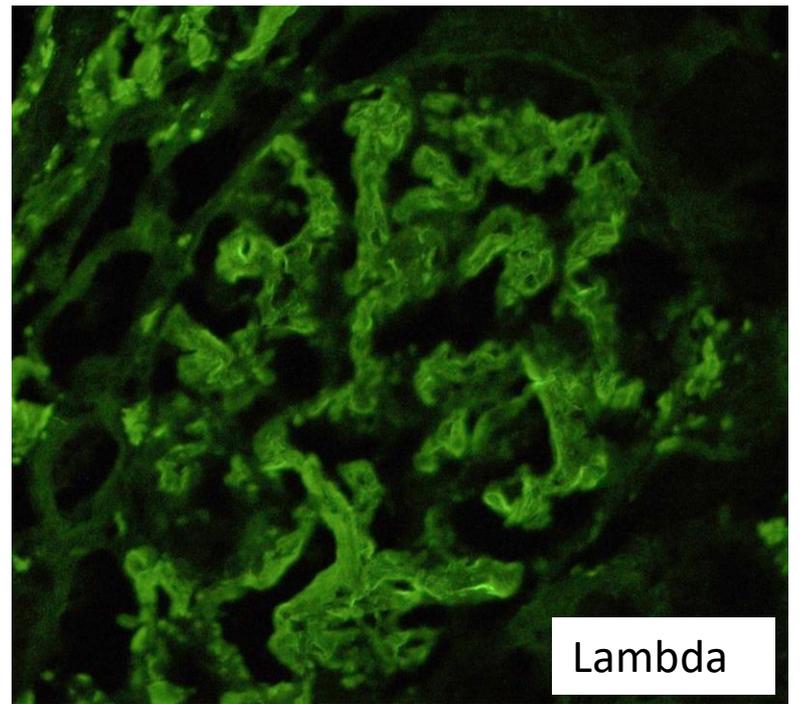
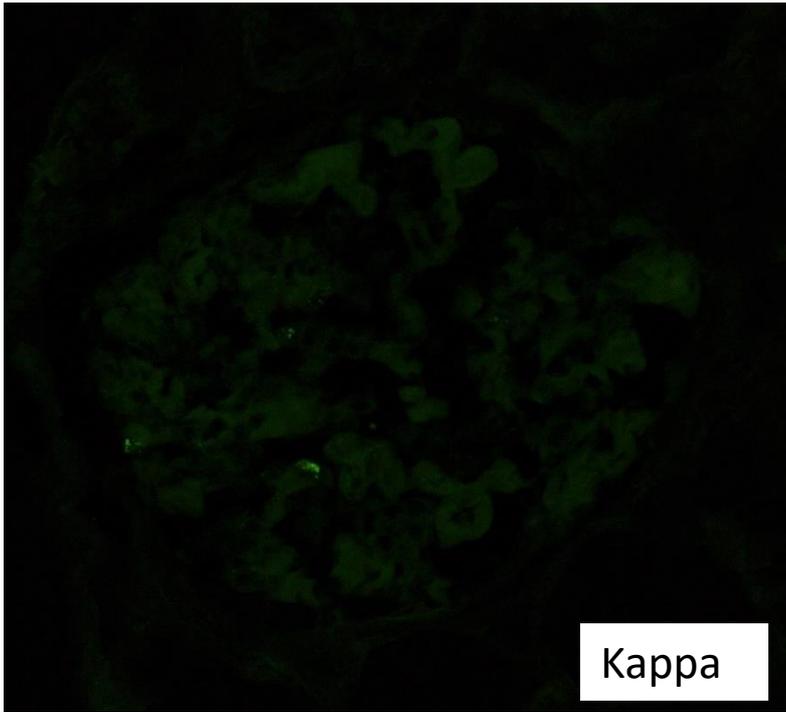


ME



Rouge Congo avec polarisation

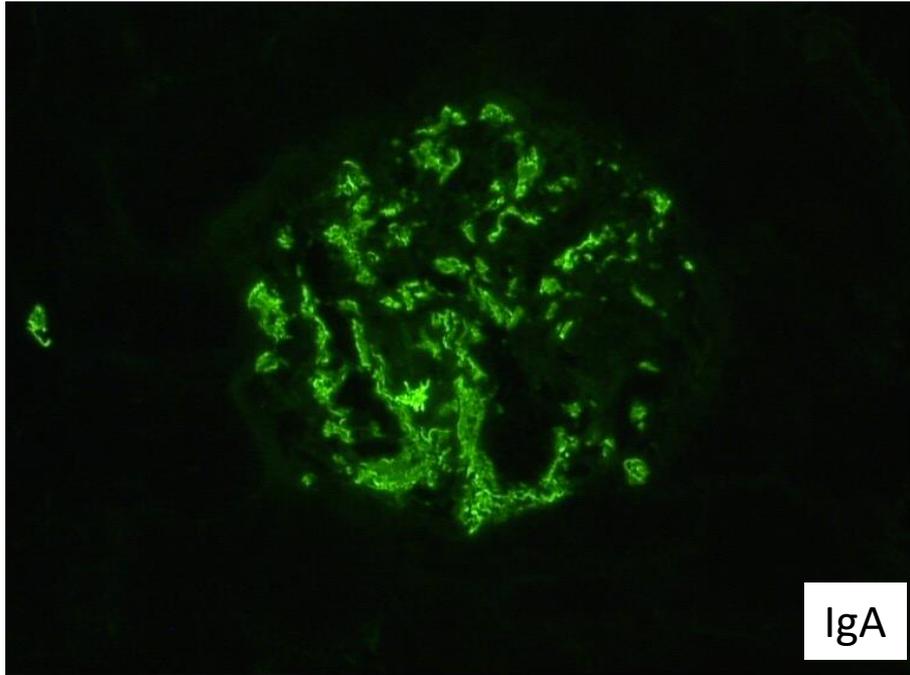




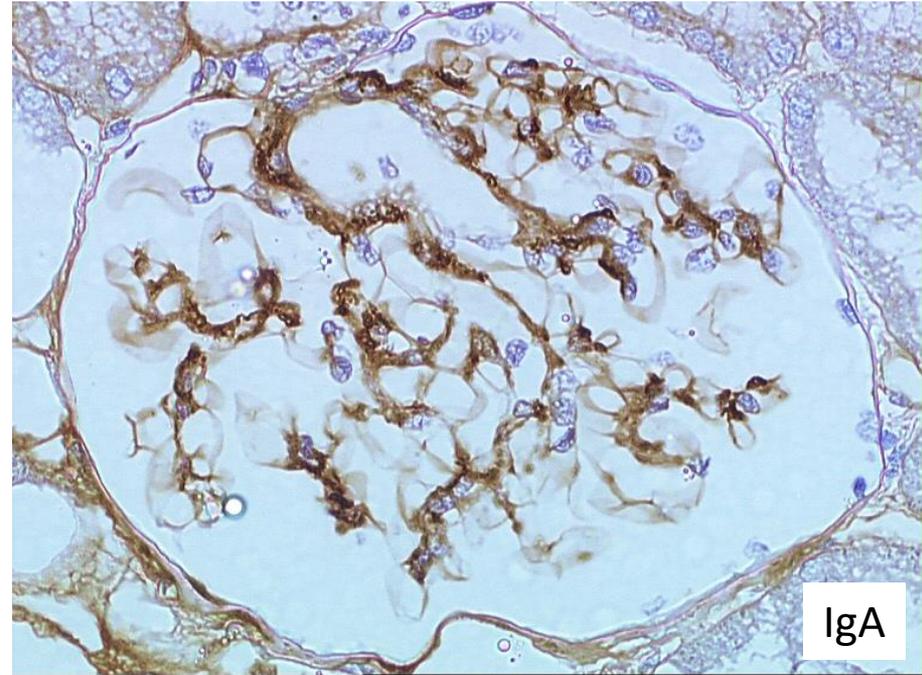
Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA

- MO:
 - épaissement et/ou hypercellularité mésangiale,
 - +/- lésions actives:
 - prolifération endo- ou extra-capillaire
 - nécrose
 - +/- lésions chroniques:
 - croissants fibreux/HSF
- IF: dépôts mésangiaux « en arbre mort »
 - IgA, C3, (IgG), K < L



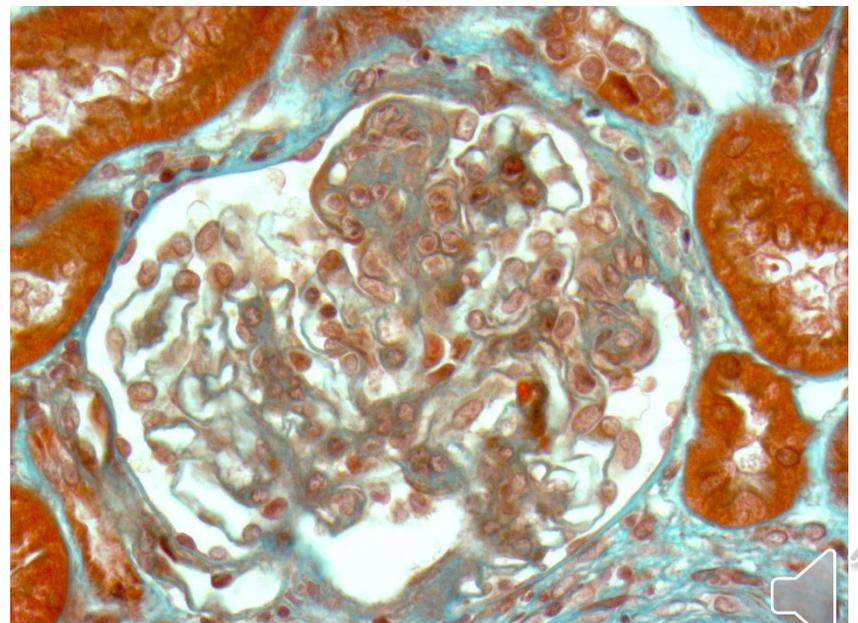
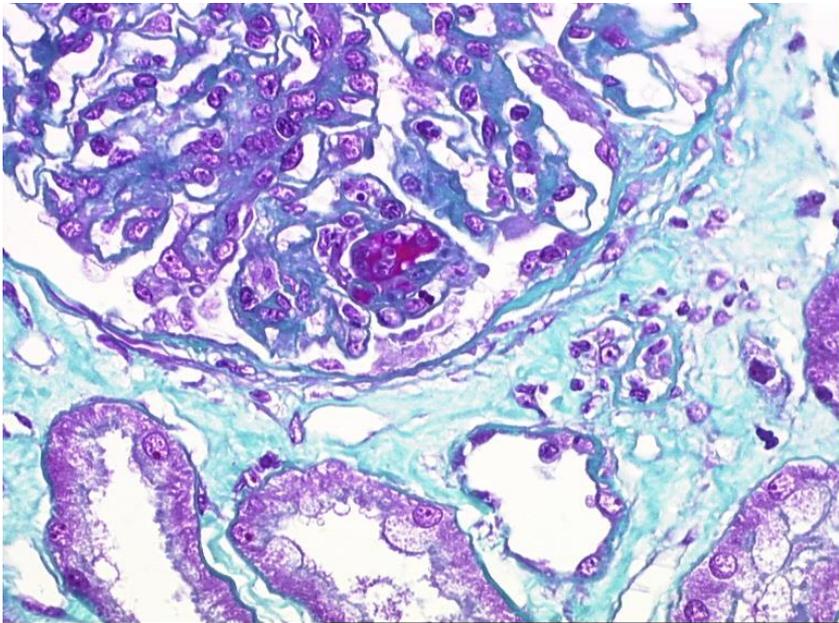
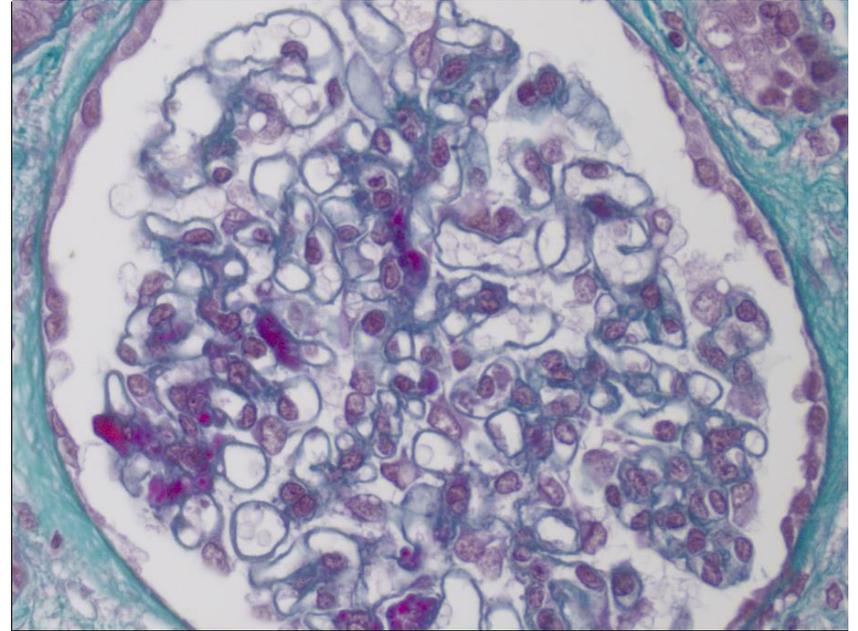
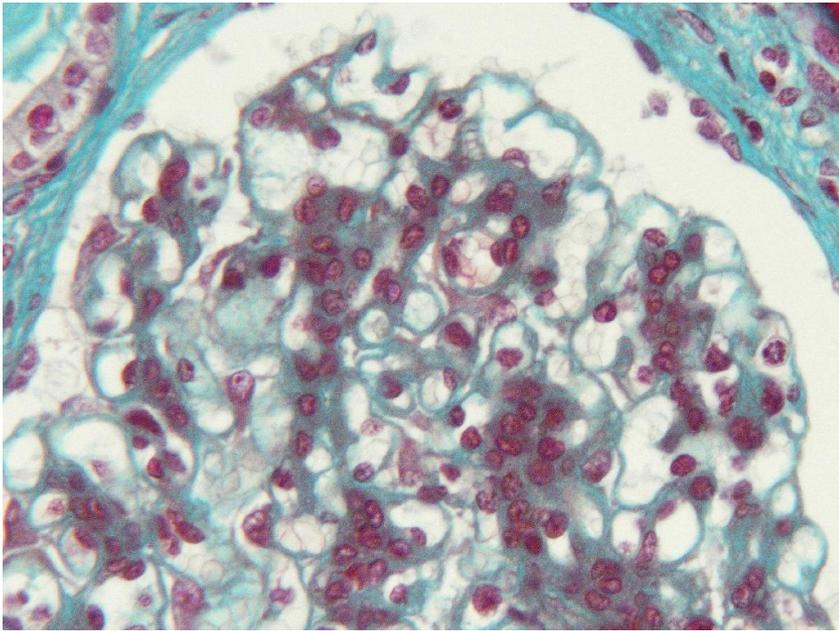


Immunofluorescence



Immunohistochemie

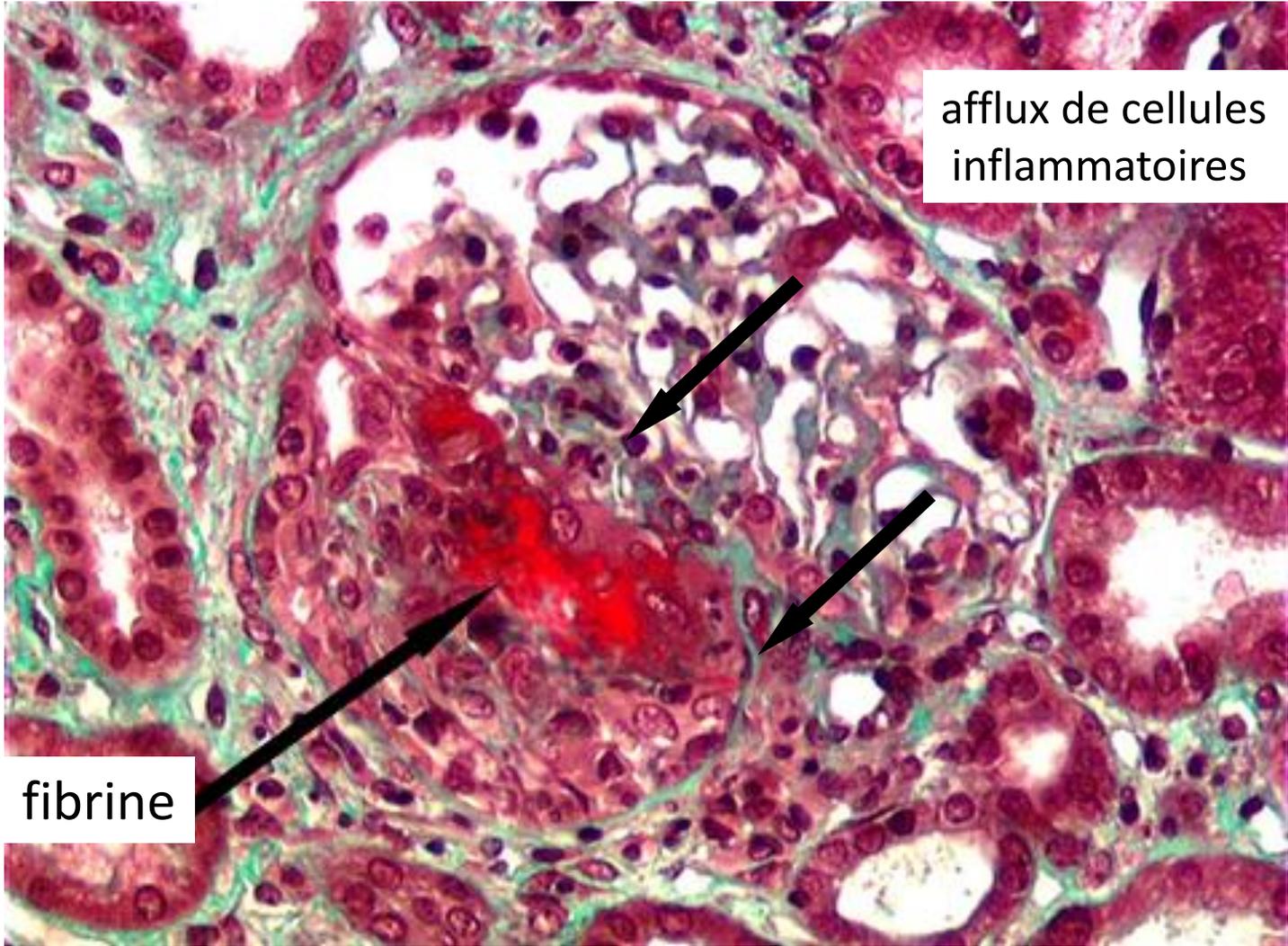




Glomérulonéphrite extracapillaire

- MO:
 - « croissant » dans la chambre urinaire
 - Lésion réactionnelle à une nécrose du flocculus
- IF: variable
 - pauci-immune ++ (> 50 %)
 - complexes immuns
 - auto-anticorps pathogènes

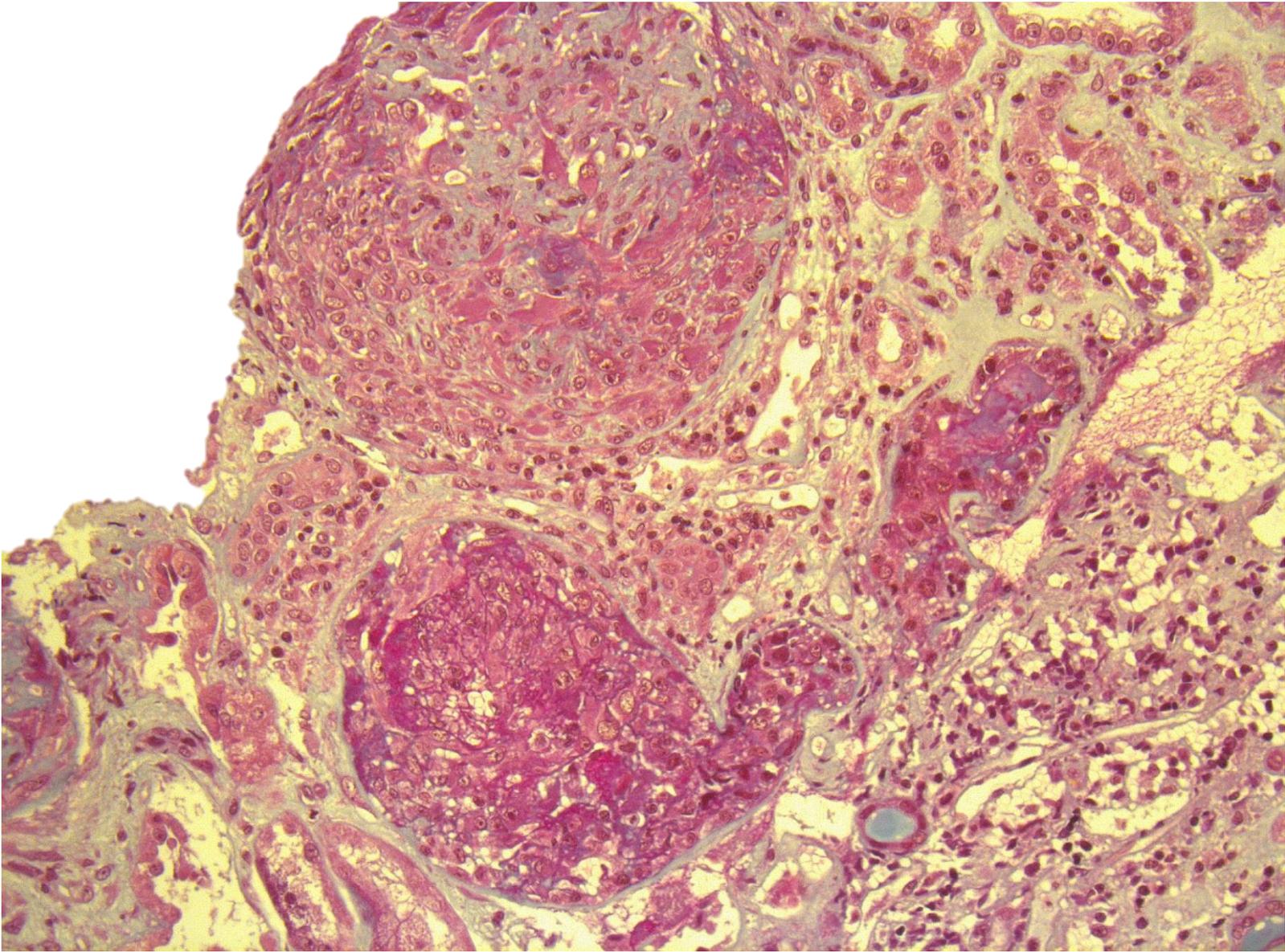




afflux de cellules
inflammatoires

fibrine

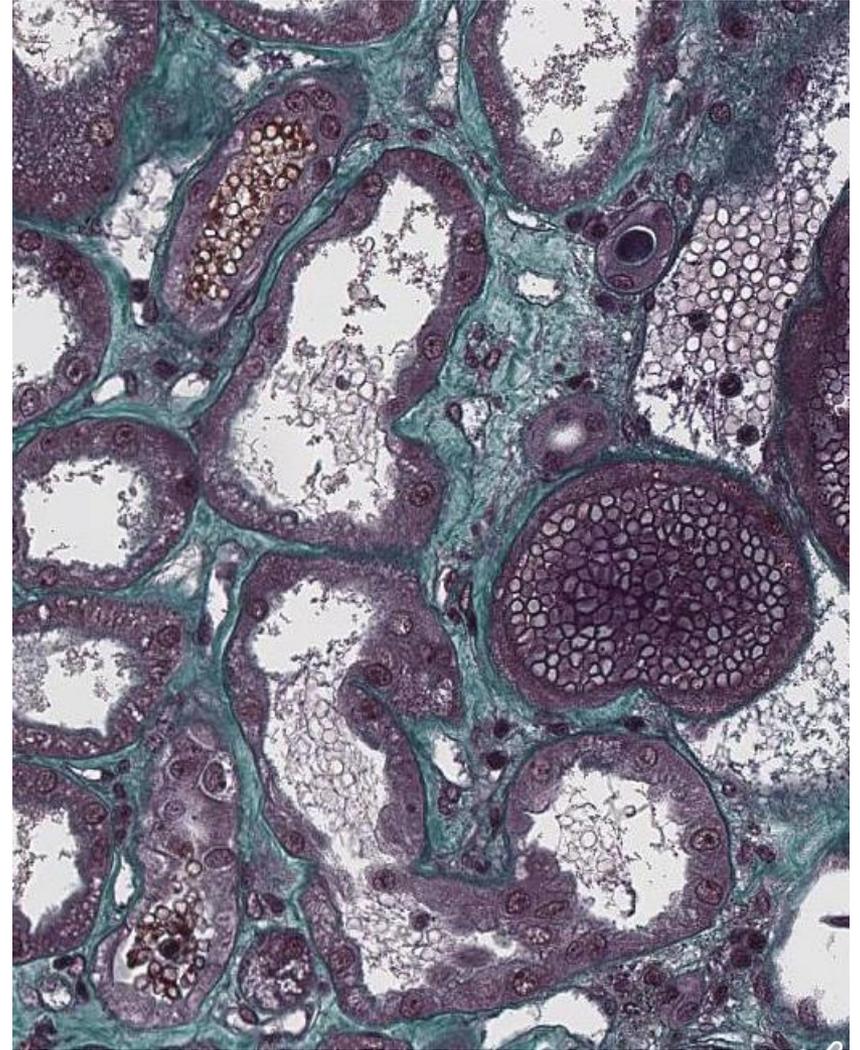
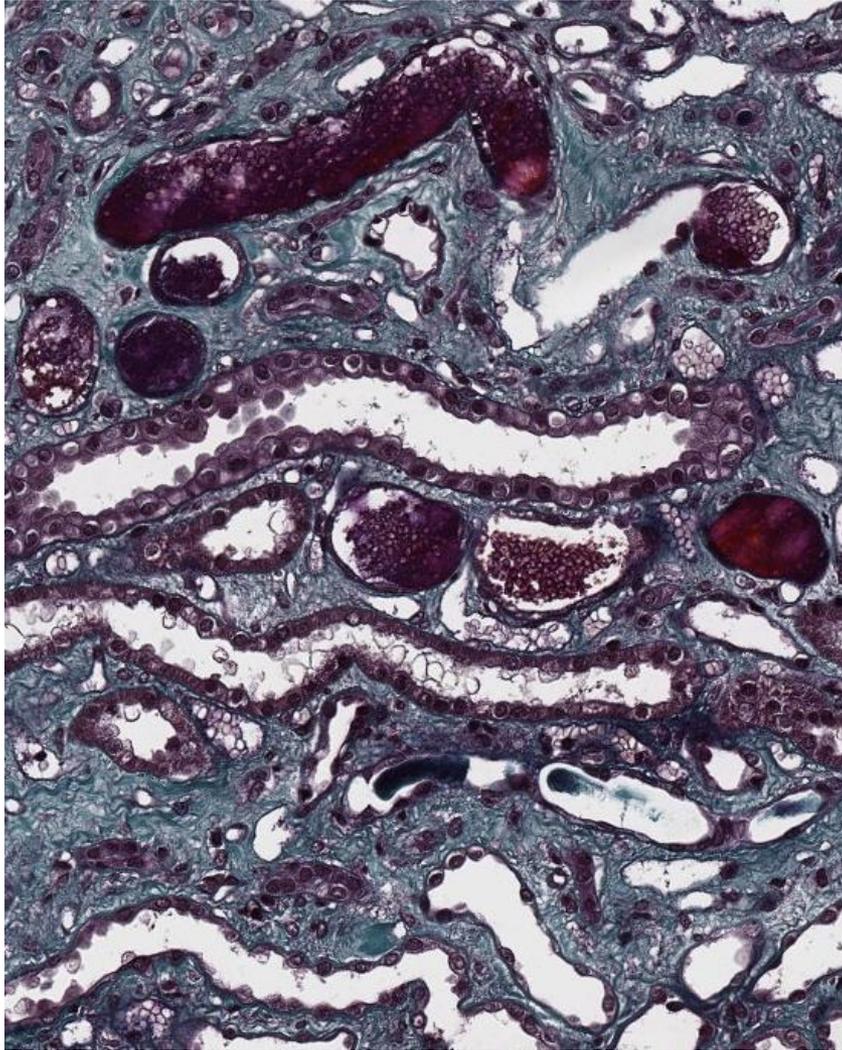




prolifération cellulaire atteignant le tube contourné proximal



Cylindres hématiques



1. Vascularite à ANCA
Maladie de Wegener
Polyangéite microscopique



2. dépôts de complexes immuns

1. Purpura Rhumatoïde **IgA et C3**
2. LED **IgM, IgG, +/-IgA, C3 et C1q**
3. Cryoglobulinémie **IgM, IgG +/- C3, K, L**
4. Infections **C3++ +/-IgA,C1q**



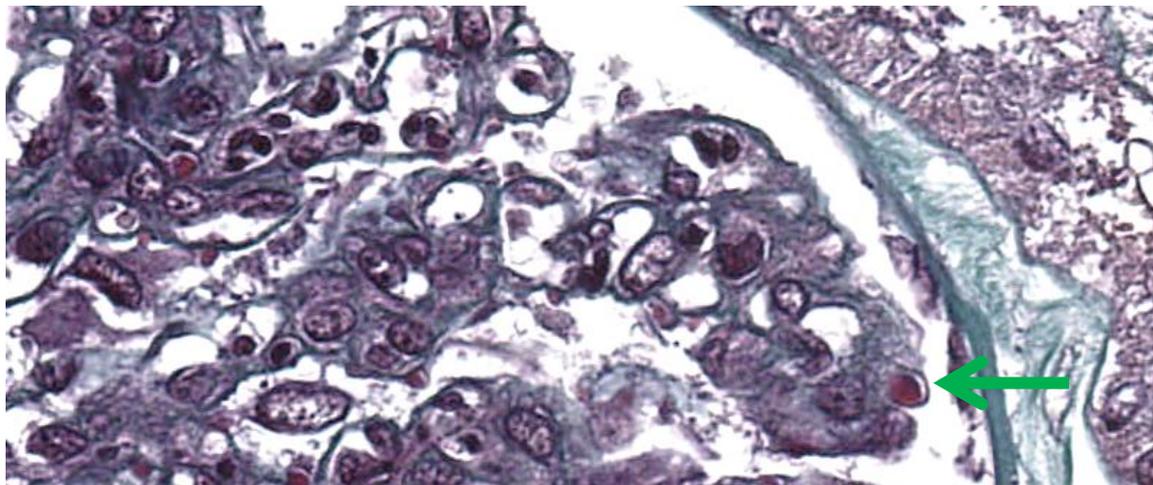
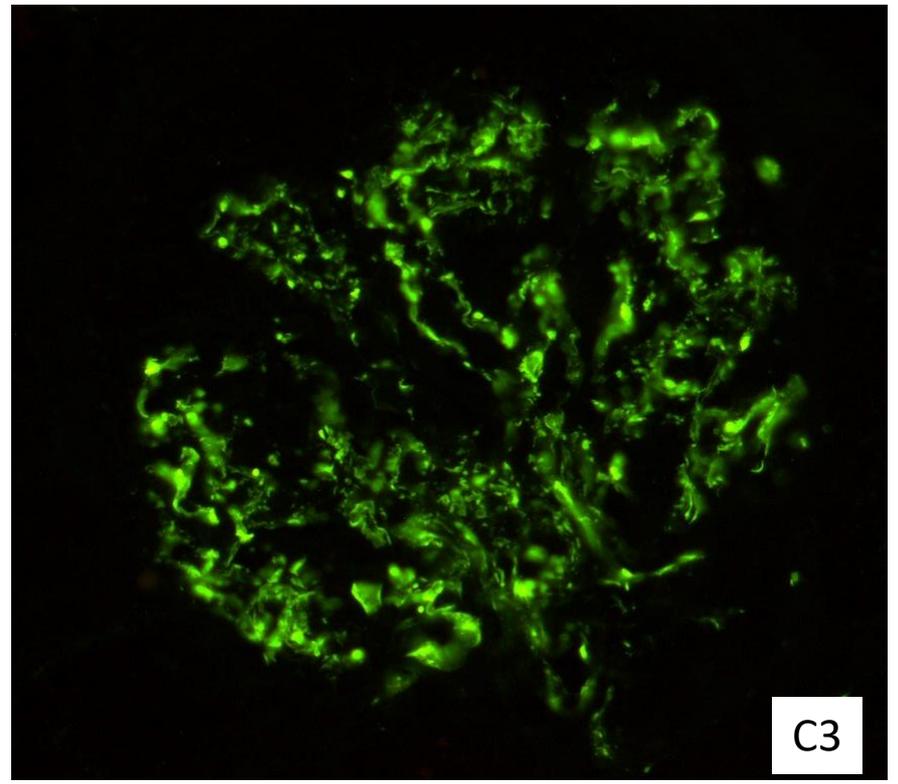
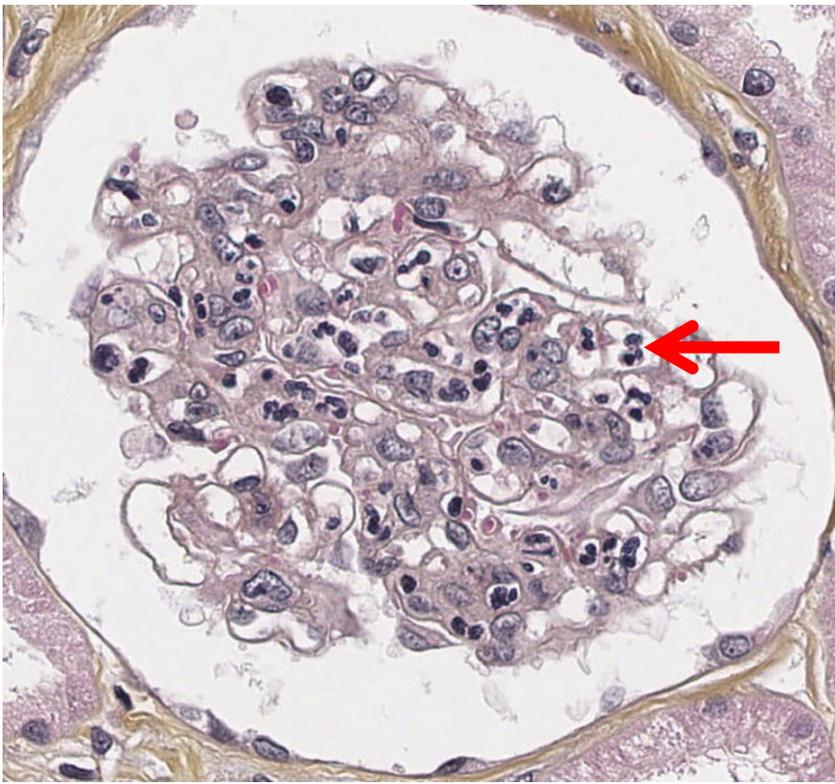
3. auto-anticorps pathogènes (anti-MBG)
Syndrome de Goodpasture



Glomérulonéphrite aiguë post infectieuse

- MO:
 - glomérulonéphrite endocapillaire pure
 - infiltration par des leucocytes (PNN +++)
 - humps
 - +/- croissants
- IF: C3
 - finement granuleux, mésangiaux et le long des capillaires glomérulaires
 - +/- IgG

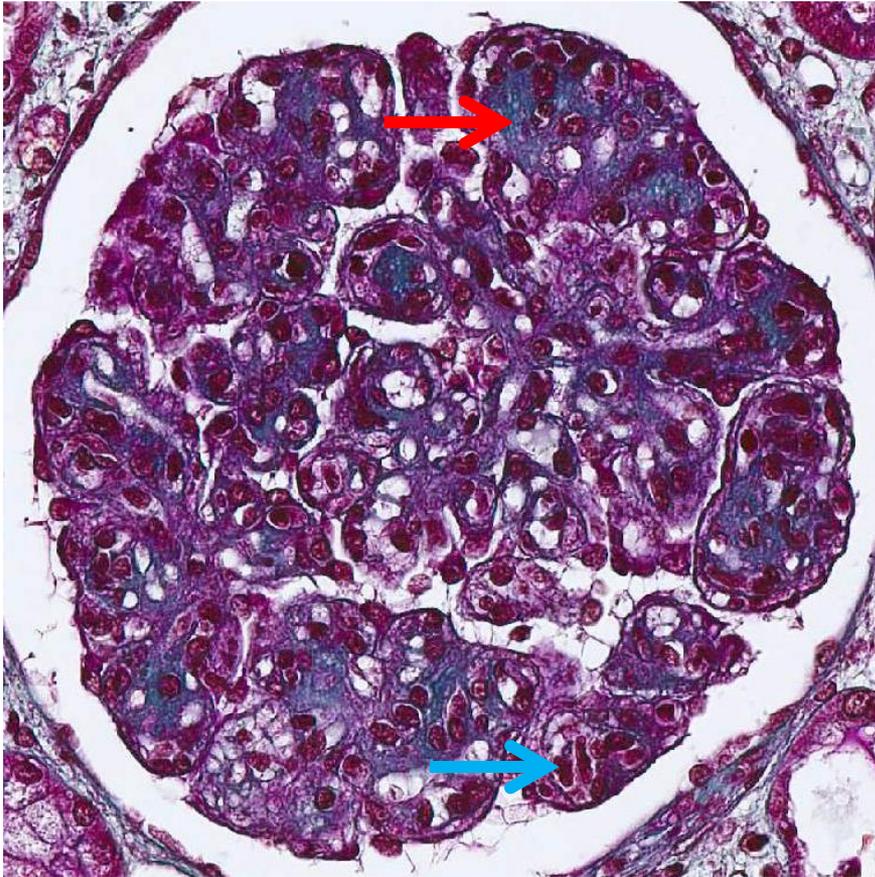




Glomérulonéphrite membranoproliférative

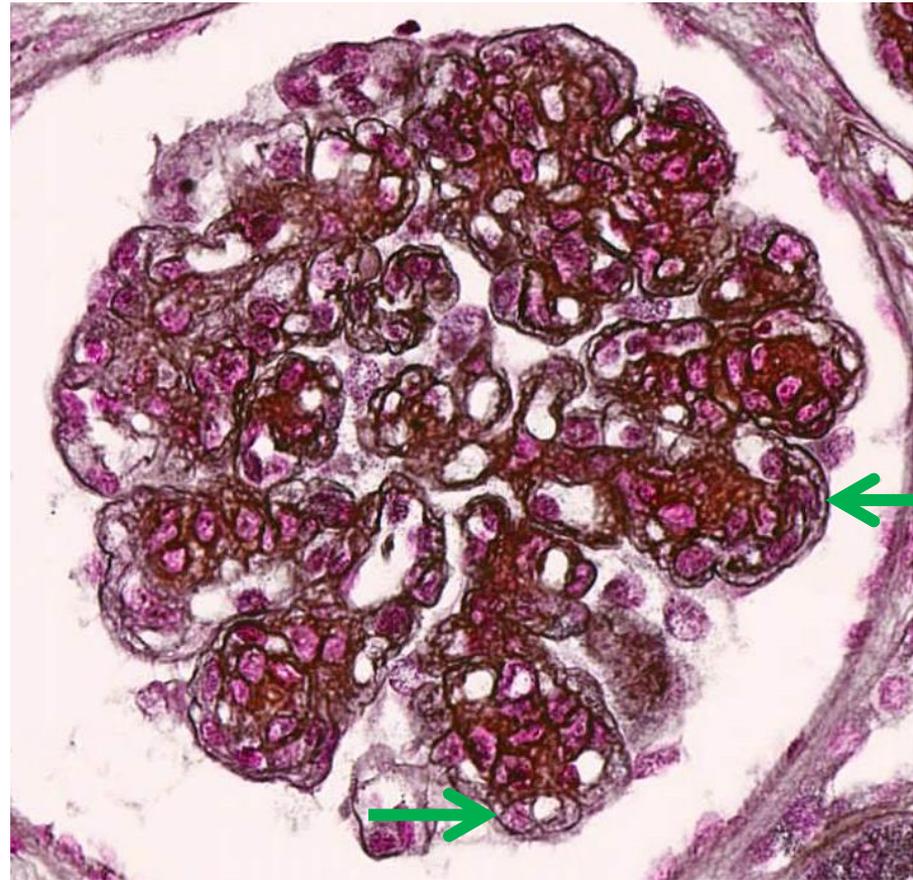
- MO:
 - épaissement de la matrice mésangiale
 - prolifération mésangiale
 - hypercellularité endocapillaire (PNN et monocytes)
 - aspect en double contour (glissement des cellules mésangiales entre la MBG et les cellules endothéliales)
 - dépôts
- IF:
 - selon étiologie (IgG, IgM, fractions C3, C4 et C1q du complément)
- ME:
 - selon étiologie (dépôts denses, etc...)





mesangium épais, hypercellulaire

hypercellularité endo capillaire



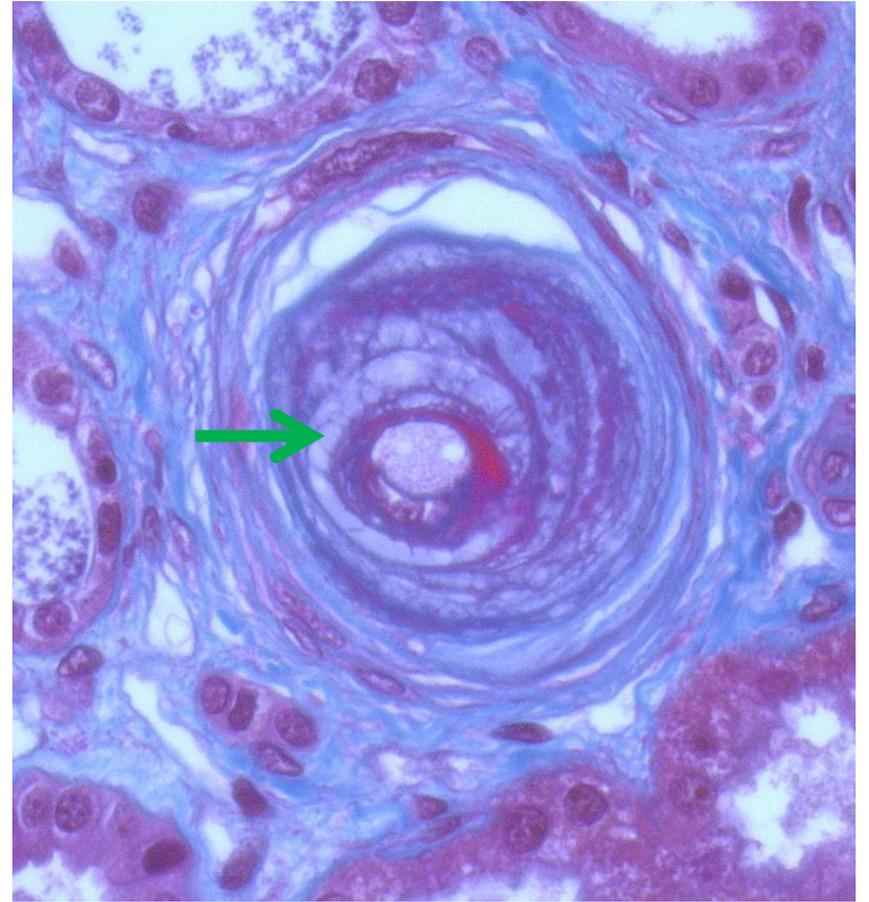
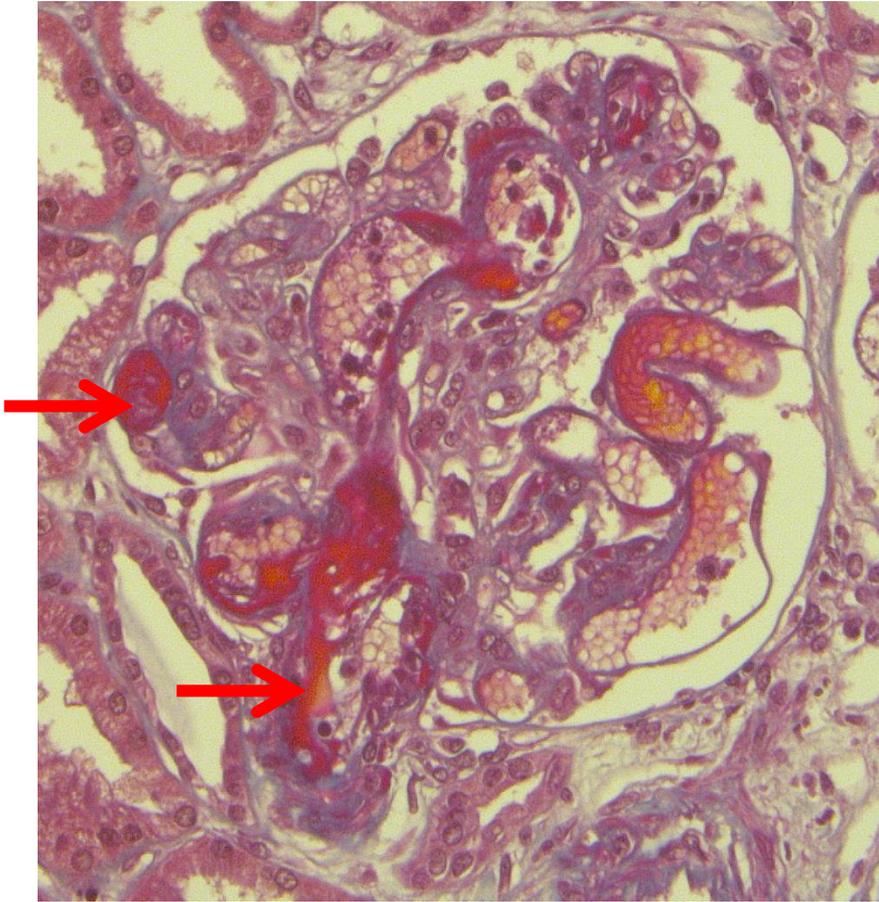
doubles contours



Microangiopathie thrombotique

- MO:
 - thromboses dans une ou plusieurs anses capillaires
 - anomalies des parois capillaires:
 - espace clair sous-endothélial contenant des produits de dégradation de la fibrine et des fragments d'hématies
 - double contour
 - mésangiolyse
 - +/- thromboses artériolaires
- IF:
 - dépôts de fibrine (IgM, C3 et C1q possible, faible)
 - dans le mesangium
 - le long des parois des capillaires glomérulaires lésées

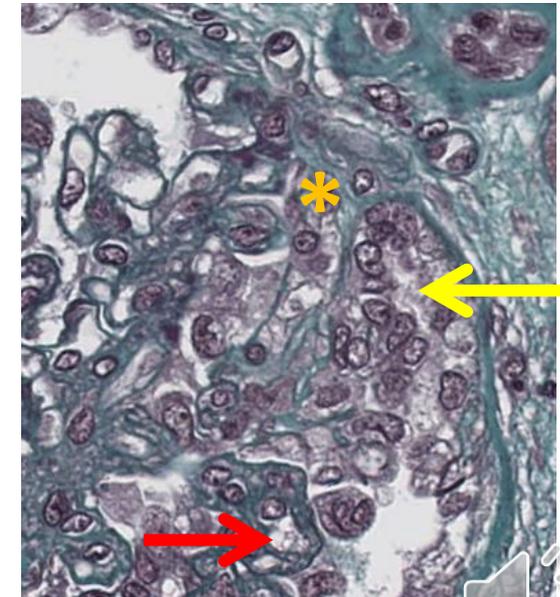
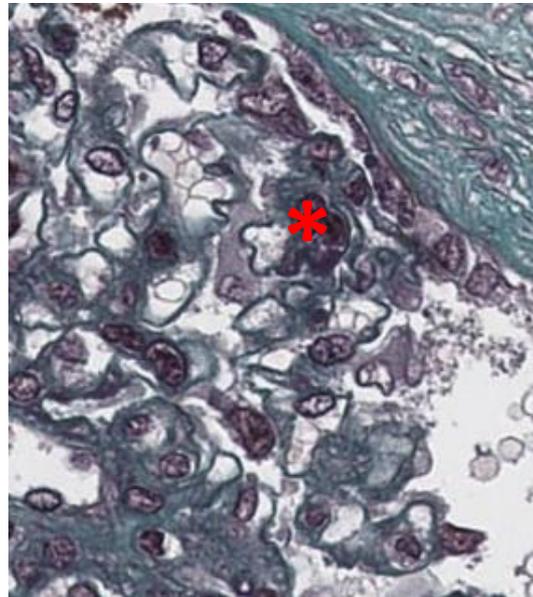
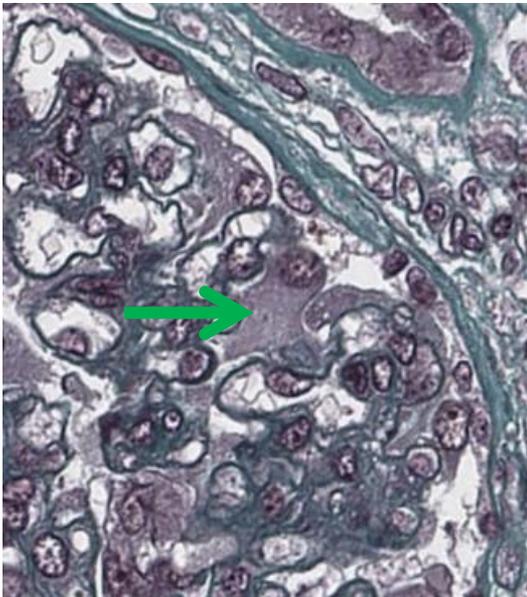
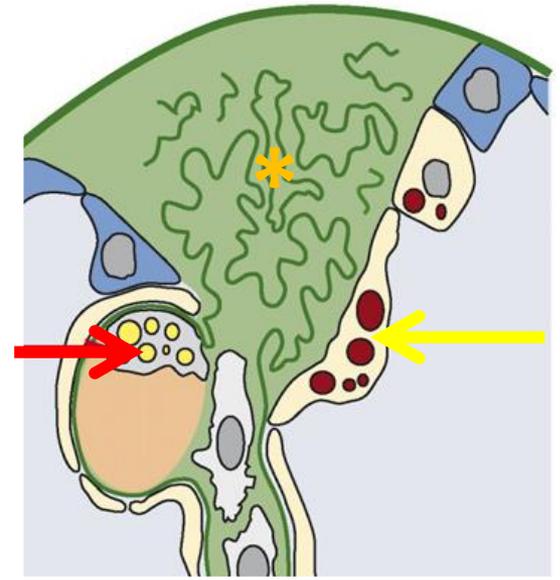
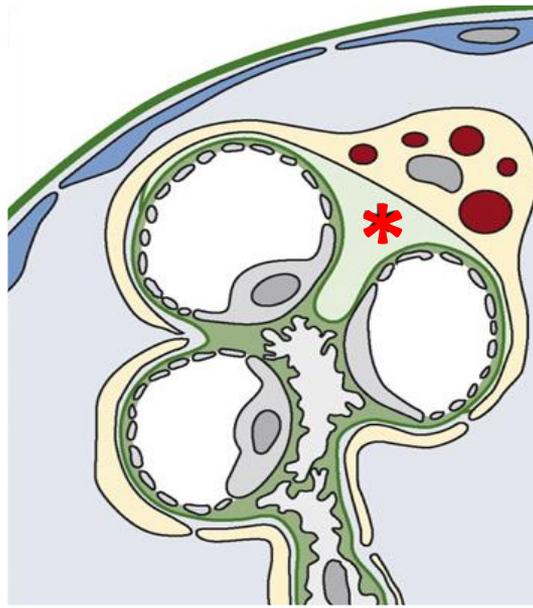
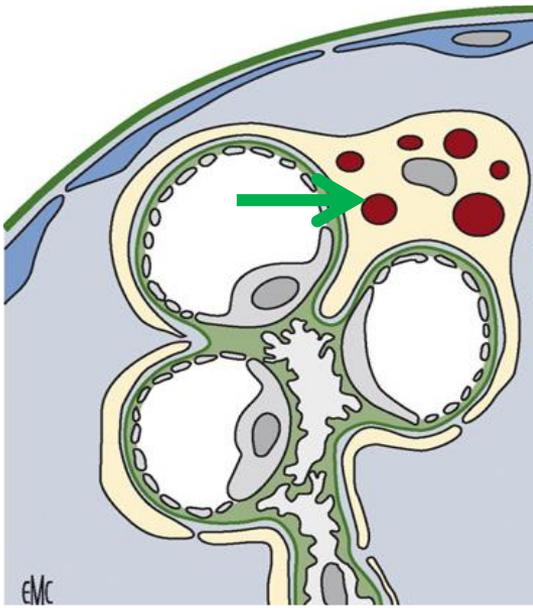




Hyalinose segmentaire et focale

- MO
 - anomalies podocytaires: hyperplasie, hypertrophie, vacuolisation, détachement («halo clair»)
 - sclérose du capillaire +/-cellules spumeuses
 - dépôts hyalins +/-vacuoles lipidiques
 - synéchie (adhérence) floculo-capsulaire
- IF : IgM/C3 au niveau des lésions
 - répartition segmentaire et focale



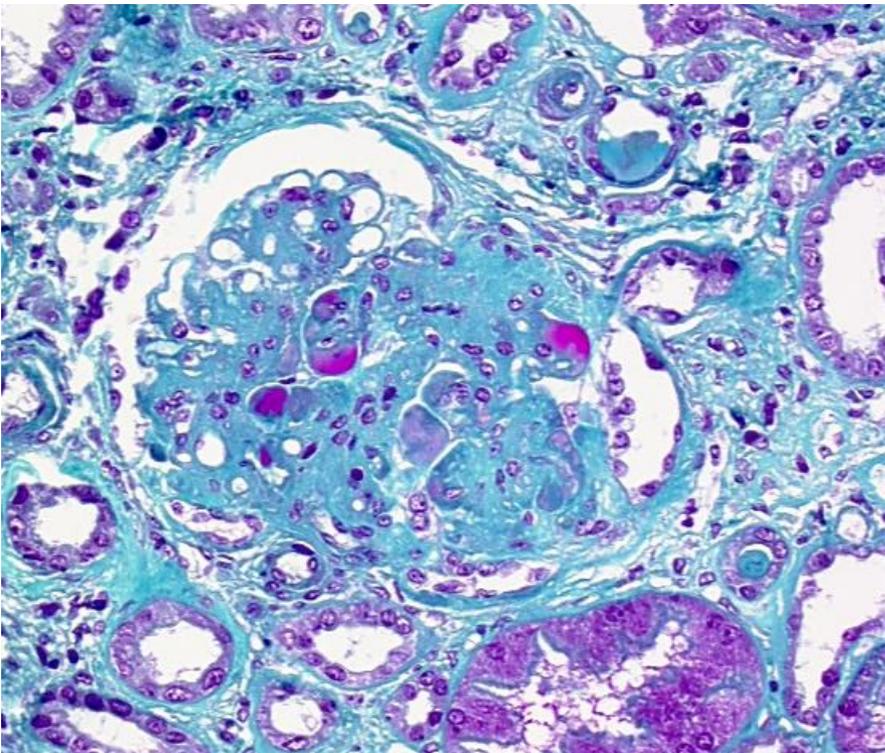


Classification de Columbia

1. HSF avec collapsus du flocculus
2. HSF du pole urinaire : « TIP lesion »
3. HSF péri-hilaire
4. HSF classique ou NOS (*not otherwise specified*) : la plus fréquente

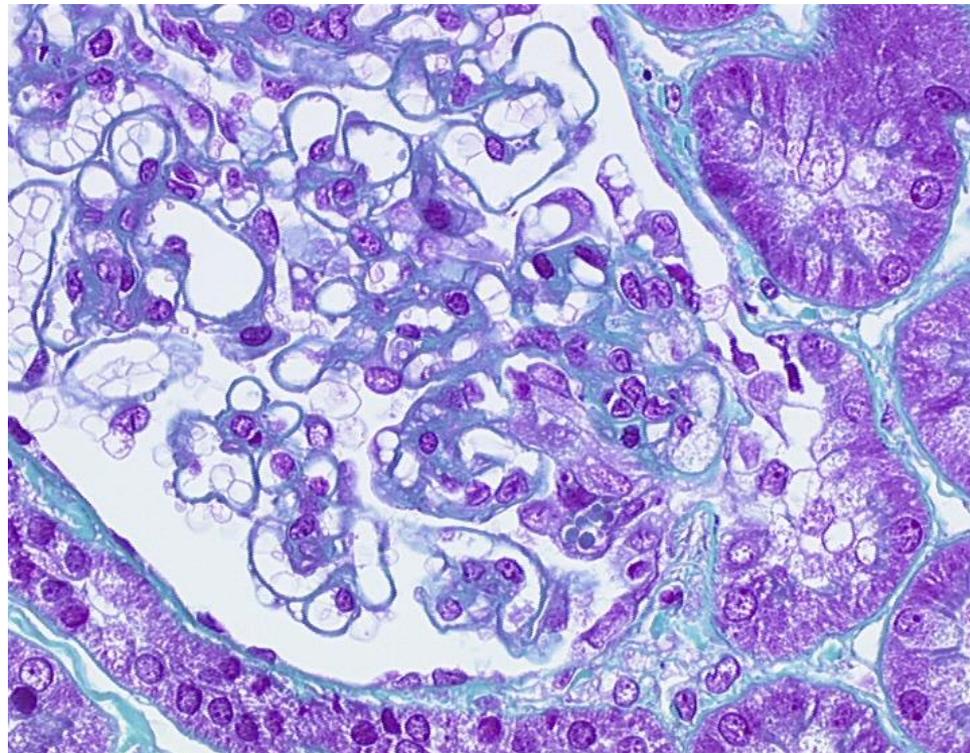
Souvent associés au sein d'une même biopsie





HSF classique

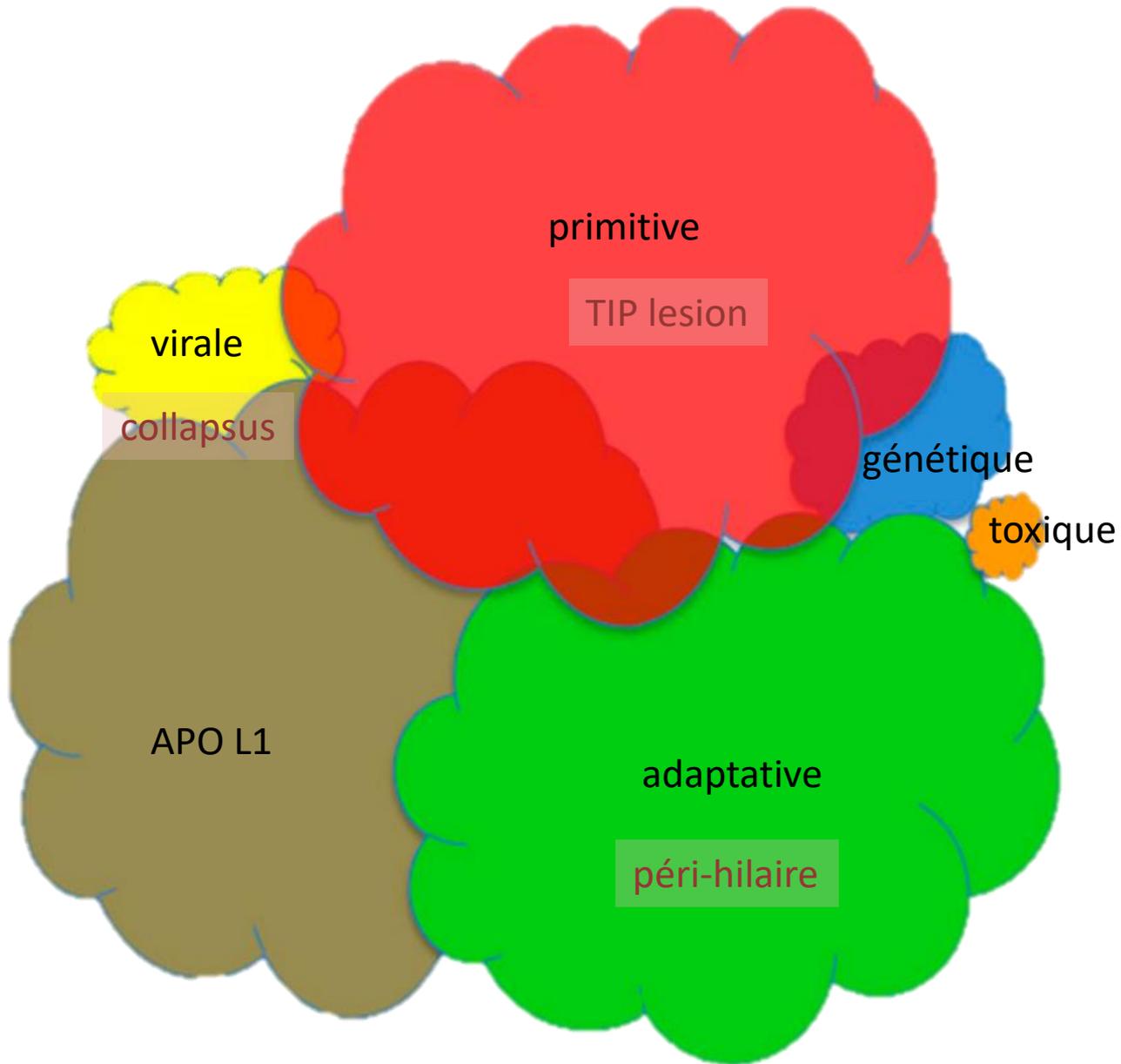
« NOS »

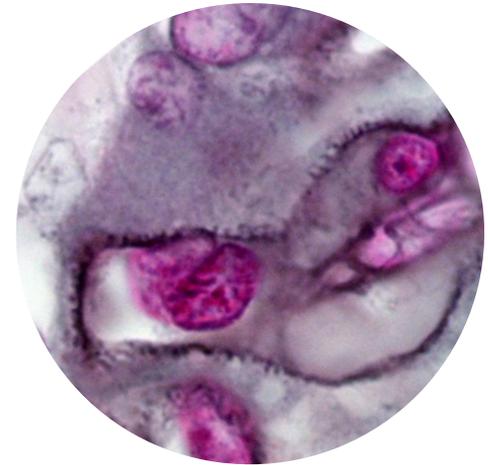
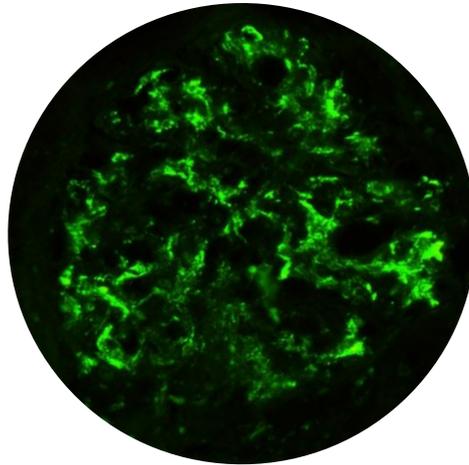
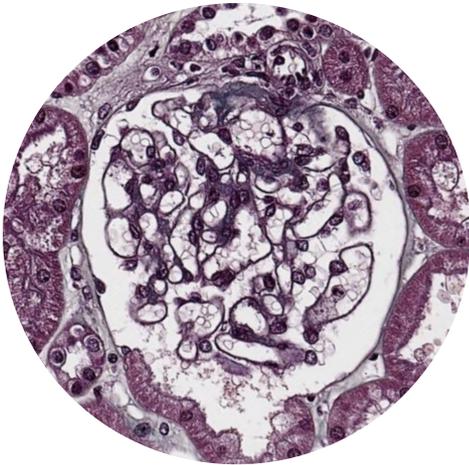


HSF du pôle urinaire

« TIP lesion »







merci pour votre attention 😊

maud.rabeyrin@chu-lyon.fr

Néphrologie & Thérapeutique (2008) 4, 617-627



EXPERTISE MÉDICALE CONTINUE EN NÉPHROLOGIE

Lésions élémentaires des glomérules chez l'adulte[☆]

Glomerular lesions in adult patients

Magali Colombat, Sébastien Deleuze, Patrice Callard*





IMAGERIE EN NEPHROLOGIE PEDIATRIQUE



Professeur Dr. YANDA TONGO Stéphane

Spécialiste en Radiologie et Imagerie Médicale

Département de Radiologie et Imagerie Médicale /CUK

Août 2023

PLAN

TECHNIQUES UTILISÉES EN URO-NÉPHROLOGIE

PARTICULARITÉS TECHNIQUES EN PÉDIATRIE

APPAREIL URINAIRE

- **ASPECT NORMAL EN ÉCHOGRAPHIE EN FONCTION DE L'ÂGE**

APPROCHE PATHOLOGIQUE

CONCLUSION



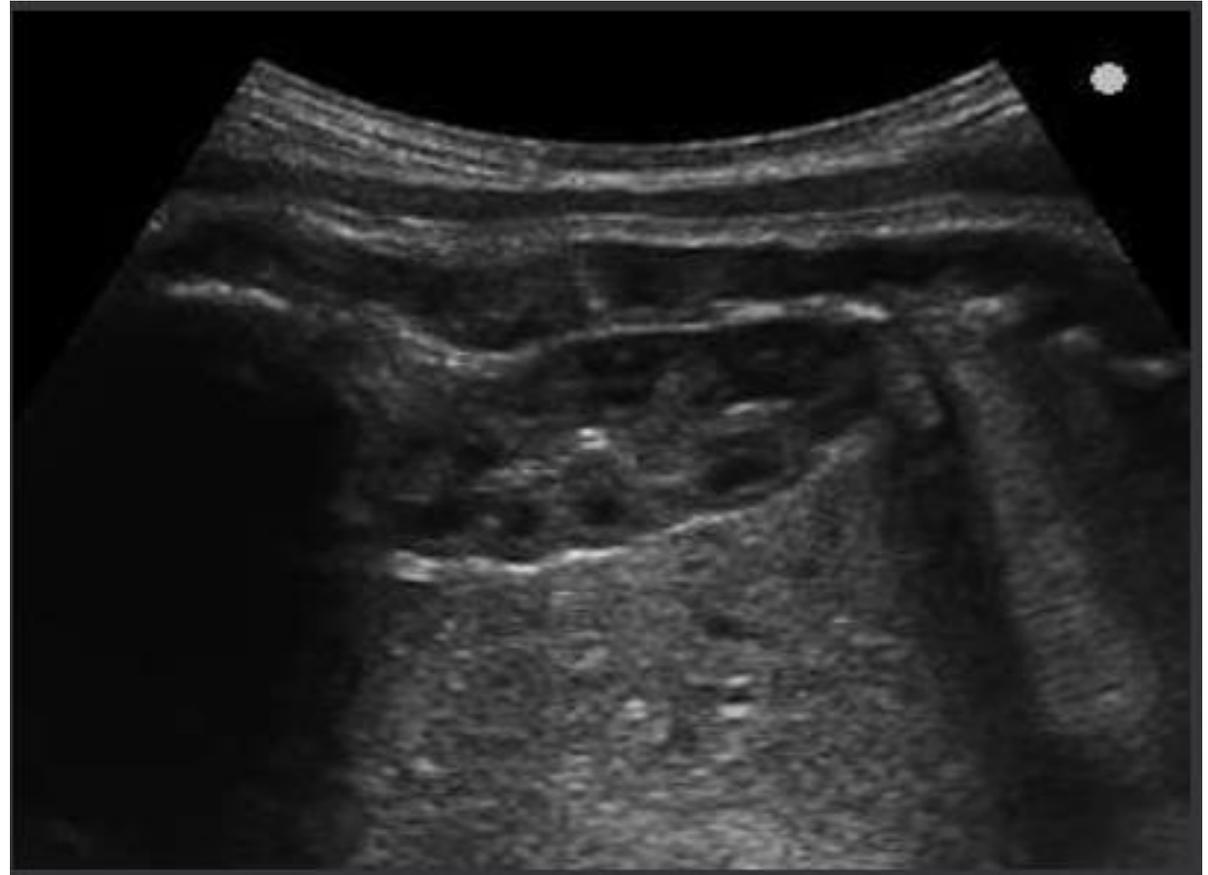
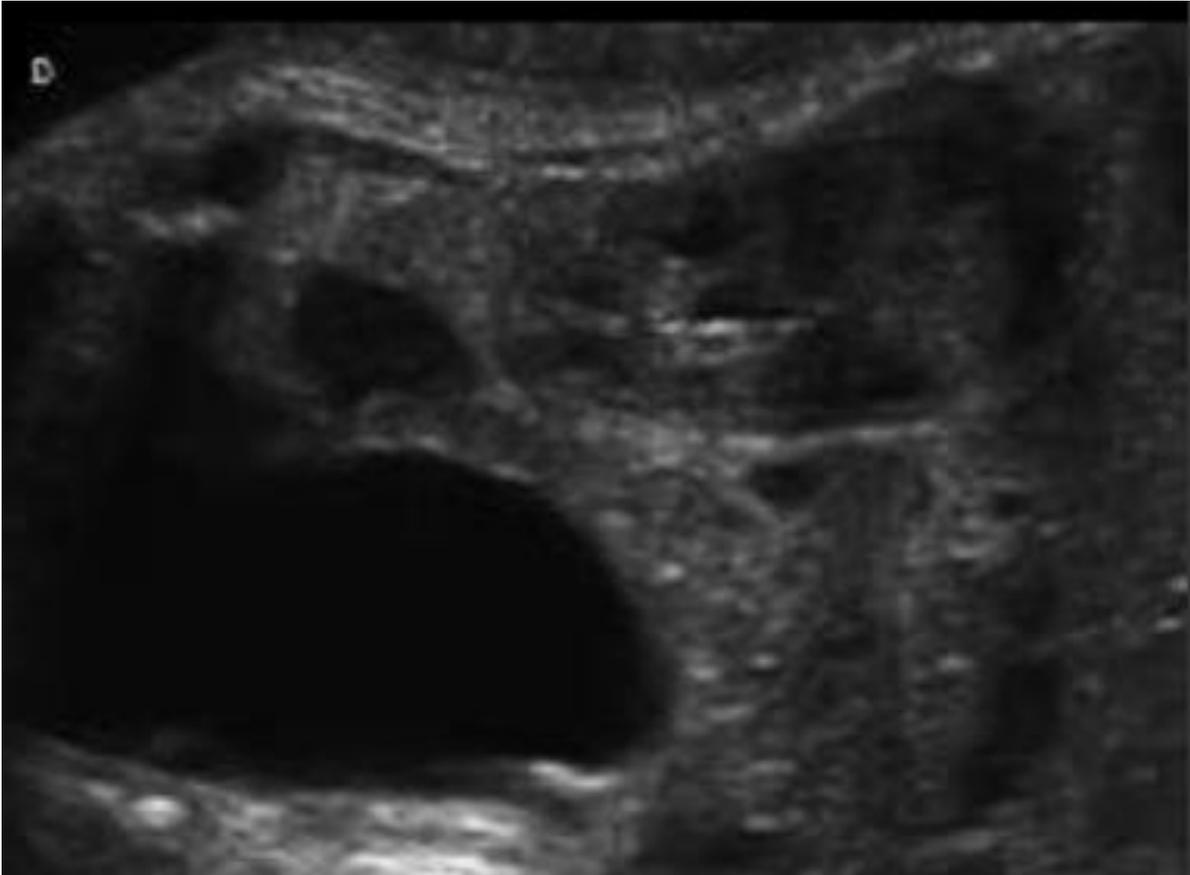
TECHNIQUES UTILISÉES EN URO-NÉPHROLOGIE

Techniques utilisées en uro-néphrologie :

- Echographie +++++
- Scintigraphie
- ASP
- Cystographie
- CT scanner
- IRM

- **Examen essentiel et premier chez les enfants**
- Sondes sectorielle et linéaires de HF + optimisation des paramètres (âge et taille de l' enfant)
- Technique: en décubitus (mesures) et procubitus (analyse fine du parenchyme)
- Analyse: taille des reins, échogénicité du cortex et de la médullaire, DCM, « calcifications », kystes, Doppler (parfois difficile)

ECHOGRAPHIE ++++ 2/3

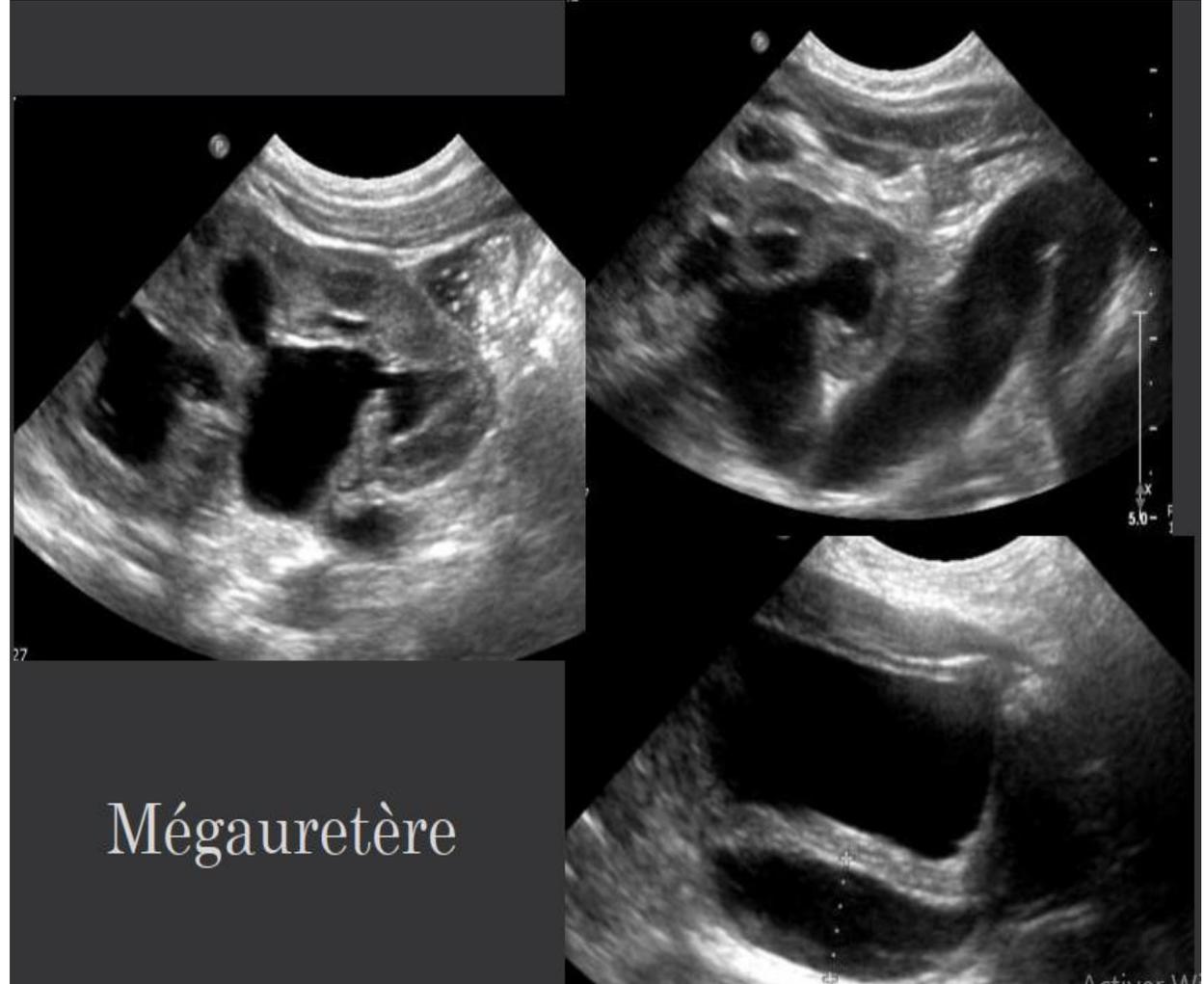


Reins fœtaux: 3^{ème} trimestre

ECHOGRAPHIE ++++ 3/3



Rein normal



Mégauretère

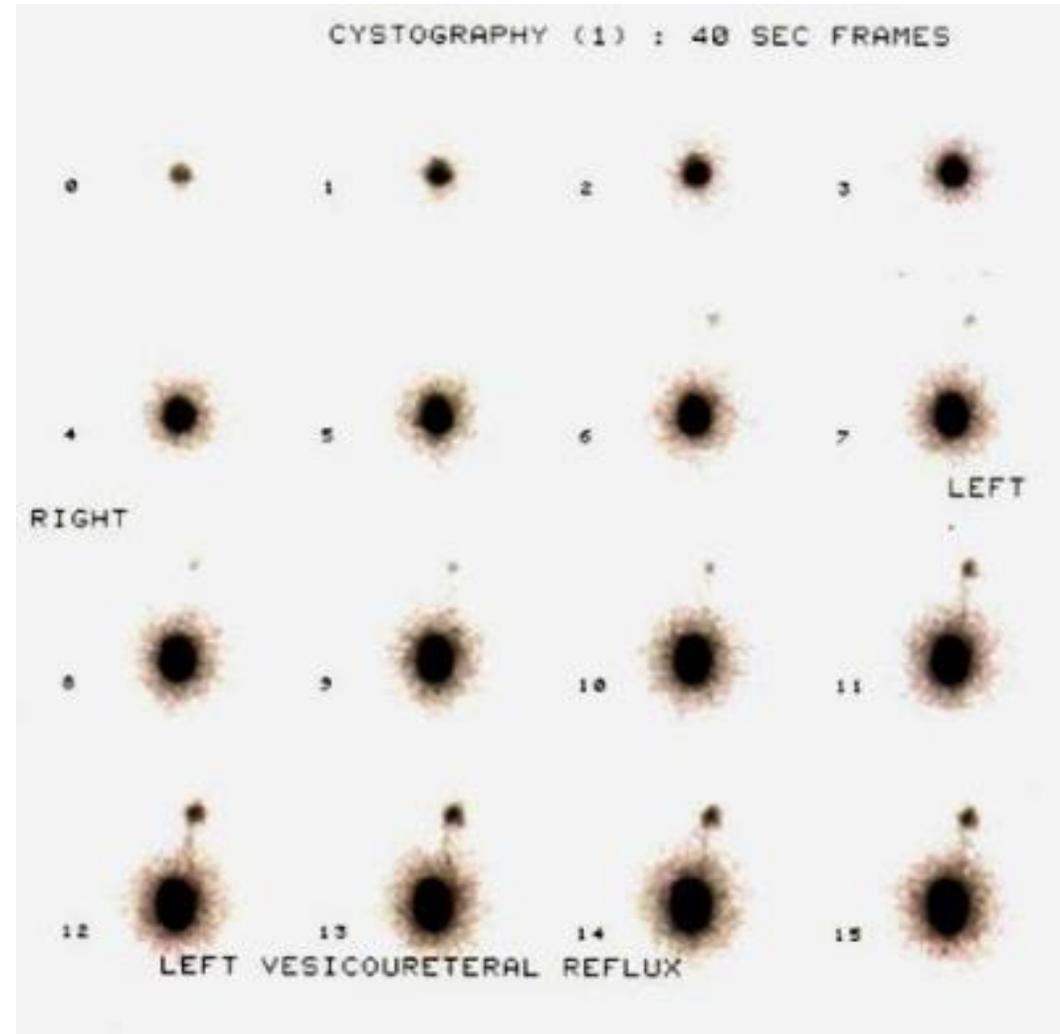
Objectif: recherche d'un reflux vésico-urétéral

- Radiologique ou isotopique
- Rétrograde ou sus-pubienne
- Intérêt de réaliser deux à trois remplissages
- Grade des reflux / actif ou passif / dysfonction vésicale associée
- Délai?

! Irradiation et « **agressivité** »

CYSTOGRAPHIE ISOTOPIQUE

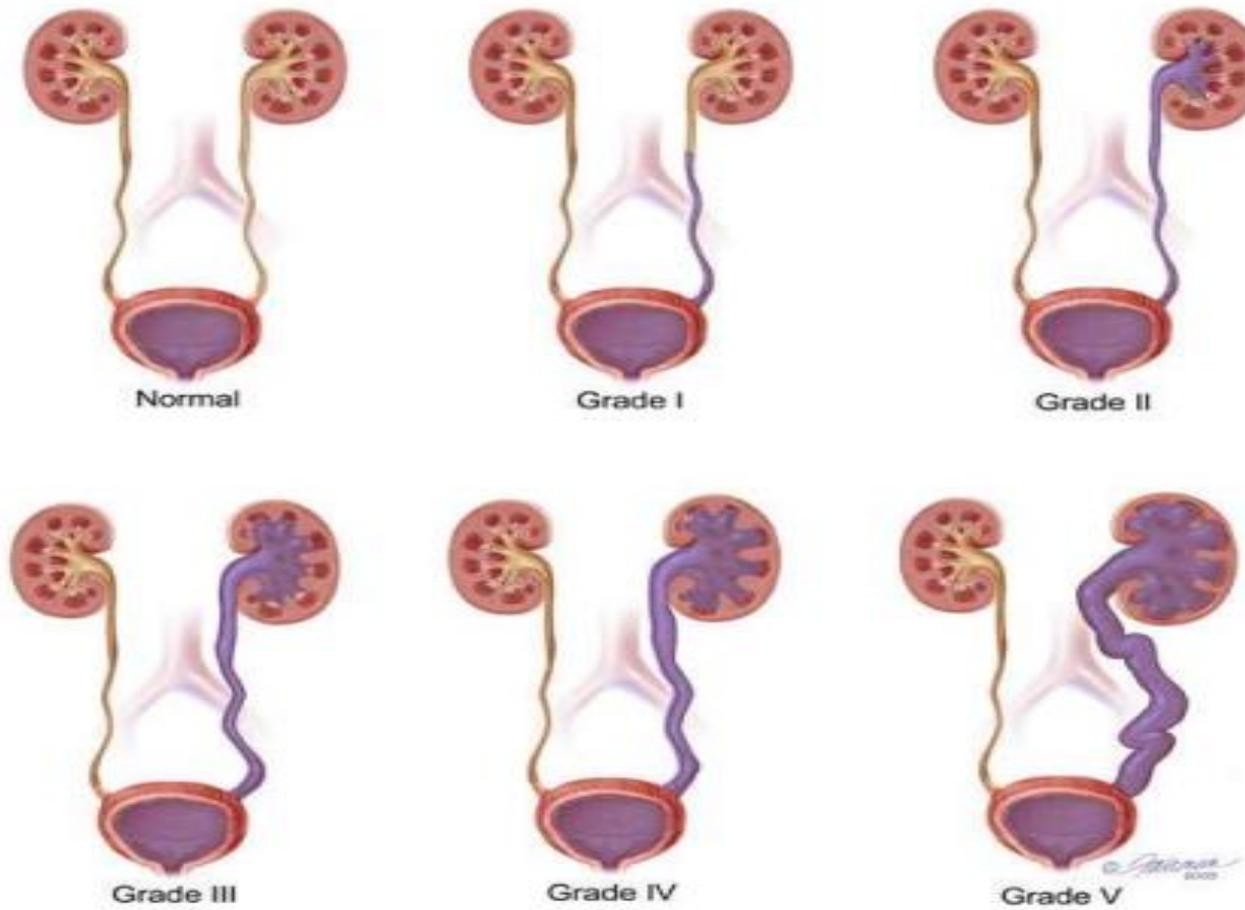
- Cystographie directe 99m Tc
- Sensible au flux
- Limitée pour la morphologie



REFLUX VÉSICO-URÉTÉRAL 1/7

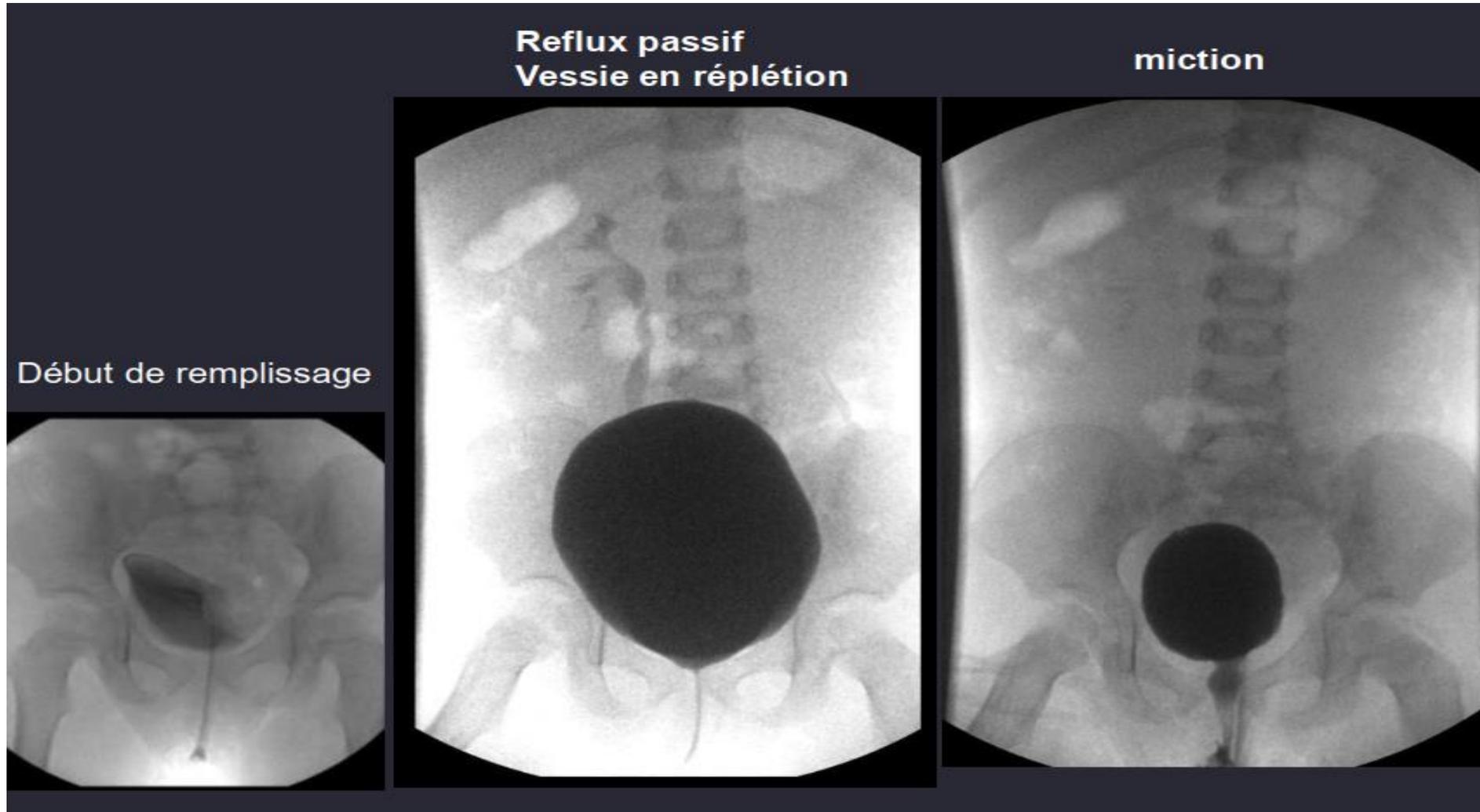
- **Fréquent +++**
- **Physiopathologie:**
 - causes anatomiques :
 - trajet sous muqueux trop court
 - anomalies de paroi vésicale (diverticule de Hutch, vessie de lutte...)
 - causes fonctionnelles :
 - « vessie instable »
 - dyssynergie vésico-sphinctérienne
- En l'absence d'anomalie anatomique: résolution spontanée fréquente

REFLUX VÉSICO-URÉTÉRAL 2/7



Tiré de Urology Care Foundation

REFLUX VÉSICO-URÉTÉRAL 3/7



REFLUX VÉSICO-URÉTÉRAL 4/7

Intérêt des remplissages répétés

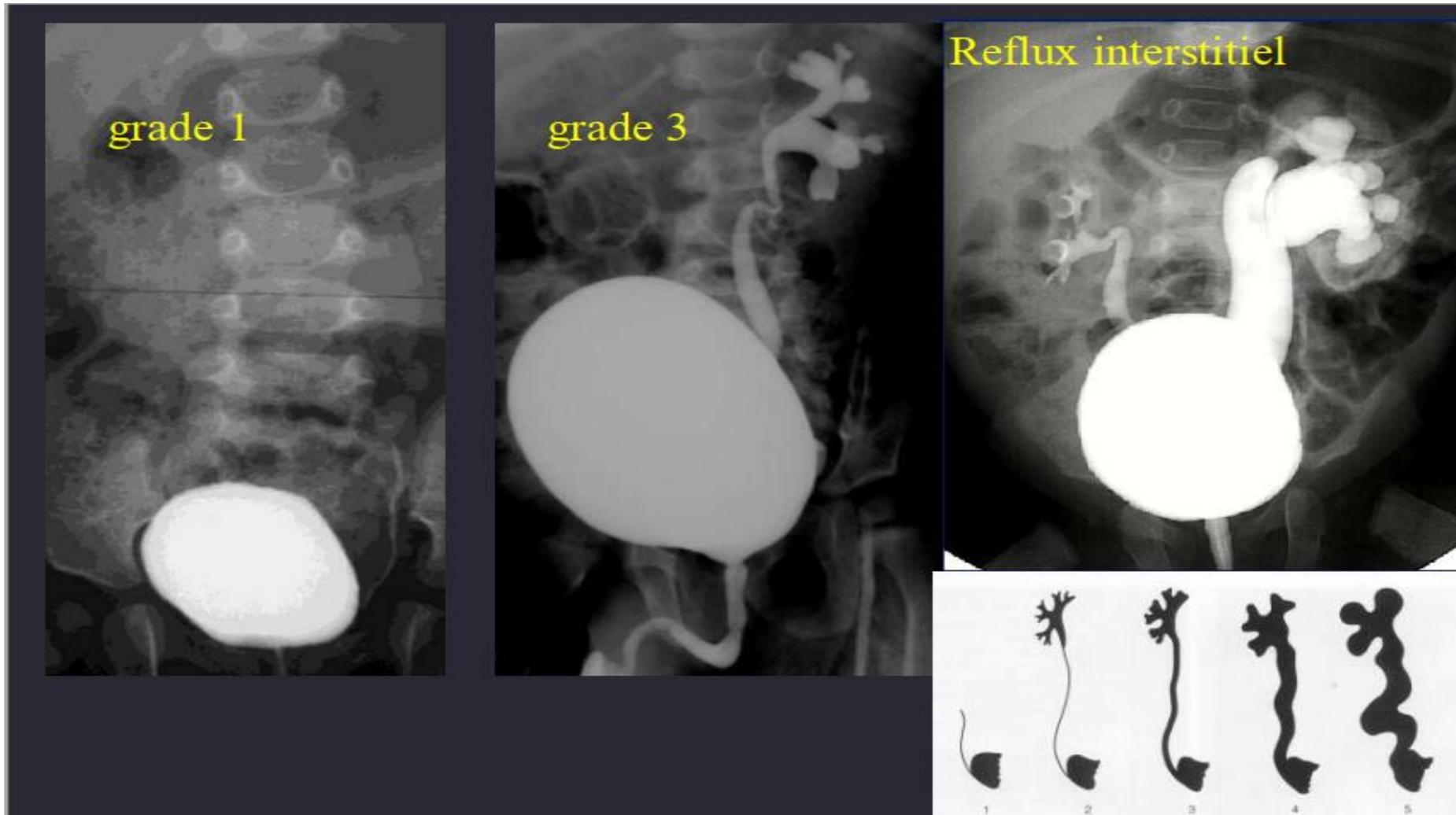


1er remplissage



2 ème remplissage

REFLUX VÉSICO-URÉTÉRAL 5/7



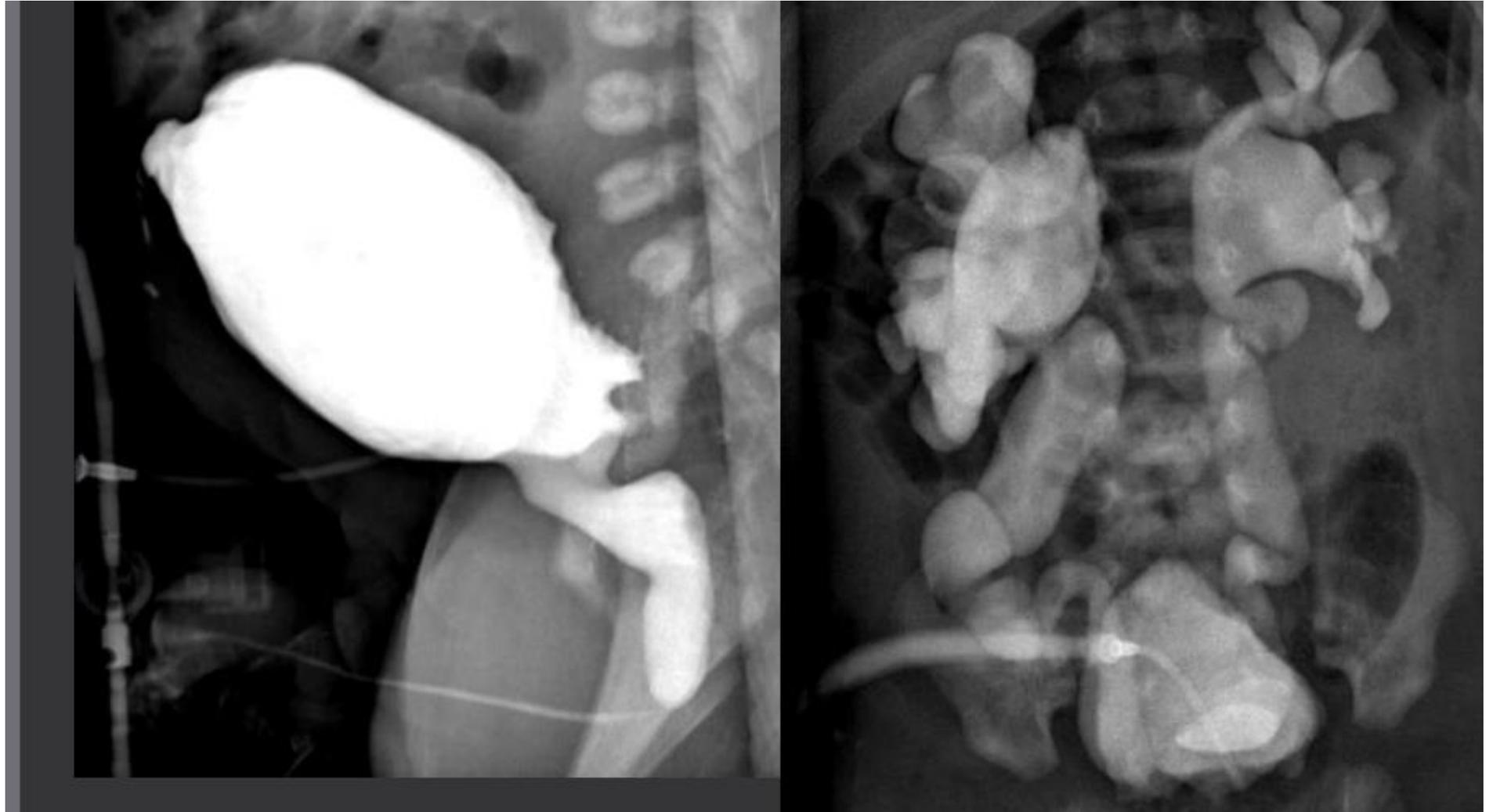
Diverticule de Hutch

- Facteur favorisant le reflux
- Traitement chirurgical



REFLUX VÉSICO-URÉTÉRAL 7/7

VUP



Conditions de réalisation:

- situation d'urgence, mais utilisation à discuter au cas par cas
- basses doses
- optimisation des paramètres (l'âge et le poids)
- injection de contraste que si utile, minimum de passages

Indications : traumatismes, HTA, tumeurs, lithiases (surtout si IRM indisponible)

CT in the Paediatric Urinary Tract (www.espr.org)

Indications

- severe urinary tract trauma, complicated / equivocal urolithiasis & infection, tumour & DD, renovascular disease

NOTE: in case high level US not conclusive, consider alternatively MRI / MRU



Preparation

- avoid pain, decrease anxiety, local protection device, generous immobilisation & sedation
- for CM administration - previous line placement, measure creatinine, hydration

NOTE: age dependent different normal creatinine values in infants & children



Contrast application

- 2,5-1,5 ml/kg (weight dependent); generally 2 ml/kg

- age adapted injection rate & scan delay time, hand or power injection - depends on:
 - location/size/type of IV access, child's size/weight, underlying disease & query



Protocols

CT SCANNER 3/4

NOTE: always use age-/weight-adapted paediatric settings, keep age corrected effective dose $< 2\text{mSv}$

Tailor protocols to query (according to clinical indication)

Perform CT study according to query / clinical indication, including one "or more" of the following:

- image in unenhanced, arterial, nephrographic, and excretory phase

Nephrolithiasis

- unenhanced scan
- consider to further **reduce mAs**

Trauma

- nephrographic phase usually informative
- arterial phase: suspected vessel injury
- urographic phase: suspected injured urinary tract & bladder

Tumors/infections:

- nephrographic phase usually informative
- urographic phase: in selected cases to assess involvement of collecting system

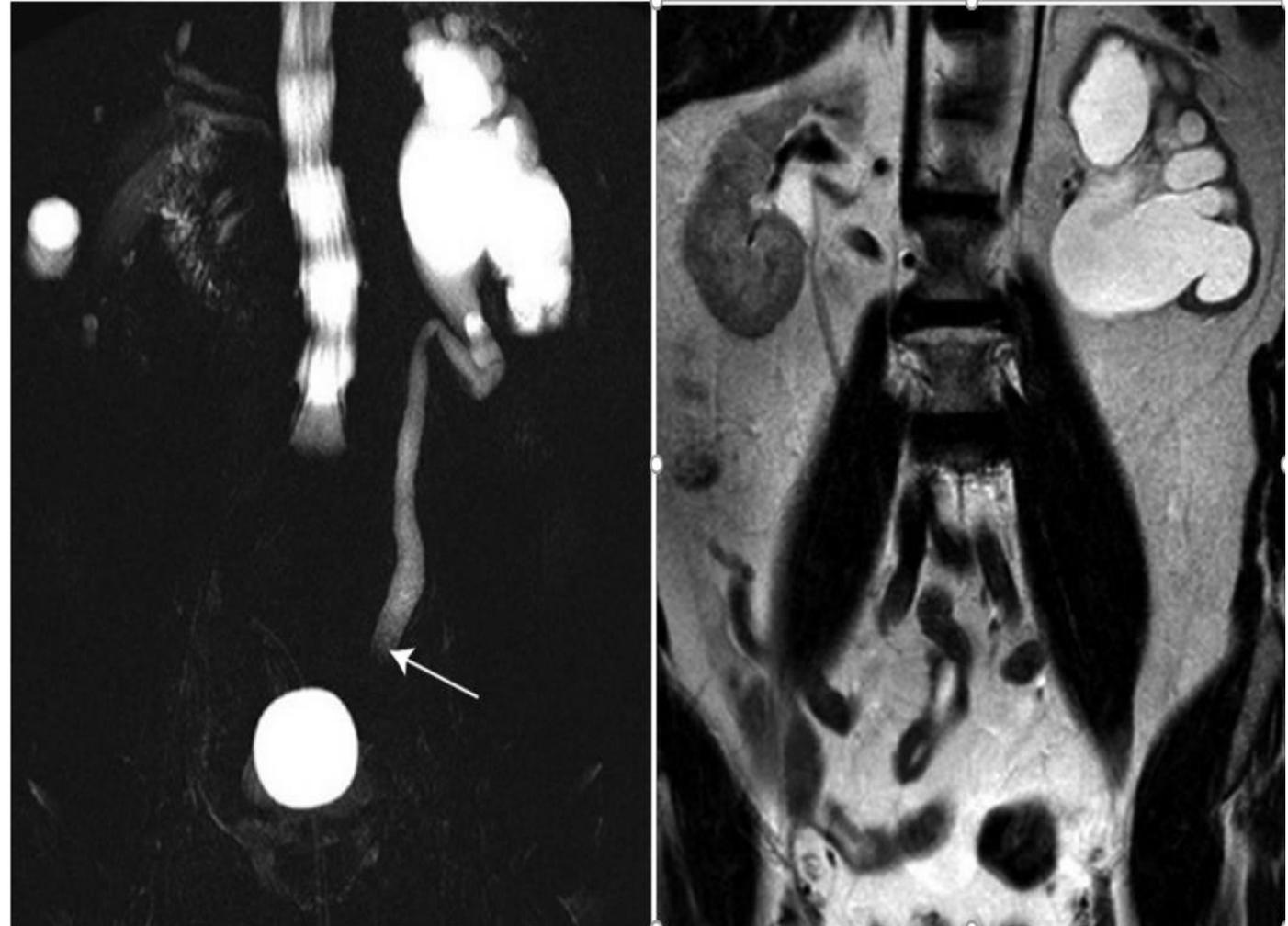
Renovascular disease / vascular malformations

- arterial phase / CTA

- Nombreuses indications en radio pédiatrie
- Peu utilisée en situations d'urgence
- Facteurs limitants (accessibilité et durée de l'examen)

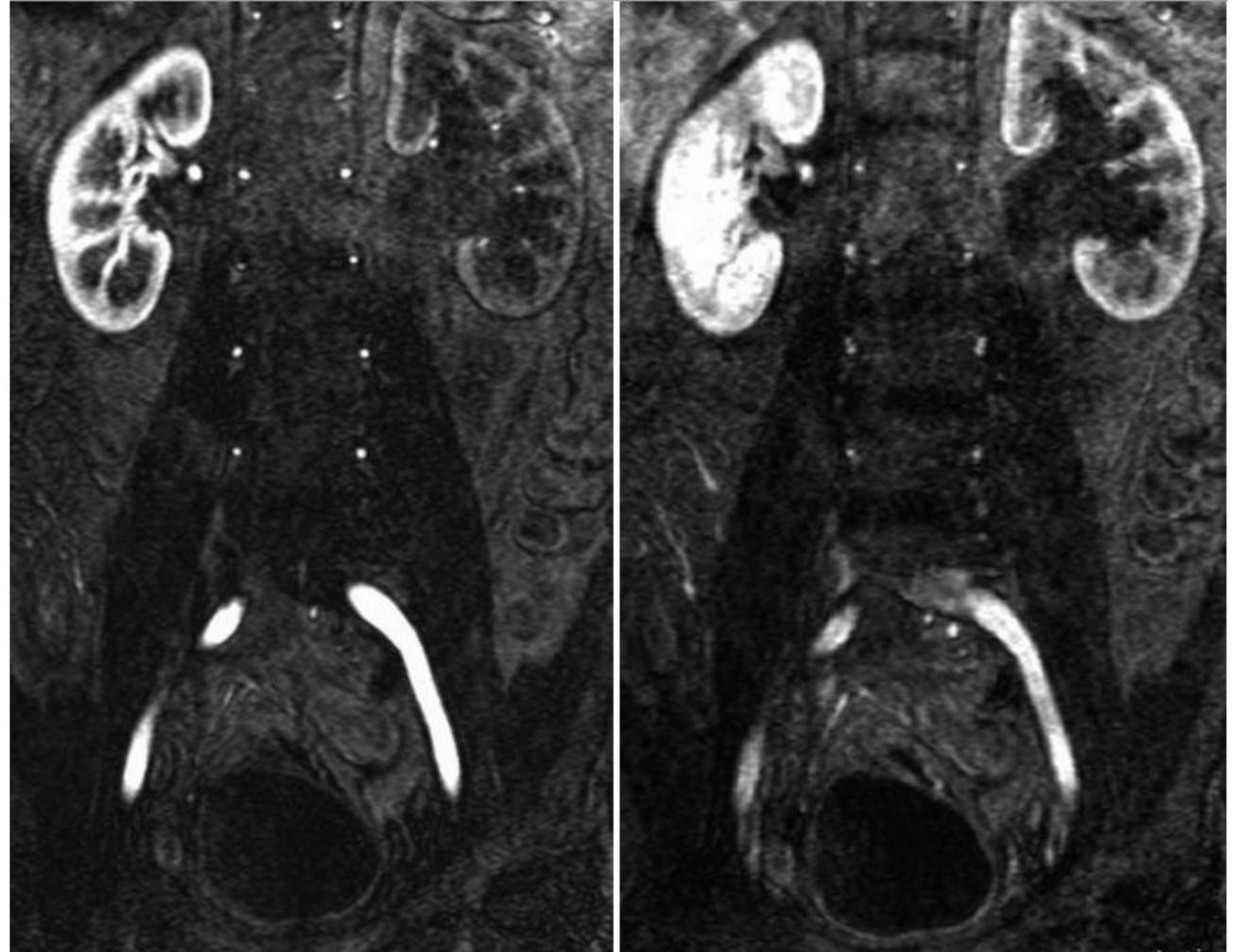
Séquences en contraste spontané

- Séquences d'hydro-IRM: RARE ou HASTE
- Indépendantes de la fx rénale, intéressante en cas de rein muet
- Uniquement morphologique avec avantage de localiser le niveau de l'obstacle
- Des séquences anatomiques, non contributives si le système collecteur n'est pas dilaté



Séquences avec injection

- Informations à la fois morphologiques et fonctionnelles permettant de détecter et de quantifier un éventuel retard de sécrétion
- Ce sont des séquences d'Uro-IRM avec injection





Indications :

→ Uro – néphropathies congénitales

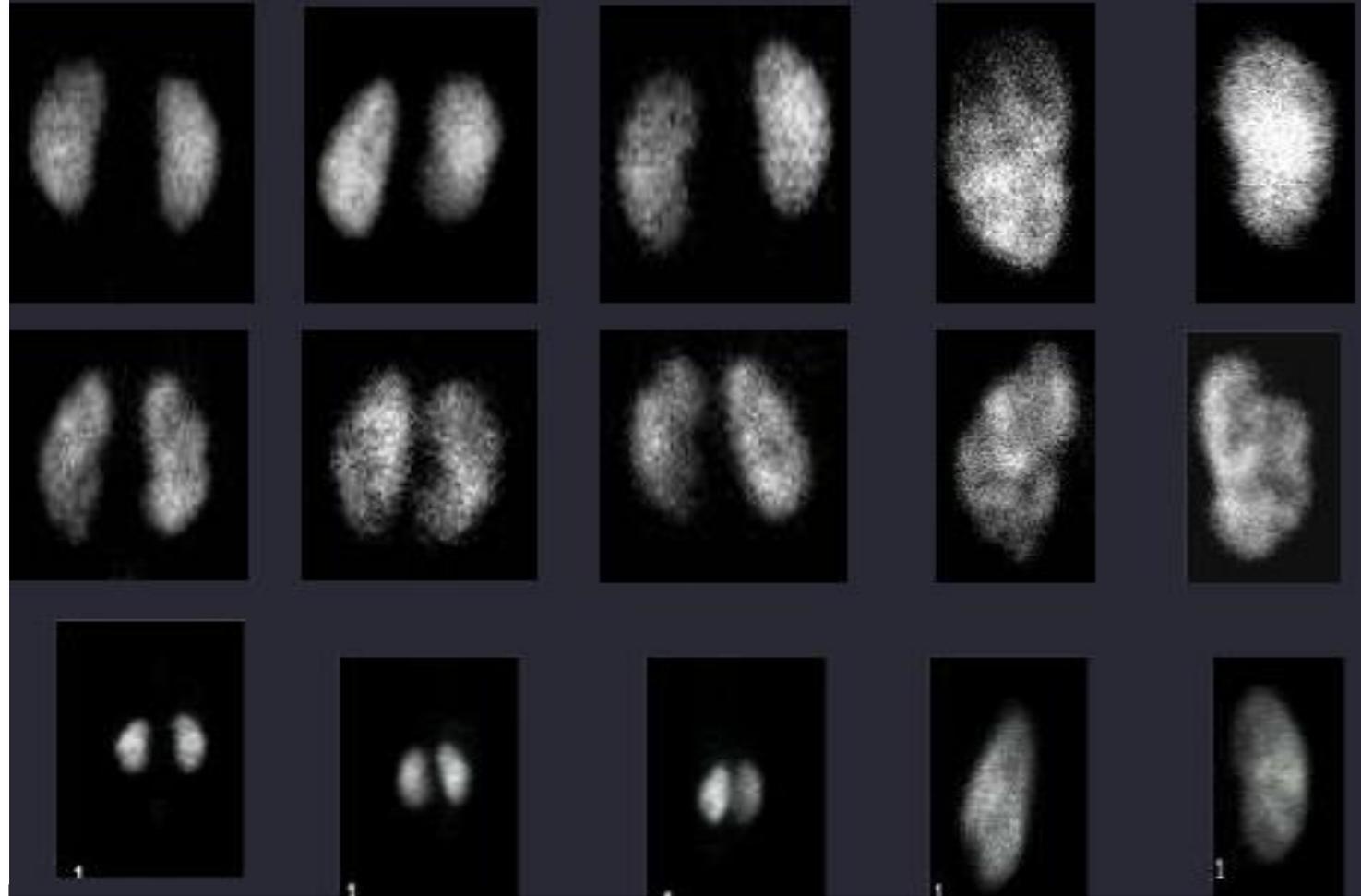
- Uropathies obstructives
- Reins dysplasiques
- Duplications rénales complexes et compliquées
- Reins kystiques

→ Pathologies acquises:

- **Pyélonéphrite aiguë**
- Reins cicatriciels

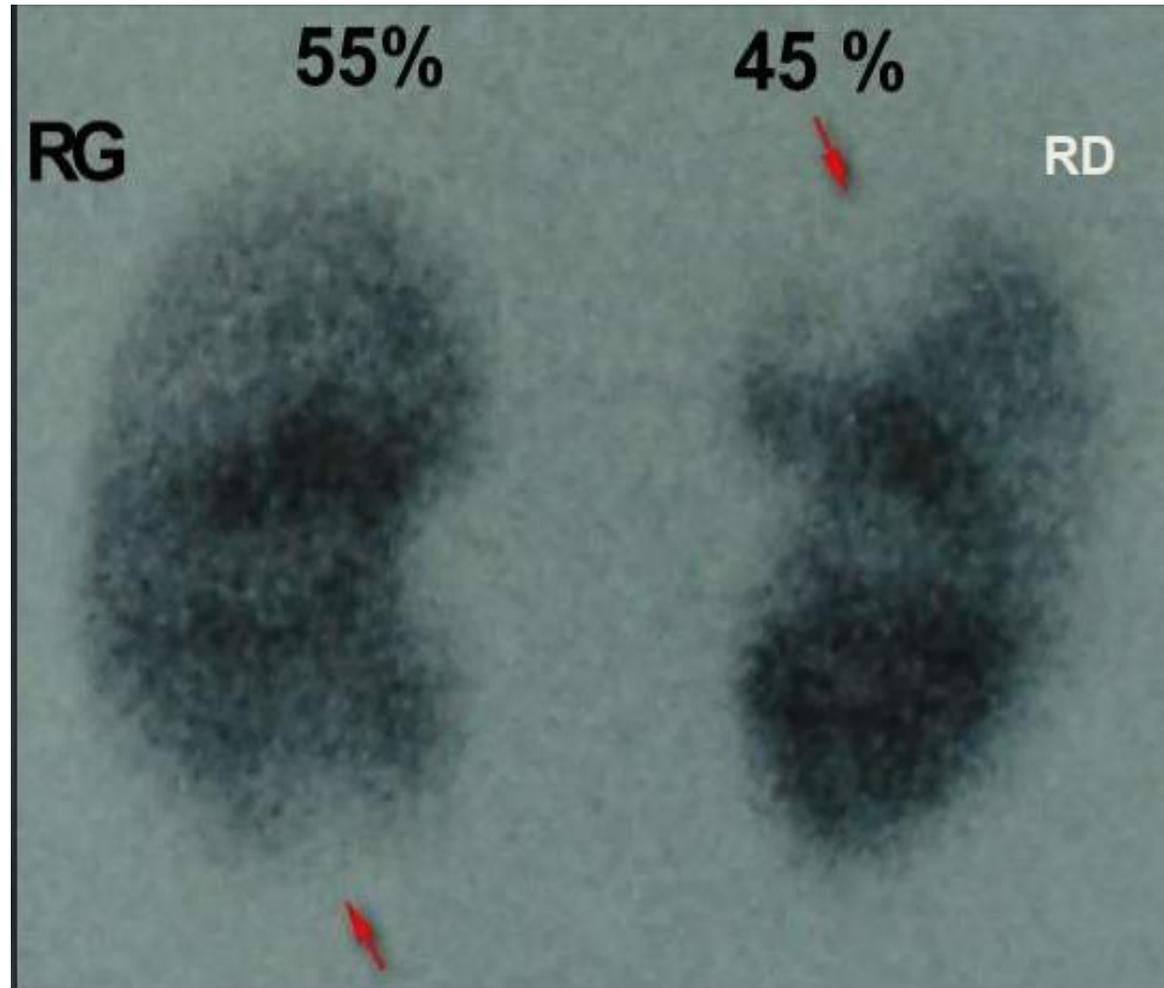
SCINTIGRAPHIE ¹/₂

- DMSA ++ pour PNA
- Tc MAG3 ++ pour fonction relative
- Rarement réalisée en urgence



Scintigraphie rénale : étude statique ⁹⁹mTc DMSA

SCINTIGRAPHIE 2/2





PARTICULARITÉS TECHNIQUES EN PÉDIATRIE

- !Bien hydraté
 - Commencer par l'étude de la vessie +++
 - Examen en décubitus et/ou procubitus
 - sonde linéaire (haute fréquence) ++++
 - Voie périnéale chez le nouveau-né et le nourrisson

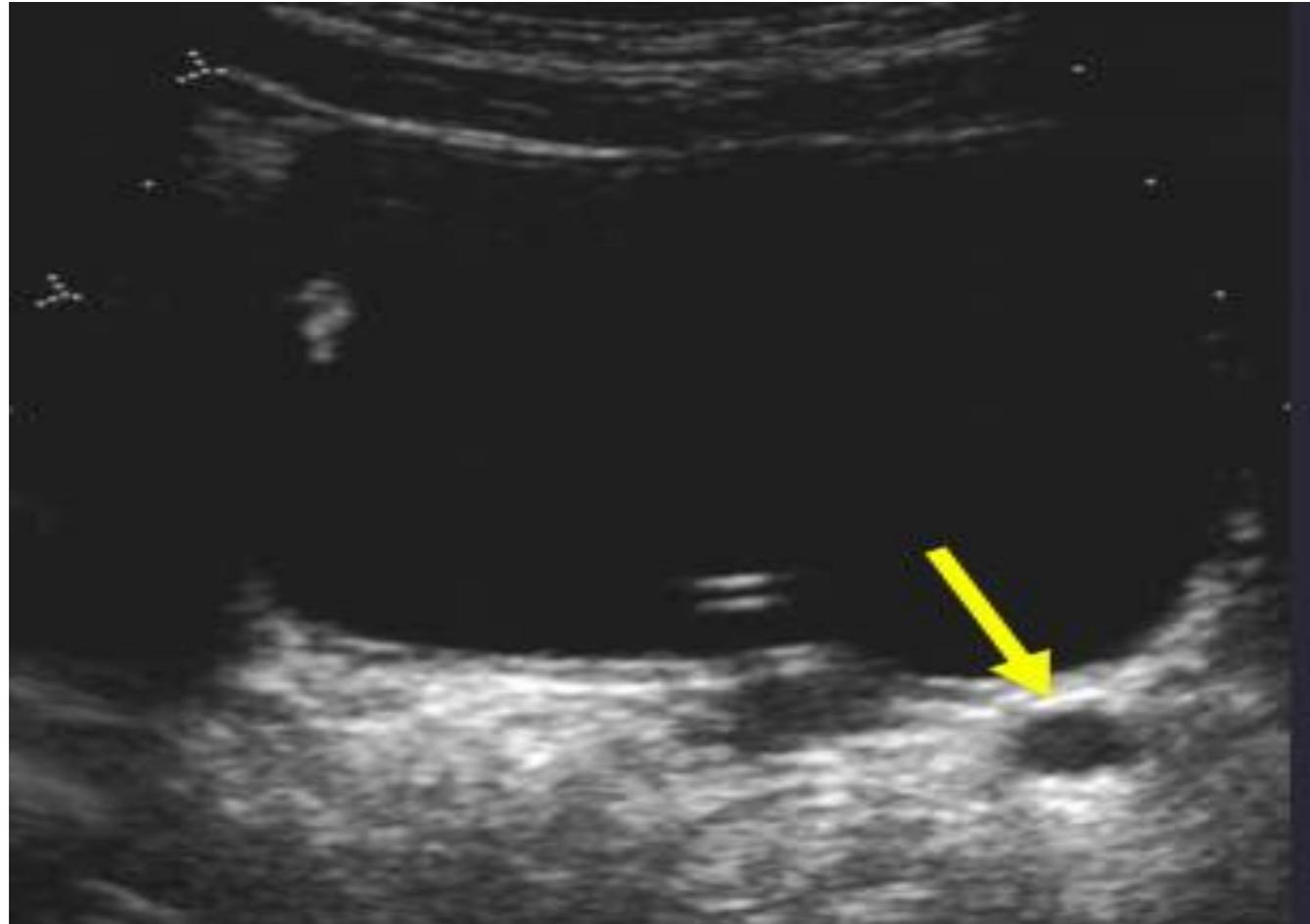


**APPAREIL URINAIRE: ASPECT NORMAL EN
ÉCHOGRAPHIE EN FONCTION DE L'ÂGE**

VESSIE 1/2

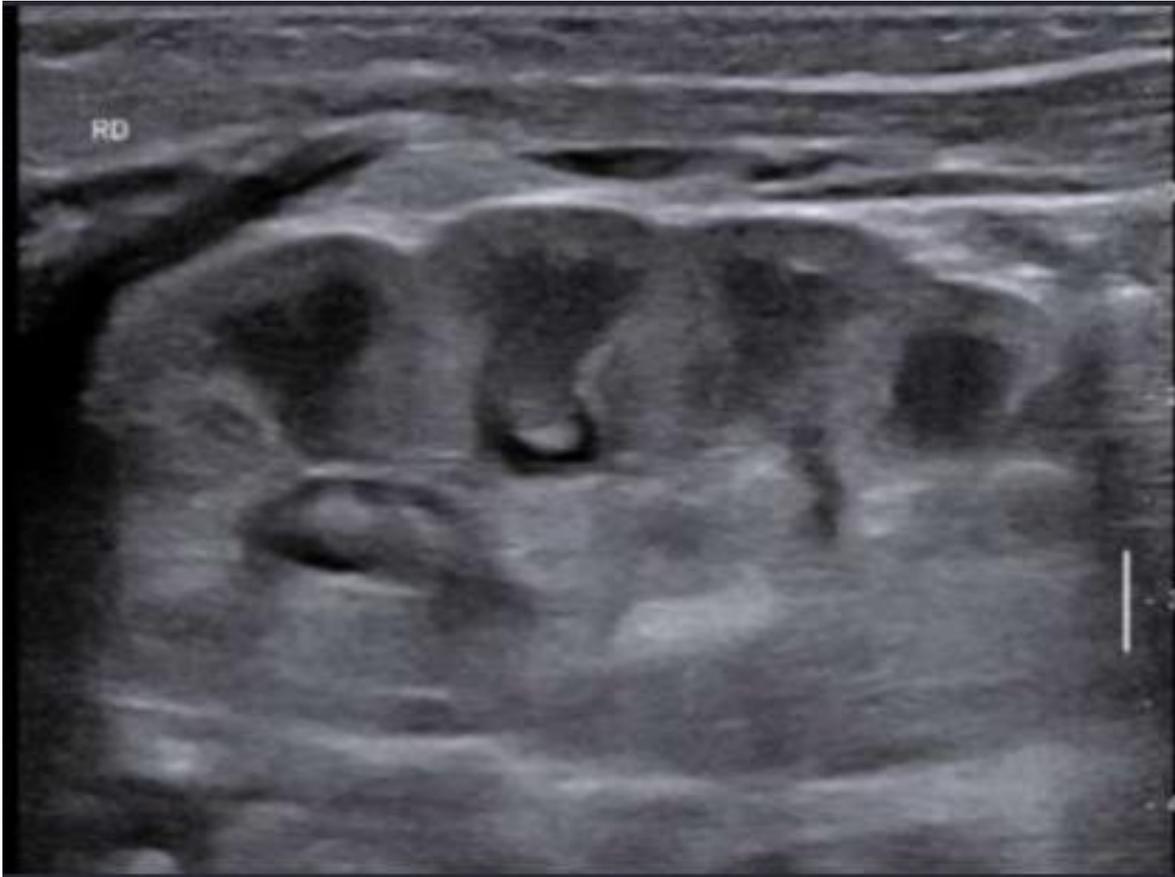
- Volume : capacité théorique : $[\text{âge (an)} + 2] \times 30 = \text{ml}$
- Epaisseur pariétale
- Contours : réguliers, diverticules
- Contenu : échogénicité des urines
- Méat urétéral (\pm doppler)
- Uretère rétro vésical
- Autre anomalie rétro ou péri vésicale
- \pm résidu post mictionnel

VESSIE 2/2



Uretère rétro vésical

REINS 1/8



Rein nouveau-né-nourrisson : cortex hyper
échogène



Au-delà de 6 mois : échogénicité du cortex =
enfant, adulte

Mesures :

- **Standardisées dans 3 plans**
- **Longueur (plan longitudinal)**

nouveau-né : 45 mm

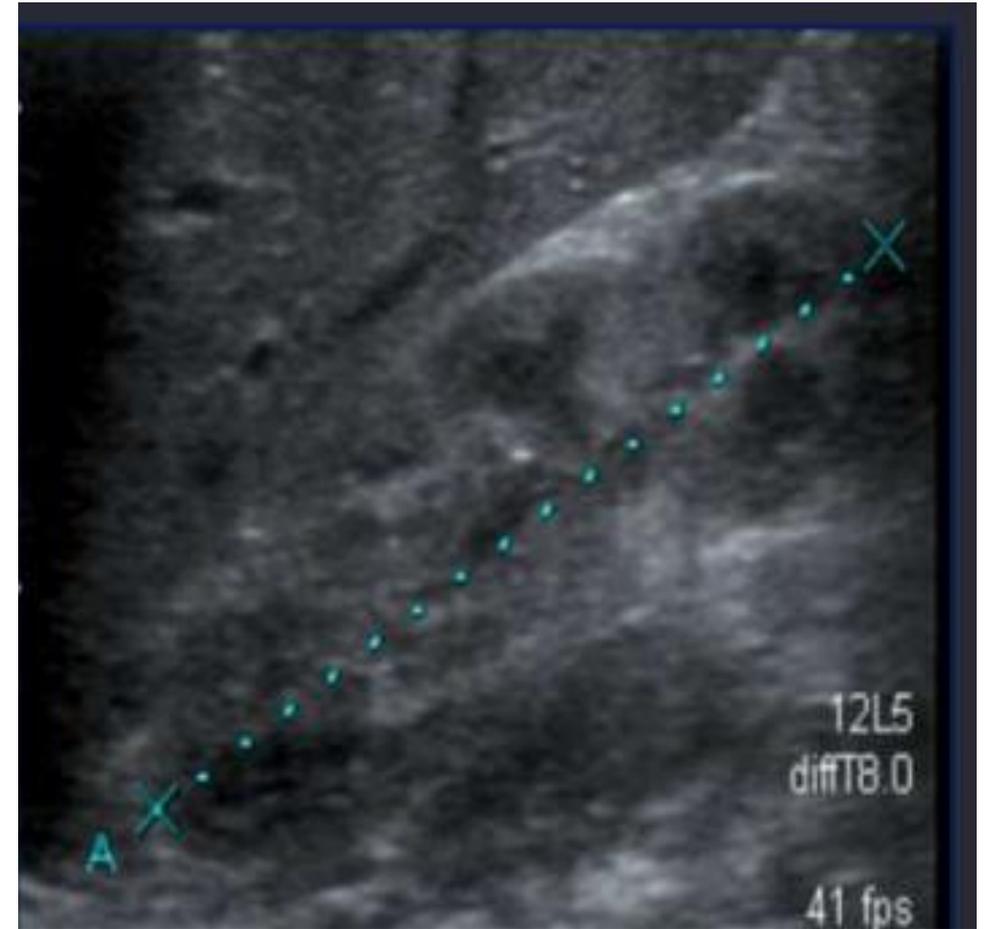
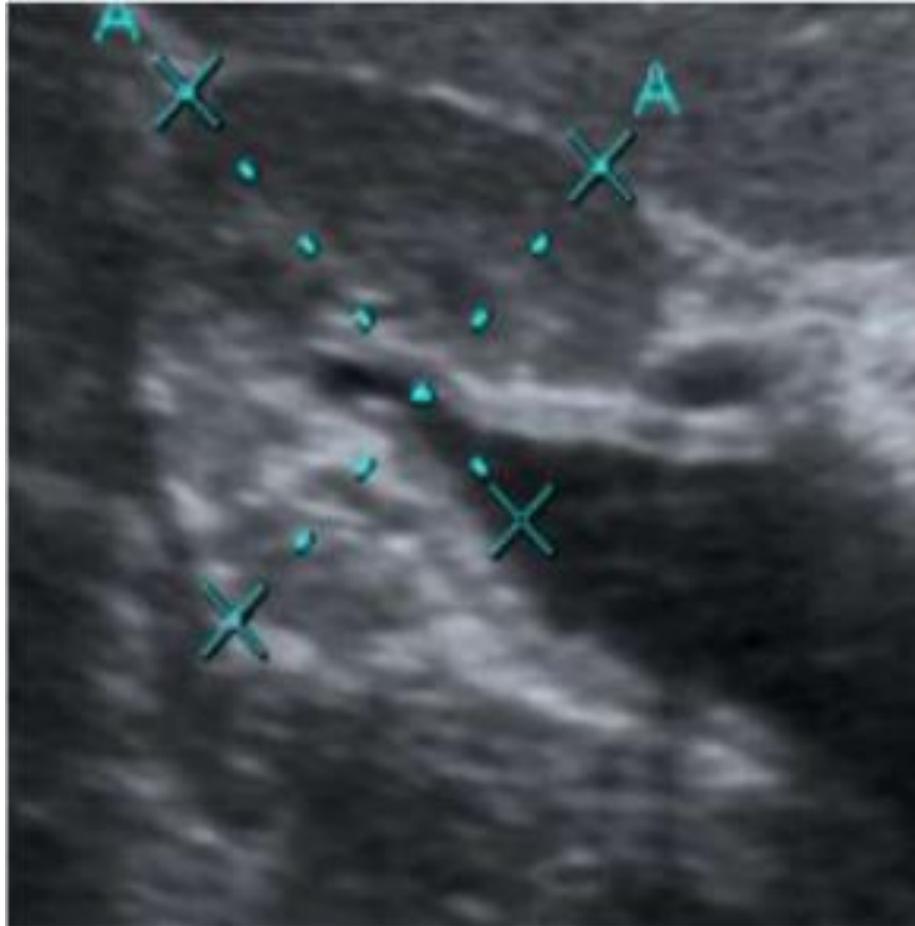
Rein gauche > droit

Différence < 1 cm

- **Largeur, épaisseur (plan axial)**

- **Volume** → normes fonction de l'âge/ poids/taille (ou surface corporelle)
- Apprécier la **croissance du rein** +++
- **Si asymétrie** de taille des reins
 - Grand rein = rechercher un système double
 - Petit rein = hypo-dysplasie ou néphropathie de reflux ?

REINS 4/8



Analyse des cavités excrétrices :

- **Pyélon :**

- coupe orthogonale au grand axe du rein, dans le plan du hile (entre lèvre antérieure et postérieure)

- **diamètre antéro-postérieur**

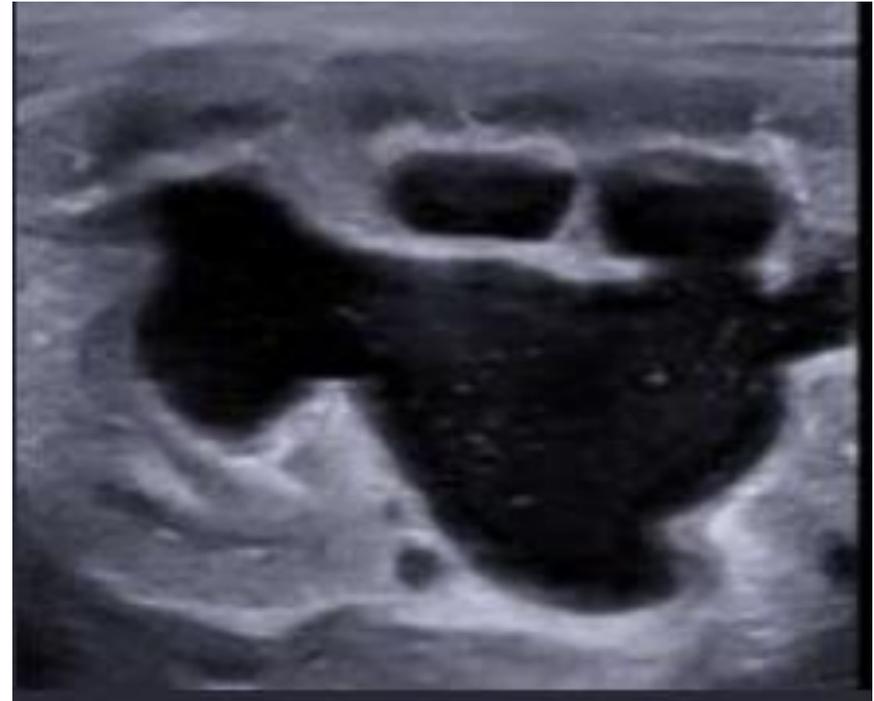
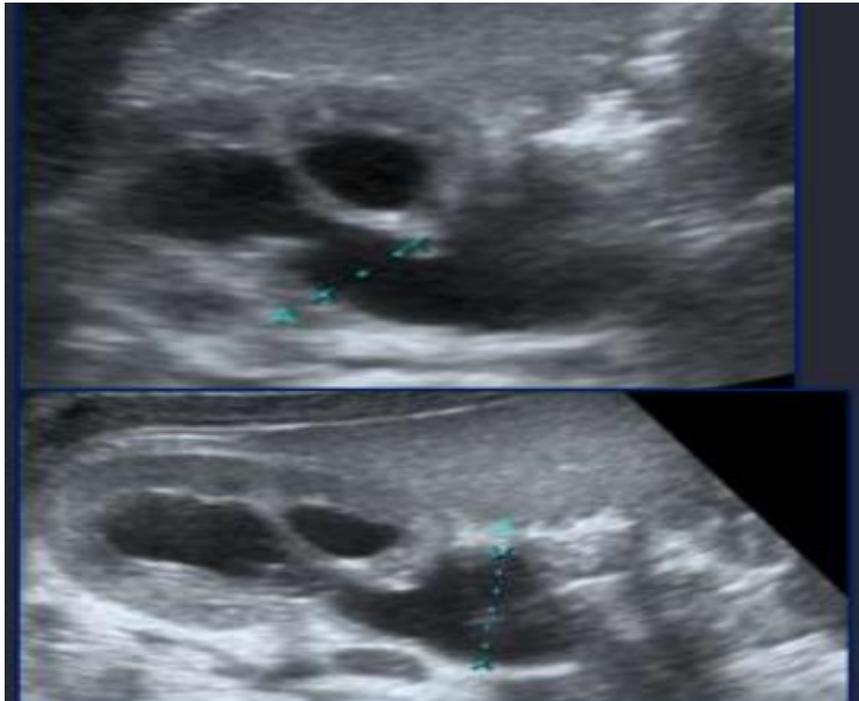
- **normal : < 10 mm**, parois fines

- si dilaté : mesures du pyélon intra sinusal et extra sinusal

- **Tiges calicielles** : visibles, dilatées

- **Calices** : fins ou dilatés

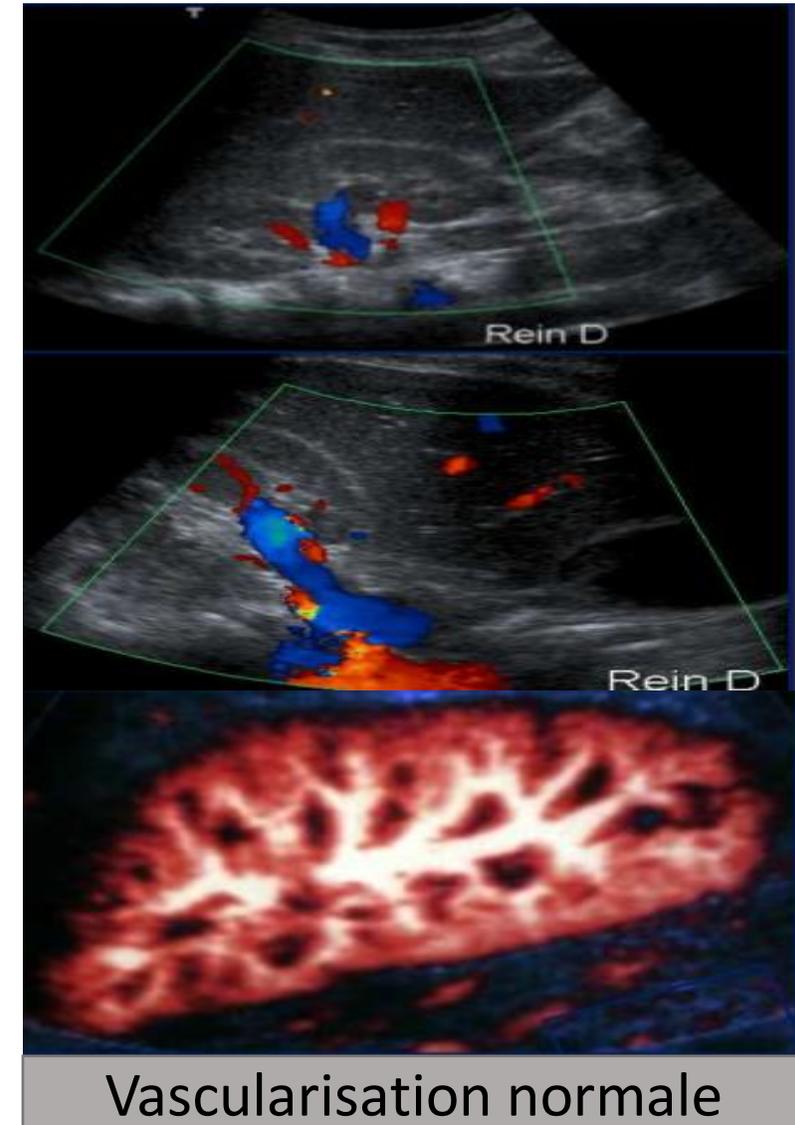
REINS 6/8



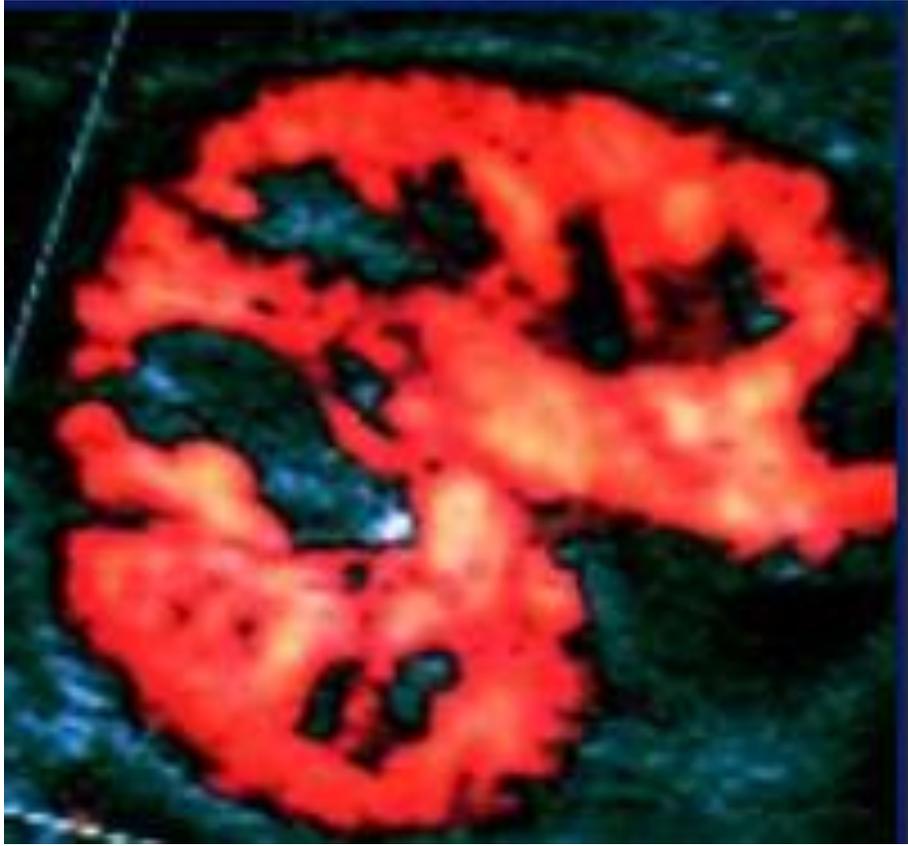
La vascularisation : artère, veine et parenchyme

Utilisation du Doppler :

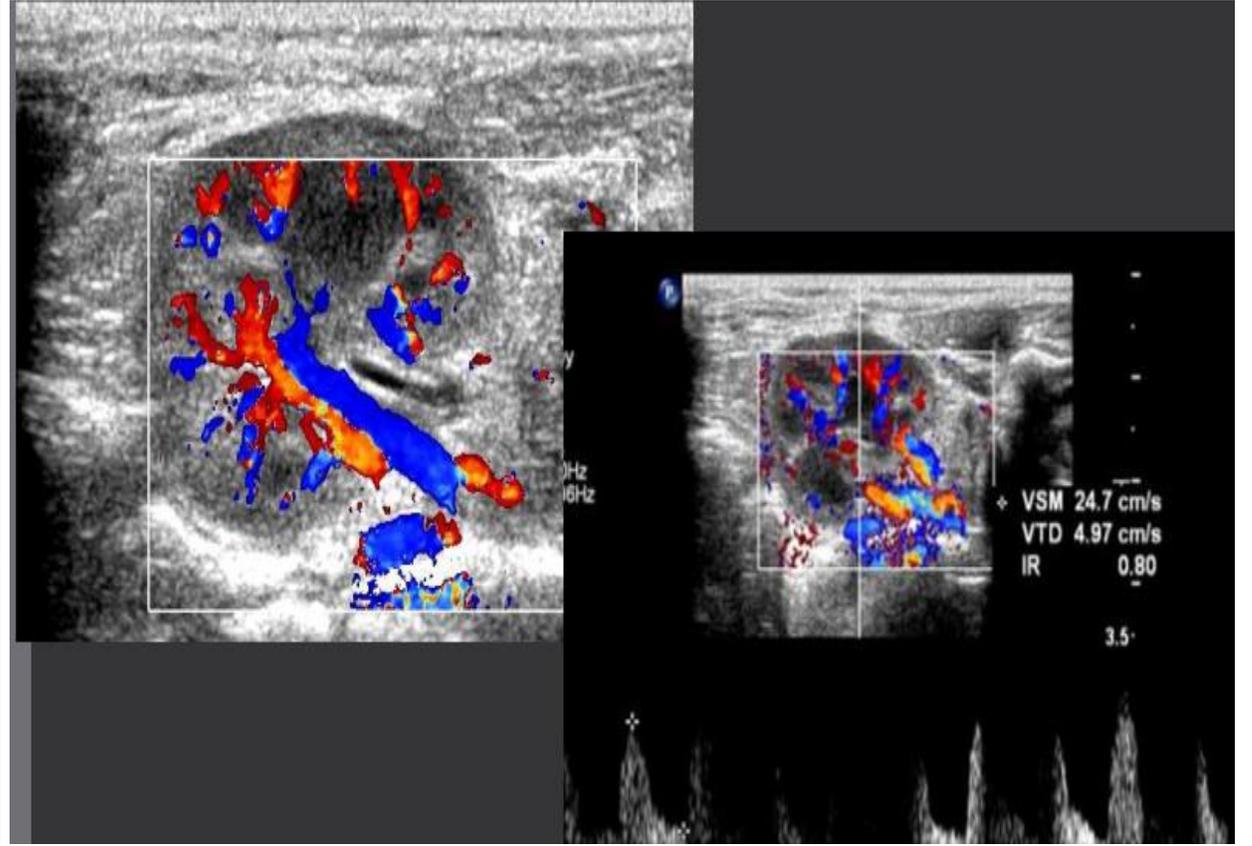
- Difficile mais utile chez le nouveau-né
- Autant que nécessaire chez le plus grand
- Vaisseaux rénaux : artères et veines rénales, vaisseaux inter lobaires, vaisseaux arqués
- Doppler couleur ou énergie (procubitus, vitesses lentes, filtres adaptés, gain mode B diminué)



REINS 8/8



Détection des zones hypo vasculaires :
foyers de néphrite



Doppler pulsé
IR chez le nouveau-né ($\geq 0,85$)



APPROCHE PATHOLOGIQUE COURANTE

INFECTION DES VOIES URINAIRES FÉBRILES: PYÉLONÉPHRITE AIGUE

- **Echographie – Objectifs:**

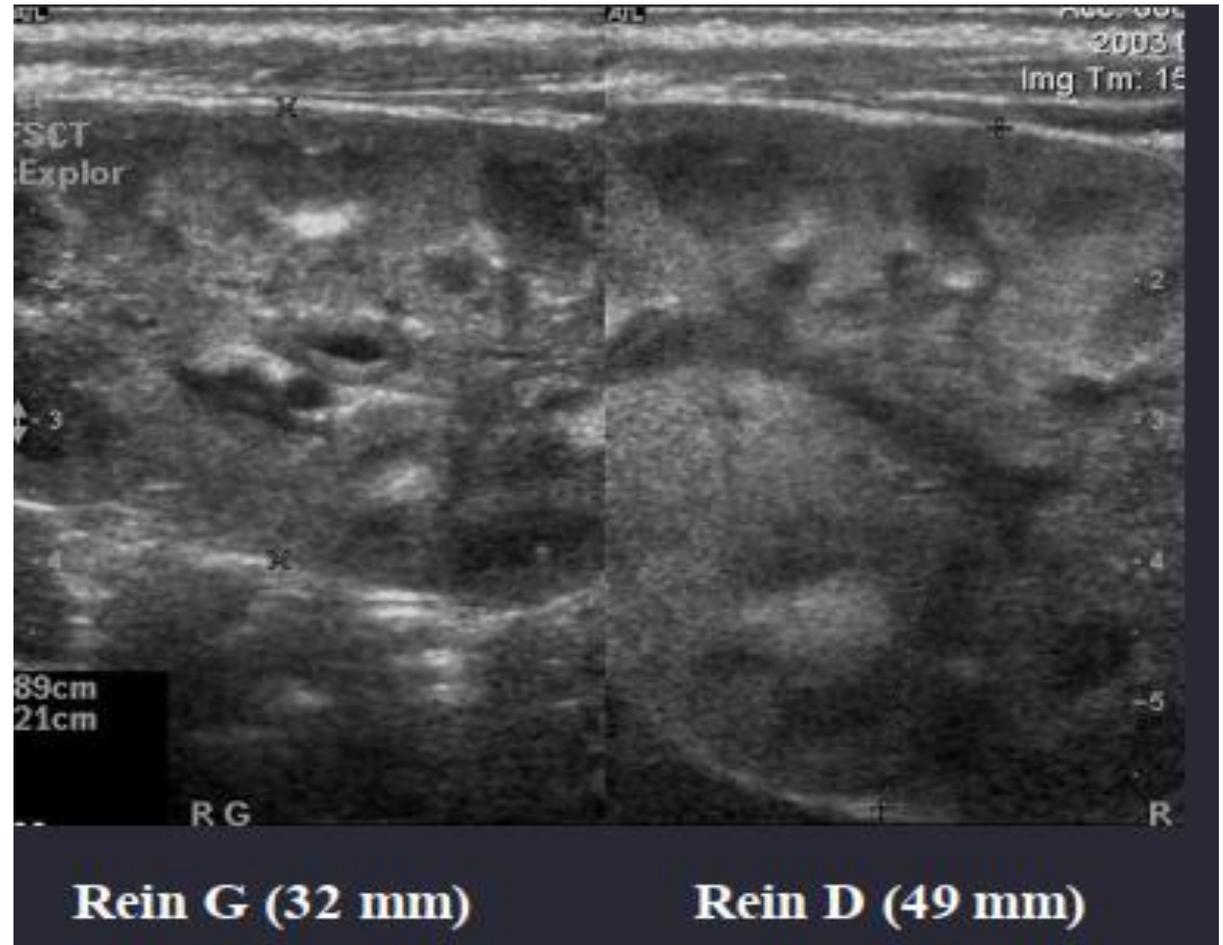
- Signes échographiques + de PNA
- Complications
- Facteurs anatomiques prédisposants
- Facteur de gravité: rein unique

- **Délai de réalisation:**

- En urgence si obstacle connu, rein unique, sepsis grave, < 3 mois
- Dans les 48 heures pour les autres cas

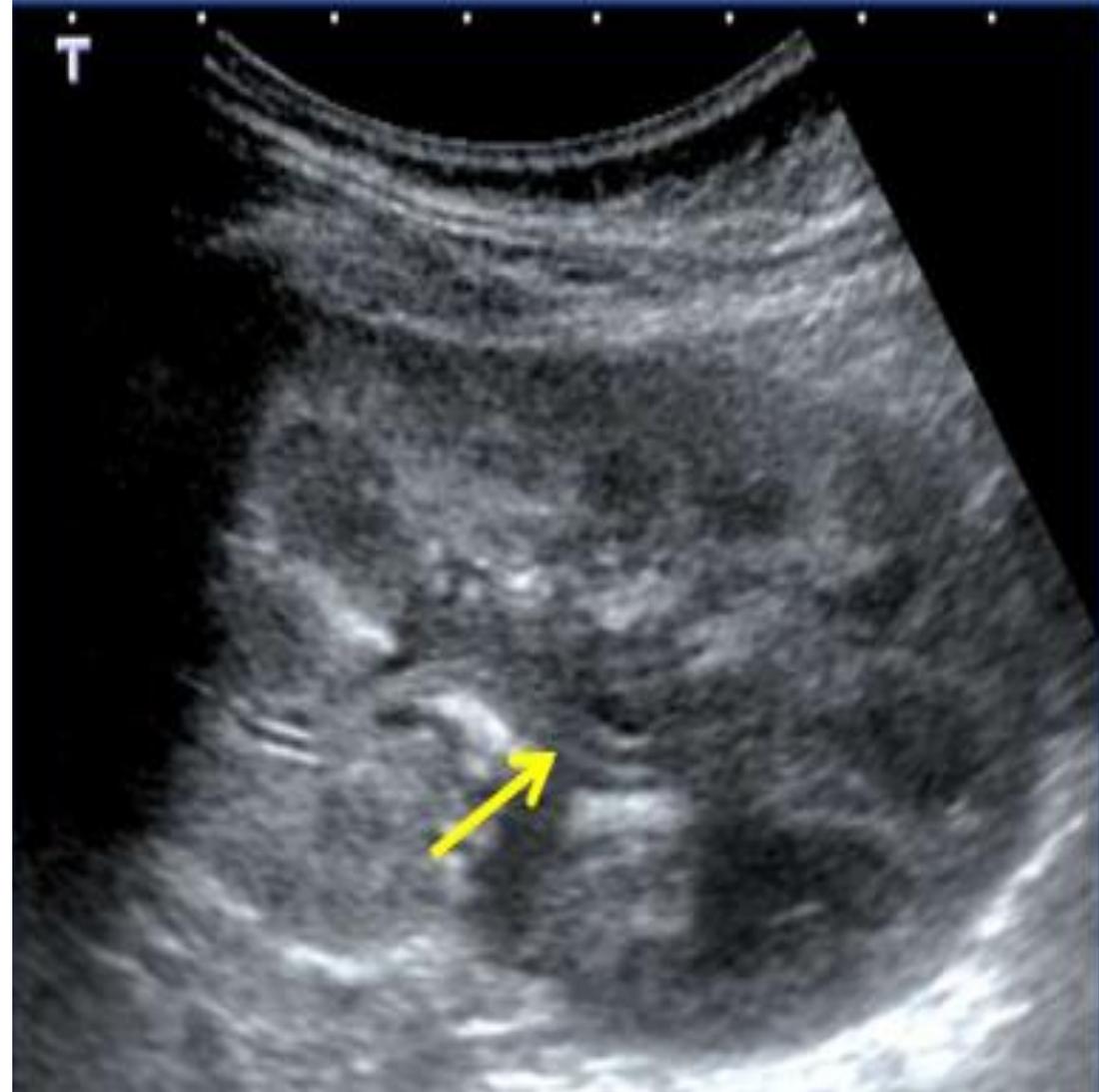
NÉPHROMÉGALIE

- Souvent polaire



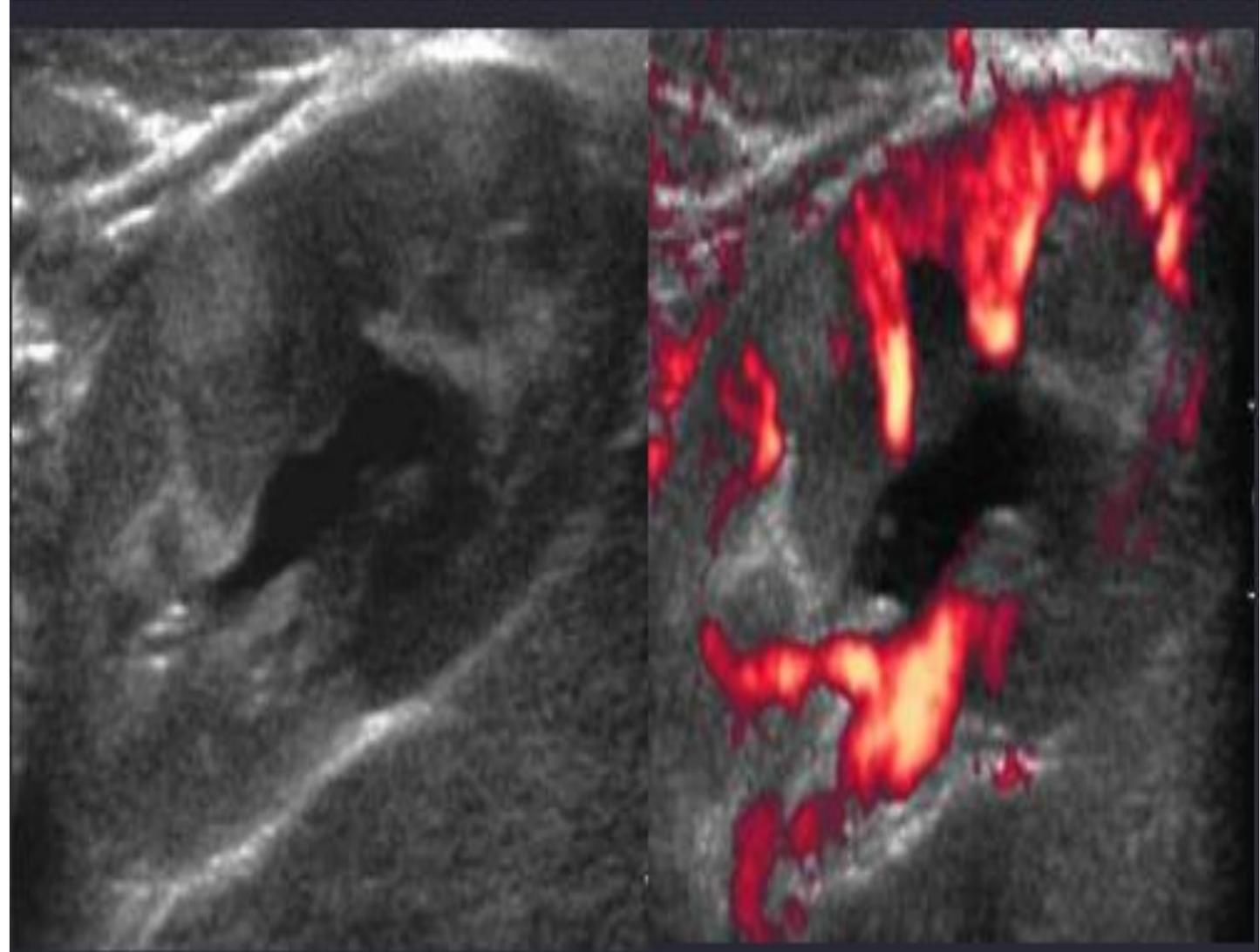
PYÉLITE

- Épaississement pariétal pyélique (ou urétérale)
- Hyper échogénicité du sinus rénal
- Dilatation modérée des cavités
- Parfois isolée (pas de cicatrice)
- Fins échos intra luminaux
- Aspécifique
 - PNA
 - RVU



NÉPHRITE

- Dédifférenciation
- Hyper échogénicité triangulaire
- Cortex strié
- Hypo vascularisation focale
- Hypo échogénicité focale (pré-suppurée)
- Pseudo masse (PNA pseudo-tumorale)

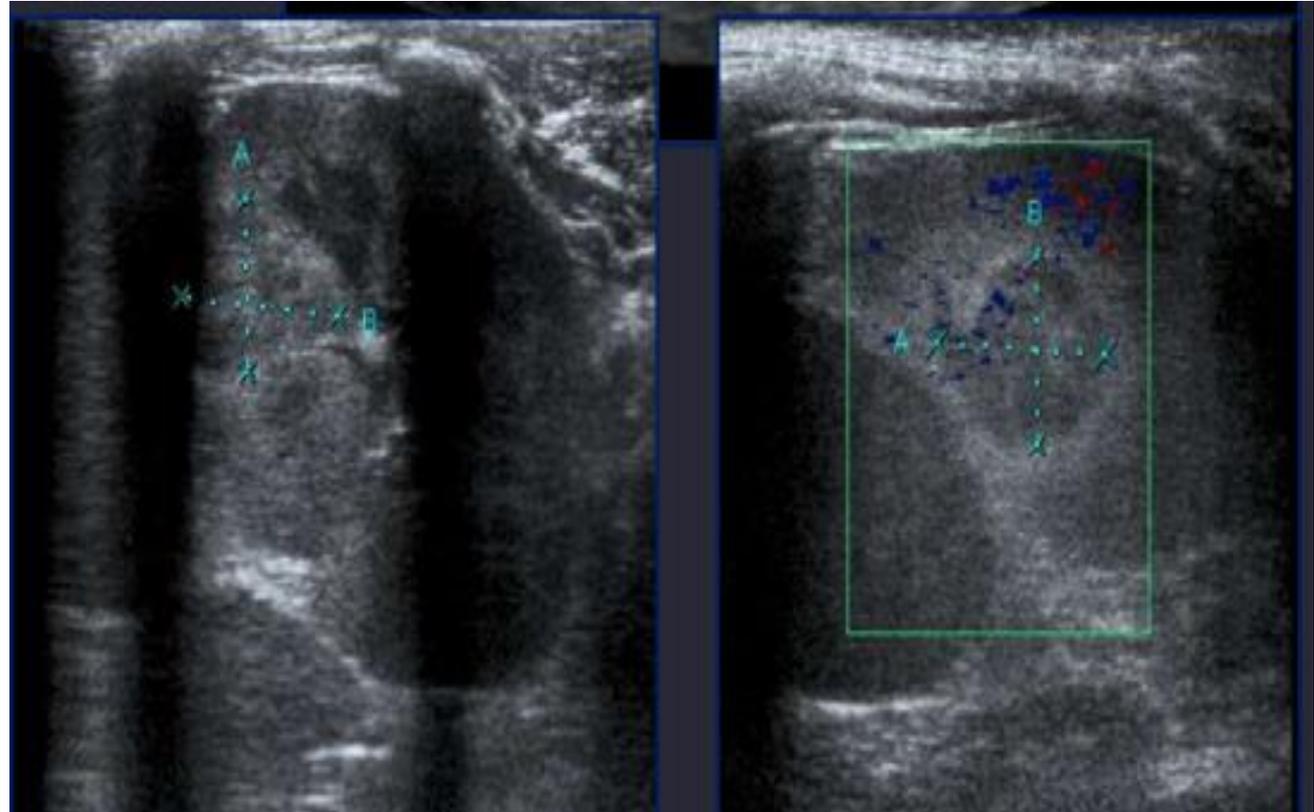


PYONÉPHROSE SUR CALCUL



ABCÈS

- Masse hypoéchogène
- Contours irréguliers
- Renforcement postérieur



QUAND POURSUIVRE LES EXPLORATIONS ? 1/2

Controverses

Objectif des explorations = trouver un facteur favorisant les infections urinaires hautes

Pourquoi ? :

- risque de néphropathie post infectieuse et /ou de reflux
- Risque à long terme d'insuffisance rénale chronique ou d'HTA

• Comment?

- Recherche de reflux par cystographie rétrograde
- Evaluation des cicatrices parenchymateuses: scintigraphie

QUAND POURSUIVRE LES EXPLORATIONS ? 2/2

Attitude proposée :

Suspicion d'une infection des voies urinaires



Echographie avec Doppler couleur
(80-90% sensib)

- Diagnostic de pyélite, PNA
- Exclure les complications



UCM (systématique)

- cas néonataux
- cas récidivants



DMSA (IRM...)

En aigu si discordance US/clinique
A 6 mois pour recherche des cicatrices



CONCLUSION

CONCLUSION

- Echographie en première intention
 - Sonde superficielle +++
 - (Voie périnéale)
- Connaitre l'aspect normal en fonction de l'âge +++
- Connaitre les éléments à préciser pour le suivi des uropathies +++
- Intérêt des techniques d'imagerie complémentaires :
 - cystographie : recherche de reflux, pathologie urétrale
 - Uro IRM : anatomie + fonctionnel (obstruction, fonction relative)
 - Scintigraphie : DMSA (cicatrice), MAG 3 (obstruction, fonction relative)

Références :

1. Référentiel DES Radio pédiatrie, module génito-urinaire, Iles de France.
2. Daneman A et al: Renal pyramids: focused sonography of normal and pathologic processes. *Radiographics*. 30(5):1287-307, 2010.
3. Elsaify WM: Neonatal renal vein thrombosis: grey-scale and Doppler ultrasonic features. *Abdom Imaging*. 34(3):413-8, 2009.
4. Chen TT et al : Radiation exposure during the evaluation and management of nephrolithiasis. *J Urol*. 194(4):878-85, 2015.
5. Chiron P. Grade IV renal trauma management. A revision of the AAST renal injury grading scale is mandatory. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 42(2) :237-41, 2016.
6. Parikh KR et al: Pediatric ureteropelvic junction obstruction: can magnetic resonance urography identify crossing vessels? *Pediatr Radiol*. 45(12):1788-95, 2015.



MERCI DE VOTRE ATTENTION

QUELQUES IMAGES ILLUSTRATIVES DE NEPHROPATHIES GLOMERULAIRES EN MICROSCOPIE OPTIQUE

François BEYA KABONGO MD, Sp Anapath
CUK

Août 2023

1^{er} cas:

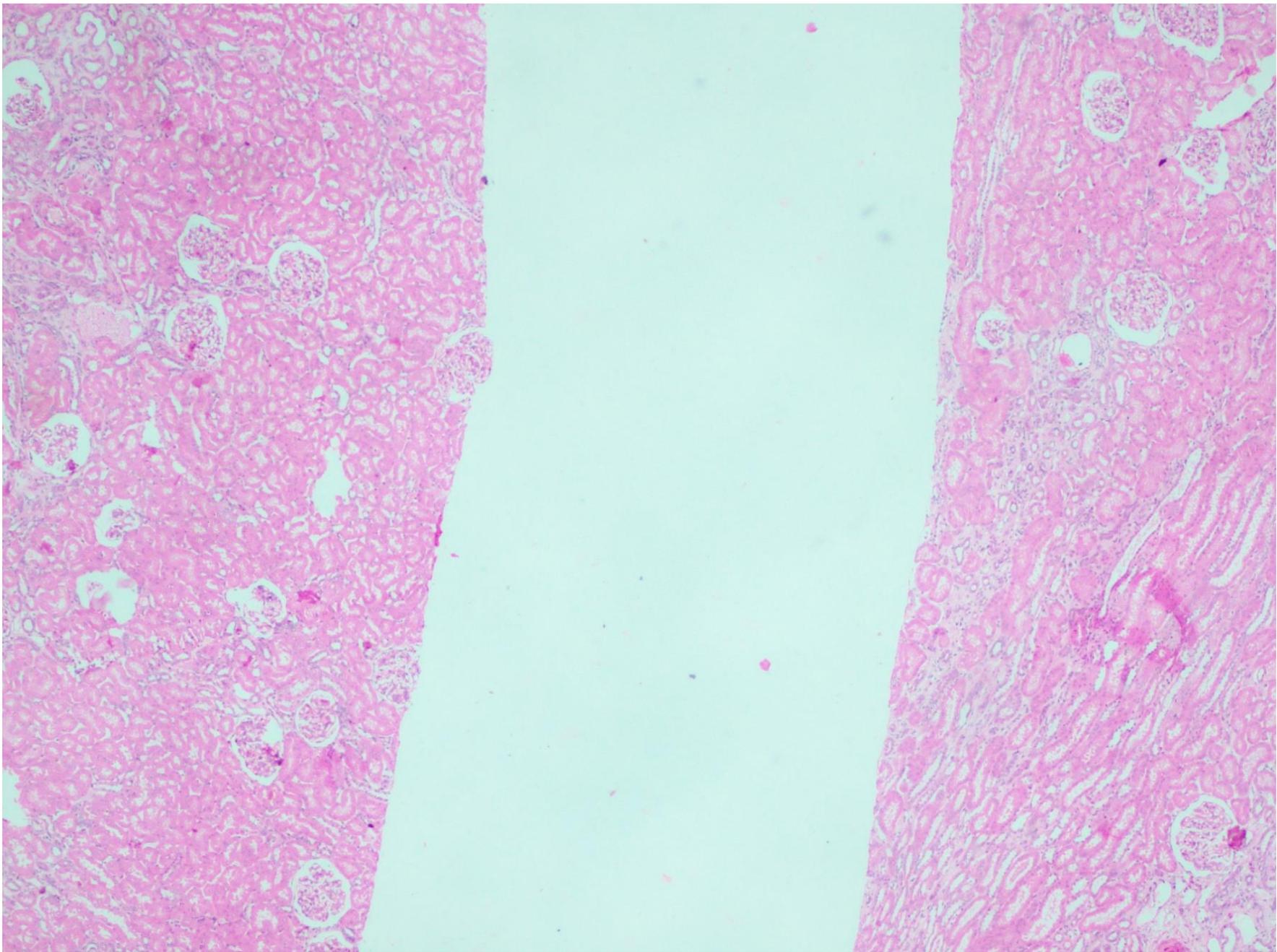
- Enfant âgé 13 ans
- Sexe masculin et de race noire
- Pas de notion de MRC en famille
- Sd néphrotique suivi deux ans auparavant l'HPGRK et Centre Pédiatrique de Kimbondo
- Ttt : corticothérapie dose maximale, EIC et diurétiques
- Evolution non satisfaisante : œdèmes++, Gain pondéral

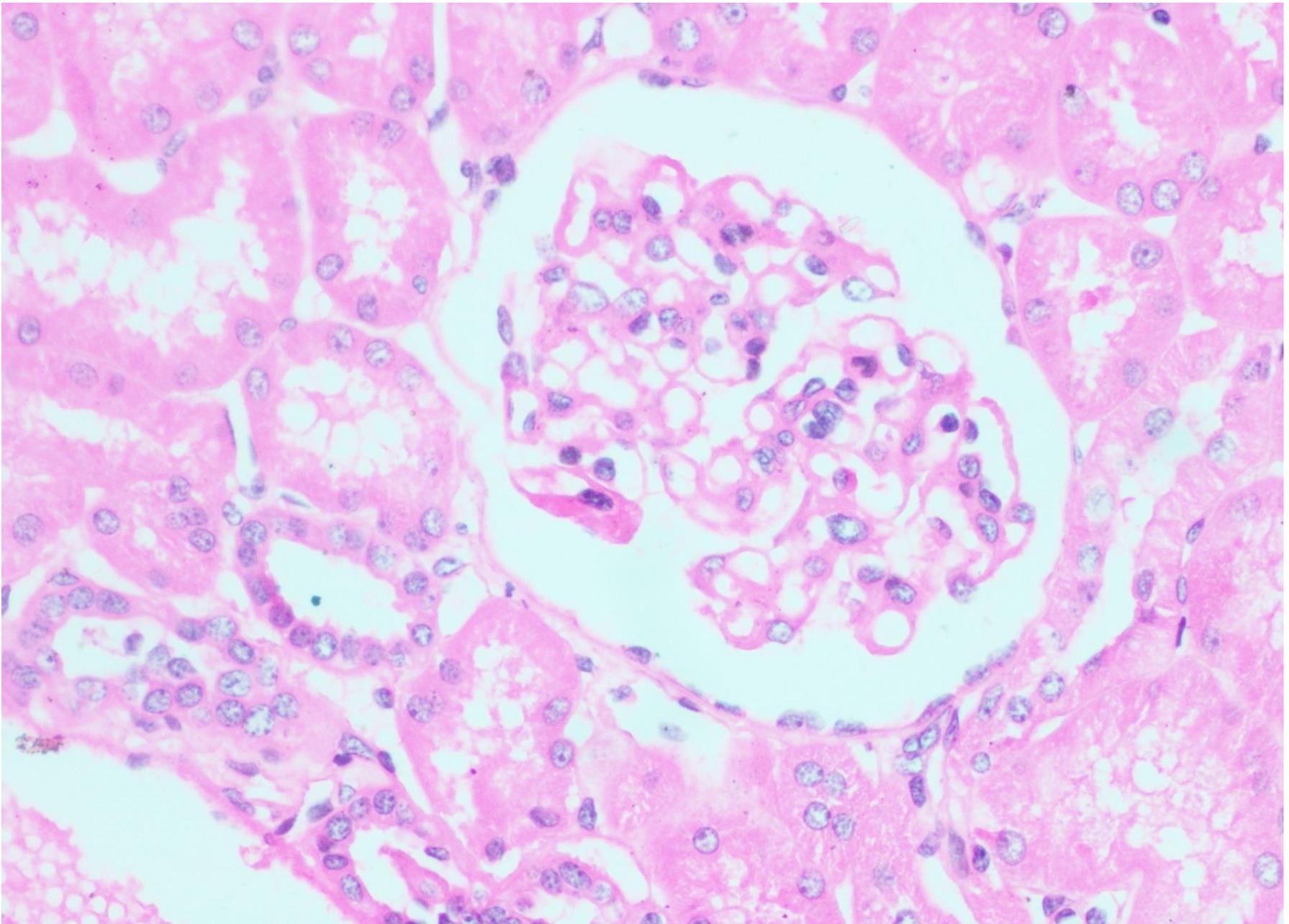
39 → 47 Kg , Prot/24 h=5,6g

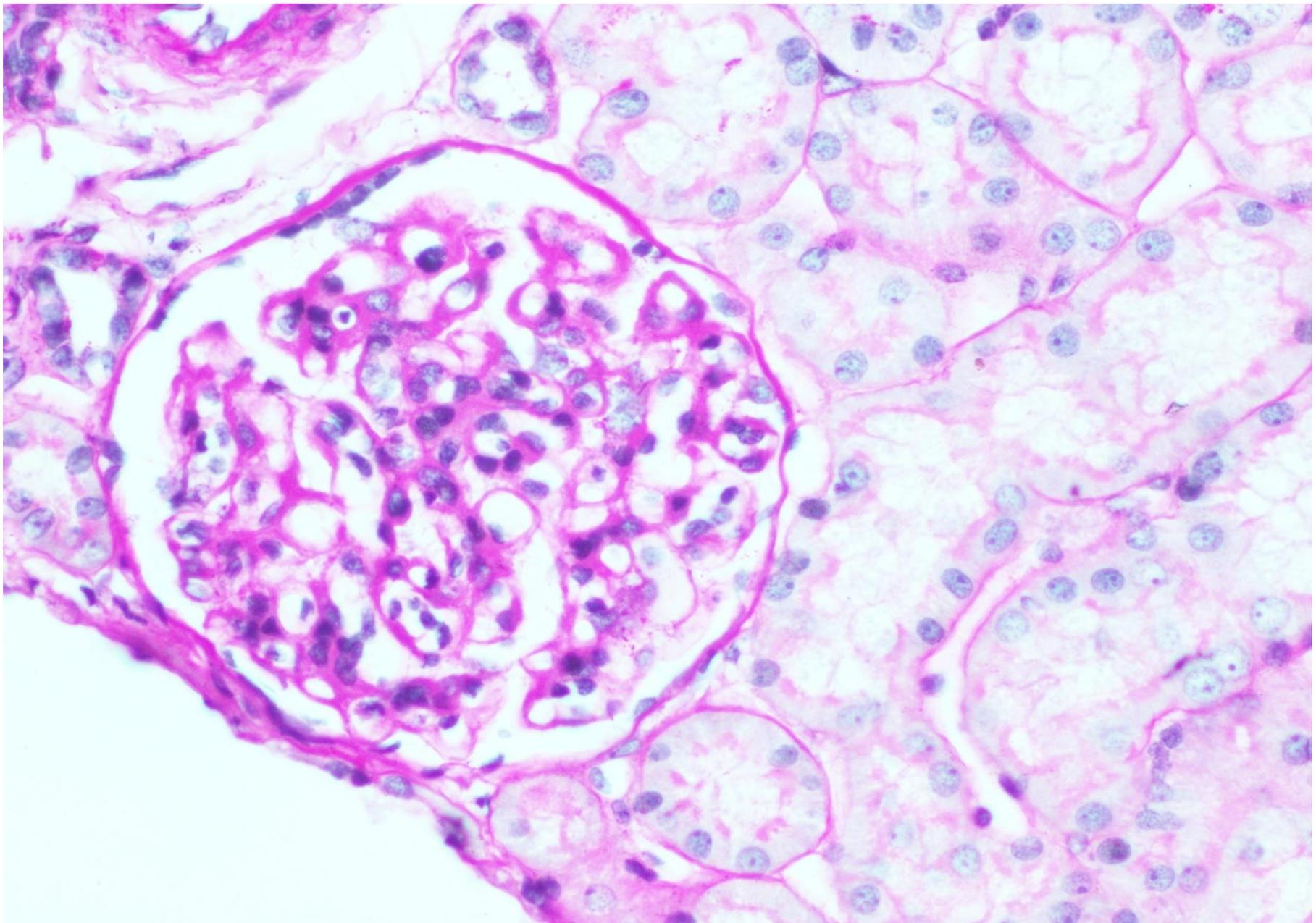
- HTA (PA= 162/105 mmhg)
- Hématurie microscopique
- Pas de drépanocytose
- Fonction rénale normale
- AgHbs négatif, Ac VHC négatif, Ac VIH nég
- GE + Frottis mince : examen négatif

Diagnostic clinique de présomption

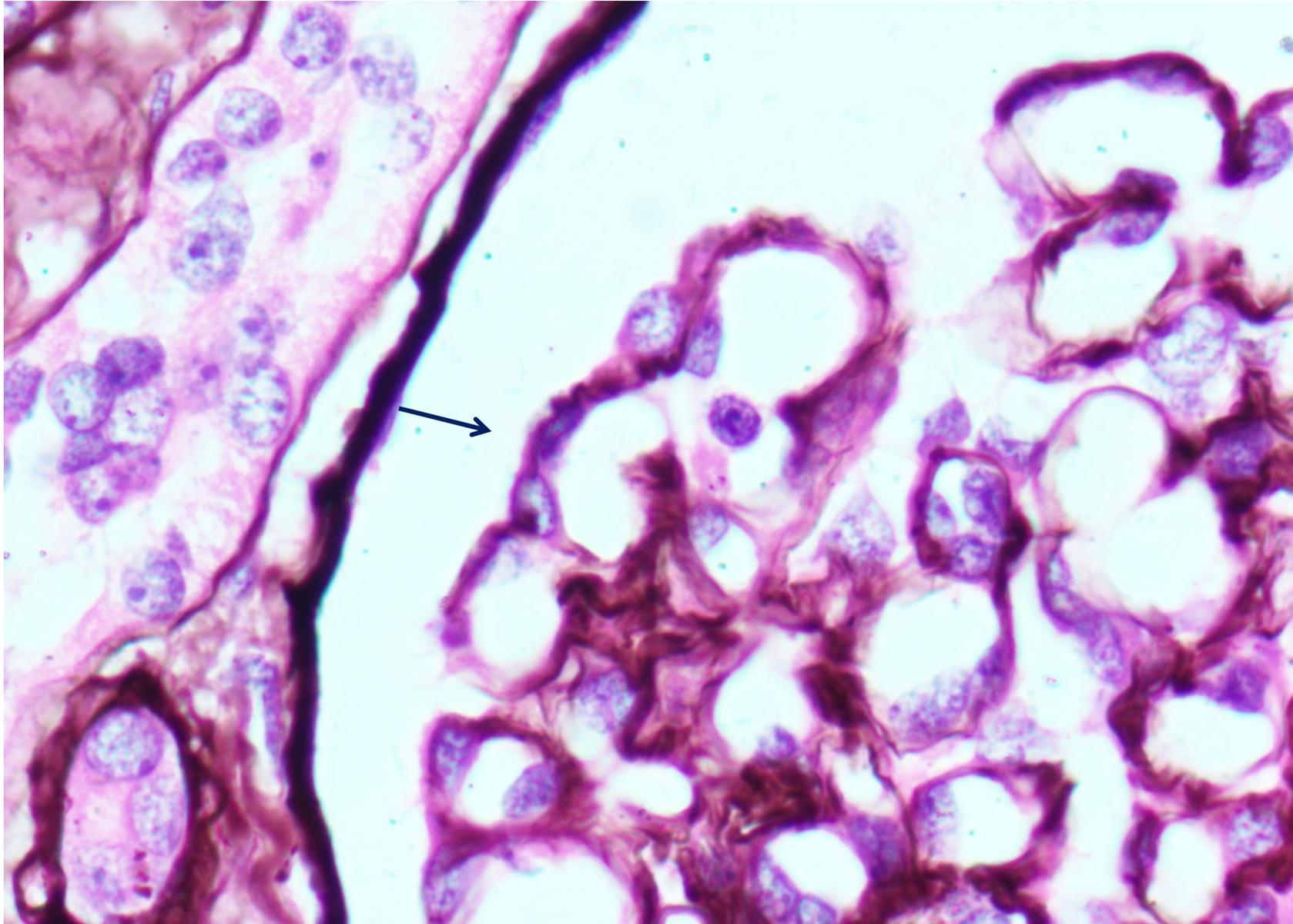
- HSF?
- GN avec prolifération Endocapillaire?



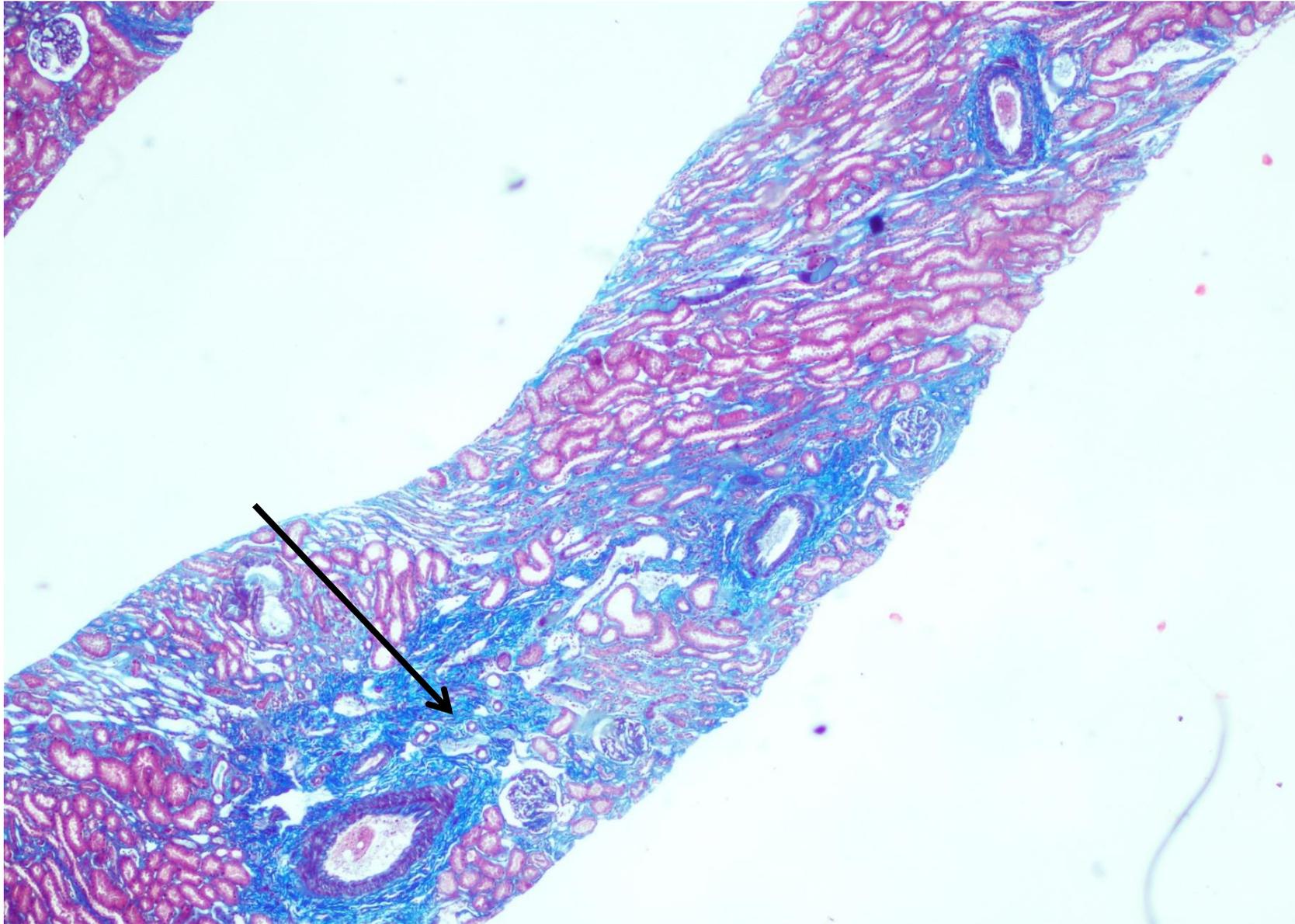




La flèche montre les membranes basales épaissies avec spicules



La flèche montre une fibrose interstitielle



TRICHROME X 4 / Labo ANAPATH CUK

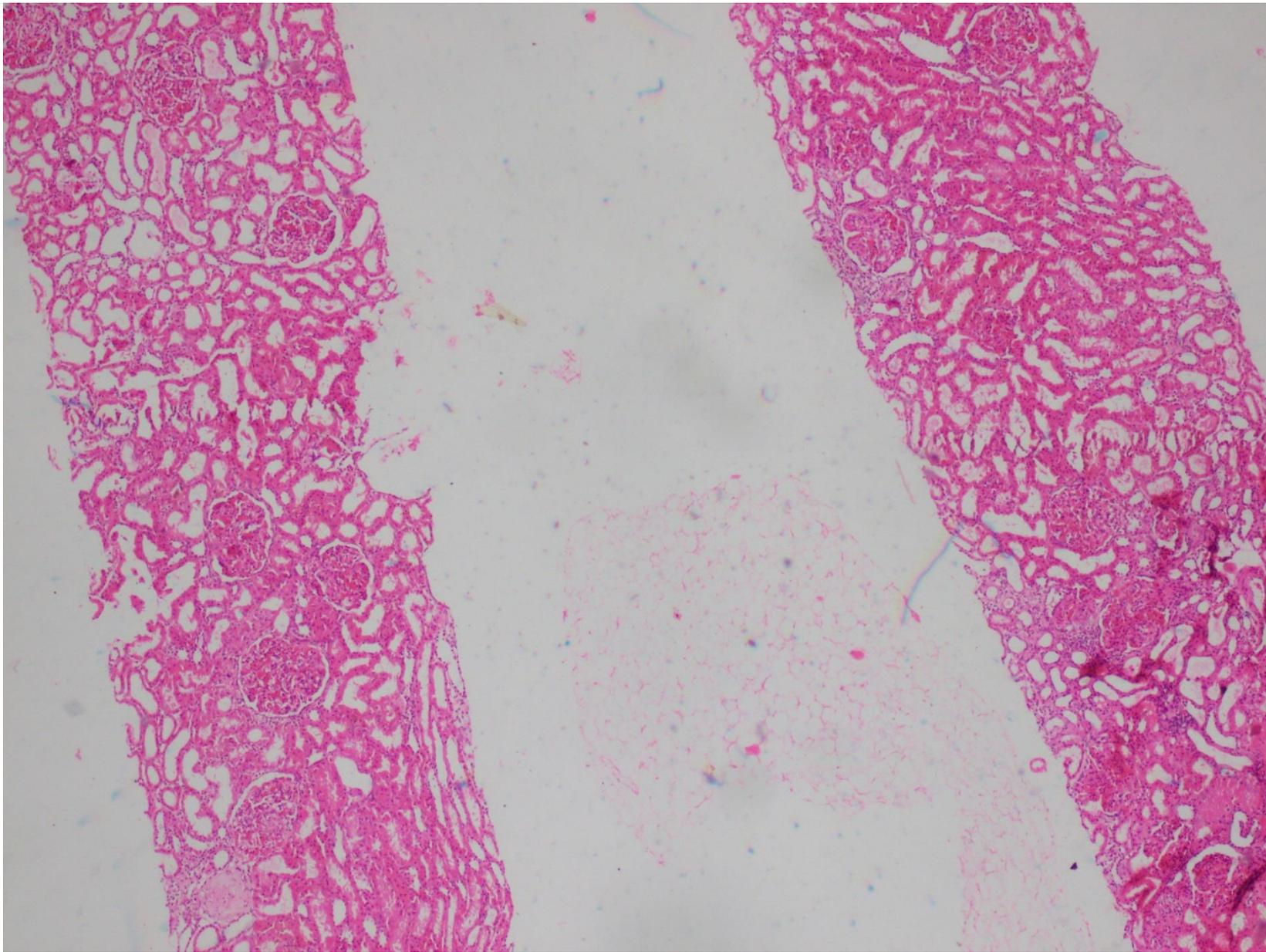
Conclusion anatomopathologique:

Glomérulonéphrite extramembraneuse

2^{ème} cas:

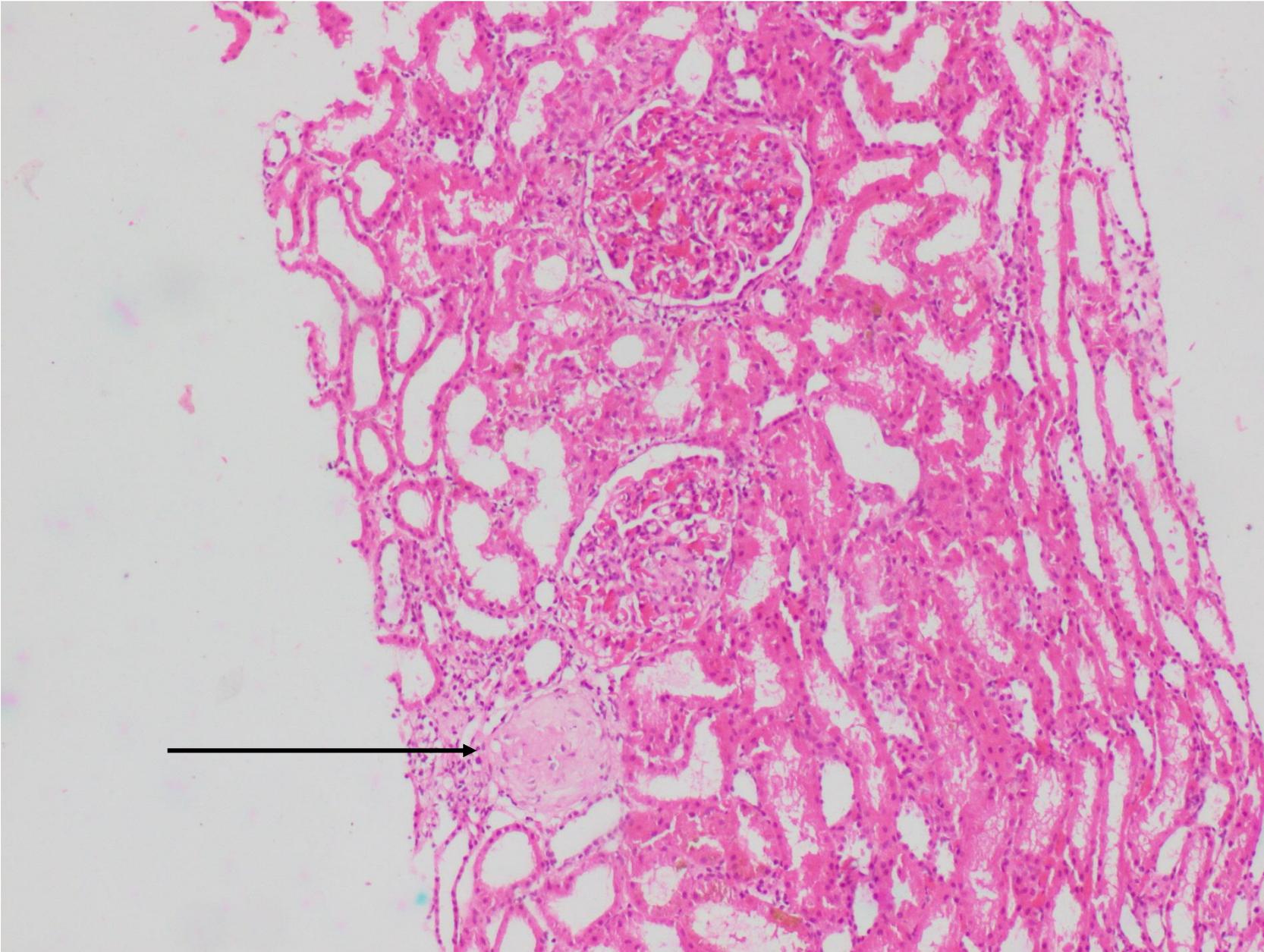
- Sd néphrotique chez un drépanocytaire homozygote
- Agé de 9 ans (en 2020)

- La biopsie rénale a été réalisée
- La pièce biopsie → au **Dpt ANAPATH CUK**
- Quelle est la lésion glomérulaire?

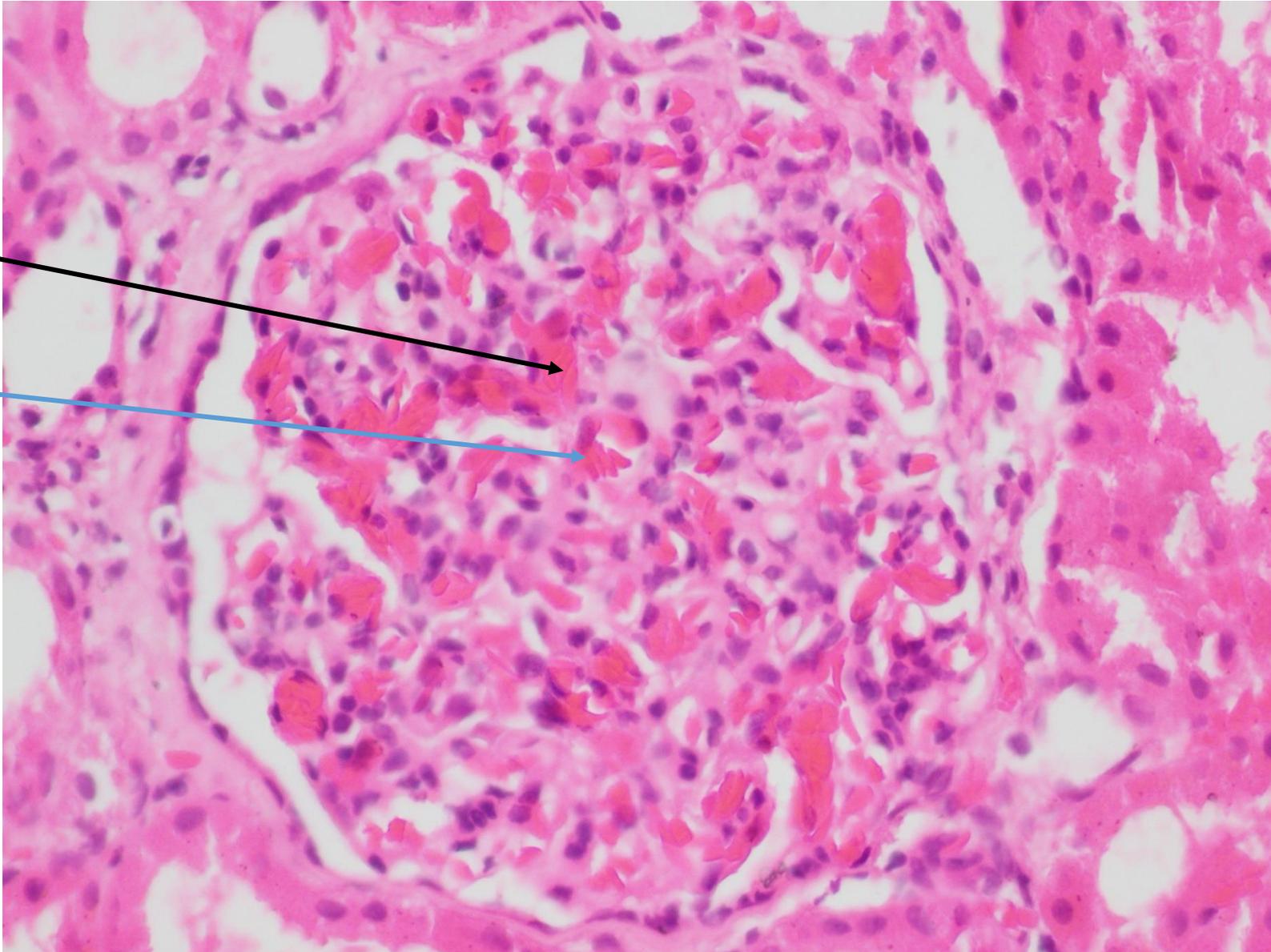


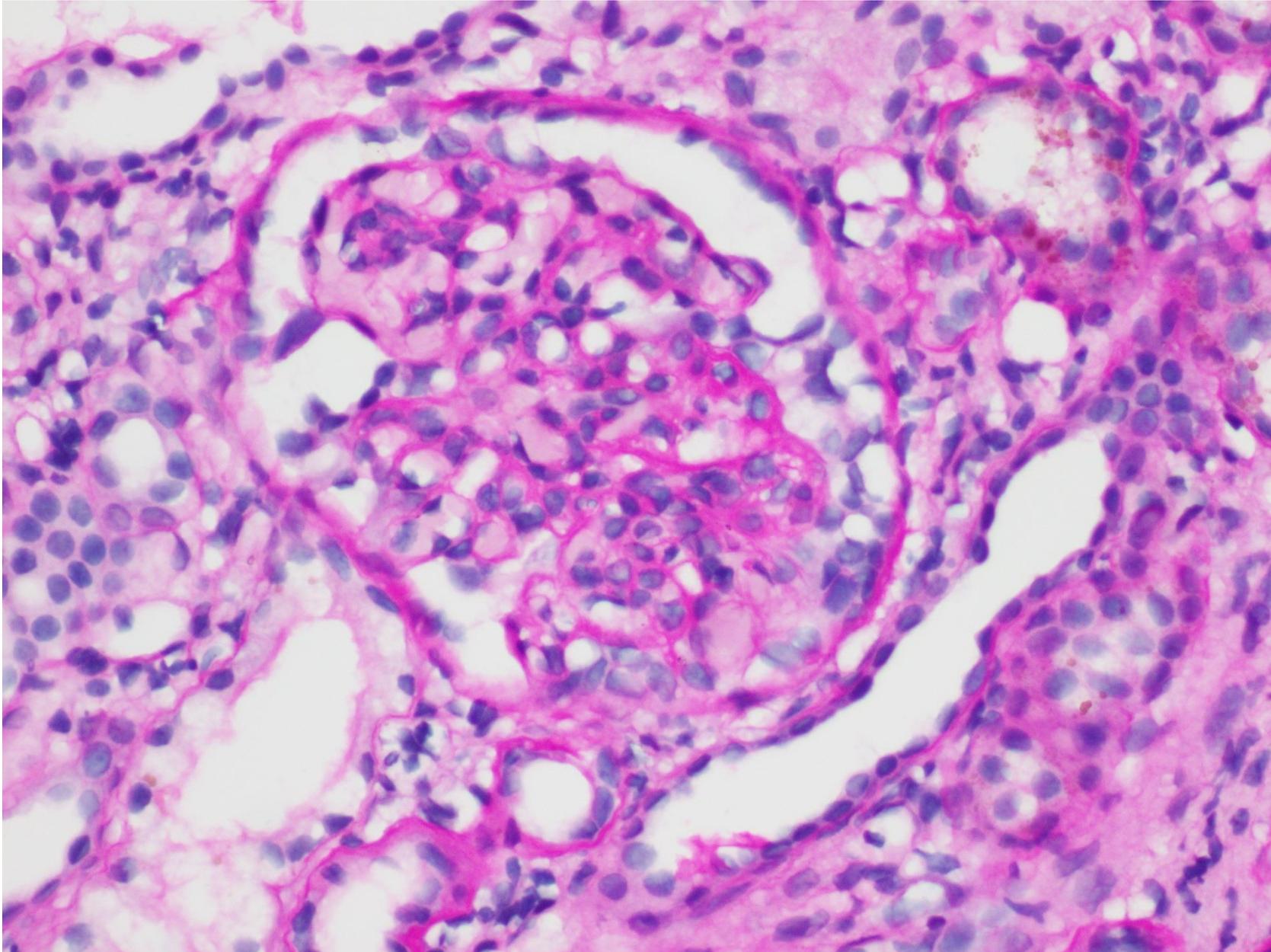
HE X 4 / Labo ANAPATH CUK

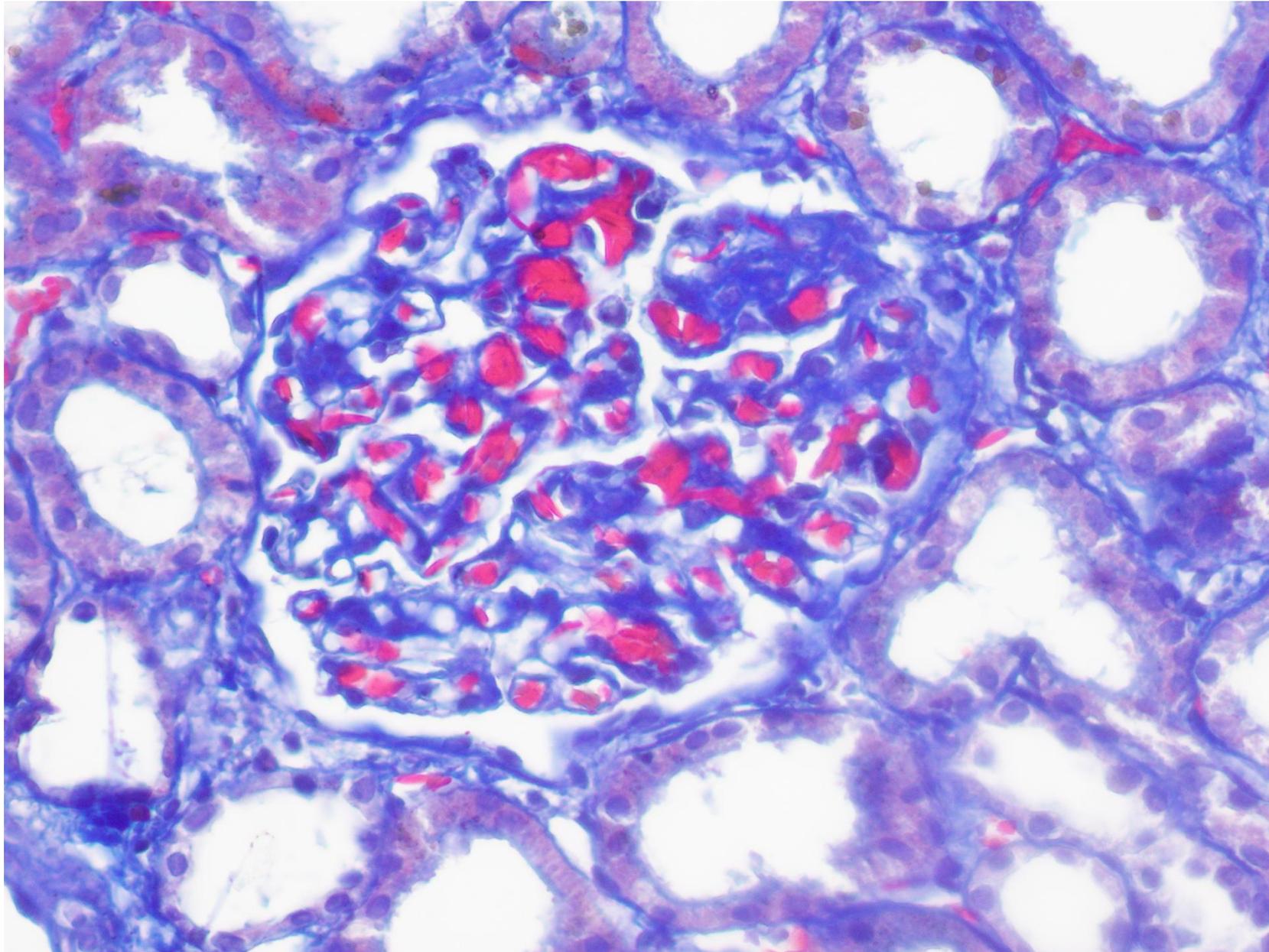
La flèche montre un pain à cacheter

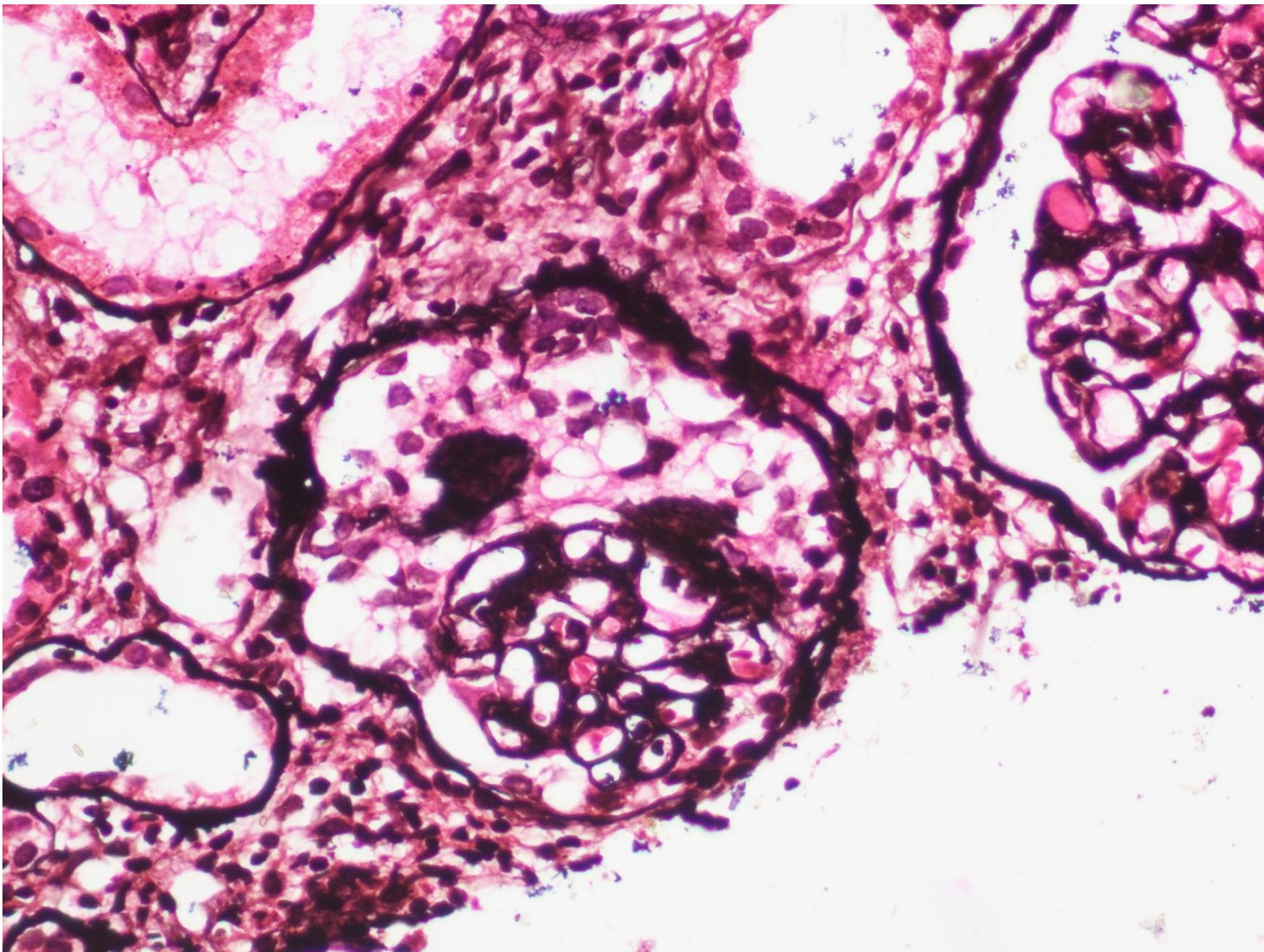


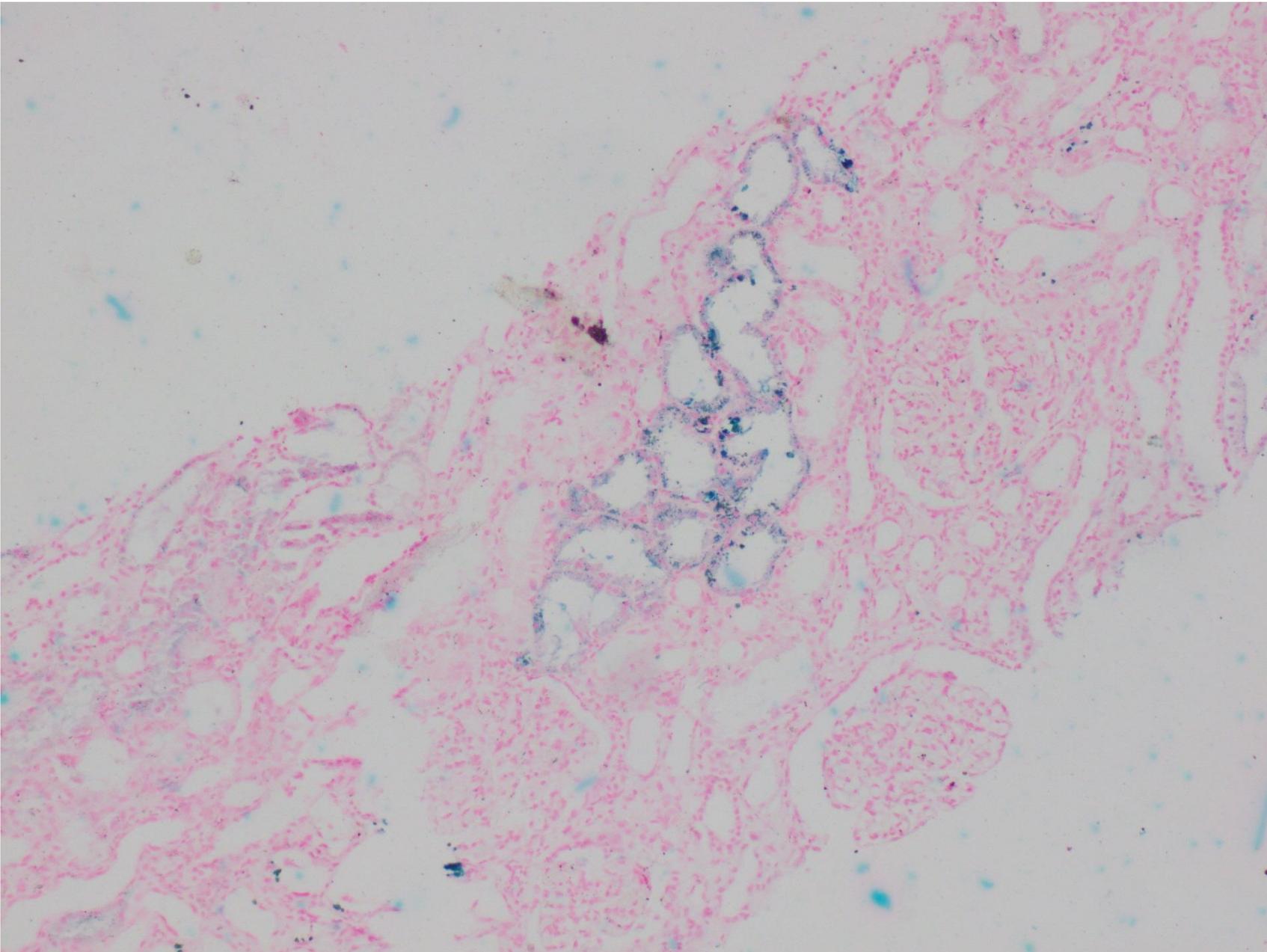
La flèche noire montre la congestion des anses capillaires remplies de GR
La flèche bleue montre des hématies pointues et en faucilles

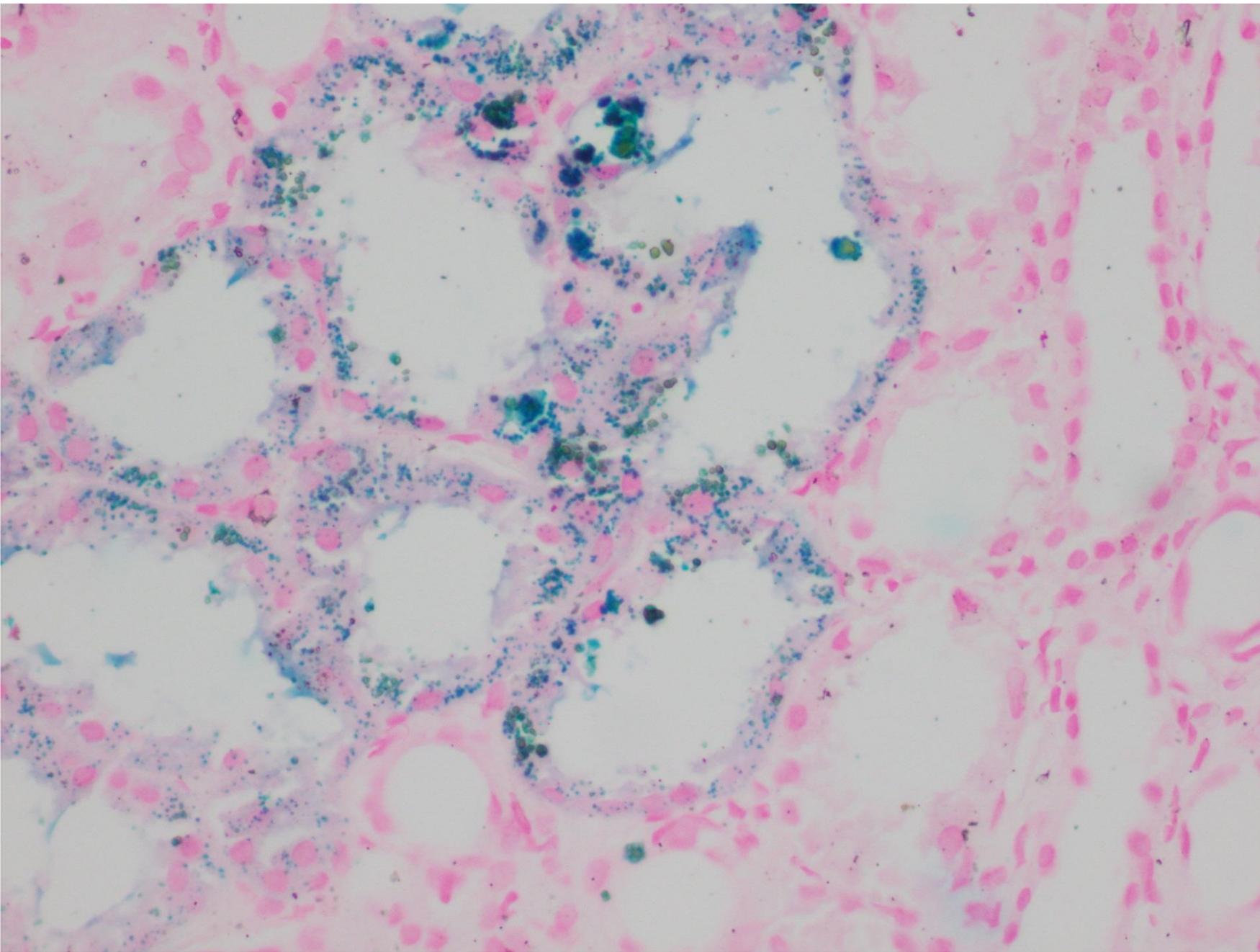












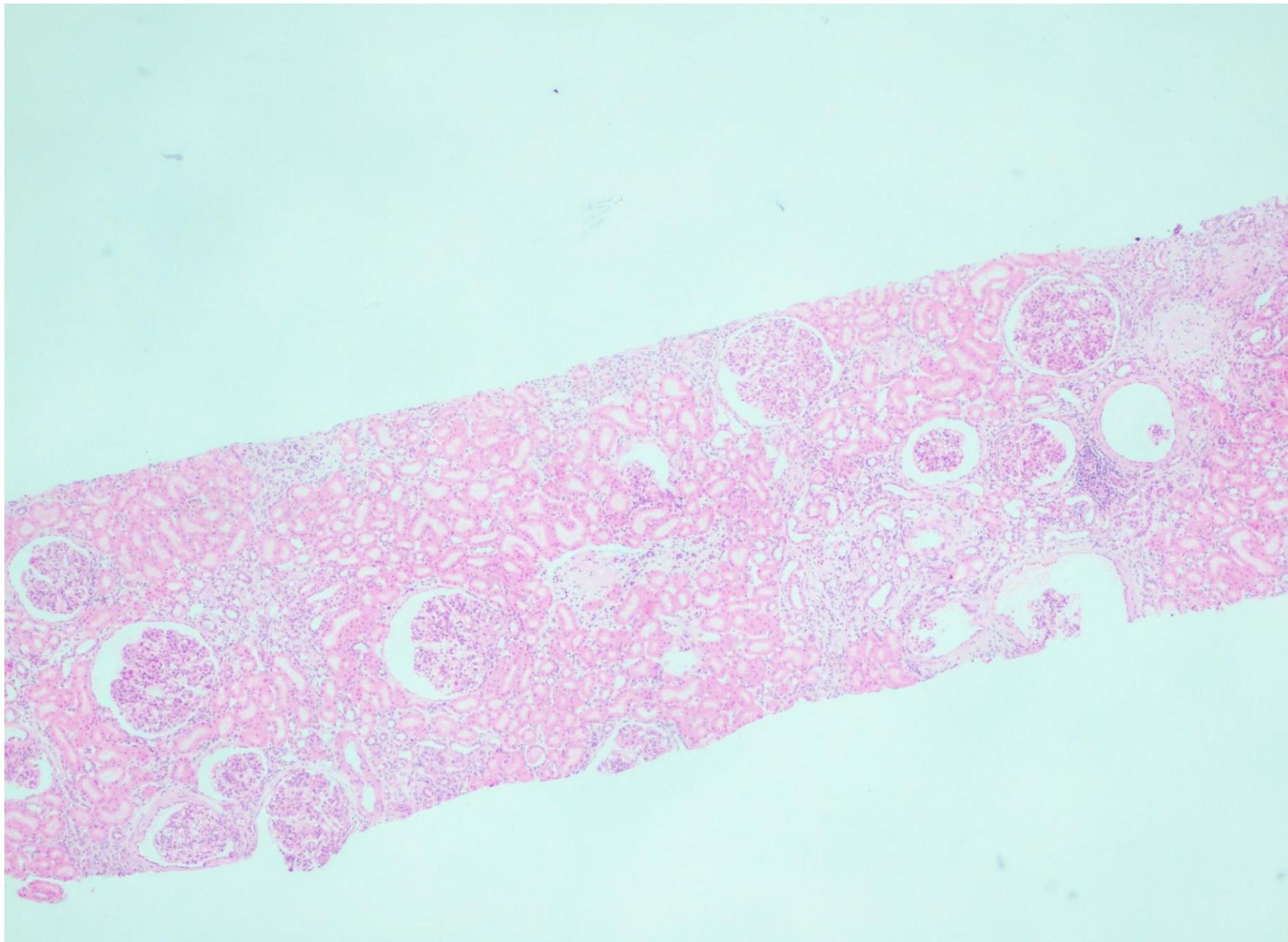
Conclusion anatomopathologique:

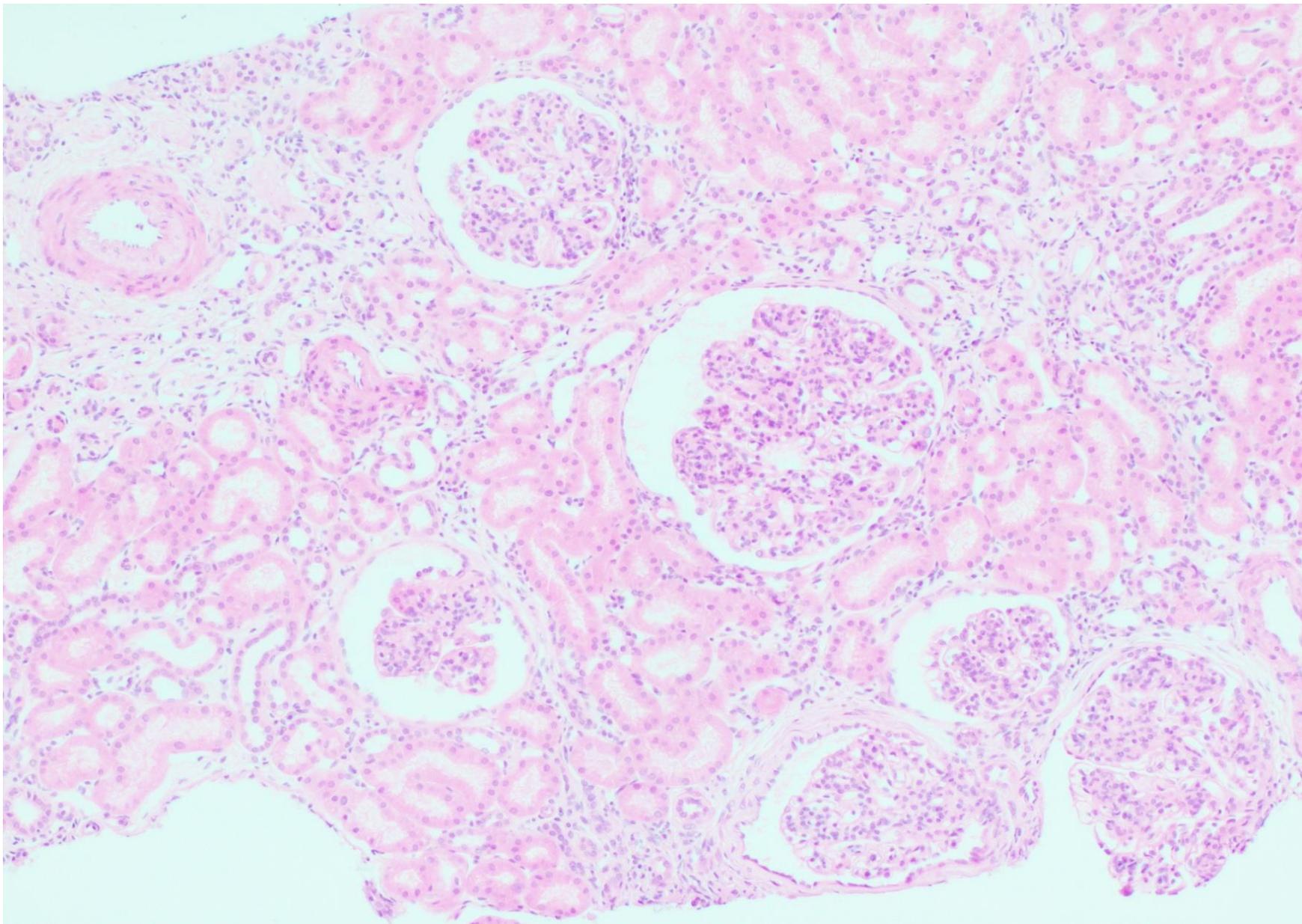
**Glomérulosclérose segmentaire et focale alias HSF et
une tubulopathie protéinique et ferrique**

3^{ème} cas:

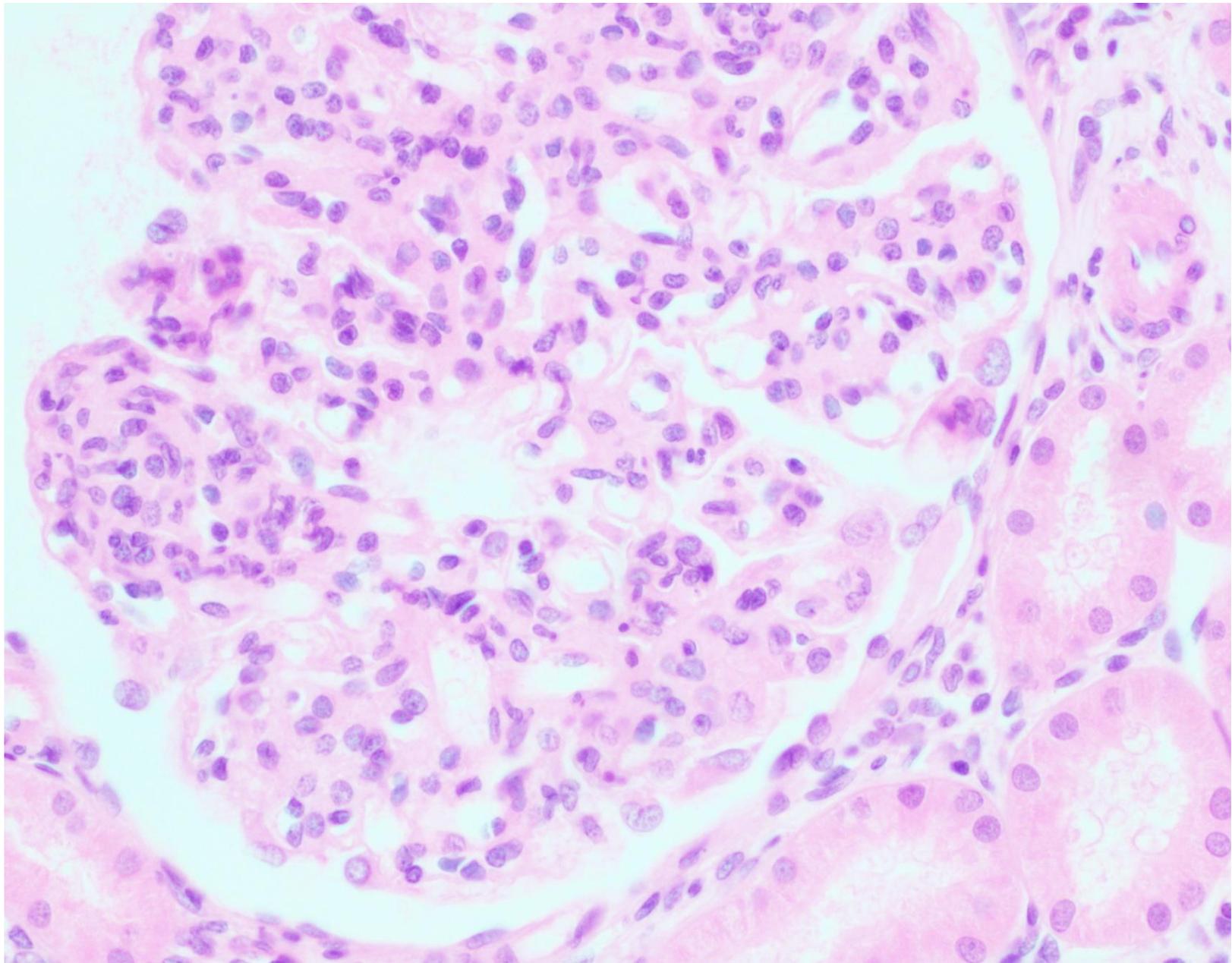
- Patiente de 57 ans, race noire avec une longue histoire clinique.

- Biopsie rénale a été réalisée
- Pièce biopsique → **Dpt Anapath CUK**
- Quelle est la lésion glomérulaire?





HE X 10 / Labo ANAPATH CUK



Aspect en doubles contours



JONES X 40 /Labo ANAPATH CUK

Conclusion anatomopathologique:

Glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP)

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

Agression rénale aiguë : Prise en charge des troubles hydro-électrolytiques

Dr Laure Collard

CHC-CHU Liège, Belgique

IPNA_AFPNA MASTER FOR JUNIOR CLASSES

22 août 2023

Movlid, 12 ans

- œdème palpébral bilatéral depuis 3 jours, en augmentation au réveil; de résolution progressive au cours de la journée. Impression de dyspnée en position couchée et lors de la course depuis hier.
- 31 kg il y a 1 semaine, actuellement 34 kg.
- Virose il y a 2 semaines (rhinorrhée, toux). Actuellement, Apyrétique. Pas de toux ni rhinorrhée ni encombrement nasal. Pas de nausée ni vomissement. Conservation de l'appétit et hydratation. Urines foncées, diurèse conservée. Selles normales.
- ATCD : (-)

Movlid, 12 ans, Paramètres à l'admission

- Poids : 34 kg
- Fréquence cardiaque : 84 /min
- PA: 110/70 mmHg
- Saturation en oxygène : 99 % à l'air
- Température : 36.1 °C
- Examen clinique à l'admission : bon état général Téguments : NCNH, TRC inférieur à 2 sec, pas d'éruption; œdème palpébral X2 Cardio : B1B2 réguliers, pas de souffle, PPP, pas d'OMI Pneumo : MV symétrique, pas de bruit surajouté, pas de tirage, eupnéique Abdo : SDI, transit présent, pas de masse palpée, pas d'HSM. ORL : tympan sains, pharynx propre Neuro : Vigile, PIClr, nuque souple, mouvements harmonieux des 4 membres

Biologie sanguine - 14/03/2023

- Hémoglobine : 10.9 g/dL
- Protéines sériques : 61 g/L
- Albumine (dosage spécifique) : 35 g/L
- PH : 7.320 PCO₂ : 42 mm Hg Standard bicarbonate : 20.3 mEq/L Exces de bases : -4.3 mEq/L PO₂ : 20 mm Hg Saturation en O₂ : 42.1 %
- Urée : 83 mg/dL
- Créatinine : 0.84 mg/dL
- Sodium : 139 mmol/L Potassium : 4.1 mmol/L Chlore : 109 mmol/L
- Calcium : 2.08 mmol/L Correction calcémie totale : 2.2 mmol/L Phosphore : 1.62 mmol/L
- Dosage du C3 : 13 mg/dL Dosage du C4 : 18 mg/dL

Urines

Protéines urinaires : 13623 mg/L

Protéines/créat : 4245 mg/g créat.

Leucocytes : +

Hémoglobine : +++

Nitrites : Négatif

Glucose : Négatif

Movlid, 12 ans

- Frottis de gorge Streptocoque groupe (A) PCR : Positif 1+ Culture aérobie : Strepto. hémolytique gr.A
- Diminution de la SpO2% au sommeil. Apparition d'une hypoventilation pulmonaire basale bilatérale sans crépitements.

Approche du patient en IRA

- Différencier aigu / chronique

- Anomalie aux échographies anténatales
 - Infections urinaires
 - Ralentissement croissance
 - Polyurie-polydipsie
 - Rachitisme
 - Dysmorphie
 - Antécédents familiaux de maladie rénale chronique
-
- US reins : normaux (élargis, hyperéchogènes) - dilatés – petits reins ± kystes

Vitesse de correction
Nature du traitement

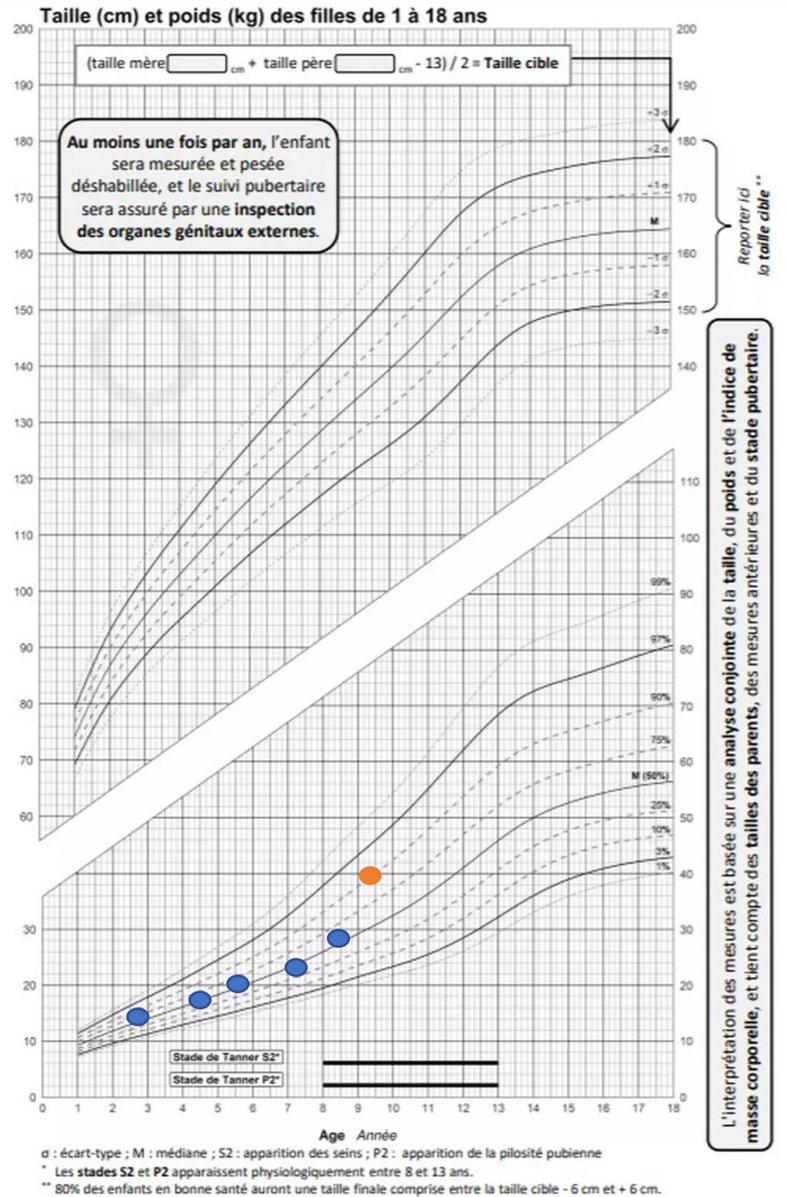
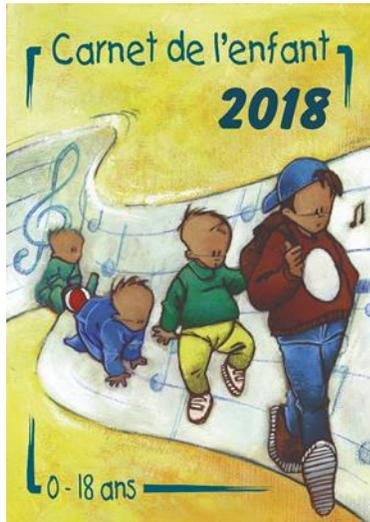
Complications de l'IRA, évaluation et traitement

- Surcharge hydrique → décompensation cardiaque
- Hypertension
- Hyperkaliémie
- Acidose métabolique
- Hypocalcémie
- Hypo/hypernatrémie
- Hyperphosphorémie

Evaluer la volémie

- Poids
- FC
- Temps de recoloration (< 2'')
- Différence t° centrale – t° périphériques (max 2°)
- Chaleur des extrémités
- Dernière diurèse
- PA
- Signes cliniques de sous- ou d'hyper-hydratation

Quantifier la prise pondérale



Repères

	FC	FR
3 ans	130	30
5 ans	100	20
14 ans	70	14

PA systolique		
	Normale	Limite inférieure
0-1 mois	>60	50-60
1-12 mois	80	70
1-10 ans	$90 + 2 \times \text{âge}$	$70 + 2 \times \text{âge}$
>10 ans	110-120	90

Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86

Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile (Continued)

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)								Diastolic BP (mmHg)					
		← Percentile of Height →								← Percentile of Height →					
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th														
13	50th	HTA = PA systolique <u>ou</u> diastolique > P95													
	90th														
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92

https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/child_tbl.pdf

17	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
17	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

HTA selon âge, repères

Âge	HTA si
Nouveau-né	> 95/-
0-1 ans	105/60
1-2 ans	110/65
2-5 ans	115/75
5- 10 ans	120/80
10-15 ans	130/85

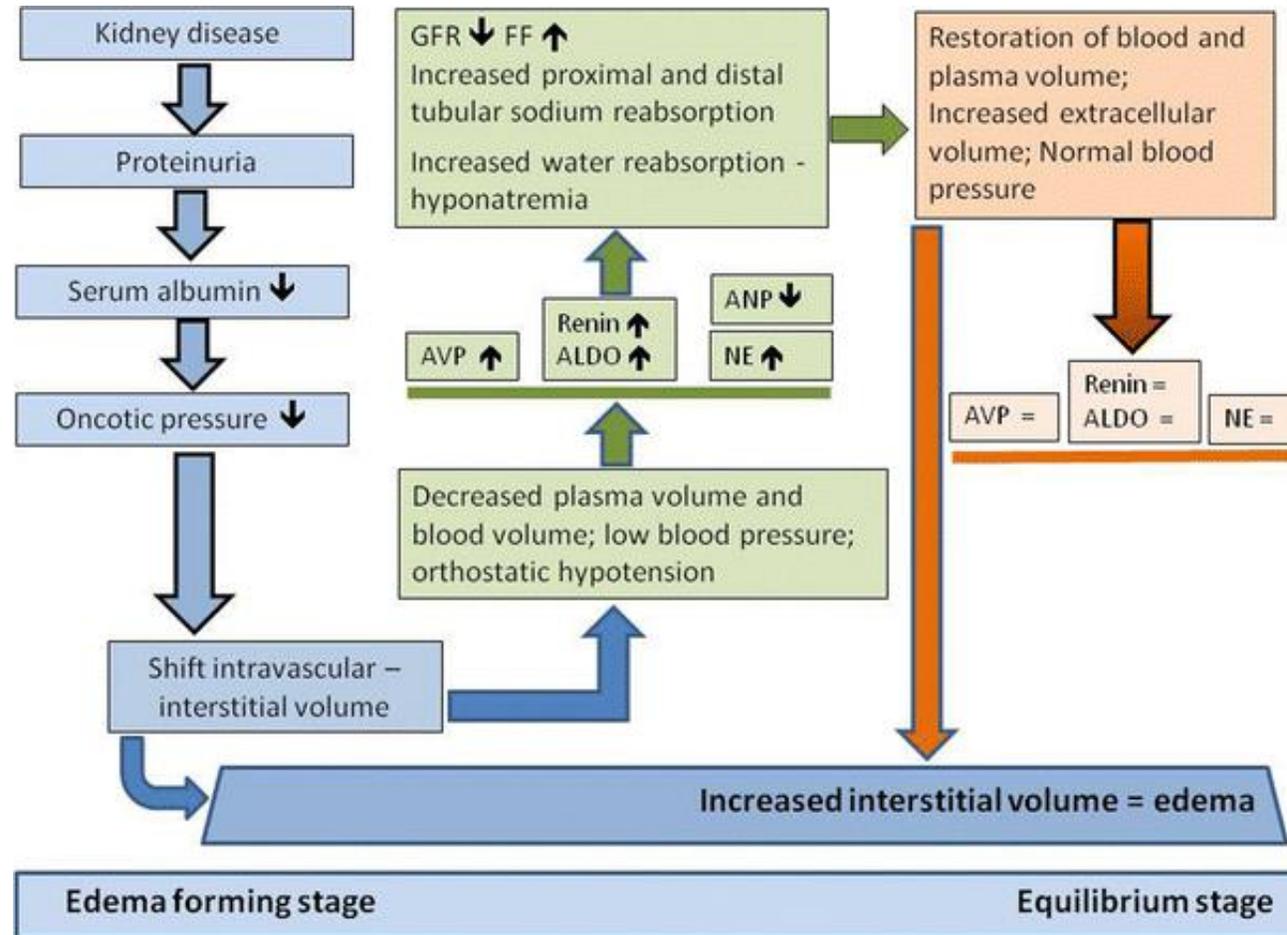
Confirmé sur 3 mesures distinctes



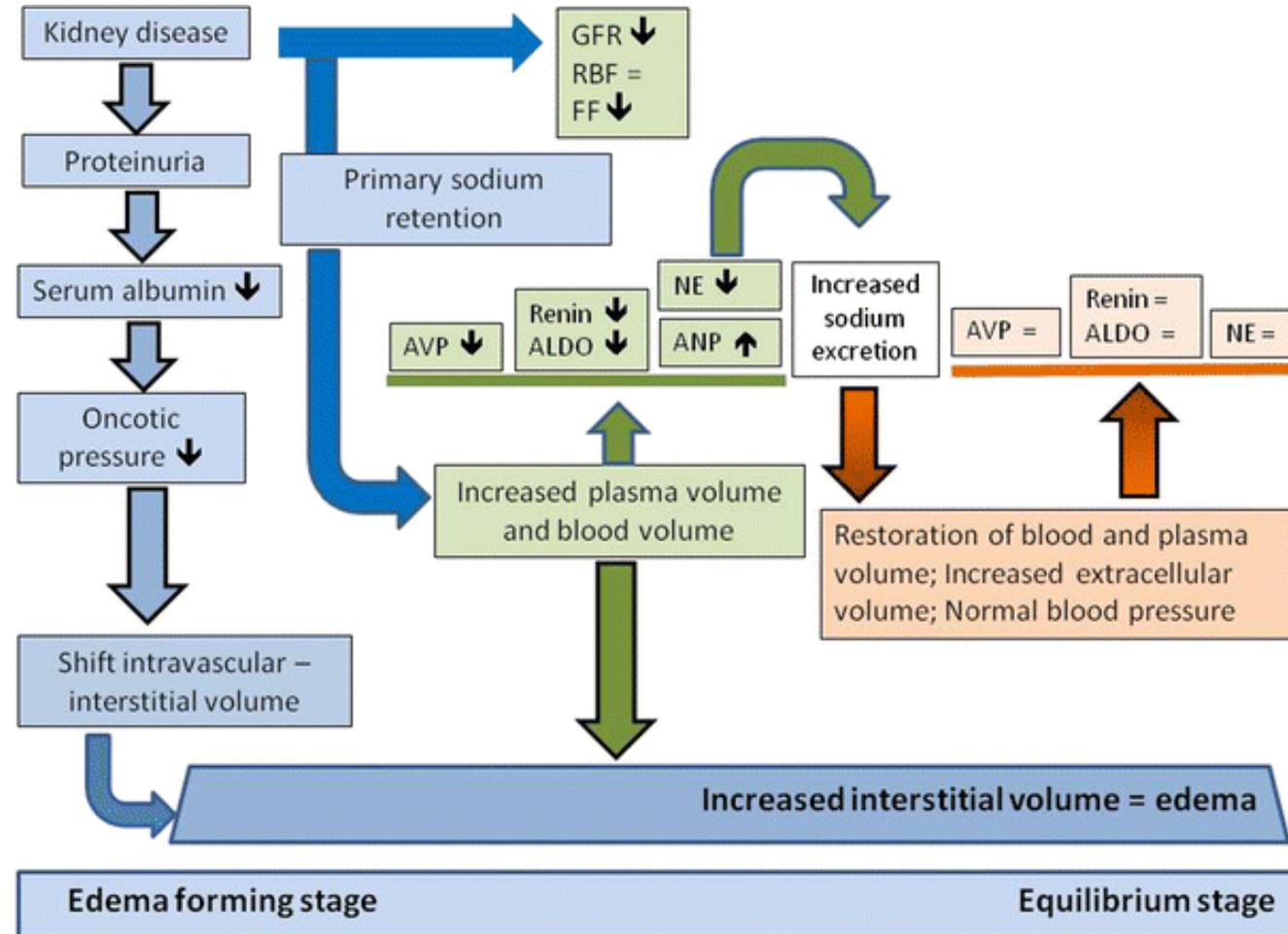
Signes cliniques de surcharge hydrique

- Absence de signes de déshydratation
- HTA
 - Céphalées, épistaxis, vomissements, vision trouble → encéphalopathie
 - Rarement, peut être due à vasoconstriction intense en raison d'une hypovolémie
- Œdèmes
 - Périorbitaire, face, scrotum, face antérieure des tibias (pression 15'')
 - Épanchements pleuraux, péricardique, ascite
 - OAP : ↑ FC, ↑ FR, ↓ SaO₂
 - Œdèmes visibles = min 5% de surcharge
 - Associé à hypovolémie **ou** hypervolémie relative si syndrome néphrotique

Théorie du sous-remplissage



Théorie du sur-remplissage



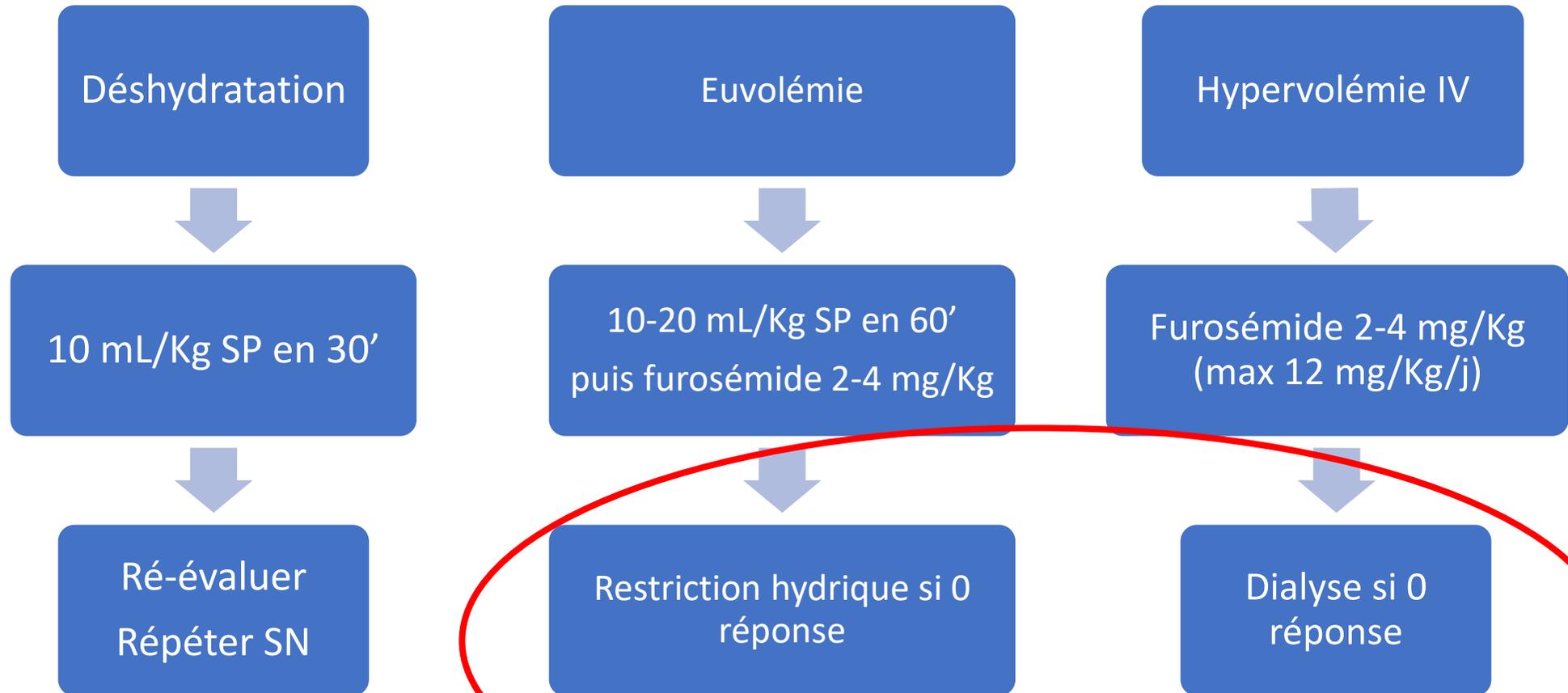
Évaluation clinique volémie intra-vasculaire

- Poids
- Diurèse
- *Oedèmes*

État hydratation	Signes cliniques
Déshydraté	Tachycardie Mains-pieds-nez froids >2° entre t° centrale et périphérique Tps recoloration > 2'' Hypotension (signe tardif) Muqueuses sèches Yeux creusés
Euvolémique	
Surcharge IV	Tachycardie, galop Turgescence jugulaire HTA Foie palpable

Gestion premières 24h = évaluation volémie IV

Signes cliniques, dernière diurèse



SP, serum physiologique, NaCl 0,9%

Les premières 24h

- Poids 2x/j
- Diurèse 1x/h
- Bilan in – out 1x/3 à 12h
- PA, FC, extrémités, t° centrale/périphérique 1x/h
- Surveillance neurologique 1x/h
- Biochimie sanguine (urée, créatinine, Na K Cl Ca Ph, pH) 1x/6-24h
- Répéter bolus SP ou albumine ou diurétique selon évolution clinique et diurèse
- Considérer albumine si néphrotique + signes hypovolémie relative

Apports H0-H24

Pertes insensibles

- 400 mL/m²/j chez enfant ventilé (30 mL/Kg/j)
- 600 mL/m²/j chez enfant non ventilé
- + 80 mL/m²/j par degré t°>37°
- Sous forme d'alimentation si tolérée ou NaCl 0.9% (0.45% en cas d'hypernatrémie)

+ diurèse de 24h

- 100% si euvolémique
- 50-75% si hypervolémique

+ autres pertes (diarrhée, vomissements, brûlures...)

! Reconcentrer toutes les drogues

ADAPTATION REGULIERE à l'évolution des données cliniques de la volémie

H24-48

- Apports = 50% maintenance enfants sains (PO >>> IV)

	Poids (Kg)	Apports journaliers
Eau	<10	100 mL/Kg
	11-20	1000 mL + 50 mL/Kg par Kg >10
	>20	1500 mL + 20 mL/Kg par Kg >20
Na, K, Cl	<10	2.5 mmol/Kg
	11-30	2.0 mmol/Kg
	>30	1.5 mmol/Kg

- Poursuite traitement conservateur ou dialyse?
 - Restriction hydrique prolongée = sous-alimentation → catabolisme (↑ urée et K⁺)

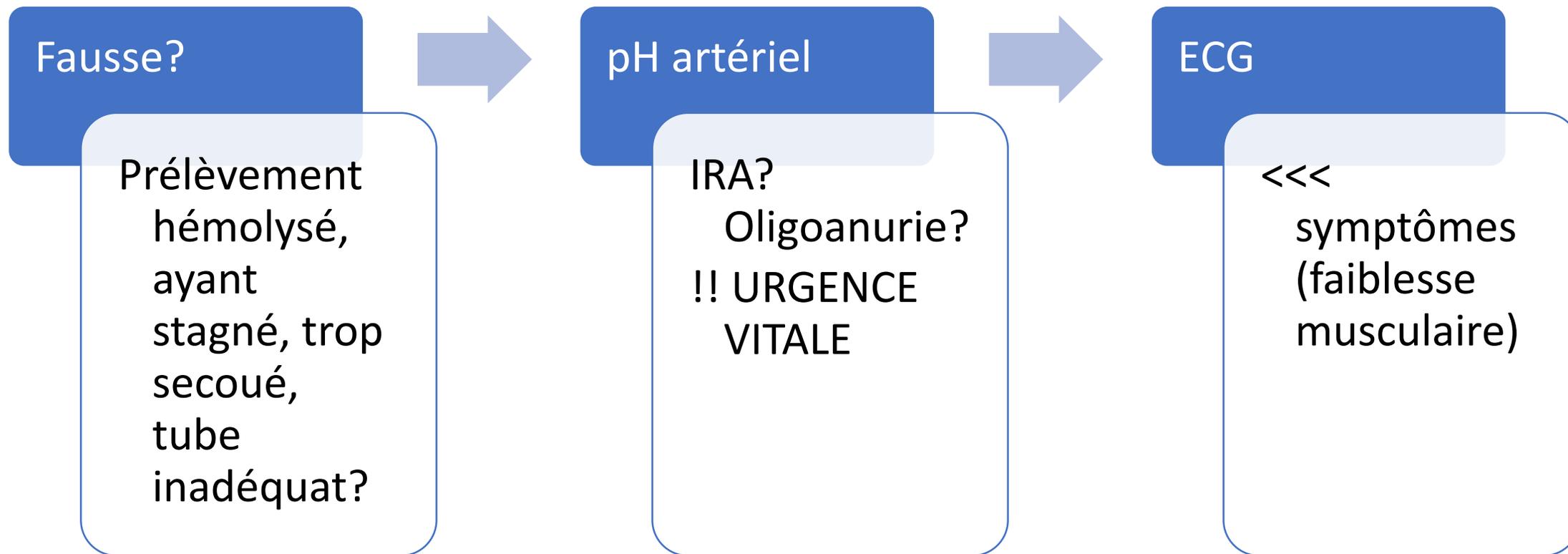
Traitement HTA

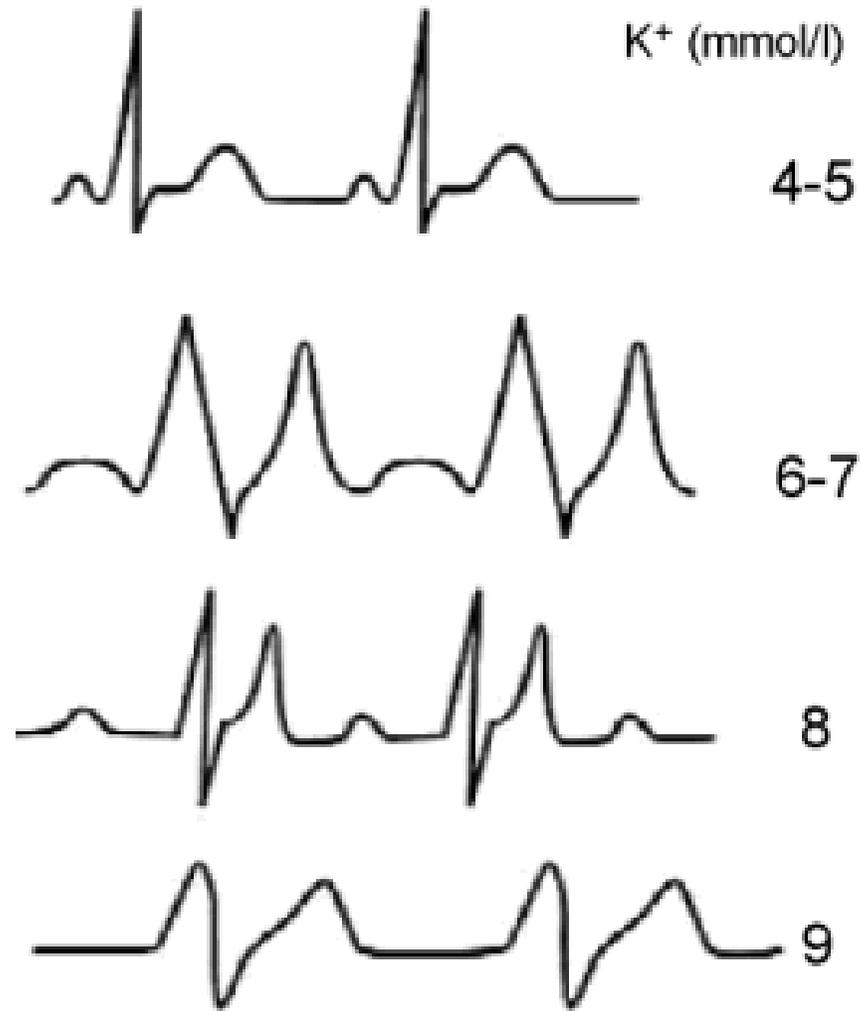
- **Corriger surcharge hydrique**
- Restriction hydrique
- Restriction sodée
- Diurétique
 - Bumétanide 0,02 mg/Kg/3-4h IV (PO), max 0,5 mg/Kg/j
 - Action 4-6h >< 6-8 h (furosémide)

Traitement HTA

- Amlodipine PO 0.2 mg/Kg, max x3/j
- Nifedipine IV ou PO (Adalat°, Aprical°) : 0.25 mg/Kg/8h (max 3 mg/Kg/j) !!! chez petit
- Nicardipine IV 0.5-1µg/kg/’, max 5-6 µg/kg/’
 - Changer KTp/12-24h ou IVC
- Labetalol (Trandate°):
 - 1 mg/Kg en IV sur 1’, à répéter SN après 10’
 - Entretien 0,1 mg/Kg/h
- Diazoxide (0,25-5,00 µg/Kg/’) ou nitroprussiate de soude (0,5 µg/Kg/’) si convulsion
- Normaliser PA en 2-3j quand PA < 30mmHg ≥ P99

Hyperkaliémie > 5.5 mmol/L





Ondes T pointues

Aplatissement ondes P, allongement PR, élargissement QRS

Complexes sinusoidaux, plus d'onde P, décalage ST, bradycardie, bloc AV, arrêt

Traitement hyperK⁺

STOP

- Tout apport K⁺(PO, IV) et médicaments (AINS, ACEI, sartan, TMP, héparine, aldactone)

Coeur

- Gluconate de calcium : action immédiate

IN

- Insuline + glucose : action immédiate
- Salbutamol : action en 30'
- Bicarbonate : action immédiate si acidose sinon en 3h

OUT

- Résine échangeuse d'ion (polystyrène sulfonate de calcium/sodium)
- Dialyse

Traitement hyperK⁺



- Tout apport K⁺ et médicaments

- Gluconate de calcium

- Insuline + glucose
- Salbutamol
- Bicarbonate

- Résine échangeuse d'ion
- Dialyse

TOUJOURS

ECG ANORMAL

Monitoring glycémie 1x/h
Nébulisation > IV
Si acidose

Pas si obstruction digestive
ECG normal (lent)

Traitement hyperkaliémie

Gluconate de Calcium 10%		0,5-1,0 mL/Kg	Pur	IV 2-3', max. 10 mL/dose et 20 mL total
Chlorure de Calcium 8%		0,2-0,3 mL/Kg	Pur	IV 2-3' si instable sinon en 30'
Bicarbonate de Na 8,4% (1 mEq/mL)	1-3 mEq/Kg	1-3 mL/Kg/dose	Dilué dans même quantité de G5%	IV sur 5-30'
Insuline (1mL = 100 UI) : diluer 1 mL dans 100 mL LP (1 mL = 1 UI)	0,1-0,25 UI/Kg	0,1-0,25 mL/Kg en charge puis 0,1 mL/Kg/h		Bolus insuline et glucose IVD puis perfusion d'entretien
Glucose 10%	0,5-1g/Kg	5-10 mL/Kg en bolus puis 5 mL/Kg/h		Toujours coupler insuline et glucose chez enfant
Salbutamol (Ventolin°) IV : 0,5 ou 1 mg/mL	4 µg/Kg		Dilué ds 5 mL aqua	IVL sur 10-20'
Salbutamol en nebulisation (5 mg/mL) :		2,5-5 mg, 3x		En continu
Polystyrène sulfonate de calcium/sodium	PO : 1 g/Kg puis 0,25-1g/Kg/6h	SNG si nécessaire	en solution à 15% (1 mes ds 100 mL eau)	max 3 g/Kg/j et 240g/j. + lactulose 5-10 mL/6h
	IR : même dose	Retenir le + lgtps possible et faire un lavement au LP 1h après	En solution à 20% (G10%)	Chez nné, uniquement IR

Acidose : Bicarbonate < 18 mmol/L

- A corriger après correction de l'éventuelle défaillance circulatoire
- IV si enfant instable
 - Dose en mmol = $(18 - \text{HCO}_3 \text{ mesuré}) \times 0.6 \times \text{poids (Kg)}$
 - Bicarbonate 8.4% : 1 mL = 1 mmol
 - IV en 30-60' dans la même quantité de G5 %
 - Pas en même temps que le calcium (précipitation).
- PO
 - 50-100 mg/kg/j PO en 2-4 doses/j
 - 30 minutes avant repas ou 2h après

Hypocalcémie

- Calcémie corrigée = calcium total + (36-albumine)/40
- À corriger si Ca corrigée <1.9 mmol/L
 - Si symptomatique ou si associée à hyperK⁺ ou acidose
 - Gluconate de calcium 100 mg/Kg en 30-60'
 - Si IRA sur IRC
 - Démarrer alfacacidol ou calcitriol 0.01 µg/Kg/j

Hyperphosphorémie

- À traiter > 1.7 mmol/L (2 chez nné) (5.3-6.2 mg/dL)
- Réduire les apports
- Si alimentation : CaCO_3
 - 250 mg x4/j jusque 2 ans
 - 500 mg x3/j de 2 à 5 ans
 - 750 mg x3/j de 5 à 10 ans
 - 1000 mg x3/j > 10 ans

Hyponatrémie

- $\text{Na} > 118$: hémodilution → restriction hydrique, apports NaCl 0.9%
- $\text{Na}^+ < 118$: risque atteinte SNC
 - NaCl 3% (1 mL = 0.5 mEq) pour ramener jusque 125 rapidement
 - Dose en mEq = $0,6 \times \text{poids(Kg)} \times (125 - \text{natrémie})$
 - En 2-4h
- Puis corriger + lentement
 - Risque myélololyse centropontique
 - 0,5-1 mEq/h
 - Surveiller natrémie/3h

Hypernatrémie

- Rare
 - Déshydratation sévère
 - Diabète insipide
 - Intoxication au sel
- Évaluation stricte de la volémie
- Furosémide 3-4 mg/Kg IV (max 12 mg/Kg/j) si rétention sodée ET diurèse préservée
- Apports IV selon cause et volémie. Remplacer pertes insensibles par NaCl 0.45%
 - 0,5-1 mEq/h
 - Surveiller natrémie/3h

Indications dialyse?

- Surcharge hydrique sévère avec OAP
- Défaillance multisystémique
- Anticipation d'une oligurie prolongée + apports élevés (transfusions, nutrition, médicaments)
- Hyperkaliémie > 6.5 mmol/L avec modifications des ondes T à l'ECG
- Urée > 40 mmol/L (240 mg/dL) (>30 mmol/L chez nné)
- Hypo- ou hypernatrémie sévère avec oligurie
- Acidose non contrôlée

Choix dialyse

Dialyse péritonéale

- Facilité mise en œuvre
- Peu cher
- Plus doux

- *Efficacité + lente sur surcharge*
- *Risque infectieux*
- *Compression pulmonaire*

- *Contre-indiquée en cas de défaut de la paroi abdominale*

Hémodialyse/HF

- Efficace ++ pour corriger rapidement surcharge

- *Accès difficile*
- *Personnel compétent*
- *Risque hypoTA ++*
 - *Stabilité hémodynamique nécessaire*
- *Accès vasculaires*
- *Anxiolyse/sédation*
- *Nécessaire hépariner (HF)*

Hémofiltration > DP

- **Toxines à épurer**

- IRA et insuffisance hépatique combinée
- Syndrome de lyse tumorale, rhabdomyolyse, crush syndrome
- Intoxications
- Maladies métaboliques décompensées (hyperammoniémie, leucinose)
- Hyperthermie maligne
- Hypo ou hypernatrémie

- **Choc septique**

	Poids	Surface corporelle	Volume sanguin	Volume extracorporel max	Débit sang max
	Kg	m ²	mL	mL	mL/'
N-né	3	0.20	240	24	24
1 mois	4.5	0.25	360	36	36
1 an	10	0.43	800	80	80
5 ans	18	0.70	1400	140	144
10 ans	30	1.03	2400	240	240
Adulte	70	1.73	5600	560	350

Accès vasculaires

$$R = \frac{8 * \mu * L * Q}{\pi r^4}$$

	< 3 Kg	3-6 Kg	6-10 Kg	10-30 Kg	> 30 Kg
Double voie	5F	6,5-7F	8F	10F	12F
Site	Jl>SC, O>>F	Jl>SC>>F	Jl>SC>>F	Jl=SC=F	
Voie unique	2 X 4F	2 X 5F	2 X 5-6,5F		
Site	Jl=SC=F=O				

Hémofiltration pédiatrique



HF20:

Volume extra-corporel 58 mL

Autorisée ≥ 8 Kg

Débit sang min 20 mL/''

Coagule ++

HF60:

Volume extra-corporel 93 mL

Poids min 11 Kg

Débit minimum 50 mL/''

- accès veineux large
- équipement et personnel adéquats
- immobilisation de l'enfant
- réchauffeur

Phase de récupération

- Polyurie fréquente → reprendre surveillance clinique comme H0-24
- Remplacer 100% pertes urinaires et pertes insensibles mL/Kg/h par NaCl 0.9% pendant 24h
- Ajouter 2/3 des apports de la veille
- Pertes K⁺ et bicarbonate
 - Hypokaliémie <3.5 mmol/L
 - Ajouter du KCl dans la perfusion de base 2 mEq/Kg/j



Adds on

Oedèmes avec hypovolémie IV

- **Albumine 20%**
 - 1g/Kg en 6h sous monitoring CV et PA/15'
 - Furosémide 0.5 mg/kg à H3 et H6.

Bon usage des diurétiques de l'anse

- Biodisponibilité du furosémide PO variable ++ (10-100% >< 80-100% pr le bumétanide)
 - Rapport efficacité PO → IV
 - Furosémide 2:1 >< Bumétanide 1:1
- Liaison aux protéines → biodisponibilité ↓ si SN car fuite
 - Doit être associé à perfusion albumine si < 20 g/L
- Doit arriver ds lumière tubulaire → efficacité ↓ si diurèse < et/ou si FG altérée
- Durée action 6-8 h (furosémide) et 4-6h (bumétanide)

Albumine

- Efficace chez patients « sous-remplis » avec albuminémie < 20g/L
- Restauration P oncotique → amélioration hémodynamique rénale → diurèse
- Danger OAP chez patient « sur-remplis » et/ou patient avec fonction rénale altérée
- Albumine 20%, 1g/Kg, diluée dans même quantité de glucosé 5%
- Perfusion en 6h sous monitoring PA et cardio-respiratoire
- Furosémide 0,5 mg/Kg après 3h de perfusion et en fin de perfusion

Oedèmes avec hypervolémie IV

- Hydrochlorothiazide en cas d'œdèmes modérés
 - 1-2 mg/kg /j (jusque 3 mg/kg/j chez > 2 ans) en 1-2x
 - Max 37,5 mg/j chez nourrisson, 50 mg/j chez < 2ans et 100 mg/j 2-12 ans
- Furosémide en cas d'œdèmes sévères
 - 1 mg/kg, 1x/j, IV ou PO (mais résorption très variable)
- En cas de résistance aux diurétiques et absence d'hypovolémie
 - Amiloride 0,5-0,7 mg/kg/j en 1-2x/j ou
 - Aldactone 5 mg/kg en 1x/j en l'absence d'hyperkaliémie

!!Arrêt des diurétiques dès que la protéinurie disparaît (TU négative) ou que le poids sec estimé est atteint.

Bon usage des diurétiques de l'anse

- En cas d'inefficacité
 - PO → IV
 - Augmenter la dose
 - Augmenter le nombre de prise
 - Combiner avec autre diurétique
 - Perfuser albumine si < 20 g/L

Diurétiques ds SN et IRC

	FG < 20 mL/’	SN	IC	Enfant
	IV	IV	IV	
Furosémide	160-200	80-120	40-80	1-10 mg/kg en 2-4x Max 12 mg/kg/24h
Bumétanide	8-10	2-3	2-3	<6 m: 0.01-0.05 mg/kg 1x/j >6 m: 0,015-0,1 mg/kg 1x/j
Amiloride				0,5-0,7 mg/kg/j en 1-2x 5 mg PO en 1x
Hydrochlorothizide				1-2 mg/kg /j (jusque 3 mg/kg/j chez > 2 ans) en 1-2x Max 37,5 mg/j chez nourr, 50 mg/j chez < 2ans et 100 mg/j 2-12 ans
Spironolactone	!! hyperkaliémie			(2 à) 5 mg/kg en 1x (max 10 mg/kg)

Amiloride et spironolactone doivent être utilisées en combinaison avec diurétiques de l'anse

Le syndrome néphrotique de l'enfant : quoi de neuf en 2023 ?

Nephrotic syndrome in children: What's new in 2023?

Olivia Boyer^a
Guillaume Dorval^b

^aNéphrologie pédiatrique, centre de référence du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant et de l'adulte, centre de référence MARHEA, institut Imagine, université Paris Cité, hôpital Necker – Enfants malades, AP-HP, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

^bMédecine génomique des maladies rares, centre de référence MARHEA, Hôpital Necker – Enfants Malades, AP-HP, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique (SN) est défini par l'association d'une protéinurie abondante de type glomérulaire (albuminurie) avec un rapport protéinurie/créatininurie sur les premières urines du matin (PU/CrU) > 200 mg/mmol, associée à une hypoalbuminémie < 30 g/L [1]. Cette association biologique peut être présente dans de nombreuses pathologies rénales de l'enfant et en particulier les glomérulonéphrites aiguës (post-infectieuse, purpura rhumatoïde...) et chroniques (lupus, vascularite à ANCA, maladie de Berger, glomérulonéphrite membrano-proliférative ou extra-membraneuse, etc.). Le syndrome néphrotique est dit idiopathique si ces étiologies ne sont pas diagnostiquées, ni suspectées notamment par la présence d'une hématurie macroscopique, d'une hypertension artérielle, ou d'une insuffisance rénale organique (syndrome néphritique-néphrotique ou néphrotique impur), ou de signes extrarénaux. La physiopathologie du syndrome néphrotique idiopathique est encore mal élucidée. Il est admis qu'elle ferait intervenir la production par le système immunitaire d'un facteur circulant de perméabilité glomérulaire qui viendrait perturber l'architecture du filtre glomérulaire (appelé diaphragme de fente), qui perd alors sa sélectivité et devient brutalement perméable aux macromolécules induisant ainsi une fuite massive de protéines dans les urines. Plusieurs facteurs circulants candidats sont suspectés notamment les anticorps anti-néphrine, principal constituant du diaphragme de fente, mais ces anticorps récemment décrits sont identifiés chez une

minorité d'enfants et ne peuvent expliquer l'ensemble de la pathologie [2].

Les SN sont ensuite classifiés en fonction de leur réponse à la corticothérapie initiale en SN cortico-sensible (SNCS, si une rémission complète est obtenue) ou corti-corésistant (SNCR) (Fig. 1–3). Le SNCS revêt un excellent pronostic rénal sans risque d'insuffisance rénale, mais a souvent une évolution comprenant des phases de rechutes et de rémissions pouvant engendrer des complications aiguës, ainsi qu'exposer à une toxicité des corticoïdes et des traitements d'épargne cortisonique (comme le lévamisole, le mycophénolate mofetil, le tacrolimus ou le rituximab...). Le SNCR peut répondre à une intensification thérapeutique par d'autres immunosuppresseurs ou par des techniques d'épuration plasmaticque, et dans ce cas évoluer comme les formes corticosensibles. À l'inverse, les SN ne répondant à aucun traitement sont dits multirésistants et comportent un risque important d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Parmi les SNCR, 30–50 % ont une origine génétique, sont multirésistants mais ne récidivent pas après transplantation rénale, tandis que les SN multirésistants non génétiques ont un risque élevé de récurrence sur le greffon.

Les recommandations internationales de prise en charge du SNCS et SNCR ont été récemment mises à jour par l'*International Pediatric Nephrology Association* (IPNA) [1,3,4], et le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) a été réactualisé et mis en ligne le 23 mars 2023 [5] (Annexe 1 et Supplément S1). Nous présentons brièvement ci-dessous les principales nouveautés.

MOTS CLÉS

Protéinurie
Syndrome néphrotique idiopathique
Lésions glomérulaires minimes
Hyalinose segmentaire et focale
Immunosuppresseurs

KEYWORDS

Proteinuria
Idiopathic nephrotic syndrome
Minimal change disease
Focal segmental glomerulosclerosis
Immunosuppression

Auteur correspondant.

O. Boyer,
Néphrologie pédiatrique, centre de référence du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant et de l'adulte, centre de référence MARHEA, institut Imagine, université Paris Cité, hôpital Necker – Enfants malades, AP-HP, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.
Adresse e-mail : olivia.boyer@aphp.fr

<https://doi.org/10.1016/j.perped.2023.04.008>

© 2023 Société Française de Pédiatrie (SFP). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

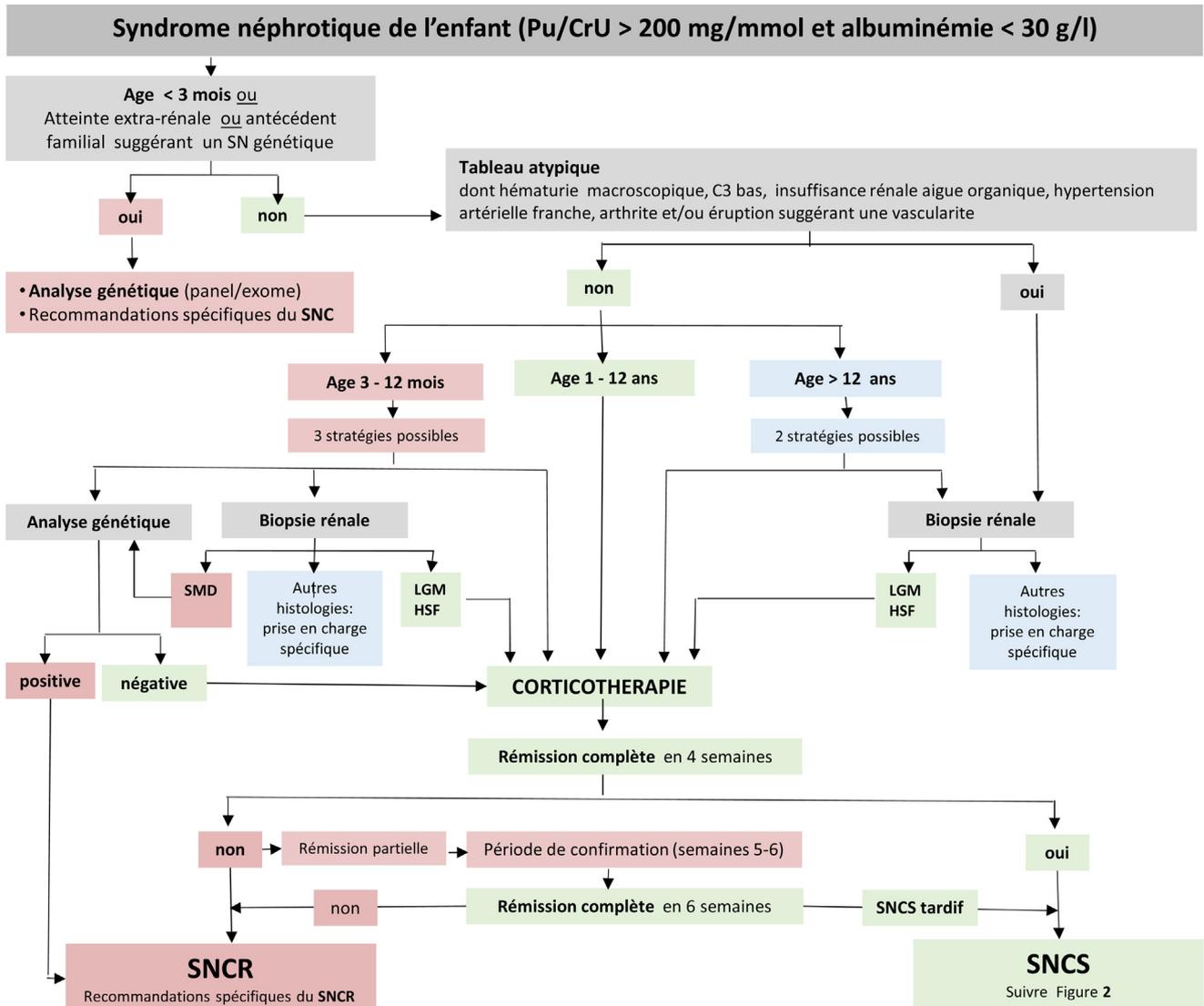


Figure 1. Algorithme de prise en charge initiale d'un enfant atteint de syndrome néphrotique. HSF : hyalinose segmentaire et focale ; LGM : lésions glomérulaires minimales ; PU/CrU : protéinurie/créatininurie ; SMD : sclérose mésangiale diffuse ; SN : syndrome néphrotique ; SNC : syndrome néphrotique congénital ; SNCR : syndrome néphrotique cortico-résistant ; SNCS : syndrome néphrotique cortico-sensible. Reproduit et traduit de [1] avec permission des éditeurs de *Pediatric Nephrology*, Springer.

DÉFINITIONS

Les définitions ont été mises à jour, notamment pour refléter les indications de modifications thérapeutiques. La cortico-sensibilité est maintenant définie par la rémission complète (protéinurie négative sur la bandelette urinaire ou PU/CrU ≤ 20 mg/mmol sur les premières urines du matin pendant 3 jours consécutifs) après 4 semaines de corticothérapie à la posologie de 60 mg/m²/j. Si la réponse est partielle, on peut poursuivre le traitement par trois bolus de méthylprednisolone, ou prolonger la corticothérapie orale 2 semaines et/ou introduire un inhibiteur de l'enzyme de conversion (période de confirmation). Si le SN est finalement mis en

rémission après ces 6 semaines de traitement, on dit que le syndrome néphrotique est corticosensible tardif. La définition des SN à rechutes fréquentes (SNRF) a été modifiée : ≥ 2 rechutes dans les 6 premiers mois suivant la rémission de l'épisode initial ou ≥ 3 rechutes (au lieu de 4 précédemment) dans toute période de 12 mois. Le SN cortico-dépendant (SNCD) reste défini par la survenue de ≥ 2 rechutes consécutives sous corticoïdes ou dans les 14 jours suivant son arrêt.

Les recommandations de l'IPNA ont également introduit le concept de « rechute compliquée ». Il s'agit d'une rechute nécessitant une hospitalisation en raison d'un ou plusieurs des éléments suivants : œdèmes ou épanchements ayant un retentissement sur les fonctions vitales, hypovolémie

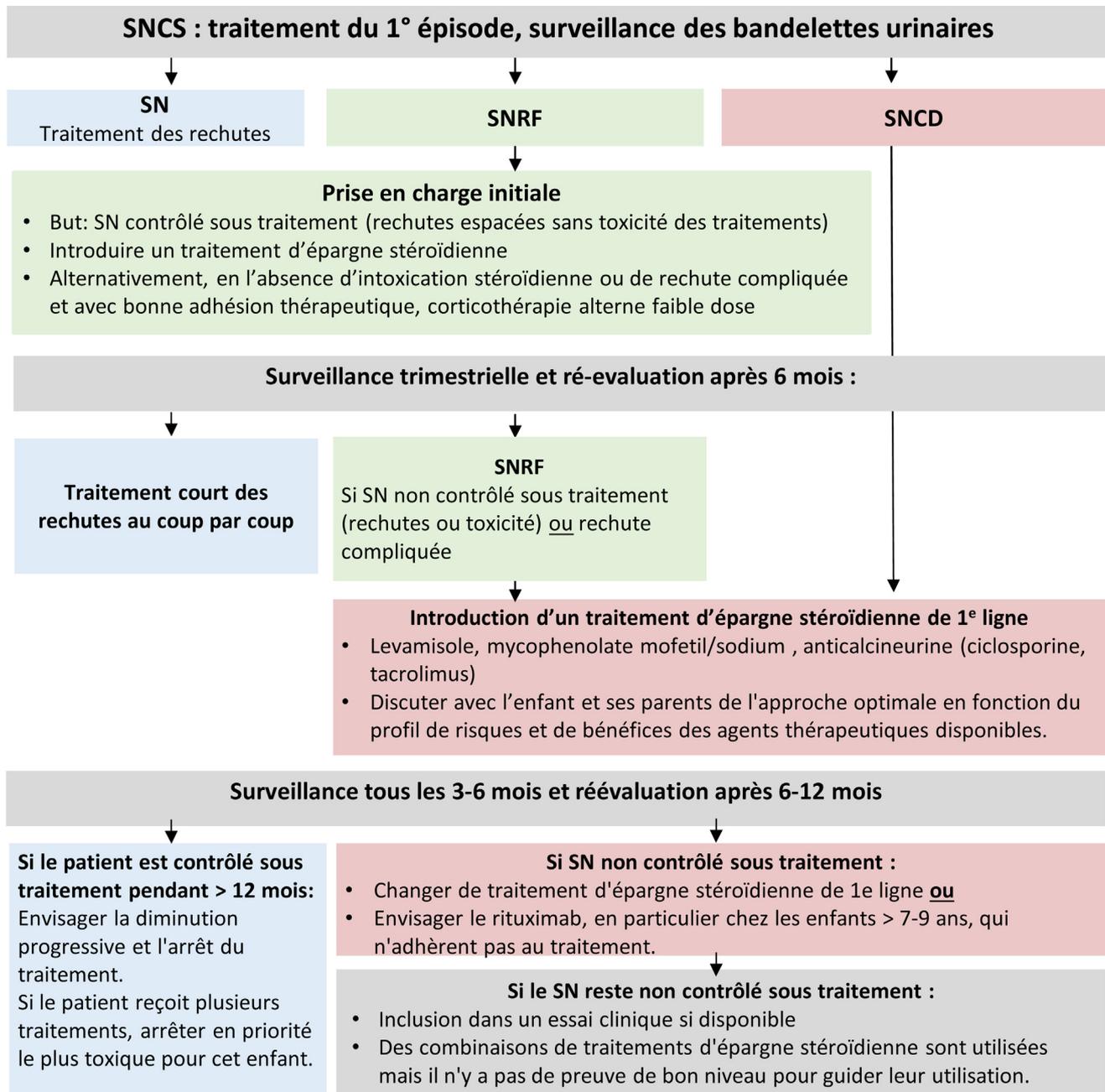


Figure 2. Algorithme de traitement d'un enfant atteint de syndrome néphrotique. SN : syndrome néphrotique ; SNCD : syndrome néphrotique cortico-dépendant ; SNRF : syndrome néphrotique à rechutes fréquentes. Reproduit et traduit de [1] avec permission des éditeurs de *Pediatric Nephrology*, Springer.

symptomatique ou insuffisance rénale aiguë nécessitant des perfusions d'albumine par voie intraveineuse, thrombose ou infections graves (par exemple, septicémie, péritonite, pneumonie, cellulite). La rémission prolongée correspond à l'absence de rechute en 12 mois avec ou sans traitement. Le SNCS est dit contrôlé sous traitement en cas de rechutes peu

fréquentes ou de rémission prolongée sous immunosuppression et en l'absence de toxicité significative liée au traitement. À 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.

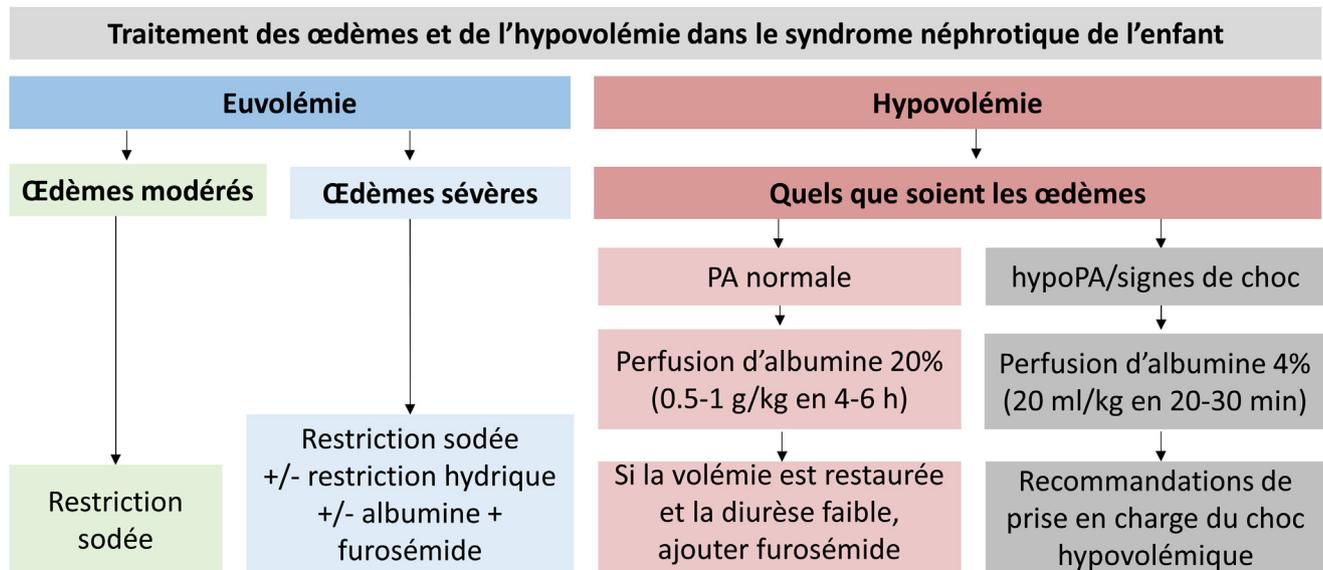


Figure 3. Algorithme de traitement de l'œdème et de l'hypovolémie dans le syndrome néphrotique de l'enfant. PA : pression artérielle. Reproduit et traduit de [1] avec permission des éditeurs de *Pediatric Nephrology*, Springer.

INDICATIONS DE LA BIOPSIE RÉNALE

Les indications de biopsie rénale ont été restreintes.

Au diagnostic

Elle n'est pas indiquée dans le bilan diagnostique initial des enfants âgés de 1 à 12 ans, atteints de SN typique. À cet âge, la biopsie est uniquement recommandée en cas d'atypies : hématurie macroscopique, taux de C3 bas, insuffisance rénale aiguë organique, hypertension artérielle avérée, arthrite et/ou éruption cutanée... suggérant un diagnostic différentiel. Chez les patients âgés de plus de 12 ans, on peut la discuter au cas par cas. Elle peut être envisagée dans les SN infantiles (âge 3–12 mois), en particulier si l'analyse génétique n'est pas disponible ou ne révèle aucun variant pathogène. En revanche, elle reste formellement recommandée en cas de cortico-résistance.

Pendant le suivi

Elle n'est recommandée que si ses résultats peuvent influencer le traitement ou clarifier le pronostic, comme par exemple chez les patients ayant eu une exposition prolongée (> 2 ans) aux inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, cyclosporine), en particulier à des doses élevées, et/ou présentant des signes de toxicité tels qu'une diminution inexplicable du débit de filtration glomérulaire.

INDICATIONS DES ANALYSES GÉNÉTIQUES

Elles ne sont pas indiquées dans le bilan diagnostique des enfants atteints de SNCS, y compris dans les formes familiales. En effet, dans une large cohorte de SNCS familial incluant 50 familles, notre équipe n'a pas identifié de variant pathogène commun à 2 familles par séquençage d'exome [6]. En

revanche, une association à certains polymorphismes du système HLA a été identifiée par plusieurs études, en particulier dans notre cohorte familiale [6,7]. Ces analyses ne font pas l'objet de test diagnostique.

Les analyses génétiques sont recommandées en urgence chez les patients présentant (1) un SN congénital et infantile avant l'âge de 1 an, (2) un SN syndromique avec atteintes extrarénales et (3) un SNCR après 4 semaines de corticothérapie bien conduite. Chez ces patients, une cause moléculaire est identifiée chez 30 % des individus testés. Il est à noter cependant que ce taux de variations est très dépendant de l'âge au diagnostic, avec un taux > 80 % en cas de SN congénital, mais inférieur à 10 % après 18 ans [8,9].

TRAITEMENT

Mesures générales

On prescrit un régime alimentaire pauvre en sel pendant les poussées, normo-sodé en rémission, hypocalorique durant les corticothérapies quotidiennes à forte dose. Dans la plupart des cas, les enfants peuvent manger normalement à la cantine et suivre le régime à la maison ce qui évite les Protocoles d'accueil individualisés (PAI) et paniers repas. La restriction hydrique n'est pas indiquée en routine mais seulement en cas d'hyponatrémie (< 130 mmol/L, en considérant une part de fausse hyponatrémie due à l'hyperlipémie) et/ou d'œdème sévère en milieu hospitalier. Les perfusions d'albumine ne sont pas indiquées sauf en cas de complication (hypovolémie, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, œdèmes ou épanchements ayant un retentissement sur les fonctions vitales) et après avis spécialisé. En effet, les effets de l'albumine ne durent que quelques heures, ces perfusions apportent une quantité importante de sel qui majore les œdèmes, et leur utilisation inappropriée peut induire un œdème pulmonaire aigu. On rappelle qu'il faut éviter la prescription de diurétiques

qui augmentent le risque d'hypovolémie, d'insuffisance rénale aiguë et de thrombose. On ne les prescrit qu'en association aux perfusions d'albumine en cas de syndrome œdémateux mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel. Il n'y a pas de niveau de preuve suffisant pour recommander une anticoagulation en routine, sauf en cas de risque accru de thrombose (alitement, antécédent personnel ou familial de thrombophilie...), versus un risque de saignement chez un jeune enfant actif.

On recommande une vaccination large avec les vaccins inactivés notamment contre la grippe annuellement et le COVID19. Ces vaccins peuvent être prescrits même en rechute. Pour les vaccins vivants (VZV, ROR) chez des enfants non immunisés, on conseille de vérifier la sérologie, et de les administrer dès lors que la dose de prednisone est inférieure à 2 mg/kg/j (et < 20 mg/j pour les enfants de plus de 10 kg) durant plus de 14 jours, plus de 3 mois après les bolus de corticoïdes, et en l'absence de tout traitement immunosuppresseur (jusqu'à 6 mois après l'arrêt pour le Rituximab) [10]. Il faut également vacciner l'entourage. Il n'y a pas d'indication d'antibioprophylaxie, mais une antibiothérapie doit être rapidement prescrite en cas de suspicion d'infection bactérienne. Enfin, sous corticothérapie, on conseille de vérifier que l'enfant reçoit ses apports quotidiens recommandés en calcium, ou de le supplémenter et de prescrire de la vitamine D en suivant les recommandations nationales. En France, on recommande 800 à 1600 UI/j ou 80 000–100 000 UI par trimestre dans les pathologies chroniques [11].

Corticothérapie initiale

Le protocole internationalement adopté consiste en 60 mg/m²/j (max 60 mg/j) de prednisone (ou prednisolone chez les jeunes enfants) en une prise orale le matin pendant 4 semaines [1,12]. Après 4 semaines, si l'enfant est en rémission complète (SNCS), on diminue la prednisone (lo)ne à 40 mg/m²/j (max 40 mg/j) un jour sur deux pendant 4 semaines puis on arrête le traitement. Il n'est pas nécessaire de relayer par de l'hydrocortisone, ni de tester les fonctions surrénaliennes, car aucun cas d'insuffisance surrénalienne aiguë n'a été décrit après le traitement d'une première poussée de syndrome néphrotique idiopathique [1]. Comme vu plus haut, en cas de rémission partielle (PU/CrU > 20 mais < 200 mg/mmol, et albumine sérique ≥ 30 g/l), on traite pendant 2 semaines supplémentaires par 3 bolus intraveineux de méthylprednisolone à 1 g/1,73 m² ou corticothérapie orale ± inhibiteur de l'enzyme de conversion (période de confirmation) et on réévalue à 6 semaines. En l'absence de rémission complète à 6 semaines, le SNCR doit être pris en charge selon les recommandations spécifiques [3,4]. En revanche, en cas de rémission complète à 6 semaines (SNCS tardif), on diminue la prednisone (lo)ne à 40 mg/m²/j (max 40 mg) un jour sur deux pendant 4 semaines.

Traitement du syndrome néphrotique cortico-sensible

Traitement des rechutes

La corticothérapie des rechutes a été largement réduite. On les traite par prednisone (lo)ne à 60 mg/m²/j (max 60 mg/j) jusqu'à 3 jours après la rémission complète puis 40 mg/m² (max 40 mg) un jour sur 2 pendant 4 semaines. Il n'y a pas d'intérêt à la diminution progressive des doses [13]. Une étude récente

comparant 2 à 4 semaines de traitement après la rémission n'a pas pu démontrer de non-infériorité, mais n'a pas observé de différence entre ces 2 schémas [14].

Traitement des SN cortico-dépendants et à rechutes fréquentes

Les traitements d'épargne stéroïdienne sont recommandés chez tous les enfants avec un SN non contrôlé sous traitement ou avec rechute compliquée ou avec un SNCD ou un SNRF. Alternativement, en cas de rechutes fréquentes sans signe de toxicité des corticoïdes ni rechute compliquée et avec une bonne adhésion thérapeutique, une corticothérapie alterne prolongée faible dose peut être prescrite. Il n'y a pas à l'heure actuelle de données de bon niveau de preuve comparant un à un les différents traitements d'épargne cortisonique disponibles. Ainsi, le choix se fait au cas par cas après une discussion éclairée avec le patient et sa famille, en indiquant les pour et contre de chaque option et en prenant compte la disponibilité des traitements.

Options de première ligne (par voie orale)

- Léвамисole (en autorisation temporaire d'utilisation) à la dose de 2 à 2,5 mg/kg/2j (maximum 150 mg/dose). Ses principaux effets secondaires sont transitoires (leucopénie, élévation des transaminases). Plus rarement, il peut induire des vascularites à ANCA notamment en cas d'utilisation prolongée plus de 2 ans. Ainsi il faut surveiller la numération formule sanguine (NFS) et bilan hépatique tous les 3 mois et le taux d'ANCA à l'introduction du traitement puis au moins tous les 6 mois ;
- Mycophénolate mofetil à la dose de 600 mg/m²/12 h (maximum 1500 mg/dose) en visant une aire sous la courbe > 50 mg/L/h. On mesurera l'aire sous la courbe en cas de rechute sous traitement ou d'effet secondaire prolongé. Les effets secondaires tous transitoires sont surtout des douleurs abdominales, diarrhées, perte de poids, neutropénie, anémie et élévation des transaminases. On surveille la NFS et bilan hépatique tous les 3 mois et on suspend le traitement en cas de douleurs abdominales ou cytopénie ;
- Anticalcineurines (ciclosporine ou tacrolimus). On utilise le tacrolimus à la dose de 0,05 à 0,1 mg/kg/12 h (maximum 10 mg/dose) en visant des taux résiduels de 5 à 7 ng/mL puis en utilisant la dose minimale efficace pour contrôler le SN. On évite de prolonger son utilisation au-delà de 2 à 3 ans. En effet les effets secondaires principaux sont une néphrotoxicité parfois irréversible, une hypertension artérielle parfois sévère avec *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome* (PRES), un diabète (avec le tacrolimus) et un hirsutisme (sous ciclosporine). Si on ne peut arrêter les anticalcineurines après 2–3 ans, une biopsie rénale est recommandée pour exclure des lésions de néphrotoxicité ;
- Le cyclophosphamide n'est plus utilisé en France dans cette indication.

Options de deuxième ligne (par voie veineuse)

Le Rituximab et les autres inhibiteurs des CD20 sont à réserver aux SN avec persistance de rechutes sous un ou plusieurs traitements de première ligne, et après l'âge de 7–9 ans. On utilise 1–4 perfusions de 375 mg/m² (maximum 1 g/dose). En effet, les effets les plus sérieux sont plus fréquemment observés chez le petit enfant [15] : hypogammaglobulinémie et/ou neutropénie prolongées et infections sévères. Les effets secondaires les plus fréquents sont des réactions allergiques

Quoi de neuf en ?

O. Boyer, G. Dorval

lors de la perfusion, qui n'empêchent pas la reprise du traitement à plus petit débit.

Arrêt du traitement

En cas de rémission prolongée pendant 12 mois ou plus, la diminution progressive puis l'arrêt des traitements de maintenance est à envisager, en accord avec les parents.

CONCLUSION

Ces nouvelles recommandations vont permettre de réduire la durée et la dose cumulée de la corticothérapie lors de la première poussée et en rechute et ainsi, ses effets secondaires. Elles guident la gestion des traitements d'épargne cortisonique bien qu'on manque de données de bon niveau de preuve sur lesquelles se baser. Elles ont assoupli le régime permettant d'éviter paniers repas et PAI et d'améliorer la qualité de vie des enfants. Elles rappellent l'importance de la vaccination. Des essais en cours nationaux et internationaux visent à mieux définir la corticothérapie en cas de rechute, et évaluer l'intérêt d'immunosuppresseurs dès la première poussée de SNCS et conduiront peut-être à réactualiser ces recommandations prochainement.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

SUPPLÉMENT EN LIGNE MATÉRIEL COMPLÉMENTAIRE

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article sont disponibles sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.perped.2023.04.008>.

RÉFÉRENCES

- [1] Trautmann A, Boyer O, Hodson E, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2023;38:877–919.
- [2] Watts AJB, Keller KH, Lerner G, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:238–52.
- [3] Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020;35:1529–61.
- [4] Boyer O, Trautmann A, Haffner D, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Nephrol Dial Transplant* 2022. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfac314> [Online ahead of print].
- [5] Centre de Référence Syndrome Néphrotique Idiopathique. [Internet] Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. Mis en ligne le 23 mars 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3403870/fr/syndrome-nephrotique-idiopathique-de-l-enfant.
- [6] Dorval G, Gribouval O, Martinez-Barquero V, et al. Clinical and genetic heterogeneity in familial steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018;33:473–83.
- [7] Debiec H, Dossier C, Letouzé E, et al. Transethnic, genome-wide analysis reveals immune-related risk alleles and phenotypic correlates in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2000–13.
- [8] Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, et al. A single-gene cause in 29.5 % of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1279–89.
- [9] Berody S, Heidet L, Gribouval O, et al. Treatment and outcome of congenital nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:458–67.
- [10] Haut Conseil de la Santé Publique. [Internet] Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. Juillet 2012. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>.
- [11] Bacchetta J, Edouard T, Laverny G, et al. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: a French expert consensus paper. *Arch Pediatr* 2022;29:312–25.
- [12] Webb NJ, Woolley RL, Lambe T, et al. Sixteen-week versus standard eight-week prednisolone therapy for childhood nephrotic syndrome: the PREDNOS RCT. *Health Technol Assess* 2019;23:1–108.
- [13] Gargiulo A, Massella L, Ruggiero B, et al. Results of the PROPINE randomized controlled study suggest tapering of prednisone treatment for relapses of steroid sensitive nephrotic syndrome is not necessary in children. *Kidney Int* 2021;99:475–83.
- [14] Kainth D, Hari P, Sinha A, et al. Short-duration prednisolone in children with nephrotic syndrome relapse: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:225–32.
- [15] Parmentier C, Delbet J, Decramer S, et al. Immunoglobulin serum levels in rituximab-treated patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020;35:455–62.

ANNEXE 1. SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT. SYNTHÈSE DU PNDS
À DESTINATION DU MÉDECIN TRAITANT

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant

Janvier 2023

Centre de Référence Syndrome Néphrotique Idiopathique

Synthèse à destination du médecin traitant

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



Synthèse à destination du médecin traitant – Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant

- Le suivi du traitement : l'adhésion du patient, son efficacité et ses effets secondaires. L'idéal serait d'attendre l'identification génétique avant de débiter le traitement, mais en pratique cela n'est pas toujours possible dans les formes pédiatriques et a fortiori néonatales en raison des délais inhérents à la réalisation du test génétique (délai minimum de 15 jours, souvent davantage).
 - La prise en charge globale d'une maladie chronique avec la mise en place d'une éducation thérapeutique incluant la maladie, les modifications des habitudes de vie et les différentes difficultés que peut rencontrer l'enfant et son entourage dans sa vie, ainsi que la mise en place, si nécessaire, d'un projet d'accueil individualisé (PAI) en lien avec l'école et la médecine scolaire.
7. La prise en charge globale de la maladie est un point essentiel qui implique tous les intervenants – le médecin généraliste, le pédiatre, le pédiatre néphrologue, le diététicien... Elle comprend :
- L'éducation thérapeutique : son objectif est de permettre à l'enfant et à son entourage de bien comprendre la maladie et sa prise en charge, de dialoguer avec les professionnels de santé (le livret d'information peut servir de support). Les principaux points abordés sont la surveillance par la famille de la protéinurie par bandelette urinaire (de type Albustix), l'information sur les traitements, l'adhésion aux traitements en particulier à l'adolescence, les dangers de l'automédication, les vaccinations à discuter avec le pédiatre néphrologue (chapitre 4.1.4).
 - Une alimentation contrôlée en sel doit être instaurée lors des périodes de protéinurie néphrotique ou en cas de corticothérapie à forte dose. La consommation en glucides et en lipides est à contrôler lors de la corticothérapie à forte dose (se référer à la section diététique, chapitre 4.1.6).
 - Les autres mesures portent sur l'éviction des facteurs allergènes, la pratique d'une activité physique régulière et l'éviction des foyers infectieux chroniques (ORL ou dentaires). Les répercussions sur la scolarité doivent être évaluées régulièrement dans les cas les plus sévères.
 - Le soutien psychologique de l'enfant et de sa famille : il peut être parfois nécessaire.
 - La demande de prise en charge à 100% au titre de l'ALD-19 « Syndrome néphrotique Idiopathique », en cas de syndrome néphrotique à rechute.

Informations utiles

Association des Malades atteints de Syndrome Néphrotique (AMSN)
amsn.ambitionrecherche.fr

France Rein et l'Association pour l'Information et la recherche sur les maladies Rénales Génétiques AIRG

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



Maladie rénale chronique de l'enfant : épidémiologie, complications cliniques et options thérapeutiques

Jerome Harambat, Bordeaux, France

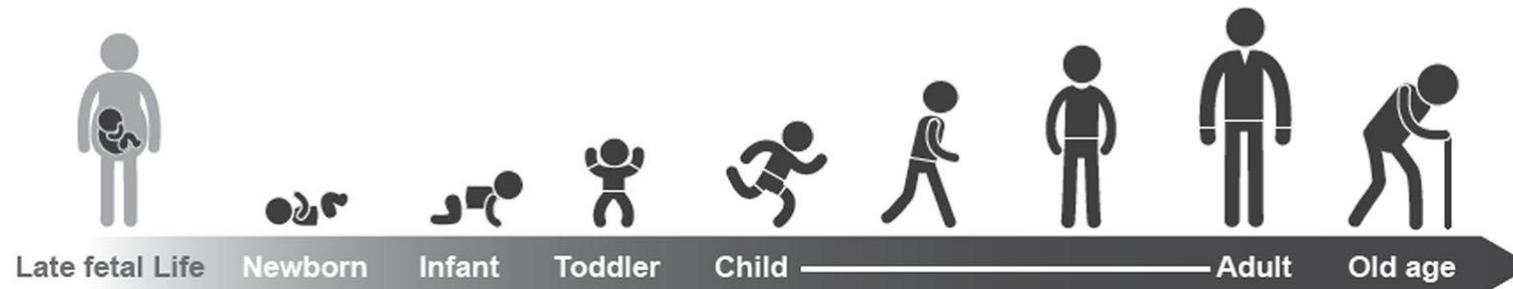
SECOND CYCLE – FIRST IPNA_AFPNA MASTER FOR JUNIOR CLASSES

Kinshasa, 21-23 August 2023

De quoi parle t'on ?

- Maladie rénale chronique (« Chronic Kidney Disease »)
- Diminution +/- importante et irréversible des fonctions des reins
- Continuum de la MRC

Anomalies rénales congénitales/acquises → MRC asymptomatique
→ MRC symptomatique (ttt conservateur) → **IRT** (ttt de suppléance rénale)



Epidémiologie

Définition (K/DOQI guidelines & KDIGO)

Adultes et enfants > 2 ans

Stades MRC	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Atteinte rénale* sans baisse du DFG	≥ 90 (N : 120 ± 20)
2	Atteinte rénale* avec baisse légère du DFG	60-89
3	MRC modérée	30-59
4	MRC sévère	15-29
5	IR terminale	< 15 (ou ttt de suppléance)

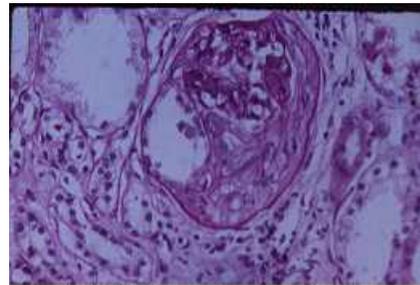
* Anomalies urinaires, morphologiques ou histologiques > 3 mois

Causes de MRC : 3 histoires

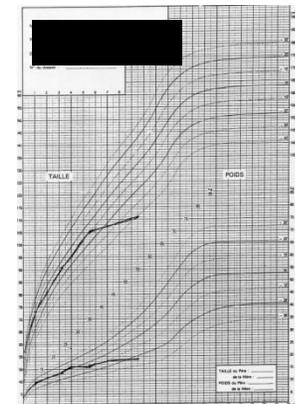
Anomalies congénitales du rein et des voies urinaires (CAKUT)



Néphropathies glomérulaires / vasculaires / SHU

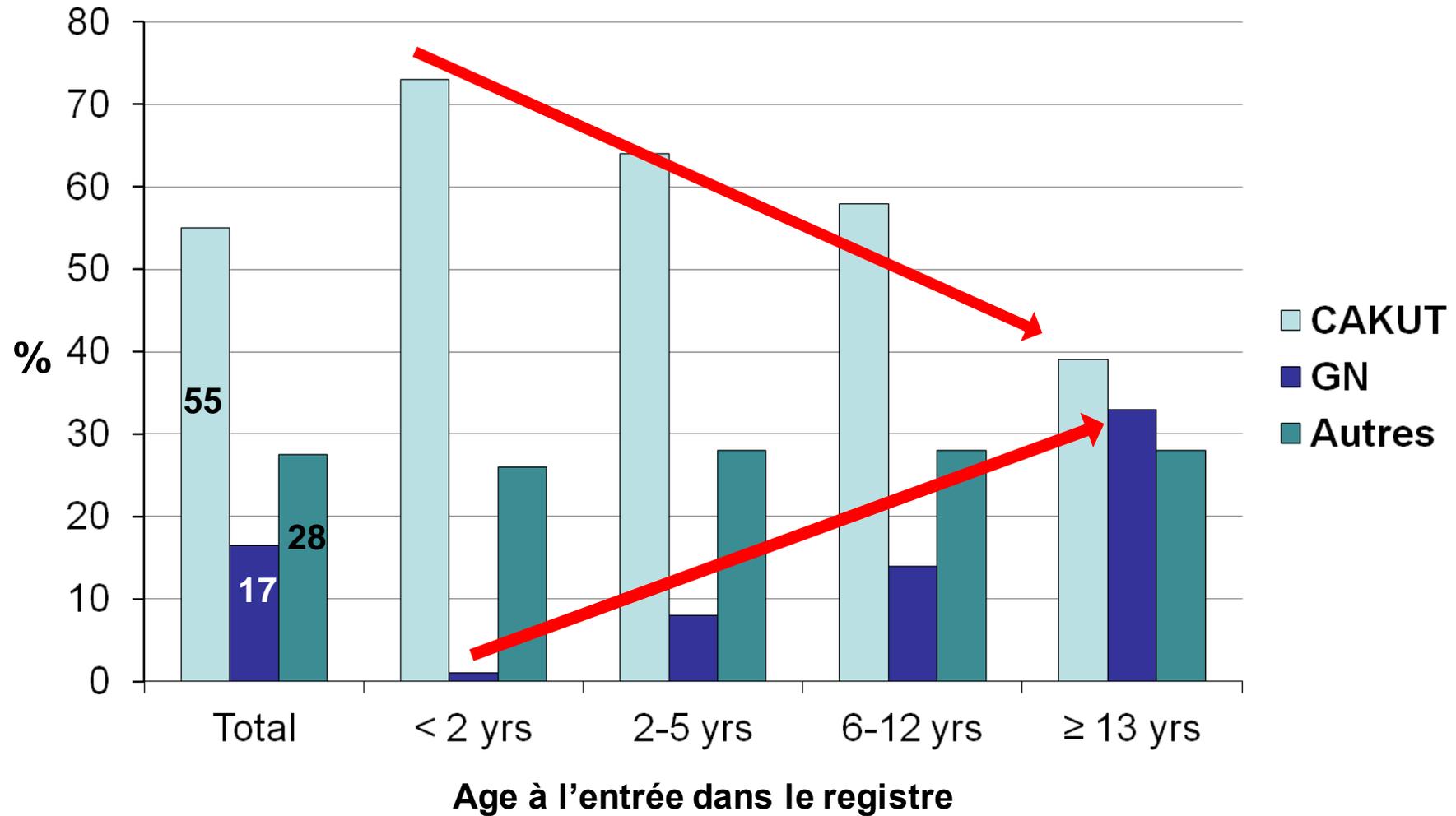


Néphropathies héréditaires



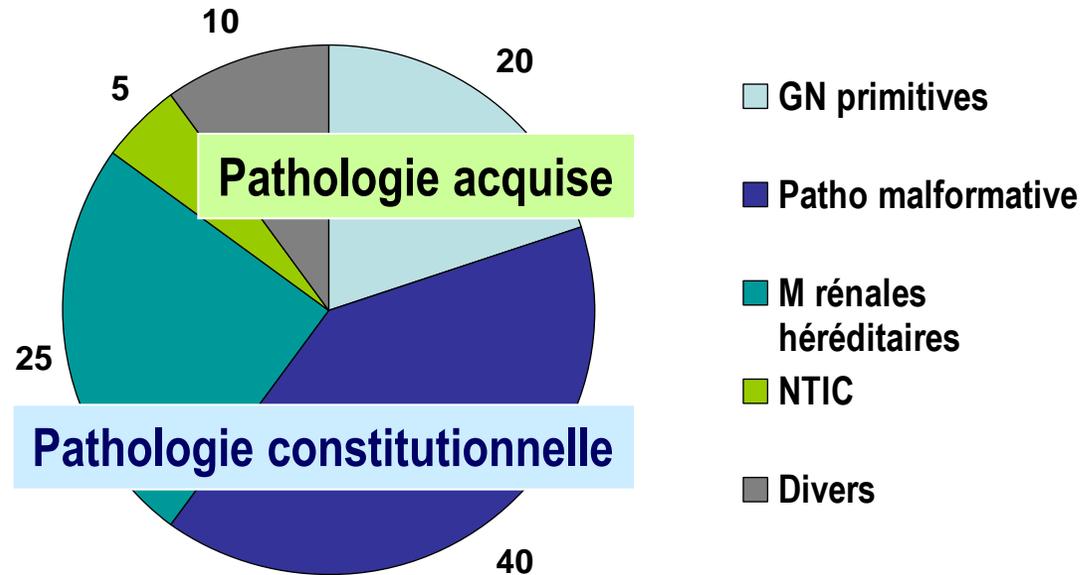
Causes de MRC selon l'âge

NAPRTCS registry, n=7026



Causes de MRC nécessitant un ttt de suppléance

Données du Registre français REIN 2007-2020 (%)



Environ 2/3 de maladies constitutionnelles, 1/3 de maladies acquises



Réseau Epidémiologie et
Information en Néphrologie

Causes de MRC : disparités à travers le monde

- Absence de registres nationaux dans **les pays à faibles revenus**
- Estimation des causes souvent basée sur un seul centre de référence
- **Glomérulonephrites chroniques** : principale cause de MRC (30-60%) dans de nombreux pays (Inde, Asie, Amérique du Sud, Afrique sub Saharienne)
- Possible raisons pour ces différences
 - Prévalence des **maladies infectieuses** qui touchent les reins dans ces pays
 - Age des patients qui sont **adressés à des stades tardifs de la MRC** (25-65% sont déjà en IRT lors du diagnostic)
 - Manque de PBR, d'outils diagnostiques performants

Gulati et al, Pediatr Nephrol 1999; Vachvanichsanong et al, Pediatr Nephrol 2008; Mong Hiep et al, Pediatr Nephrol 2008; Orta-Sibu et al, Pediatr Nephrol 2002; Anochie et al, Pediatr Nephrol 2003; Bhimma et al, Pediatr Nephrol 2008; Ali et al, Pediatr Nephrol 2009

Prévalence de la MRC non substituée en Europe



Belgique (2001-2005)

 MRC 3-5

France (1975-1990)

 DFG < 45

Italie (1990-2000)

 DFG < 75

Serbie (2000-2009)

 MRC 2-5

Espagne (2007-2008)

 MRC 2-5

Suède (1986-1994)

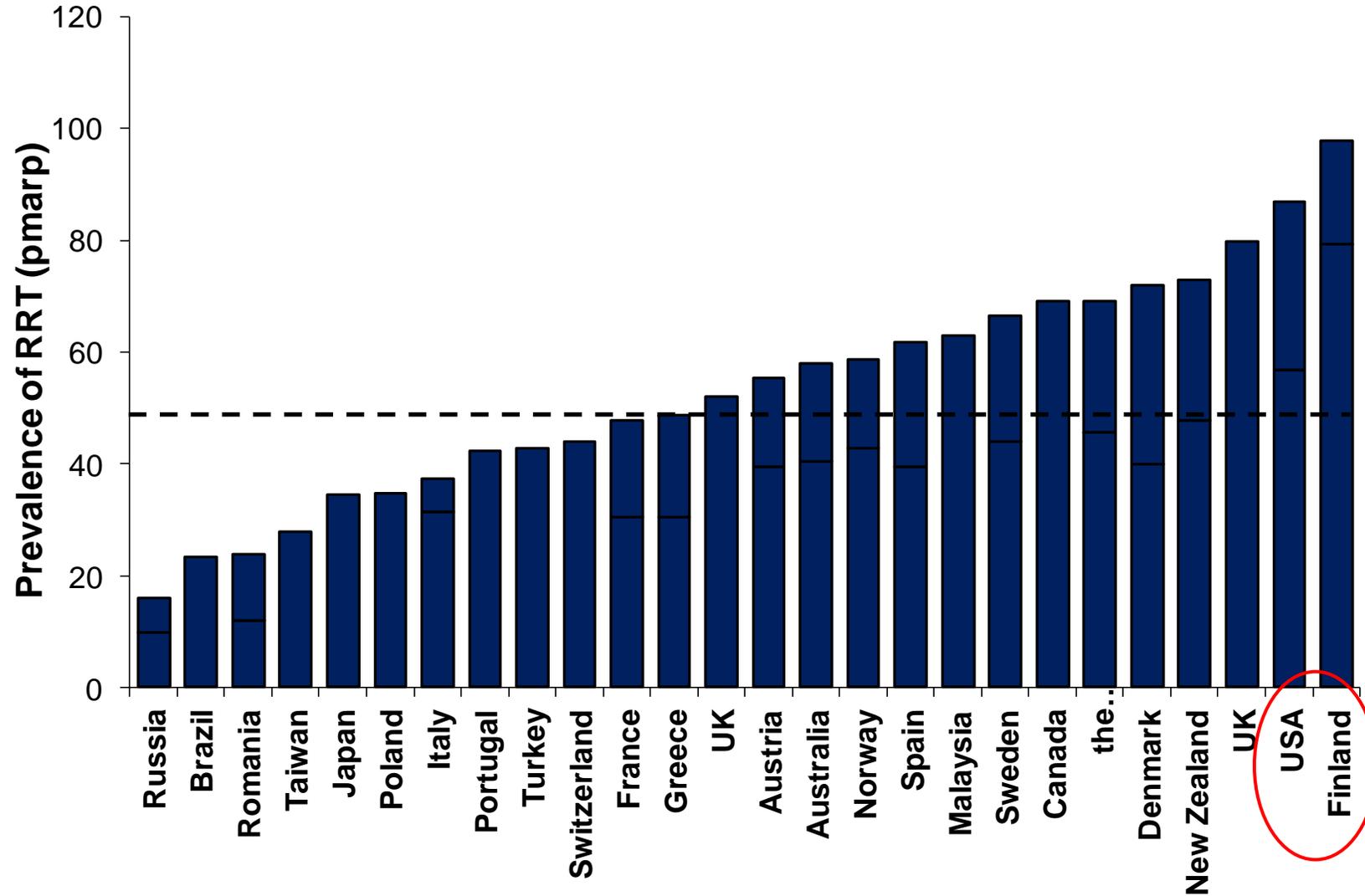
 DFG < 30

UK (2005-2009)

 MRC 3-5

Prévalence mondiale du traitement de suppléance de l'IRT

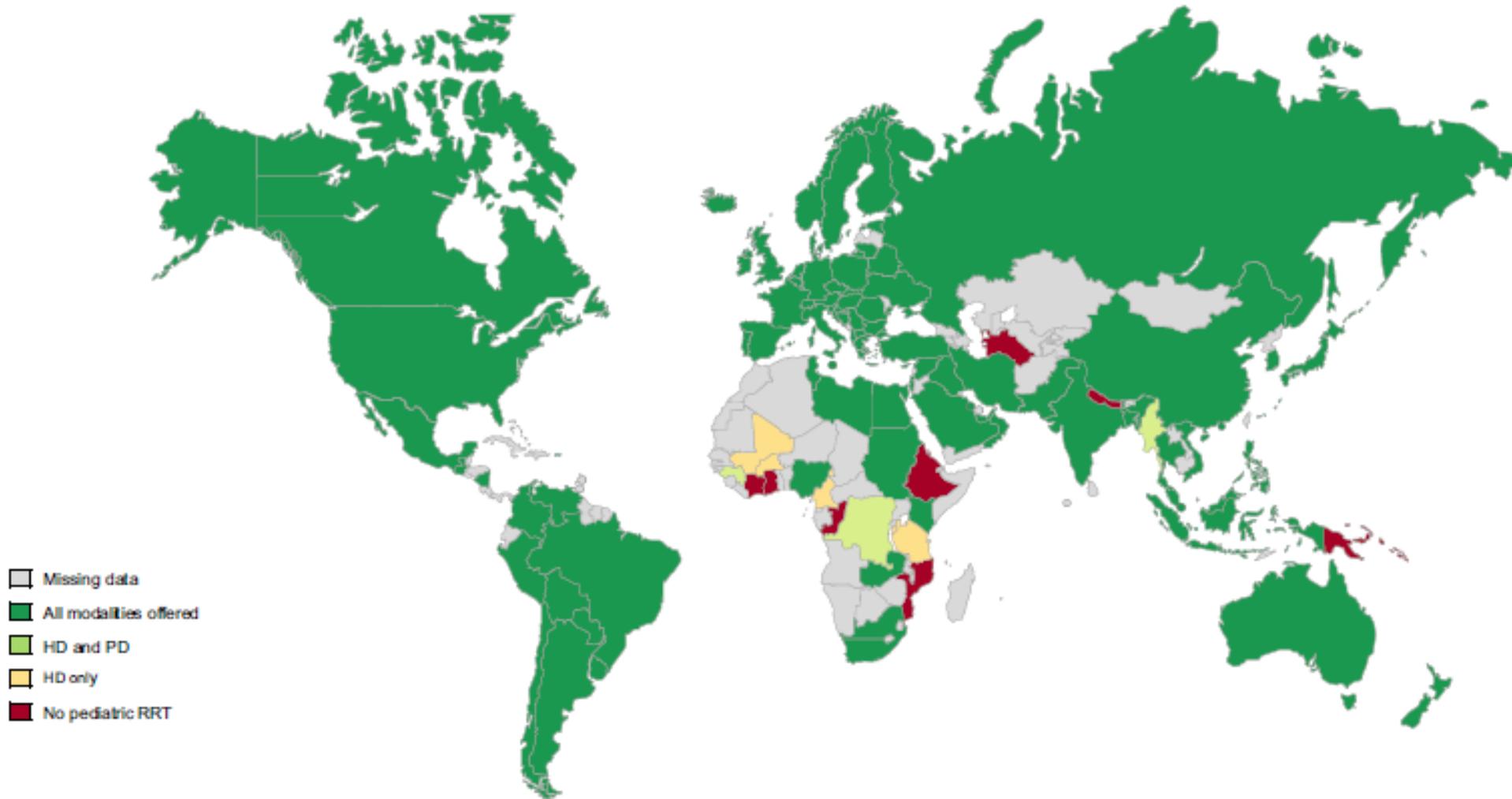
Enfants 0-19 ans



Accès global au traitement de suppléance



IPNA RRT Registry



Accès global au traitement de suppléance rénale chez l'enfant et revenu du pays (Banque Mondiale)

➔ Environ 20-25 000 enfants et adolescents de < 20 ans reçoivent un traitement de suppléance dans le monde (dialyse ou greffe)

80% des enfants traités pour IRT (~ 15 000) sont pris en charge dans les pays à hauts revenus représentant 15% de la population mondiale

Avec une prévalence globale de l'IRT estimée à 250 000 chez les 0-19 ans, < 10% des enfants en IRT ont accès au traitement

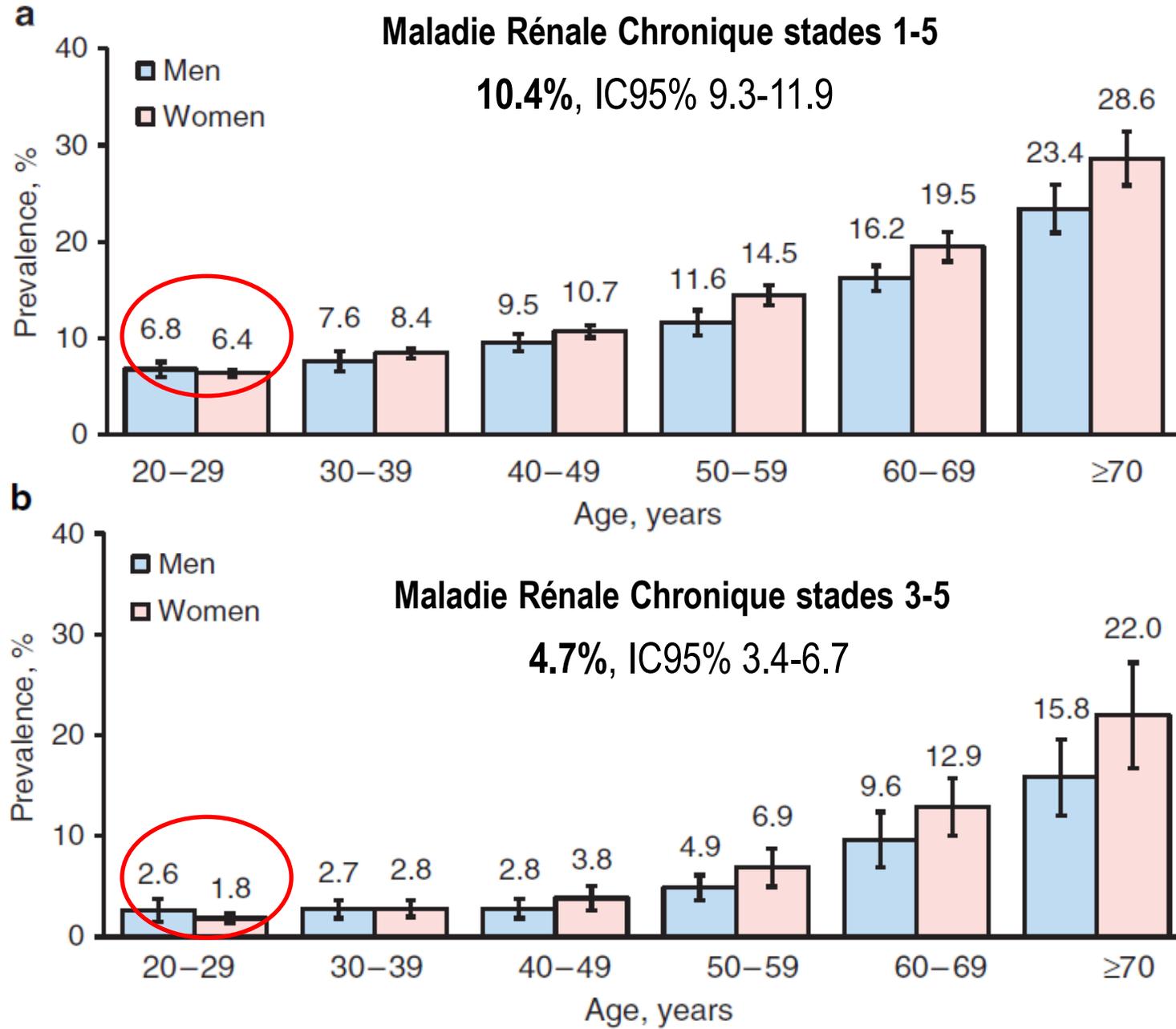
■ Pays à hauts revenus
■ Pays à revenus moyen-inférieurs

■ Pays à revenus moyen-supérieurs
■ Pays à faibles revenus

Prévalence de la MRC chez l'enfant : résumé

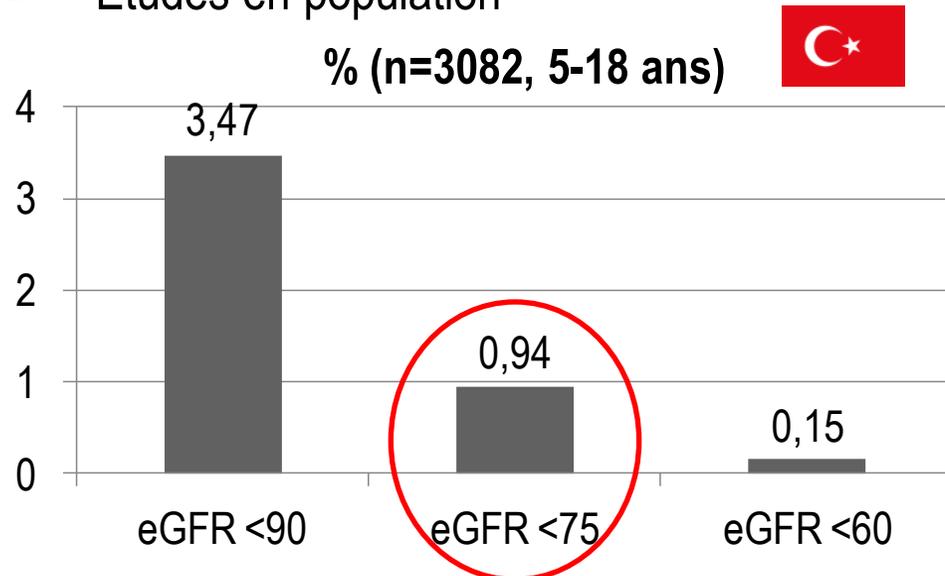


Problème mondial de santé publique chez l'adulte



Population pédiatrique à risque de développer une MRC

- Etudes en population



Soleymezoglu et al, Nephrol Dial Transplant 2012

- Situations de réduction néphronique à risque de MRC

- Rein unique congénital (agénésie, DMK) ou acquis (néphrectomie)
- Lésions parenchymateuses (post infectieuses, post inflammatoires ou post ischémiques)
- Toxicité rénale
- RCIU, malnutrition, obésité

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Chronic kidney disease among high school students of Kinshasa

Justine B Bukabau¹, Jean-Robert R Makulo¹, Nestor M Pakasa³, Eric P Cohen⁴, François B Lepira¹, Patrick K Kayembe², Nazaire M Nseka¹ and Ernest K Sumaili^{1*}

Bukabau et al, BMC Nephrol 2012

N=534, 18 ans

Diminution du DFG 1,5% (stade 3 = 0,8%), Pu 7%

Trends in Albuminuria and GFR Among Adolescents in the United States, 1988-2014

Sharon H. Saydah, Hui Xie, Giuseppina Imperatore, Nilka Rios Burrows, and Meda E. Pavkov

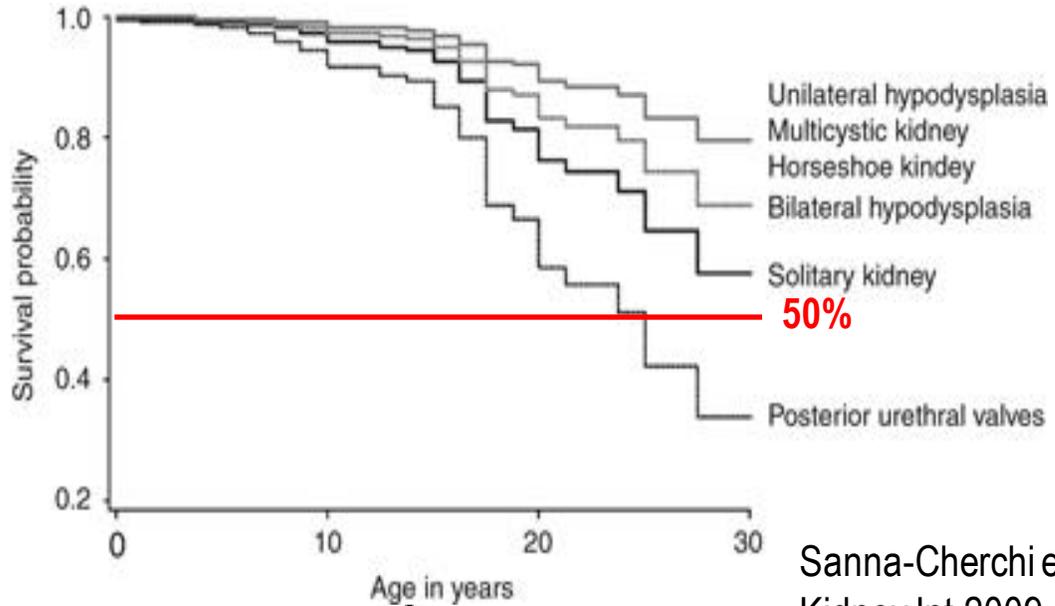
Saydah et al, AJKD 2018

N=2845

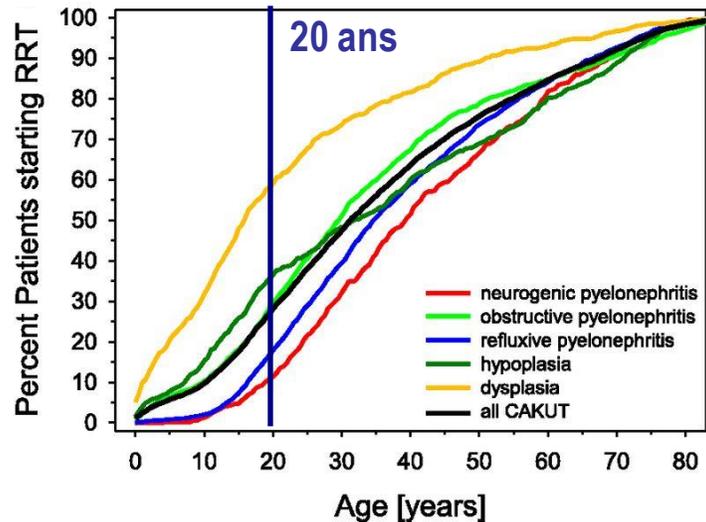
DFG < 60 = 0,9%, AlbU 3%

Progression de la MRC

Progression vers le stade d'IRT en cas de CAKUT

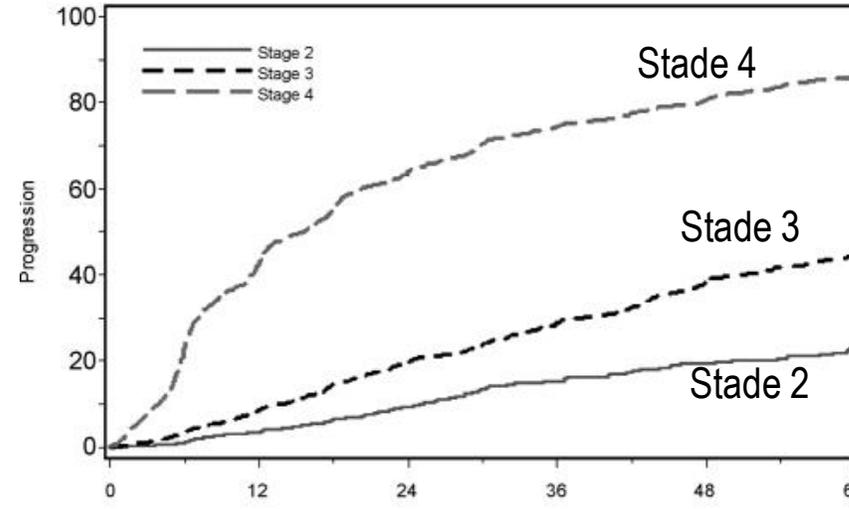


Sanna-Cherchi et al, Kidney Int 2009

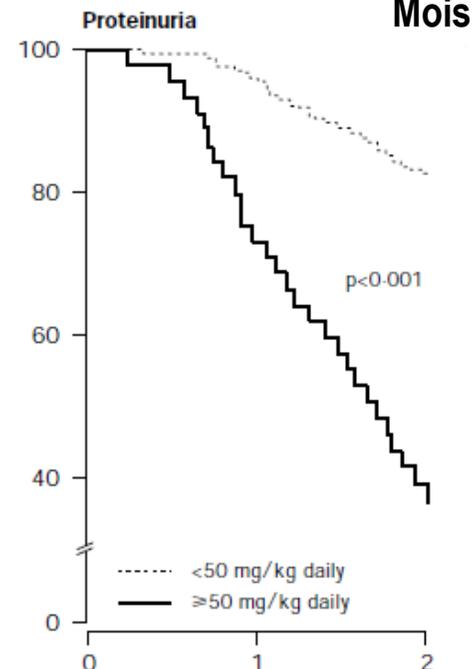


Wuhl et al, CJASN 2013

Progression selon le stade de la MRC



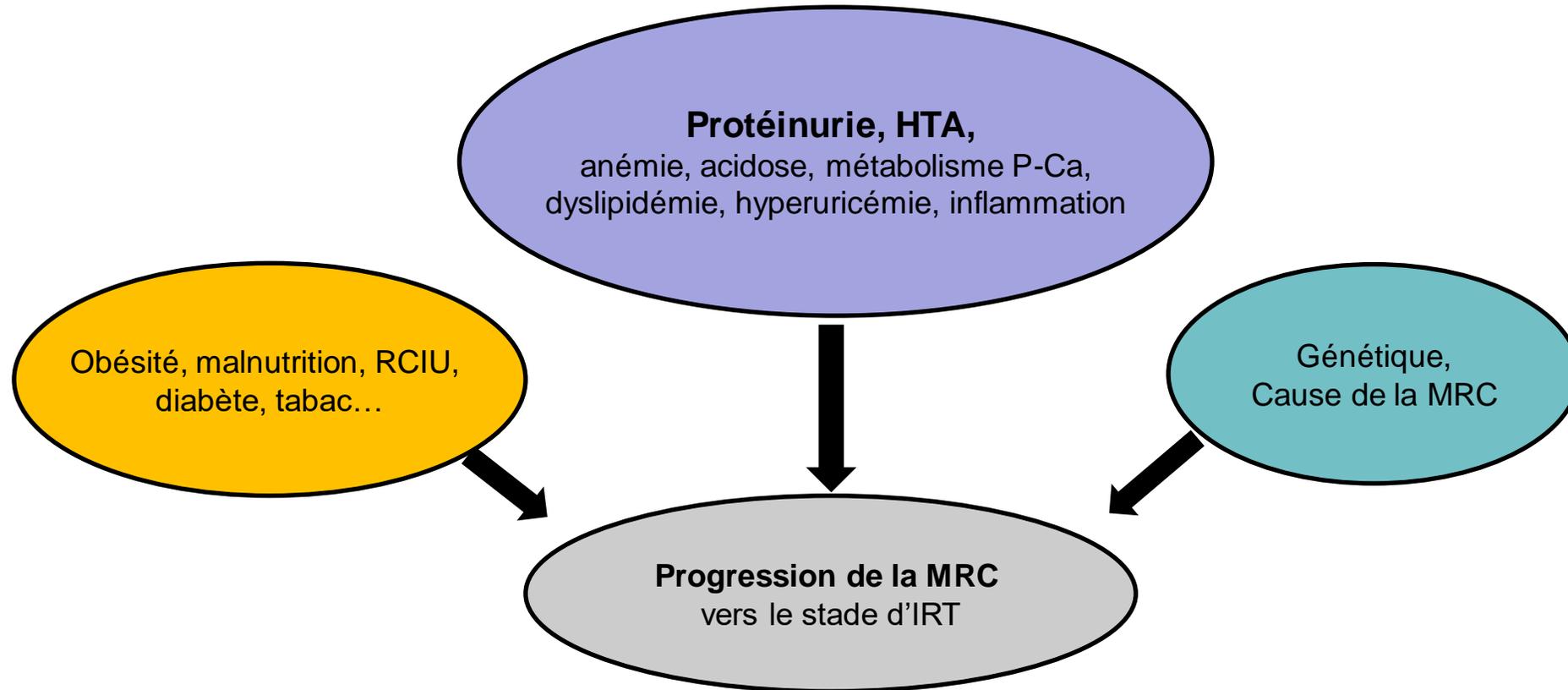
Staples et al, CJASN 2010



Progression selon le degré de protéinurie

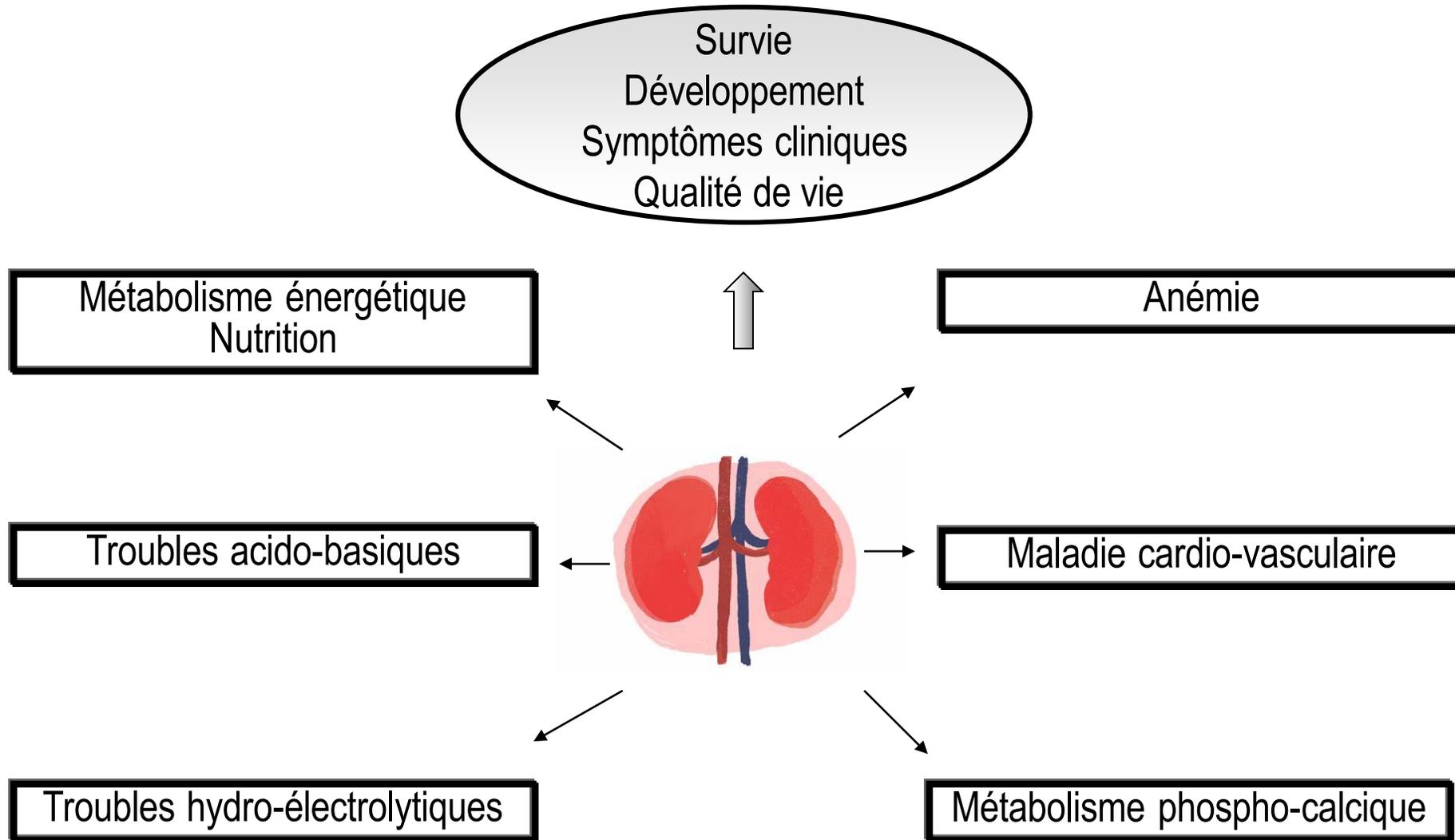
Wingen et al, Lancet 1997

Facteurs de progression de la MRC



Complications et devenir de la MRC

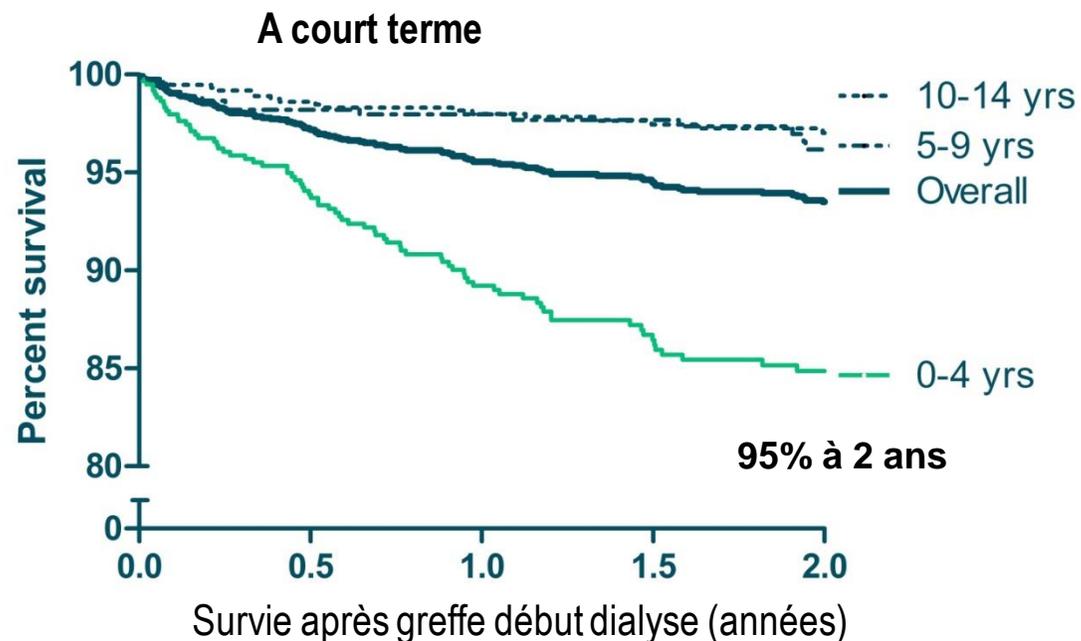
Complications de la MRC



Mortalité au stade de traitement de suppléance

Mortalité 15-30 x plus élevée que dans la population générale

McDonald et al, NEJM 2004



ESPN/ERA-EDTA Annual Report 2016

A plus long terme

	5-yr	10-yr	15-yr	20-yr
Overall	94%	90%	87%	83%
Age				
0-1	85%	82%	79%	76%
2-5	92%	88%	83%	81%
6-12	95%	93%	90%	85%
13-18	95%	92%	88%	85%
First RRT modality				
HD	94%	90%	86%	82%
PD	92%	88%	85%	82%
Tx	97%	96%	93%	89%

85% à 20 ans

Chesnaye, Harambat et al, Pediatr Nephrol 2017

Au stade d'insuffisance rénale terminale en Afrique sub-Saharienne

Outcomes in adults and children with end-stage kidney disease requiring dialysis in sub-Saharan Africa: a systematic review

Gloria Ashuntantang, Charlotte Osafo, Wasiu A. Olowu, Fatiu Arogundade, Abdou Niang, John Porter, Saraladevi Naicker, Valerie A. Luyckx

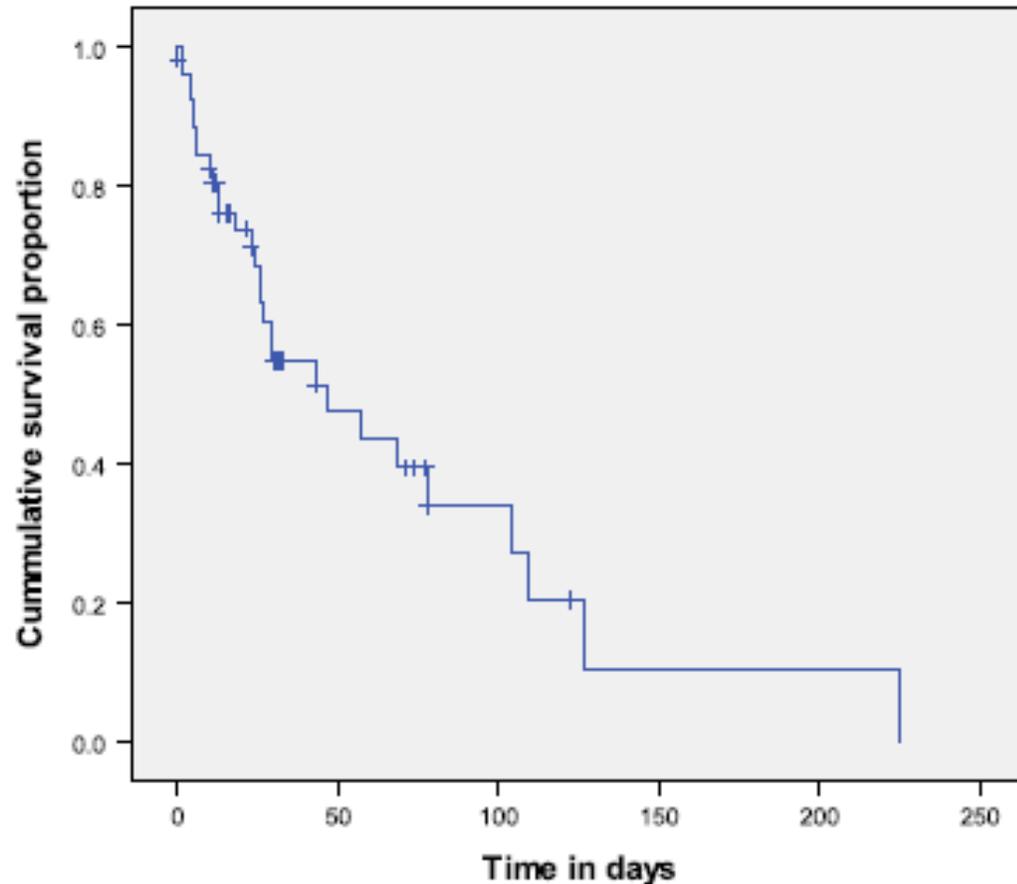
Revue systématique des publications :

- Mortalité globale **62-70%** (11 études)
- 133 (95%) enfants sur 140 sans accès à la dialyse sont décédés
- Parmi les dialysés, 107 (36%) enfants sur 294 sont décédés
- 71 (19%) enfants sur 381 avec IRT ont eu accès à la transplantation

	Adult studies			Paediatric studies
	Overall	Incident	Prevalent	
Known and presumed mortality*				
Pooled	5128/9057 (57%; 39)	4632/5860 (79%; 21)	496/3197 (16%; 18)	266/426 (62%; 11)
Individual studies	53.0% (34.0; 39)	79.6% (19.0; 21)	21.9% (15.9; 18)	70.4% (29.8; 11)
Mortality without dialysis although indicated				
Known†				
Pooled	NA	185/212 (87%; 2)	NA	43/51 (84%; 4)
Individual studies	NA	80.1% (13.1; 2)	NA	81.7% (15.8; 4)
Known and presumed*				
Pooled	NA	390/406 (96%; 3)	NA	133/140 (95%; 9)
Individual studies	NA	95.6% (7.6; 3)	NA	96.2% (8.0; 9)
Mortality with dialysis				
Known†				
Pooled	1302/4228 (31%; 25)	822/1031 (80%; 7)	480/3197 (15%; 18)	90/284 (32%; 10)
Individual studies	32.1% (27.1; 25)	60.0% (31.0; 7)	21.2% (15.7; 18)	50.5% (32.2; 10)
Known and presumed*				
Pooled	3243/6319 (51%; 32)	2747/3122 (88%; 14)	496/3197 (16%; 18)	107/294 (36%; 10)
Individual studies	48.7% (35.3; 32)	83.0% (19.4; 14)	21.9% (15.9; 18)	57.3% (35.1; 10)

En absence d'accès à un traitement de suppléance chronique

53 enfants en IRT, Ibadan, Nigeria : mortalité



Health disparities in access to kidney replacement therapy amongst children and adolescents with end-stage kidney disease in low- and lower-middle-income countries

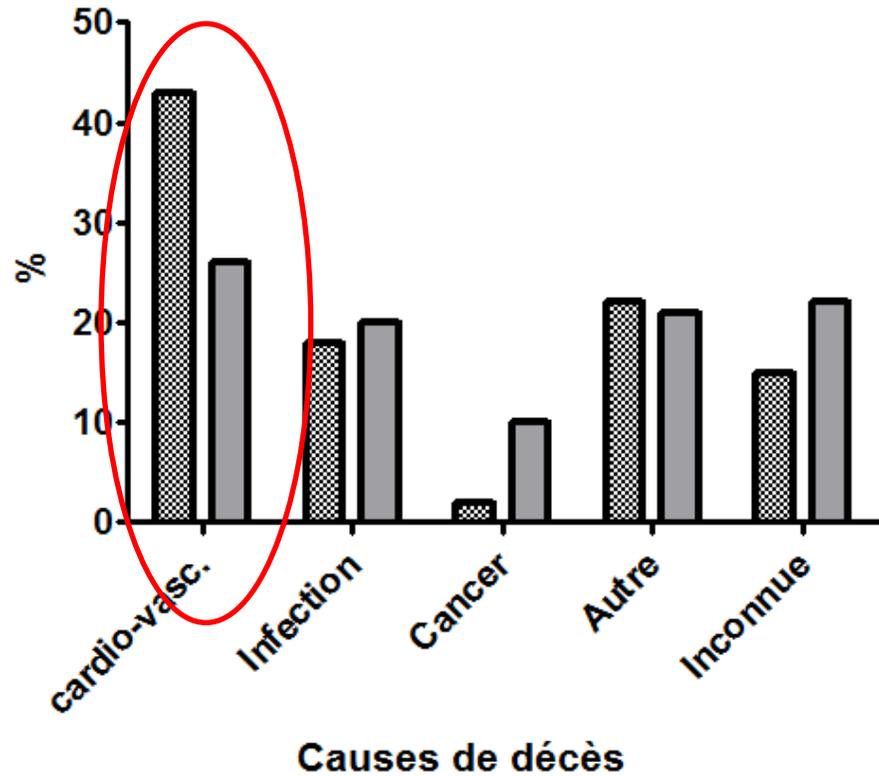
Rowena Lajli^{1,2,3}, Anna Francis^{1,2,3}, David W. Johnson^{1,3,4} and Mignon McCulloch⁵

Lajli, Kidney Int 2020

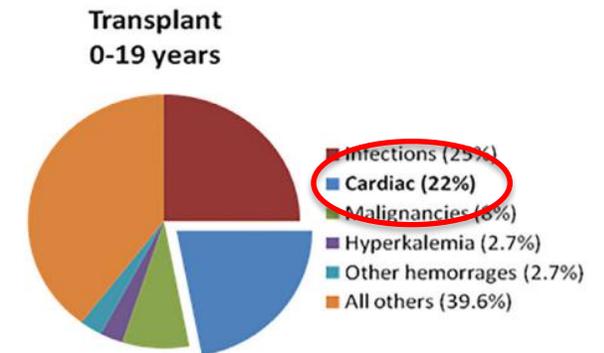
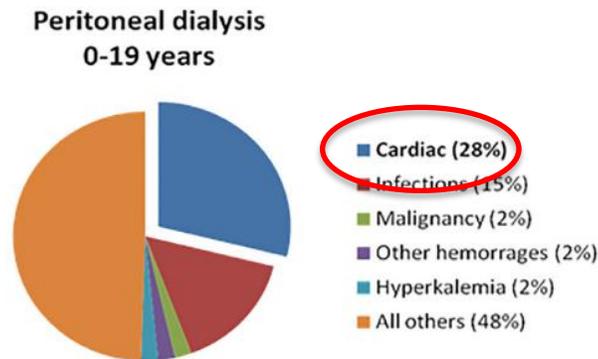
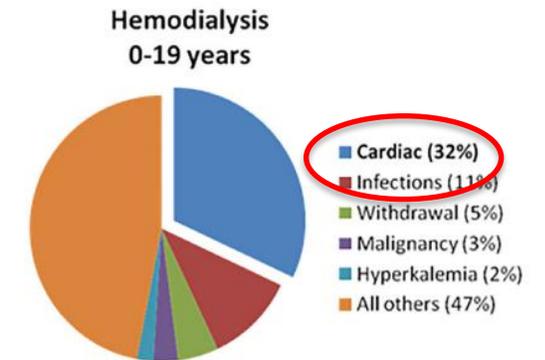
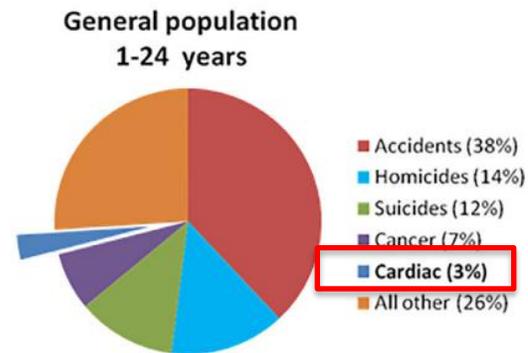


Mortalité cardio-vasculaire

Mortalité CV = 1^{ère} cause de mortalité chez l'enfant en IRT aux USA

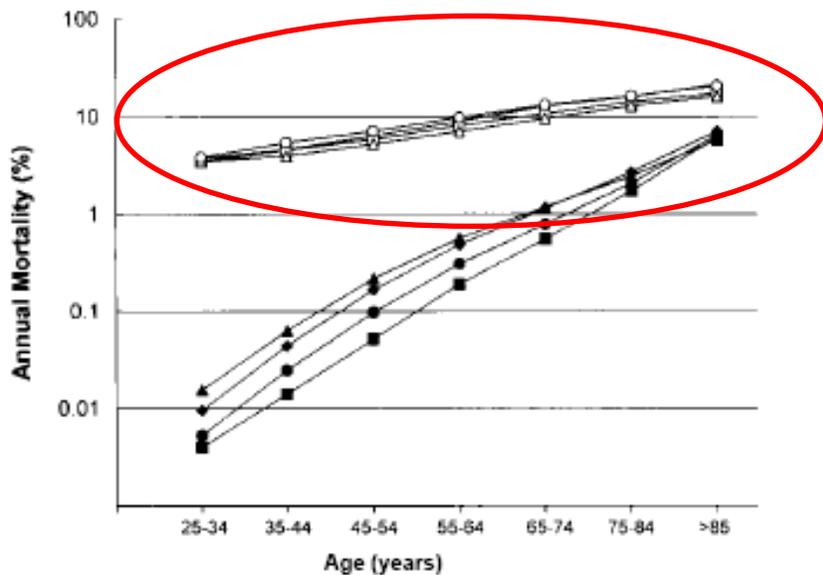


Dialyse
 Transplantation

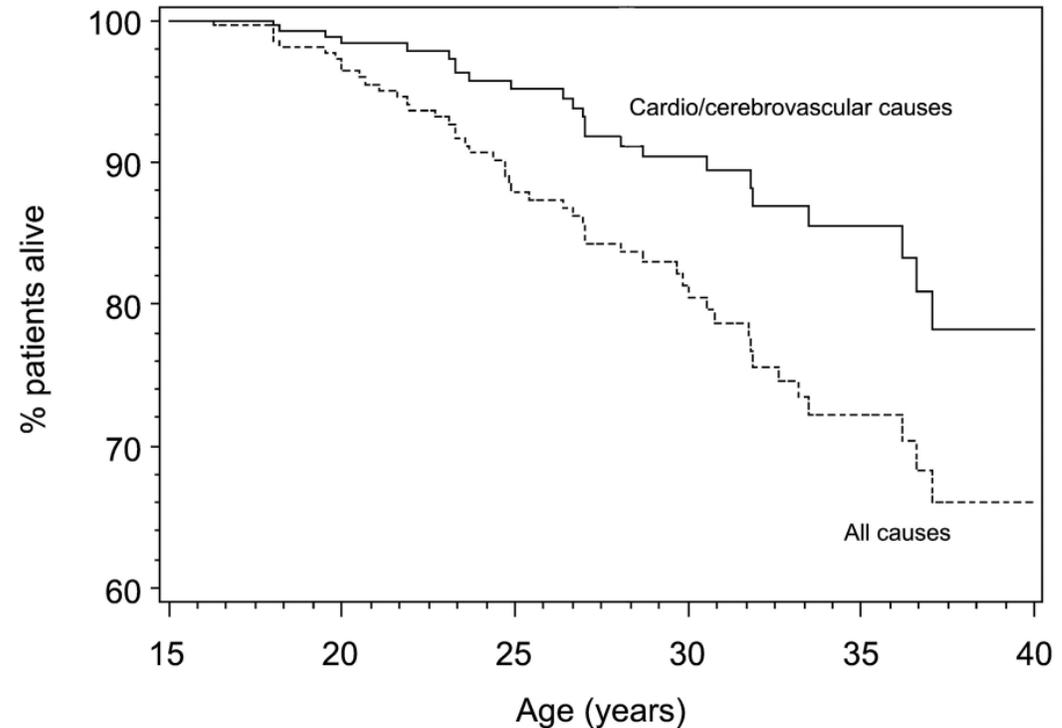


from Foster et al, Am J Transplant 2011
 Mistnefes et al, JAMA 2013; USRDS AR 2019

Maladie cardio-vasculaire : principale cause de décès chez les adultes avec une MRC ayant débuté dans l'enfance



Foley, AJKD 1998

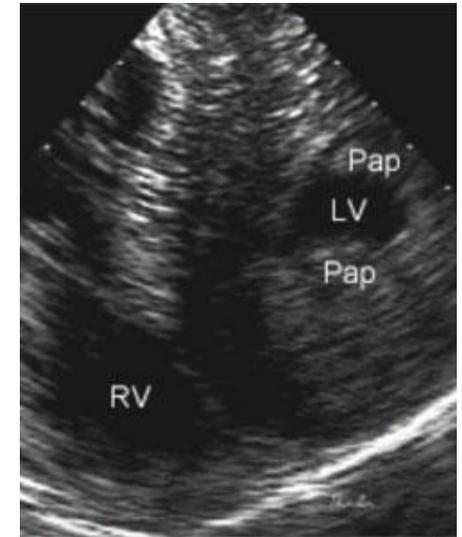
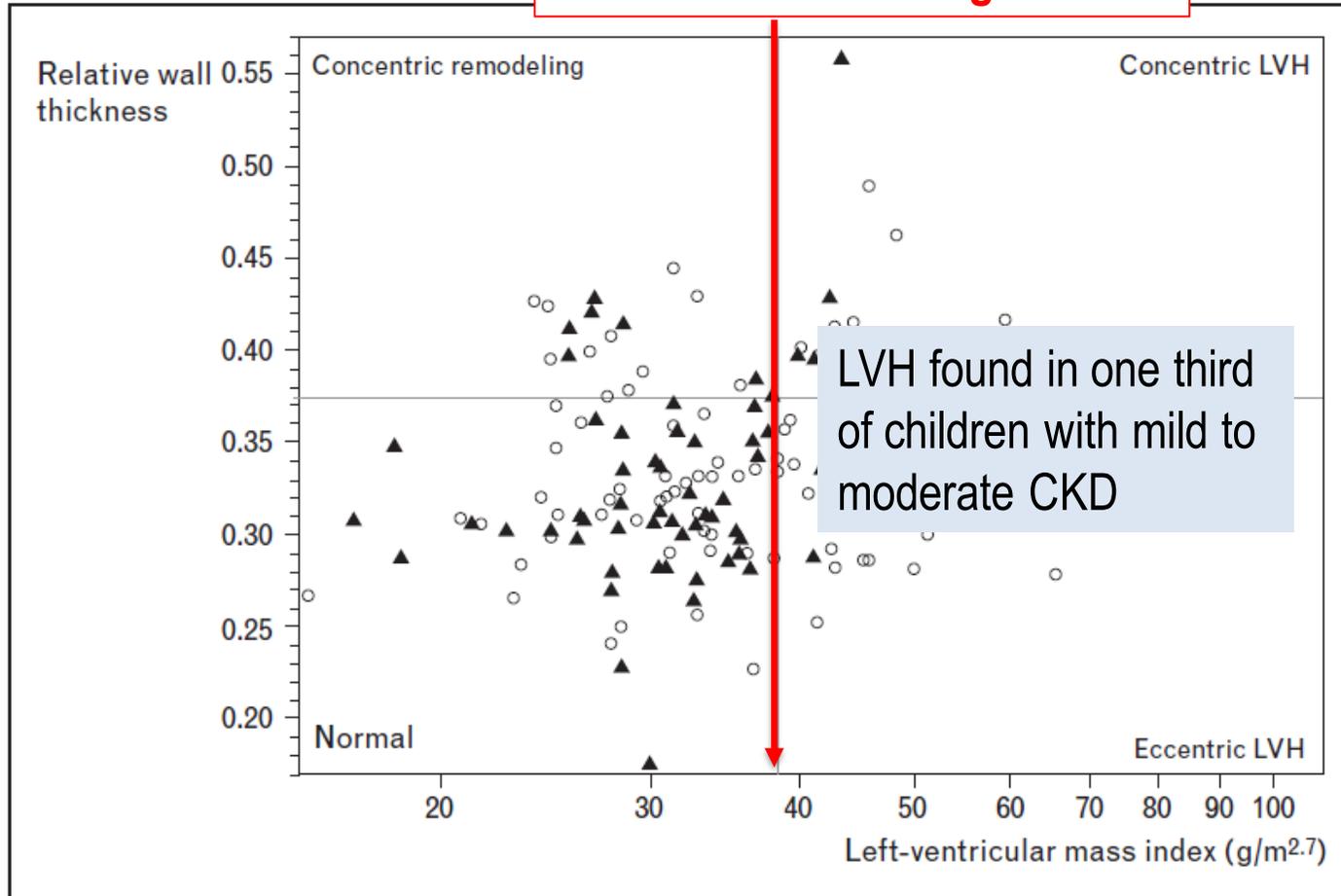


Oh, Circulation 2002

Phénotype cardiovasculaire « précoce » : anomalies de la structure cardiaque

Children with CKD from the ESCAPE trial

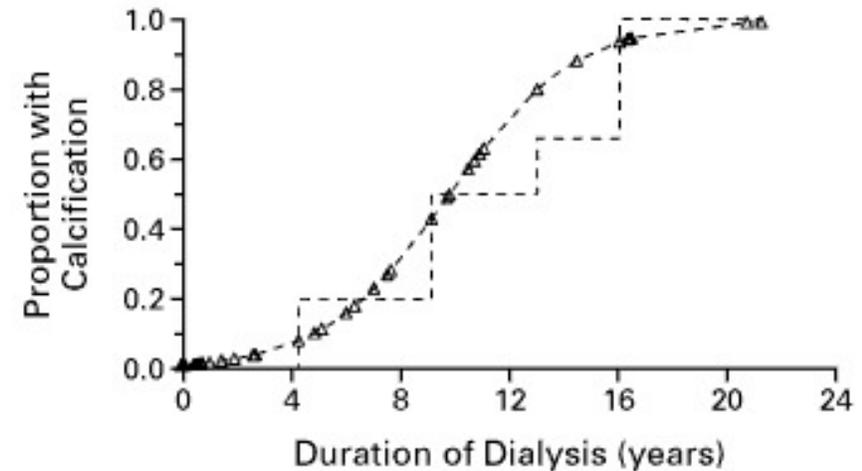
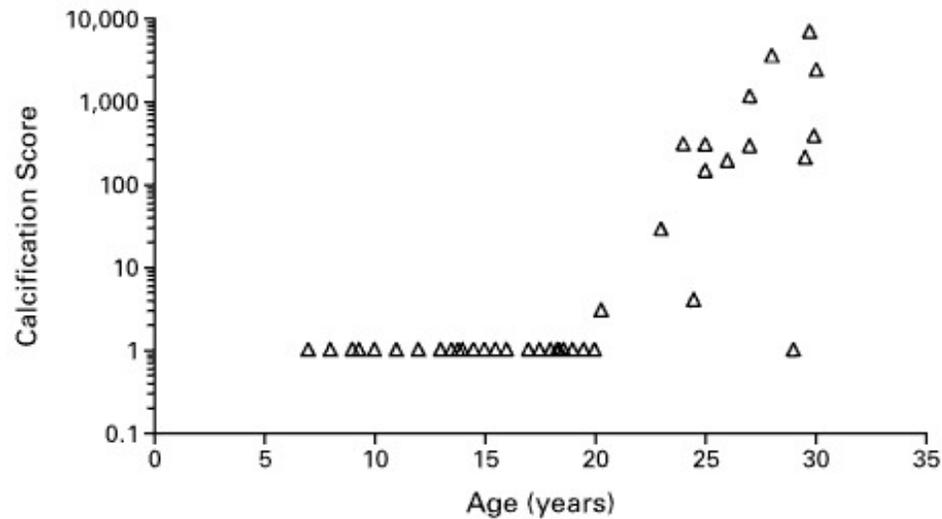
LVH definition $>38.5 \text{ g/m}^{2.7}$



Phénotype cardio-vasculaire « tardif » : calcifications vasculaires

Coronary-Artery Calcification in Young Adults with End-Stage Renal Disease Who Are Undergoing Dialysis

William G. Goodman, M.D., Jonathan Goldin, M.D., Ph.D., Beatriz D. Kuizon, M.D., Chun Yoon, M.D., Ph.D., Barbara Gales, R.N., Donna Sider, R.N., Yan Wang, Ph.D., Joanie Chung, M.S., Aletha Emerick, Lloyd Greaser, M.P.H., Robert M. Elashoff, Ph.D., and Isidro B. Salusky, M.D.

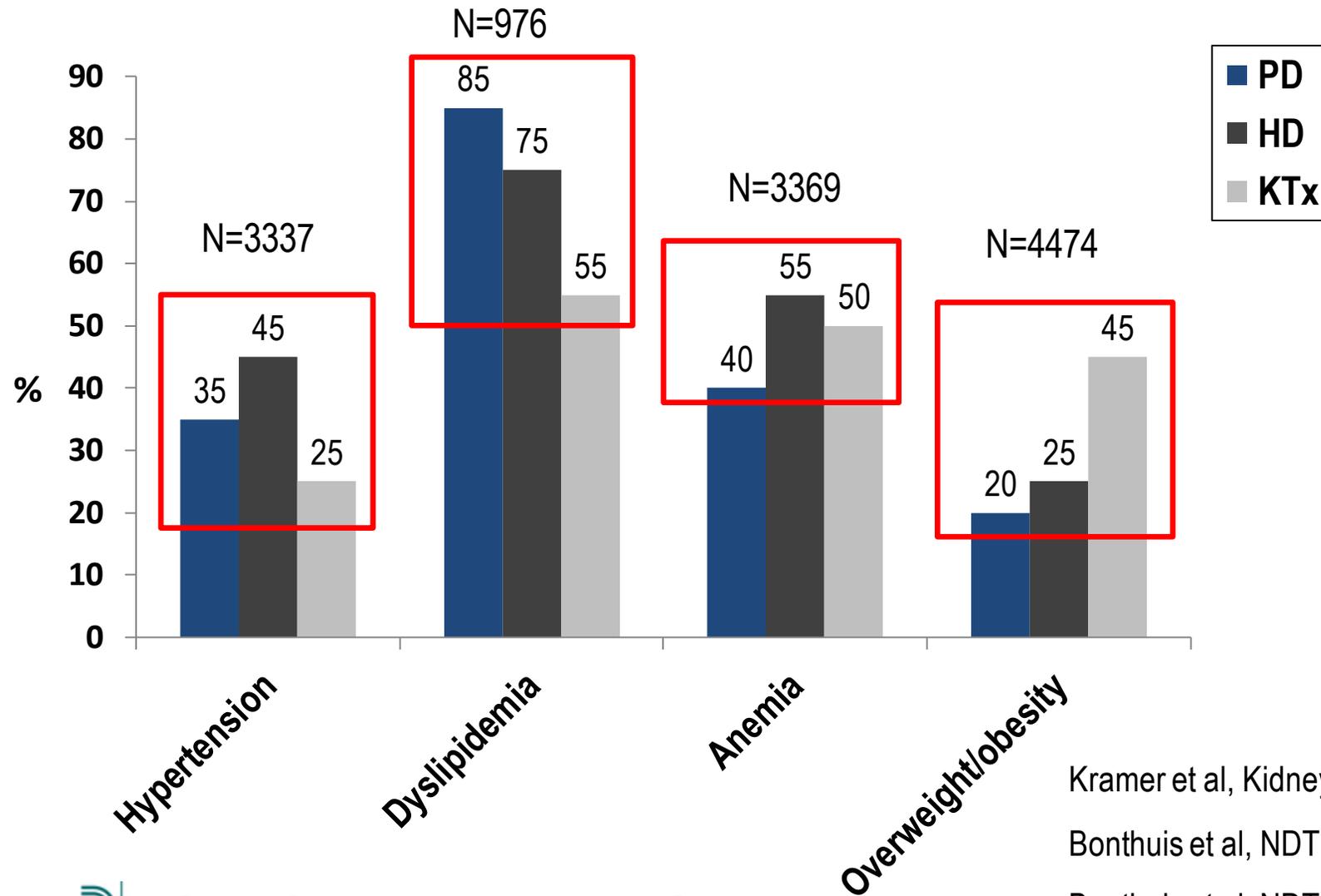


- 39 children and young adults < 30 years
- Mean duration of dialysis 7 ± 6 years (range 0.3 to 21)
- None of 23 patients < 20 years had CAC but 14 of 16 patients aged 20 to 30 years had evidence of CAC on CT scan

Facteurs de risque de maladie cardiovasculaire dans la MRC pédiatrique

Risk factors	CKD stages 2-5 (%)	Dialysis (%)	Kidney transplant (%)
Traditional			
Hypertension	50	50-75	70-80
Dyslipidemia	45	40-90	55-85
Altered glucose metabolism	30	50	30-60
Obesity	30	15	15-30
Sedentary lifestyle		90	90
Non traditional			
Anemia	20	75	15
Increased Ca and/or P	30-40	50-80	
HyperPTH	30-45	50-60	75
Inflammation		75	15
Oxidative stress / RAAS activation			
Volume overload		>50	

Facteurs de risque cardiovasculaire au stade d'IRCT – Données du registre Européen



Kramer et al, Kidney Int 2011

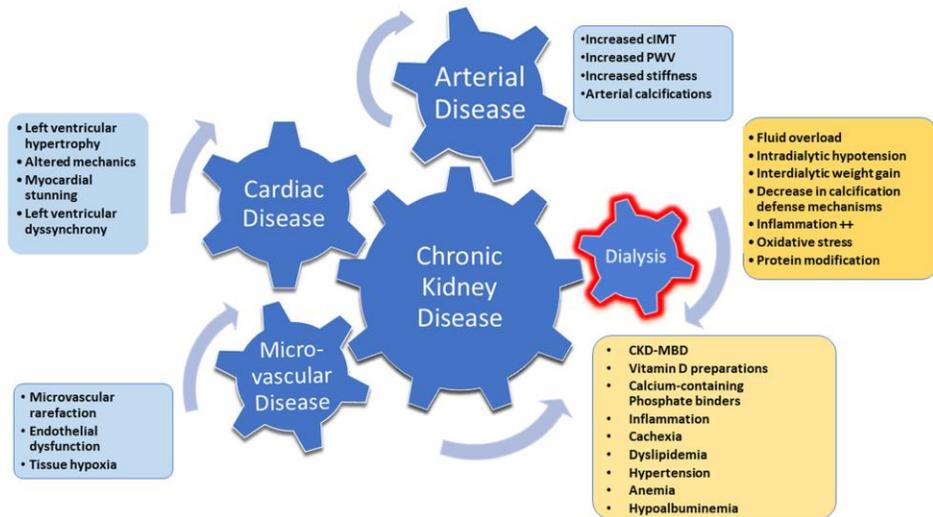
Bonthuis et al, NDT 2013

Bonthuis et al, NDT 2014

Krishock et al, Pediatr Nephrol 2016

Mécanismes de la maladie cardiovasculaire sont complexes !

Mais pour faire simple



Querfeld & Schaefer. Pediatr Nephrol 2019

Phénotype CV précoce (HVG) = surtout la pression artérielle (systolique)



Contrôle de la PA

Phénotype CV tardif (calcifications) = surtout CKD-MBD (excès de Ca/P)



Contrôle du métabolisme minéral osseux

Aggravé par progression de la MRC et la dialyse



Optimisation traitement de suppléance

Les troubles minéraux et osseux associés à la maladie rénale (CKD-MBD) sont responsables des 2 challenges principaux des néphrologues pédiatres !

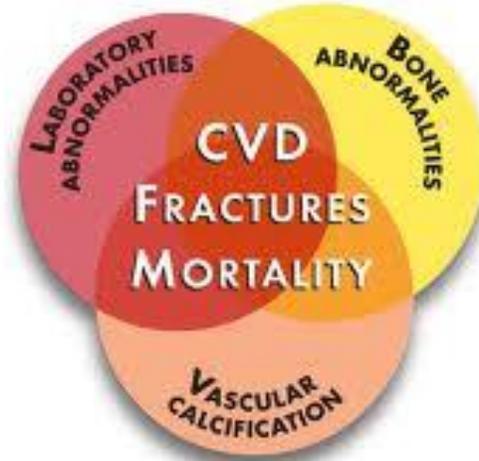
1. Growth and bone disease

Hypocalcemia
Hyperphosphatemia

HyperPTH
Decreased 1-25 D

Prurit, skin necrosis,
keratitis

CHRONIC KIDNEY DISEASE—
MINERAL AND BONE DISORDER



CKD-MBD

Renal osteodystrophy

Growth retardation
GH resistance

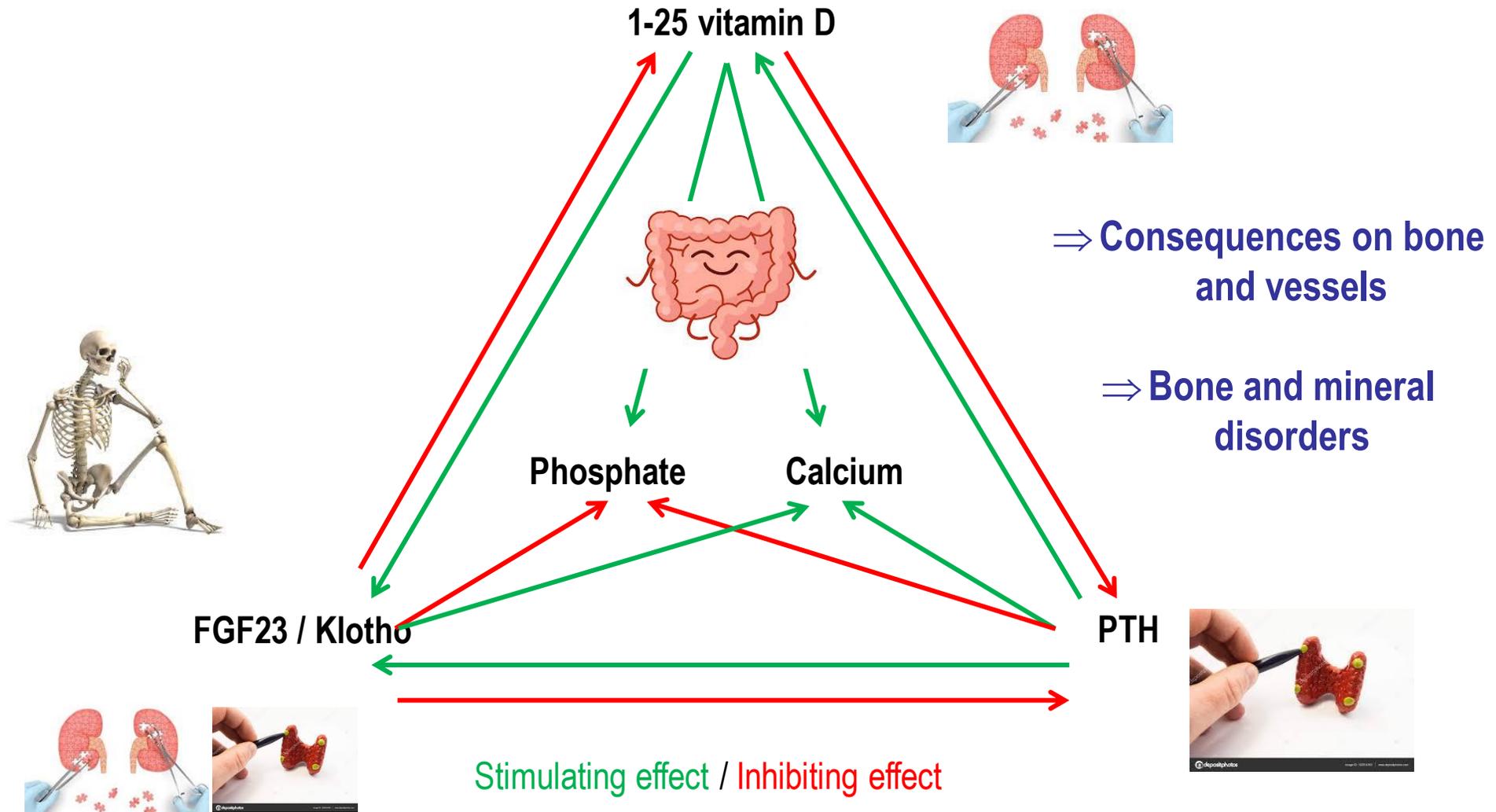
Proximal myopathy

Vascular calcifications

2. Cardiovascular disease

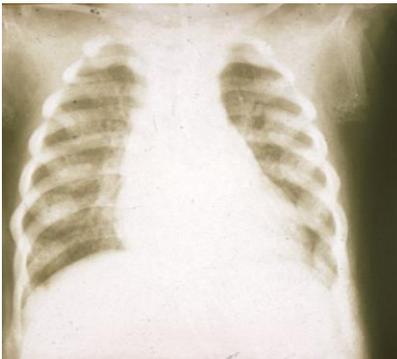
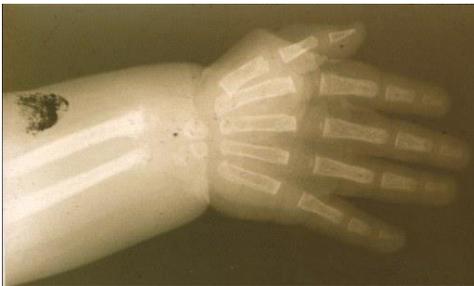
GFR < 60 mL/min per 1.73 m²

Métabolisme du calcium et du phosphate : tout est modifié par la MRC !

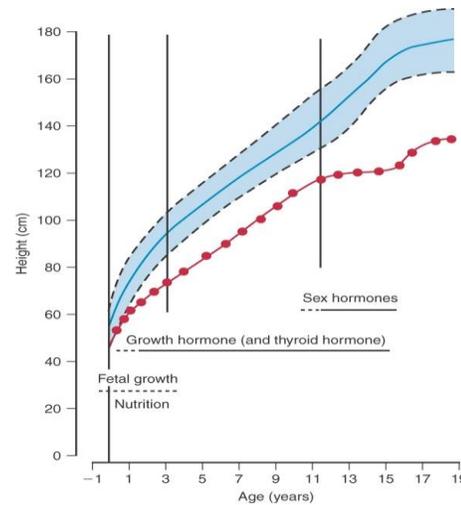


Présentation clinique du CKD-MBD de l'enfant

"ricketic-like" presentation in infants

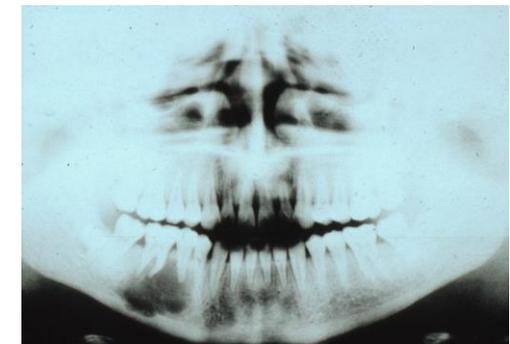


Renal osteodystrophy children on dialysis



Growth failure

- Growth failure
- Bone pain
- Limb deformities
- "ricketic-like" presentation
- Fractures
- Brown tumors



Complications osseuses dans la MRC de l'enfant

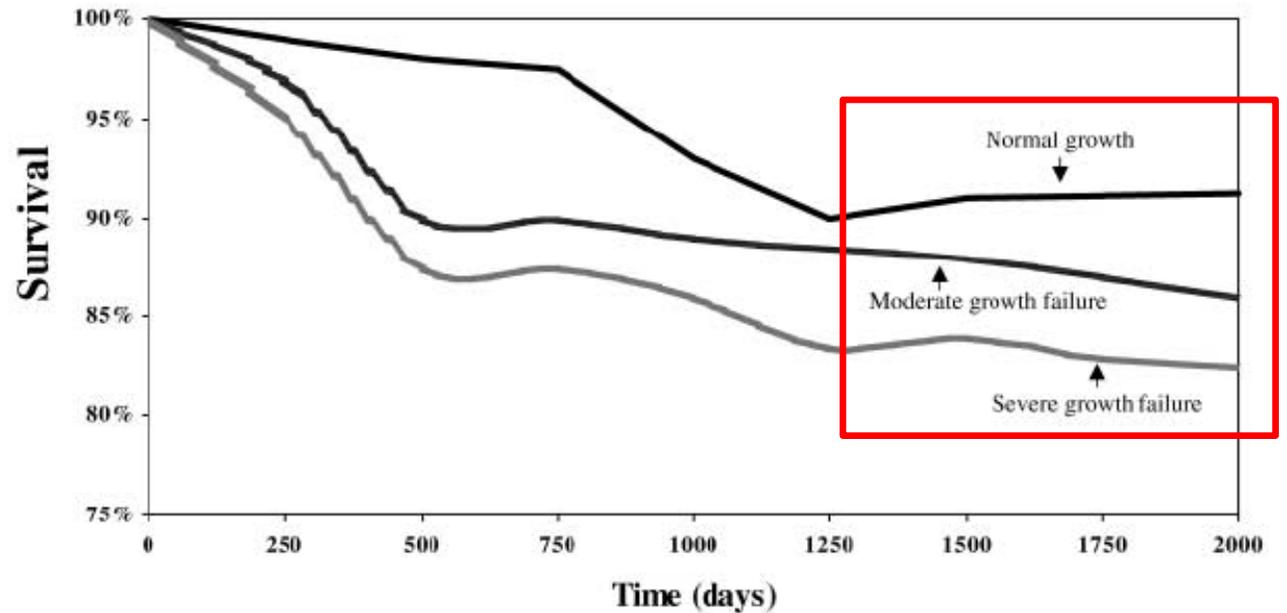
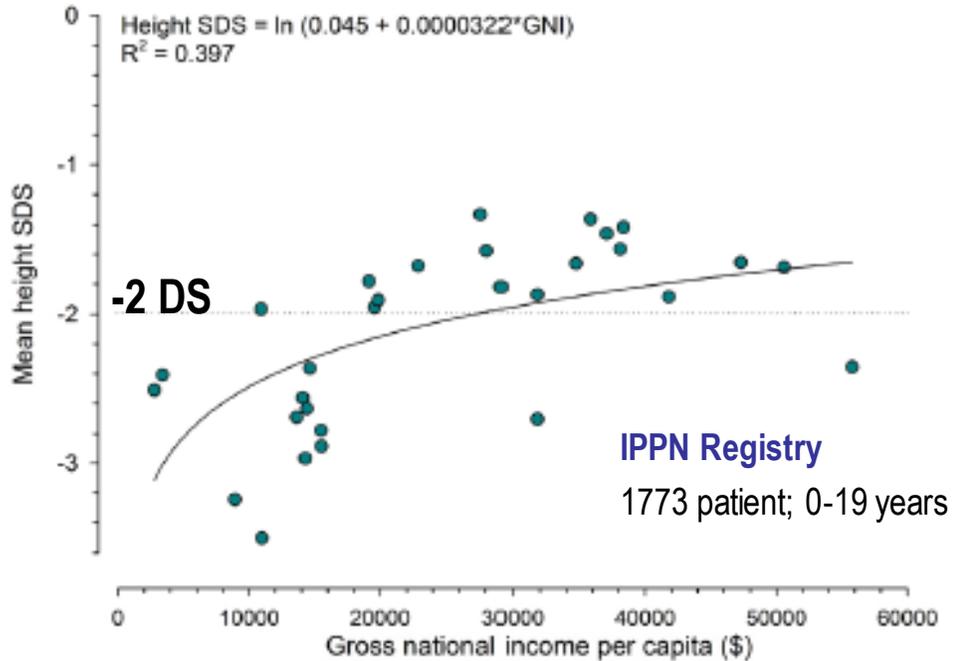
N=249 young adults with ESRD between 0 and 14 years,
born before 1979, Netherlands



	Total cohort ^a
Height < -2 SD	153 (61.9%)
Clinical manifestations of bone disease	91 (36.8%)
Deformities	63 (25.5%)
Pathological fractures	33 (13.4%)
Aseptic bone necrosis	32 (13.0%)
Mild disabling bone disease	26 (10.5%)
Severe disabling bone disease	18 (7.3%)
Invalidating bone disease (all)	44 (17.8%)



Le retard de croissance est un marqueur global de morbidité dans la MRC, associé à la survie et au taux d'hospitalisation



Schaefer et al, Perit Dial Int 2012

Characteristics	Hospitalizations per patient year	Unadjusted risk ratio (95% CI)	Adjusted risk ratio (95% CI)
Standardized interval growth			
Severe growth failure ($Z < -3$)	1.65	1.50 (1.40, 1.61)	1.12 (1.03, 1.22)
Moderate growth failure	1.59	1.51 (1.4, 1.61)	1.26 (1.17, 1.36)
Normal growth	1.05	1.0 (reference)	1.0 (reference)

1112 prevalent US pediatric patients with KF
 Followed from 1990 to 1995

Furth et al, Pediatr Nephrol 2002

Risque de fracture dans la MRC de l'enfant

- CKiD cohort, 537 CKD children
- Median age at baseline 11 years, **16%** past of fracture
- Median follow-up 3.9 years, 43 boys and 24 girls with fracture
- **Fracture risk: 2 to 3 fold higher than in general populations**

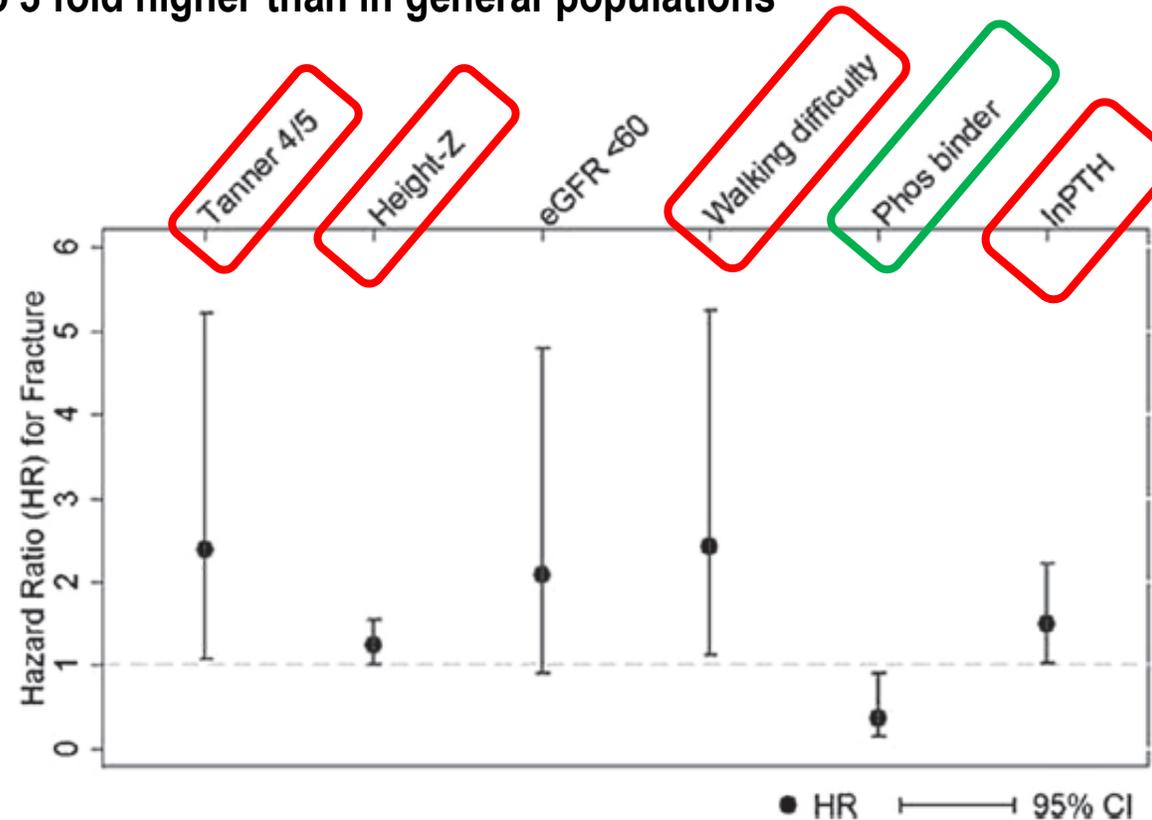


Figure 1. Final multivariable Cox regression model: correlates of incident fracture. ^aHR for males ≥ 15 years versus females ≥ 15 years = $(3.94 \times 0.67) = 2.6$. ^bPTH natural log transformed.

CKD-MBD : Un équilibre subtil entre os et vaisseaux

Causes of bone impairment

Acidosis
Inflammation
Vitamin D deficiency
HyperPTH
Inadequate intake of calories
and proteins
Medications (steroids...)

Growing skeleton

The better the bone

The worse the vessels

Renal osteodystrophy

Fracture risk

Growth retardation

Bone pains and deformations



Adults

The better the bone

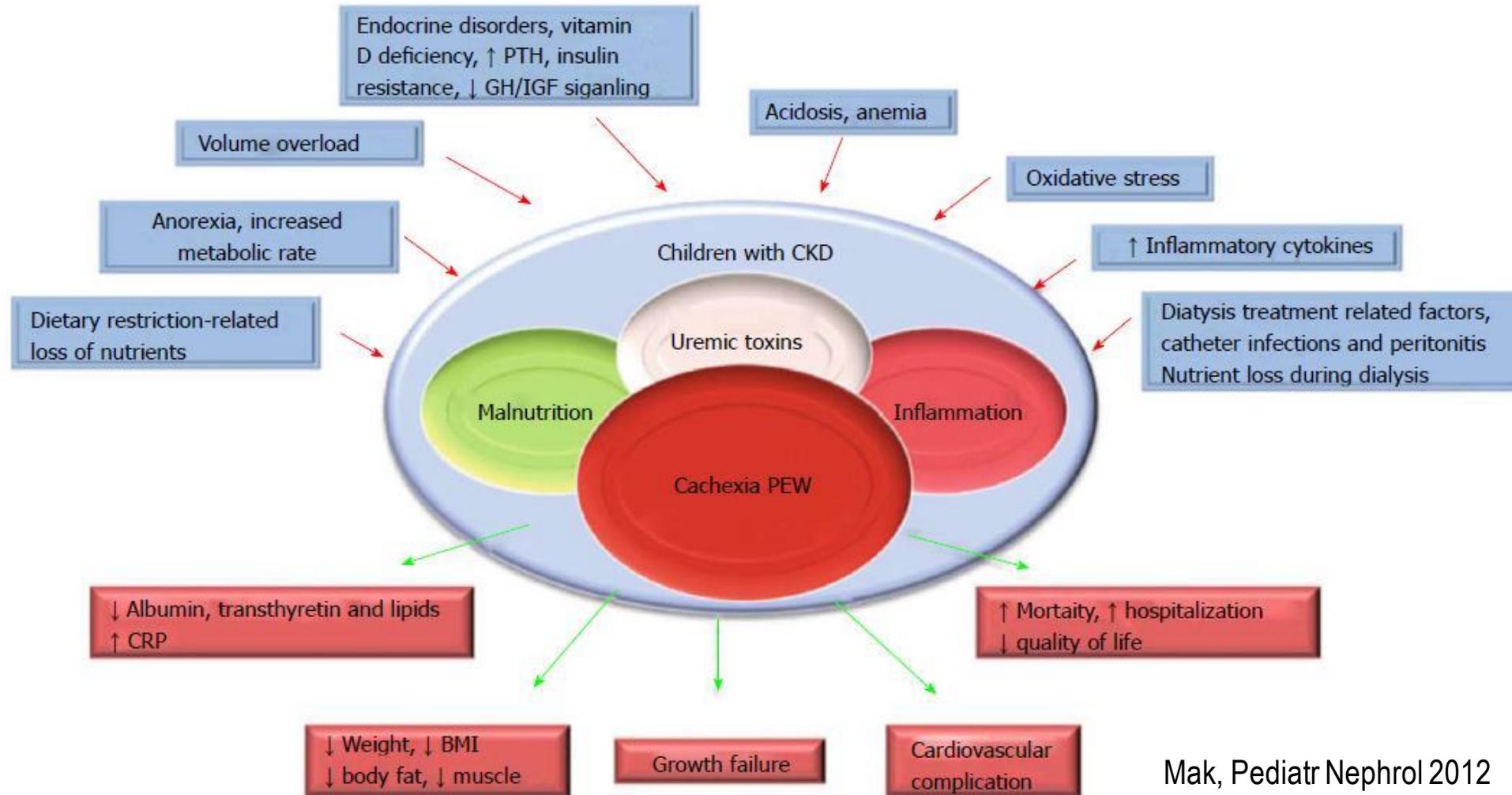
The better the vessels

Cardiovascular disease

Vascular calcifications

Cardio-vascular morbi-mortality

Autres complications: malnutrition/cachexie



Mak, Pediatr Nephrol 2012

Protein energy wasting; what is it and what can we do to prevent it?

Rees L, Pediatr Nephrol 2021

Autres complications : anémie

- Fréquence dans la MRC :

- Stades 1-3 : 30%
- Stades 4-5 : 90%

Wong et al, Kidney Int 2006

- Causes de l'anémie dans la MRC

- Déficit en érythropoïétine
- Carence en fer
- Réduction durée de vie des hématies
- Saignements
- Inflammation, infections
- Carence en B12 ou folates
- Hyperparathyroïdie
- Malnutrition

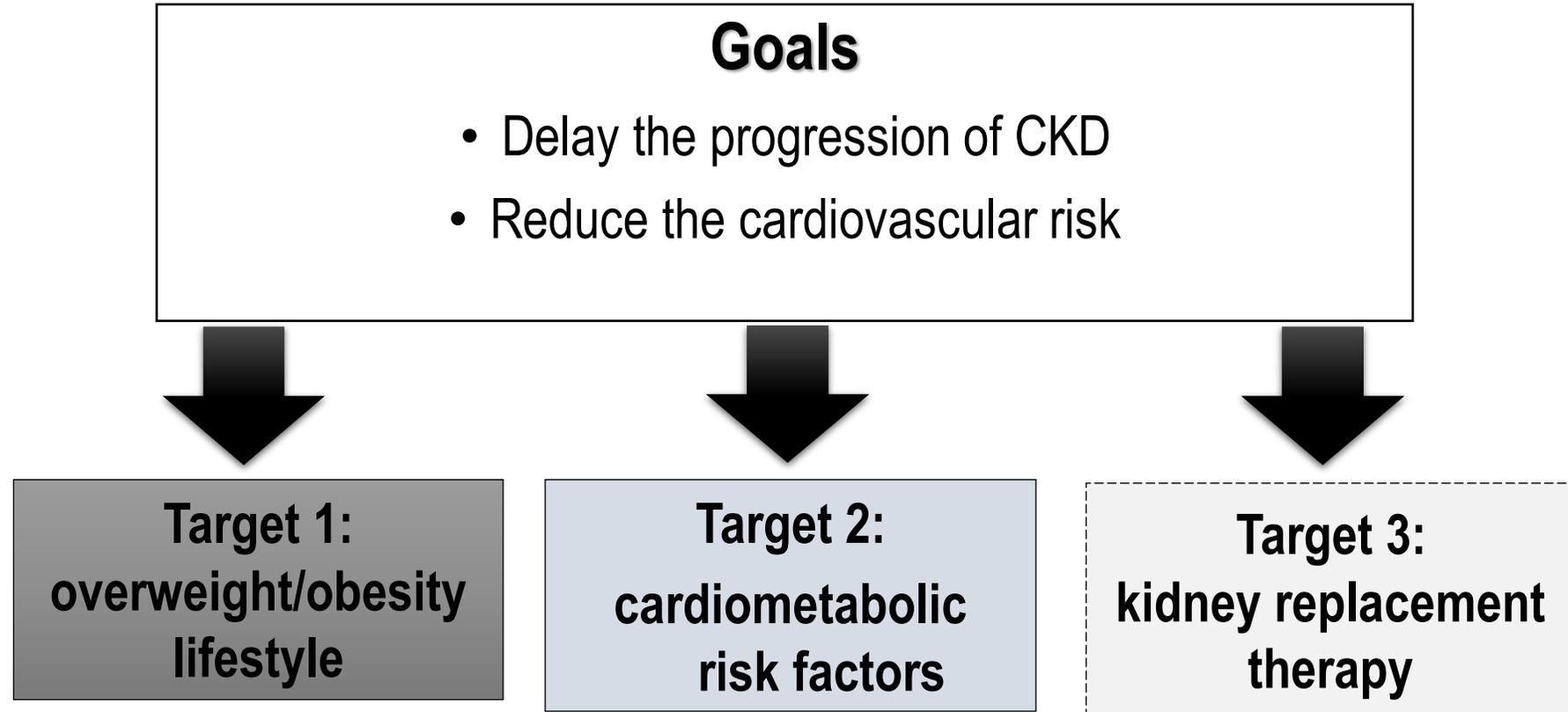
- Anémie associée avec :

- Mortalité
- Qualité de vie, fatigue
- Tolérance à l'effort
- Performances scolaires
- Maladie cardio-vasculaire
- Croissance

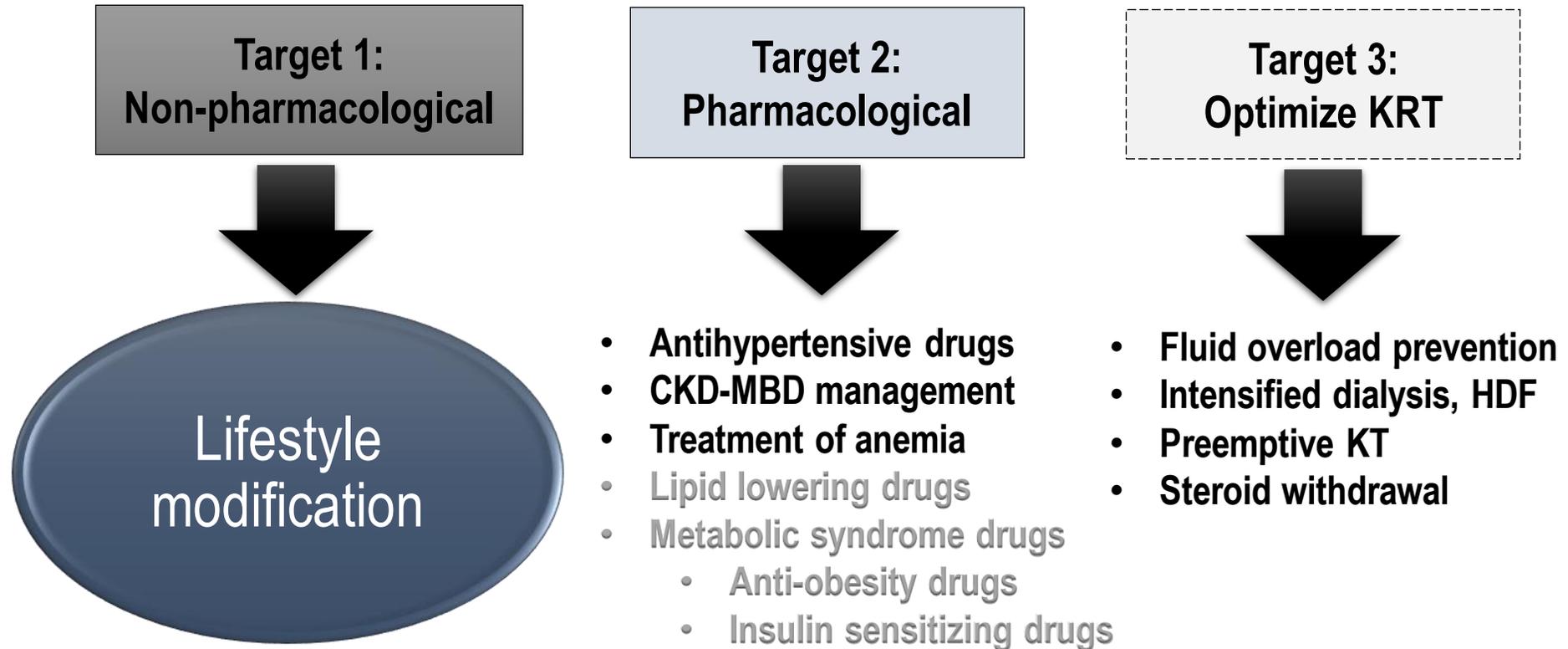


Quelles options thérapeutiques ?

Traitement de la maladie cardio-vasculaire de l'enfant en MRC



Traitement de la maladie cardio-vasculaire de l'enfant en MRC



Prise en charge non médicamenteuse du syndrome métabolique de l'enfant

Obesity	Gradual weight loss to reduce BMI <85 th pc Lifestyle and behavioral modification for healthier dietary habits: Total fat 25-35% of calories, saturated fat <7% trans fat <1%, cholesterol <200 mg/day, consume fruits, vegetables, fiber, reduce salt and sugar intake	
Physical inactivity	<2h screen time/day, 60 min moderate aerobic activity/day	
Dyslipidemia	Decrease low saturated and trans fat, physical activity	Consider statins if LDL-C \geq 130 mg/dl and clustered CV risk factors and age >10
Hypertension	Reduce BMI <85 th pc, physical activity, reduce salt intake	Consider antihypertensive drugs if secondary HTN, diabetes or LVH
Glucose intolerance	Reduce BMI <85 th pc, decrease calorie intake, physical activity	Consider insulin-sensitizing drugs if repeated FG 100-126 mg/dl

Steinberg et al. AHA Scientific statement. Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. Circulation 2009

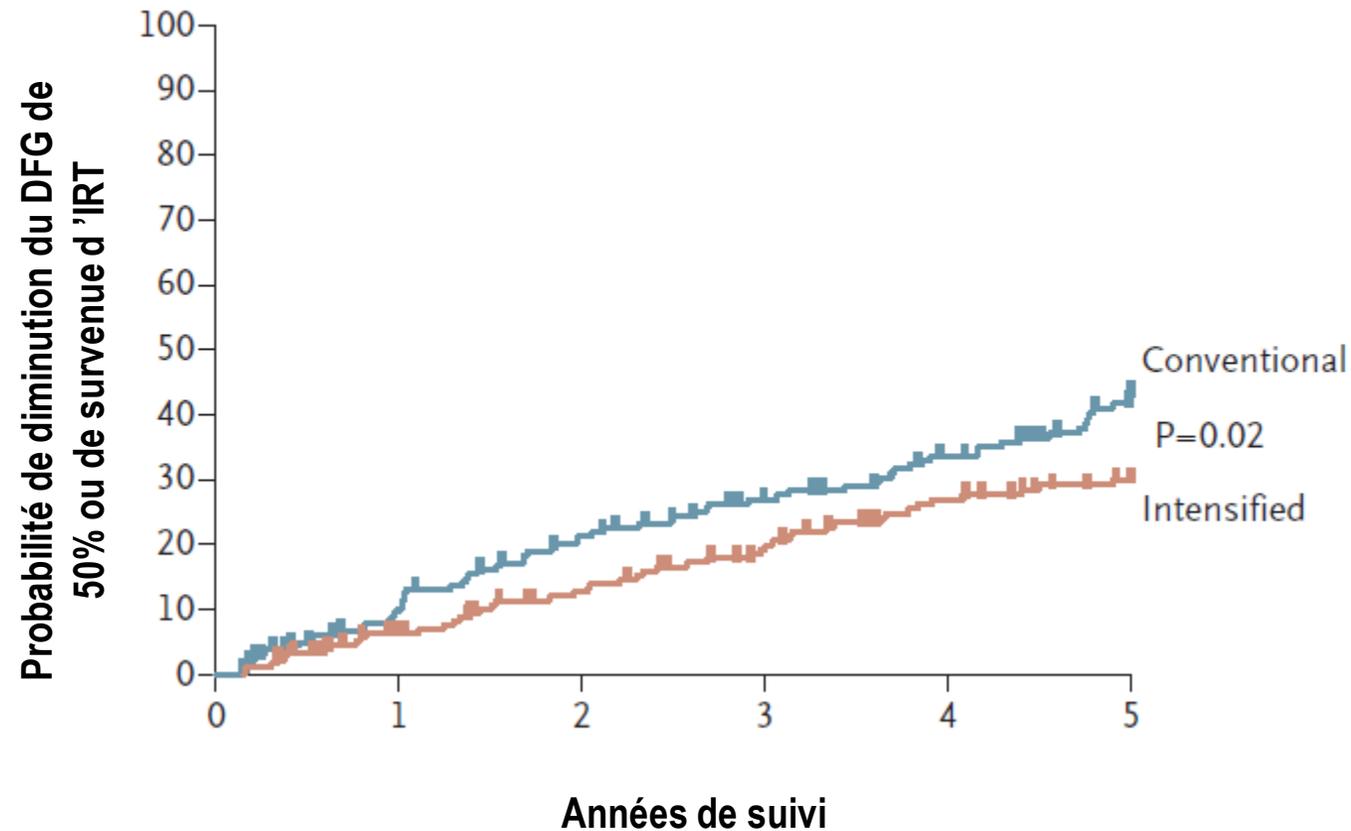
Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. Pediatrics 2011

Traitement médicamenteux : ESH 2016 et AAP 2017 guidelines pour le traitement de l'hypertension de l'enfant avec MRC

- **When to start?**
 - BP \geq 95th pc
- **How?**
 - ACEi or ARB
- **Which target?**
 - **AAP 2017:**
24h MAP < 50th pc
 - **ESH 2016:**
office, ABPM, home BP
 - ⇒ < 50th pc in proteinuric CKD
 - ⇒ < 75th pc in non-proteinuric CKD
- **What follow-up?**
 - ABPM yearly (US) / Office BP

Effet du contrôle tensionnel sur la progression de la MRC

Essai randomisé ESCAPE : contrôle intensif de la PA (<50^e percentile) vs traitement conventionnel de la PA (cible 50-90^e percentile)



Wuhl et al, NEJM 2009

Traitement médicamenteux : KDIGO Guideline pour le traitement de l'anémie de l'enfant avec MRC

- ✓ Diagnosis of anemia in children with CKD if Hb concentration is: (Not Graded)
 - <11.0 g/dl in children 0.5-5 years
 - <11.5 g/dl in children 5-12 years
 - <12.0 g/dl in children 12-15 years
 - <13.0 g/dl in males and <12.0 g/dl in females >15 years
- ✓ For all pediatric CKD patients with anemia not on iron or ESA therapy, oral **iron** (or IV in HD) is recommended when **TSAT is <20% and ferritin is <100 µg/l** (1D)
- ✓ For all children on ESA therapy who are not receiving iron supplementation, oral iron (or IV in HD) is recommended to **maintain TSAT >20% and ferritin >100 µg/l** (1D)
- ✓ In children receiving ESA therapy Hb should be **in the range of 11.0 to 12.0 g/dl** (2D)

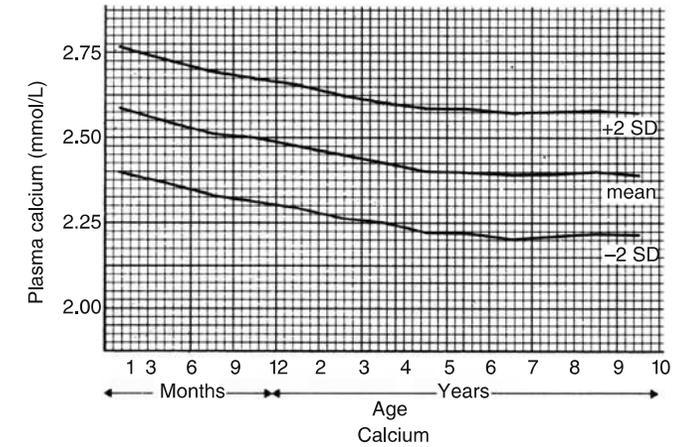
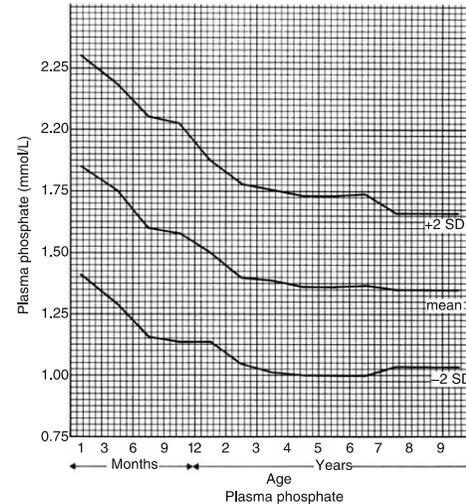
Management du CKD-MBD : objectifs et principes généraux

■ Objectifs cliniques

- Maintenir la croissance stature-pondérale
- Prévenir les complications osseuses
- Limiter le risque cardio-vasculaire

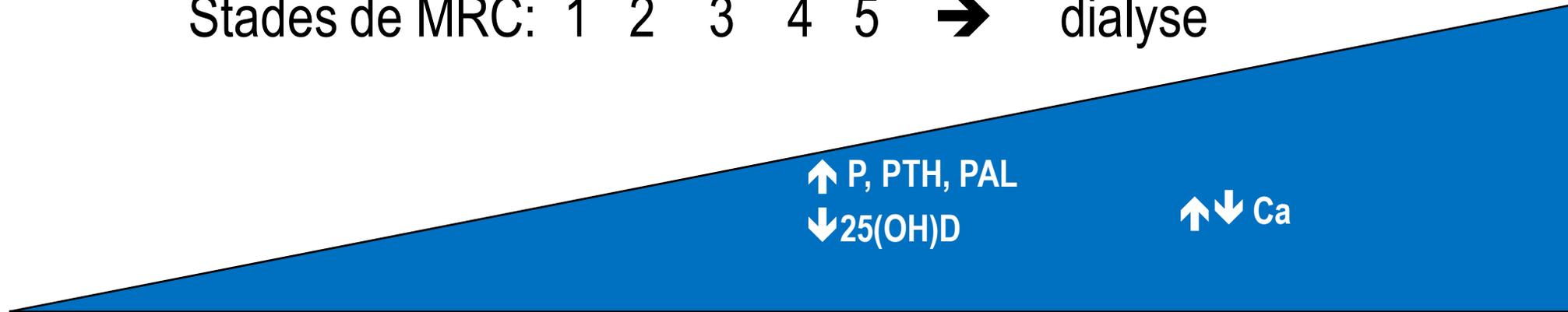
■ Cibles biologiques

- Phosphatémie / Calcémie : consensus pour diminuer un taux de phosphate tout en maintenant un taux de calcium dans les **valeurs normales pour l'âge**
- PTH : pas de consensus international sur la cible thérapeutique mais viser $<1X$ la valeur sup. de la N pour le stade 2-3 et **2-3 X la valeur sup. de la N** pour les stades 4-5 de MRC
- Vitamine D : supplémentation quotidienne pour **cible** 75-120 nmol/L (30-50 ng/ml)
- Utilisation raisonnée de carbonate de calcium et de vitamine D active



Management du CKD-MBD : traitements disponibles

Stades de MRC: 1 2 3 4 5 → dialyse



Supplémentation en vitamine D native

Prise en charge diététique (apports de Ca et P)

Chélateurs du Phosphate (contenant du Ca)

Vitamine D active

(*Calcimimétiques*)

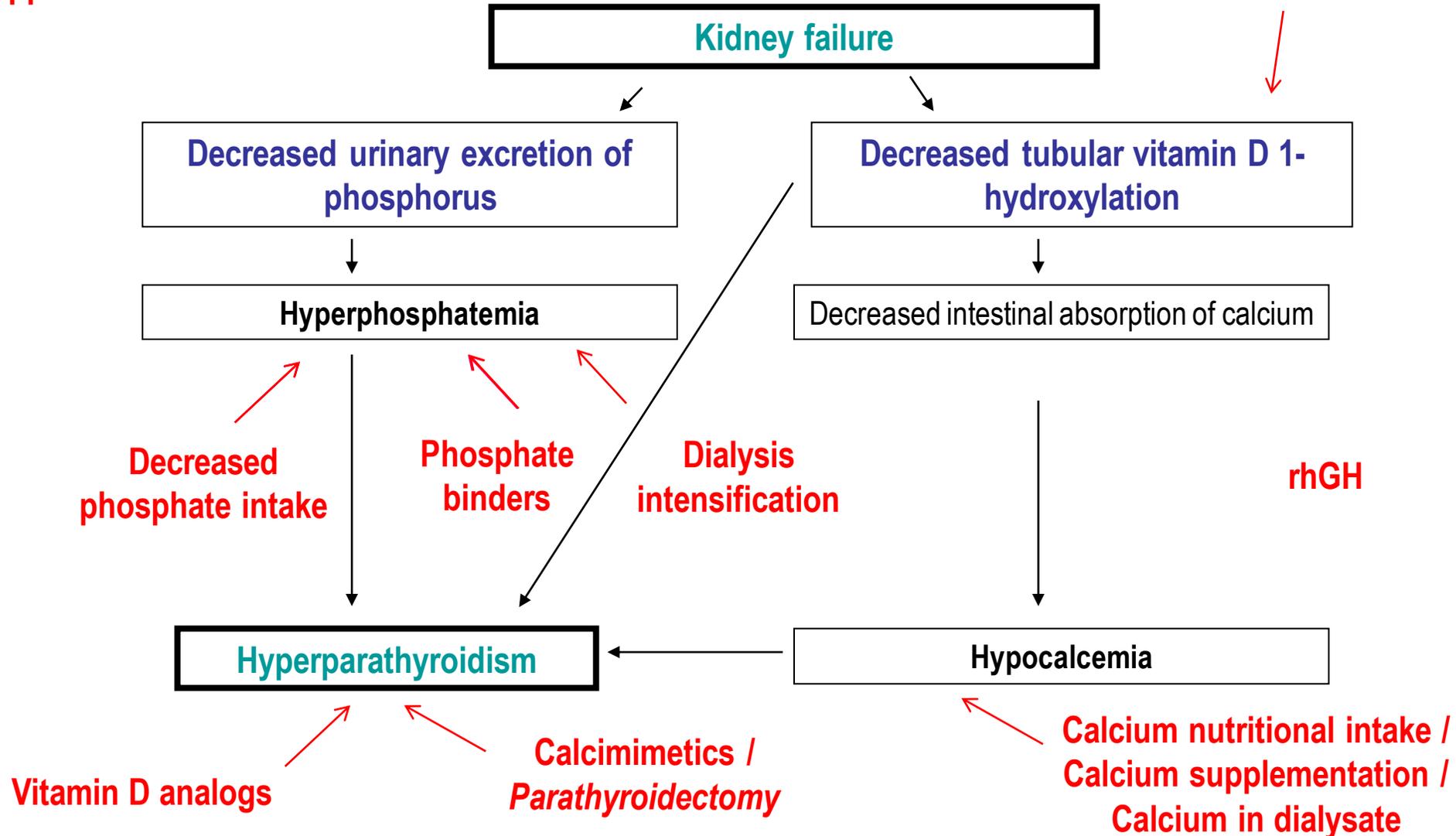
(*Parathyroïdectomie*)

- Nutrition
- Bicarbonate
- Activité physique
- *GH*
- *Dialyse*

Traitement du CKD-MBD de l'enfant en 2023

25 OH vitamin D supplementation

Vitamin D analogs



Evaluation des apports alimentaires de calcium et phosphate dans le CKD-MBD de l'enfant : suffisamment de calcium et pas trop de phosphate...



Table 7 Summary of SDI (suggested dietary intake) for calcium and phosphate in children with CKD2-5D

Age (years)	SDI calcium (mg)	SDI phosphate (mg)
0 < 4 months	220	120
4 < 12 months	330–540	275–420
1–3 years	450–700	250–500
4–10 years	700–1000	440–800
11–17 years	900–1300	640–1250

For children with poor growth, reference to the SDI for height age may be appropriate. This is the age that corresponds to their height when plotted at the 50th centile on a growth chart



Pas assez de calcium : défaut de minéralisation et risque de rachitisme



Trop calcium/phosphate : risque de calcifications vasculaires

Importance cruciale d'une prise en charge nutritionnelle, avec un suivi régulier !

Pediatric Nephrology (2021) 36:995–1010
<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04852-5>

GUIDELINES

Assessment of nutritional status in children with kidney diseases—clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce

Christina L. Nelms¹ • Vanessa Shaw^{2,3} • Larry A. Greenbaum^{4,5} • Caroline Anderson⁶ • An Desloovere⁷ • Dieter Haffner⁸ • Michiel J. S. Oosterveld⁹ • Fabio Paglialonga¹⁰ • Nonnie Polderman¹¹ • Leila Qizalbash¹² • Lesley Rees² • José Renken-Terhaerd¹³ • Jetta Tuokkola¹⁴ • Johan Vande Walle⁷ • Rukshana Shroff²  • Bradley A. Warady¹⁵

Received: 20 May 2020 / Revised: 3 October 2020 / Accepted: 6 November 2020 / Published online: 14 December 2020
© The Author(s) 2020

Pediatric Renal Nutrition Task Force, *Pediatr Nephrol* 2021

Hormone de croissance : pas une priorité !

CONSENSUS STATEMENT

OPEN

EVIDENCE-BASED GUIDELINE

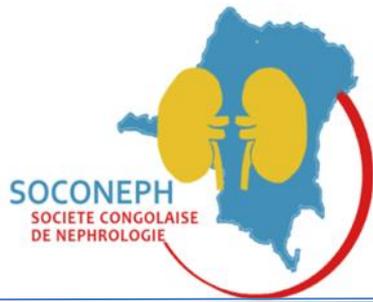
Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease

Jens Drube^{1,2}, Mandy Wan³, Marjolein Bonthuis⁴, Elke Wühl⁵, Justine Bacchetta⁶, Fernando Santos⁷, Ryszard Grenda⁸, Alberto Edefonti⁹, Jerome Harambat^{4,10}, Rukshana Shroff², Burkhard Tönshoff⁵ and Dieter Haffner^{1,2,*}, on behalf of the European Society for Paediatric Nephrology Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders, Dialysis, and Transplantation Working Groups

Drube, *Nat Rev Nephrol* 2019

Take-home messages de la MRC pédiatrique

- MRC sévère (stades 4-5) rare mais MRC débutante (1-2) fréquente (1%) et probablement sous diagnostiquée en Afrique
- Disparités d'accès majeures aux traitements de suppléance
- Survie excellente aux stades précoces mais limitée au stade d'IRCT en absence de traitement de suppléance
- Principales complications de la MRC : dénutrition/retard de croissance, anémie, HTA, ostéodystrophie rénale  qualité de vie médiocre
- Traitement : focus sur
 - Optimisation nutrition / croissance
 - Contrôle PA, néphroprotection
 - Traitement de l'anémie (supplémentation en fer),
 - du CKD-MBD (vit D, calcium)



SECOND CYCLE – FIRST IPNA_AFPNA MASTER FOR JUNIOR CLASSES
KINSHASA, 21-23 August 2023

NEPHROPATHIE DREPANOCYTAIRE

CHEZ L'ENFANT

Pr. EKULU MFUTU Pepe

PLAN DE PRESENTATION

- Epidémiologie
- Physiopathologie
- Manifestations cliniques
- Facteurs modulateurs
- Prise en charge

Epidémiologie

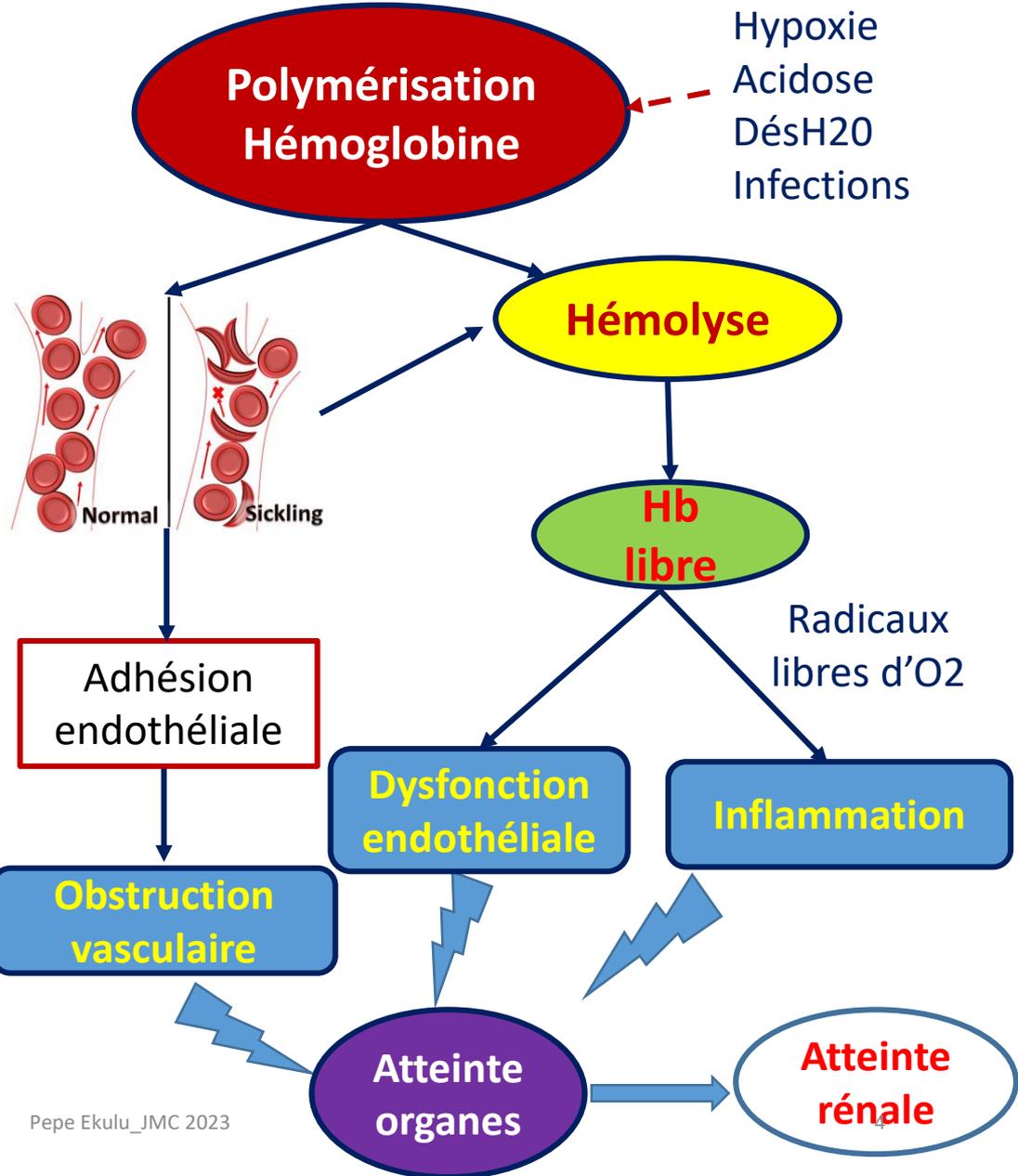
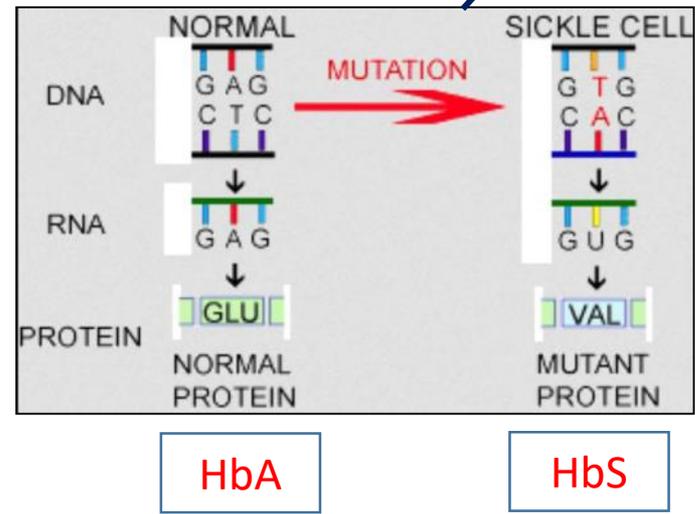
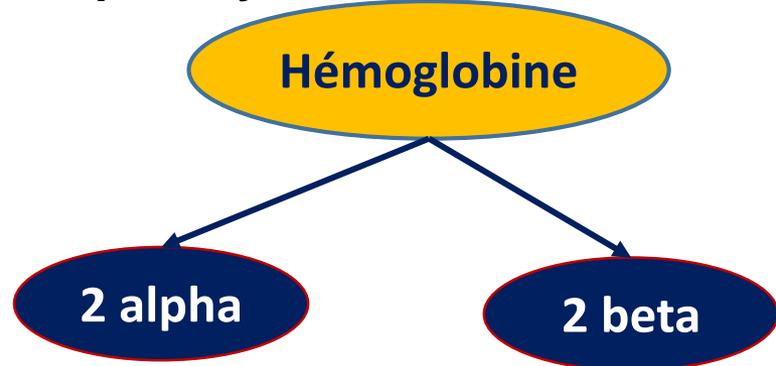
- ✓ Enfants et adolescents:
 - 5-18% (ND)
 - 16-27%: Albuminurie
- ✓ Parmi les trois premières causes de décès chez les jeunes adultes SS
- ✓ Jeunes adultes SS: > 9% de décès

Sharpe CC et al, Sickle cell nephropathy 2011

Olaniron KO et al, Blood Purif 2019

Physiopathologie

Drépanocytose



Manifestations cliniques

Chez l'enfant, elles sont regroupées en trois:

1. Atteinte tubulaire

Hyposthénurie:

- La plus courante des anomalies tubulaires
- Commence très tôt (< 1 an)
- Défaut de [] des urines
- Évolution vers **polyurie** (risque ++ de désH₂O) et **énurésie**

Acidose tubulaire et hyperkaliémie

Hyperphosphatémie

- Par entrainement suite à la réabsorption élevée de Na⁺
- Baisse de réabsorption des PFPM tubulaires

2. Hématurie

- ❑ Peut être microscopique ou macroscopique
 - H. microscopique: plus fréquente chez l'enfant
 - Hypoxie relative dans la médulla rénale
 - Falciformation des GR au niveau des cap. péri-tubulaires
 - Hyperviscosité dans la médulla
 - Thrombose des vasa recta
 - **Nécrose papillaire**

3. Glomérulopathie

□ Hypoxie médullaire

- Libération des subst. vasodil.: **Prostaglandine et NO**
- Vasodilatation artériole afférente
- ↑ flux sanguin rénal → **Hyperfiltration**
- Microalbuminurie
- Protéinurie → **glomérulosclérose** → Insuffisance rénale

□ Hémolyse

- **Hb libre**
- Atteinte endothéliale : avec baisse NO
- Cytotoxicité directe sur les podocytes
- ↑ de l'inflammation par l'hème oxydé

NB:

- Au stade avancé de l'atteinte rénale: **Protéinurie néphrotique**

Facteurs modulateurs de la ND

❑ Fact. environnementaux

- Conditions climatiques: qualité de l'air
- Niveau socio-économique: alimentation saine
- Infections

❑ Facteurs génétiques

- **APOL1 (G1 et G2)**
- MYH9
- HEMOX
- HbF

❑ Facteurs cliniques

- **Hémolyse**
- Age
- HTA

Quelques données récentes en RDC

Année	Taille échantillon	Anomalie rénale	Facteurs associés
2021	326	Albuminurie (20.0%) Hyperfiltration (16.0%) DFG bas (5.5%)	<i>APOL1</i> , <i>HMOX1</i> , transfusions, Bili indirecte
2017	150	Albuminurie (18.0%) Hyperfiltration (40.0%)	Age, IMC bas

How to interpret an estimated glomerular filtration rate (eGFR) in 2020?

Marc De Broe¹ and Pierre Delanaye^{2,3}



Mesure unique surestime la prévalence de la MRC de 25-50%

Adebayo OC, Betukumesu DM et al. BJH 2021

Aloni M et al. Acta Paediatrica 2017

Aloni M et al. ckj 2021

600 patients genotypés SS: données en cours de publication

ACR (n = 599)

- **Albuminuria: 82 (13.8%)**
- Determinants: *age > 10, HMOX1 short repeat*

eGFR (n = 587)

- **Hyperfiltration : 187 (31.3%)**
- Determinants: *family history of kidney failure*

eGFR (n = 587)

- **Decreased <60: 15 (2.6%)**

Prise en charge

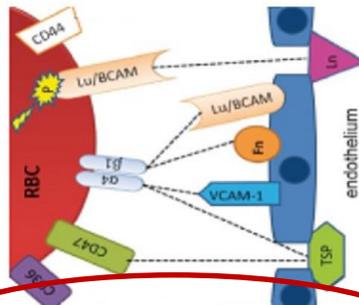
□ Bilan rénal recommandé follow-up enfants SS

- A chaque consultation:
 - ✓ Créatinine, urée
 - ✓ BU: recherche protéinurie, hématurie, infection urin.
- Tous les 3 mois:
 - ✓ Créatinine, urée
 - ✓ BU
 - ✓ Si BU négative: **rechercher microalbuminurie**

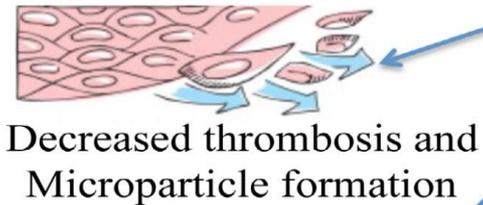
Prise en charge

Hydroxyurea

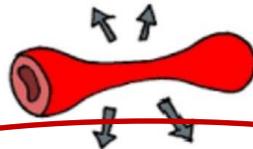
Vascular effects



Decreased Endothelial activation and adhesion



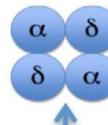
Decreased thrombosis and Microparticle formation



Decreased vasoconstriction

Cellular effects

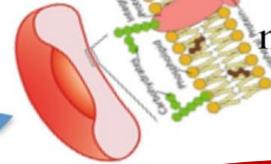
Increased HbF synthesis



Decreased HbS polymerisation



Decreased RBC membrane damage



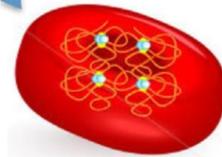
Decreased Hemolysis

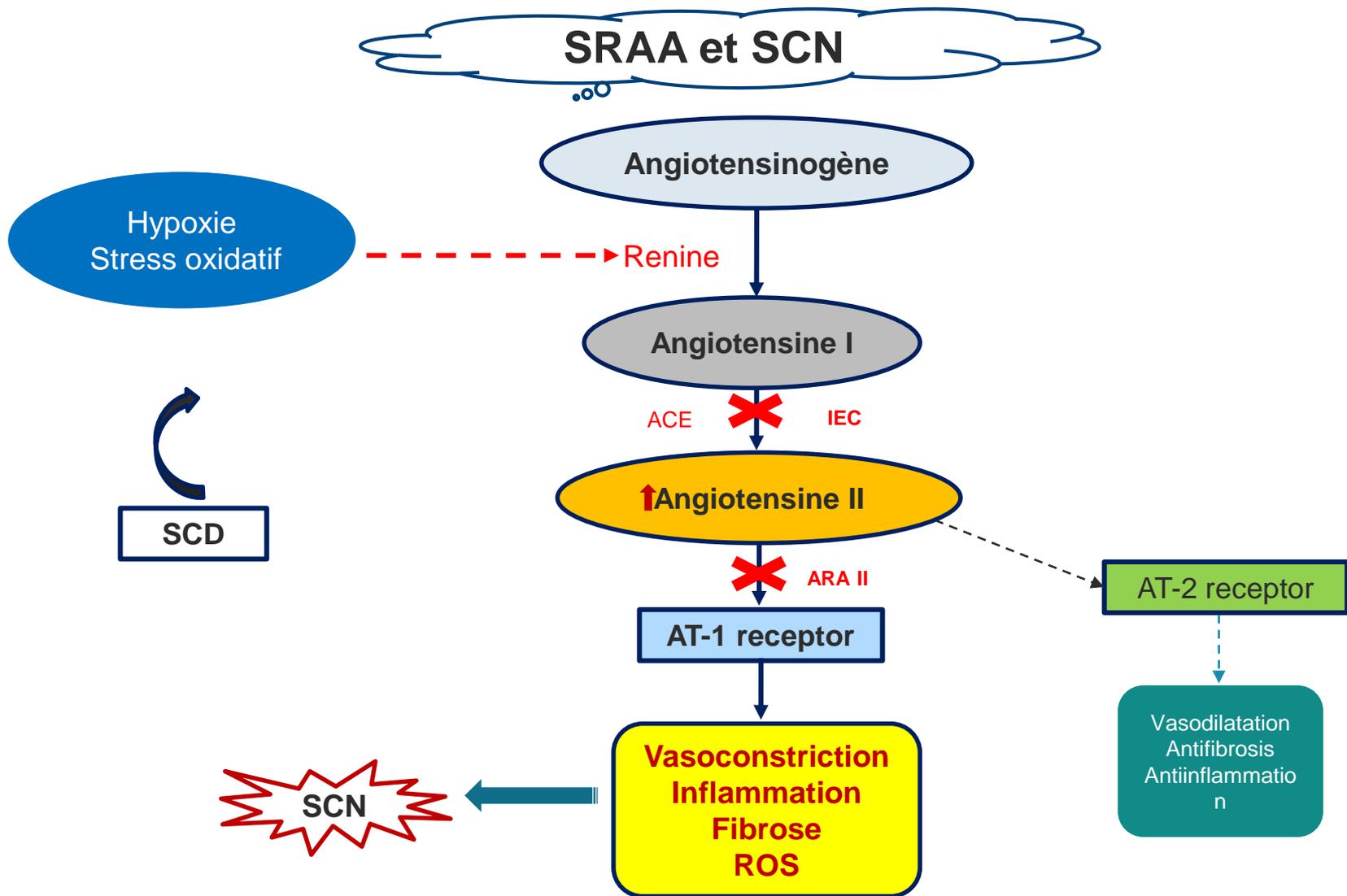


Decreased neutrophil count



Increased Hb synthesis





MERCI



Syndrome hémolytique et urémique

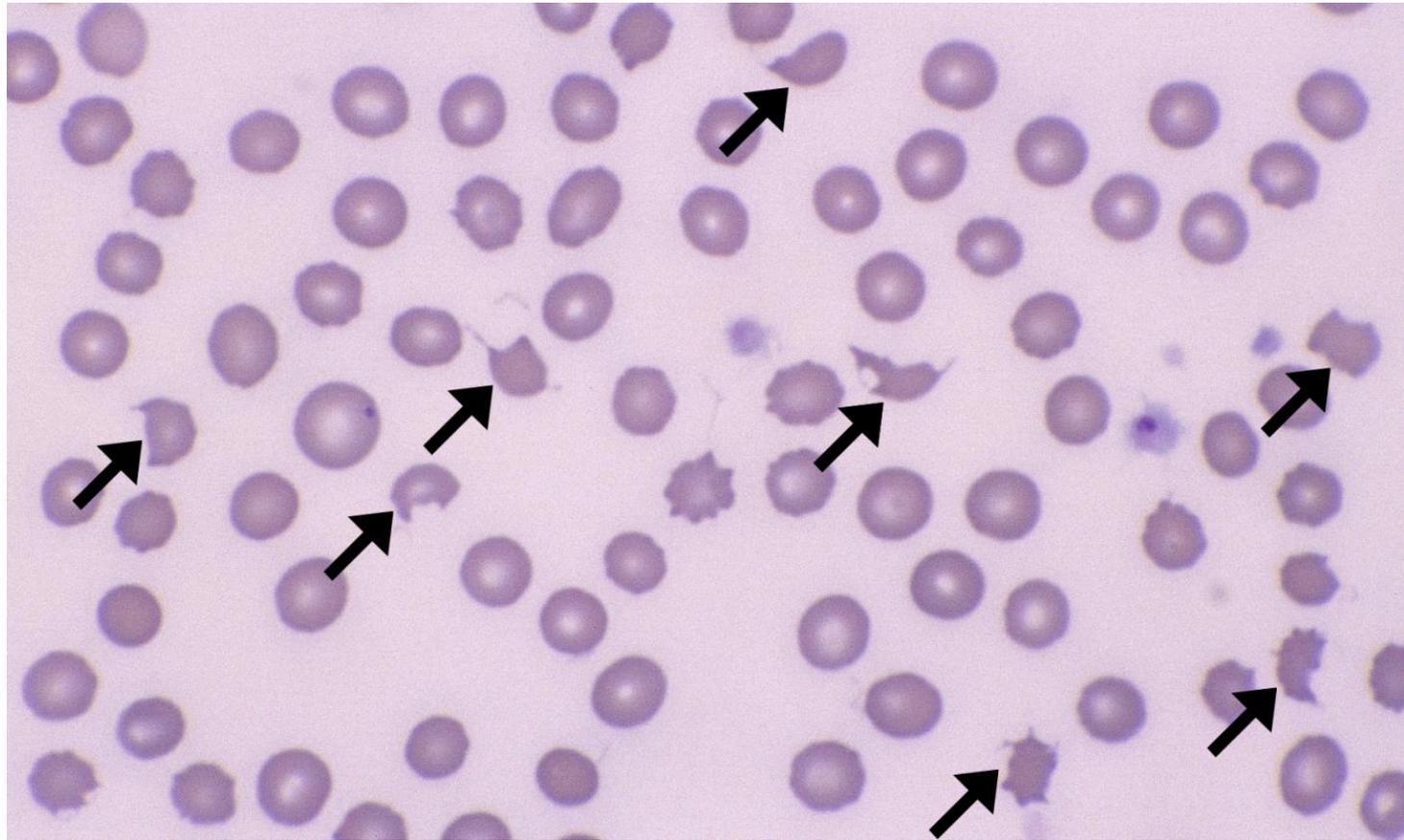
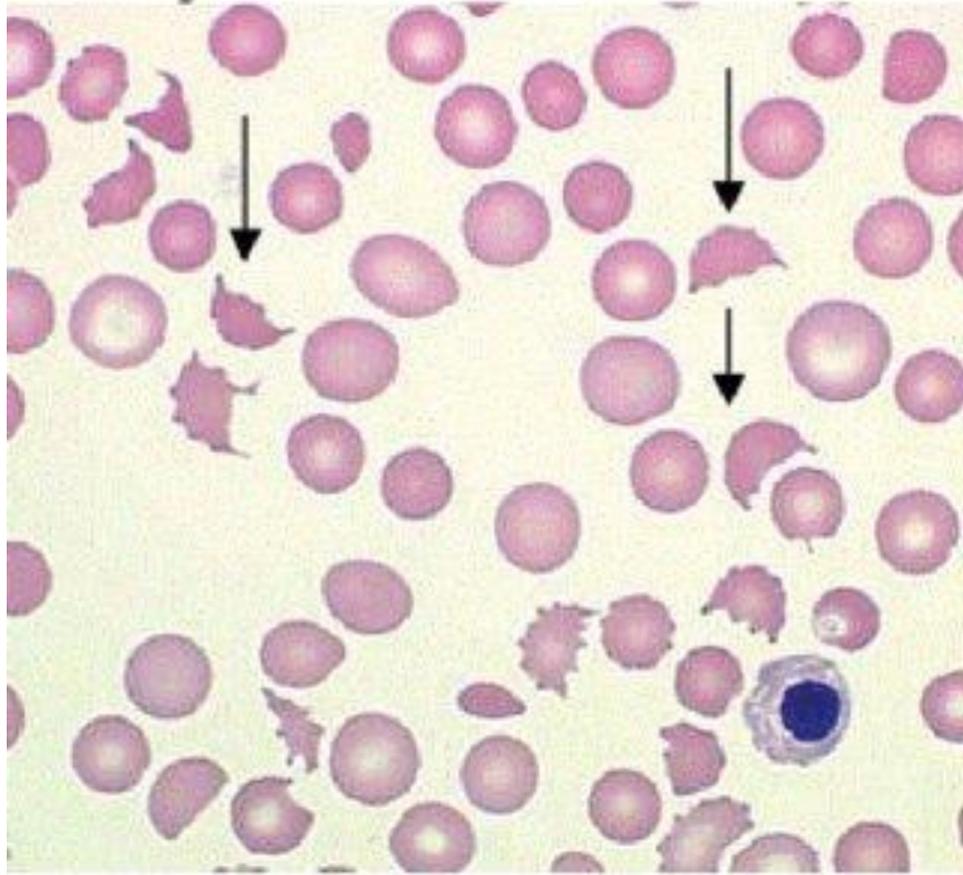
Jerome Harambat, Bordeaux, France

SECOND CYCLE – FIRST IPNA/AFPNA MASTER FOR JUNIOR CLASSES

Kinshasa, 21-23 August 2023

SHU : généralités

- Première cause d'insuffisance rénale aiguë des enfants < 5 ans en Europe
- 4-5% des enfants ayant une EER chronique
- Défini par une triade d'apparition brutale associant :
 - anémie hémolytique avec hématies fragmentées (schyzocytes)
 - thrombopénie
 - insuffisance rénale aiguë



SHU de l'enfant en Afrique ?

Haemolytic Uraemic Syndrome in children admitted to a rural District Hospital in Kenya

A. Olotu¹, S. Mithwani¹, and CRJC Newton¹

¹Centre for Geographic Medicine Research, Coast KEMRI-Wellcome trust Research Programme

Martina Oneko · Mary N. Nyathi
Ekkehard Doehring

Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in Bulawayo, Zimbabwe

Pediatric acute renal failure in southwestern Nigeria

WASIU A. OLOWU and KAYODE A. ADELUSOLA

Paediatric Nephrology/Hypertension Unit, and Department of Morbid Anatomy/Histopathology, Obafemi Awolowo University Teaching Hospitals Complex, Osun State, Nigeria

Postdiarrheal Hemolytic Uremic Syndrome in Egyptian Children: An 11-Year Single-Center Experience

Riham Eid, Ashraf Bakr, Atef Elmougy, Mohamed M Zedan, Nahla A Allam², Amr Sarhan, Ayman Hammad, Ahmed M. El-Refaei, Nashwa Hamdy

liguric ARF. Primary and secondary etiologies accounted for 29% and 71% of ARF cases, respectively. Renal Burkitt's lymphoma (47.2%), glomerulonephritis (27.8%), nephrotic syndrome (16.7%), hemolytic uremic syndrome (5.5%), and acute tubulointerstitial nephritis (2.8%) were primary etiolo-

The effectiveness of locally-prepared peritoneal dialysate in the management of children with acute kidney injury in a south-east Nigerian tertiary hospital

Results: The children (20 males and 16 females) were aged 3 to 36 months with a mean age of 9.92 ± 6.29 months. The most common aetiologies of AKI were septicemia (30.6%), hemolytic uremic syndrome (19.4%), and toxic nephropathy (16.7%).

Lésions histologiques sous jacentes

- **Microangiopathie thrombotique (MAT)**

- Altération de l'endothélium vasculaire
- Activation de l'agrégation plaquettaire
- Destruction mécanique des globules rouges
- Coagulation intravasculaire localisée
- Formation de microthrombi, en particulier dans la microvascularisation rénale

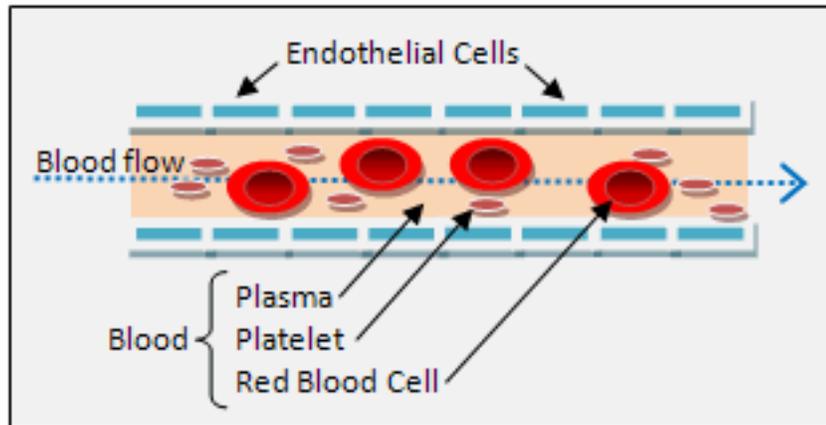


Figure 1: Diagram of a healthy capillary

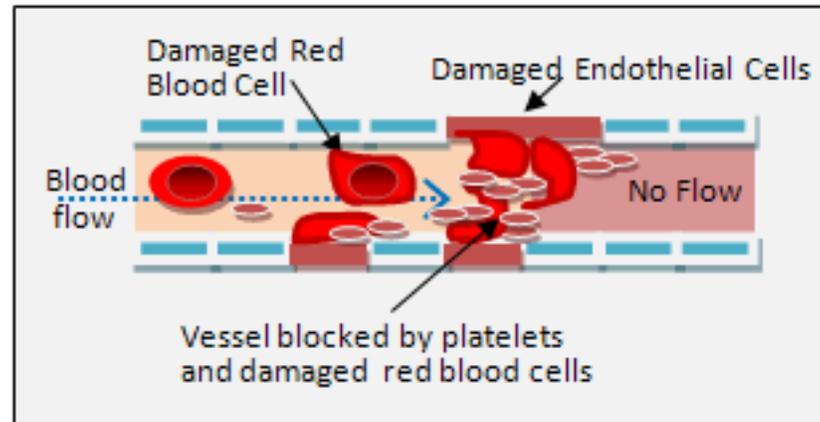
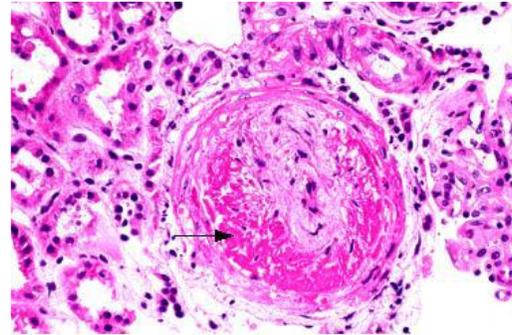
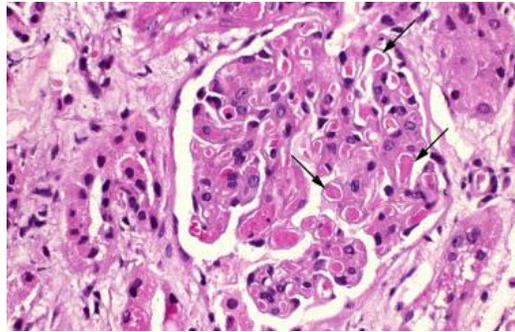


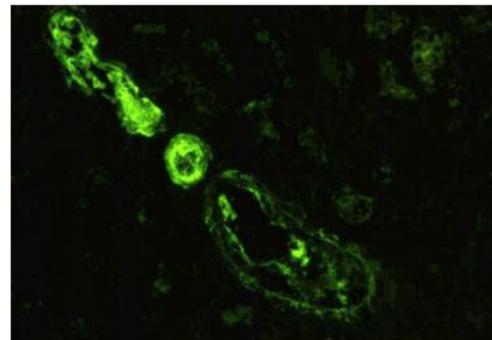
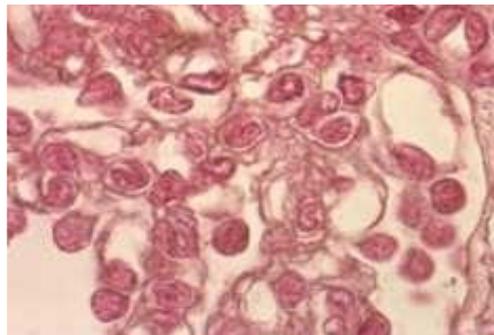
Figure 2: Diagram of a capillary damaged by TMA

Histologie rénale

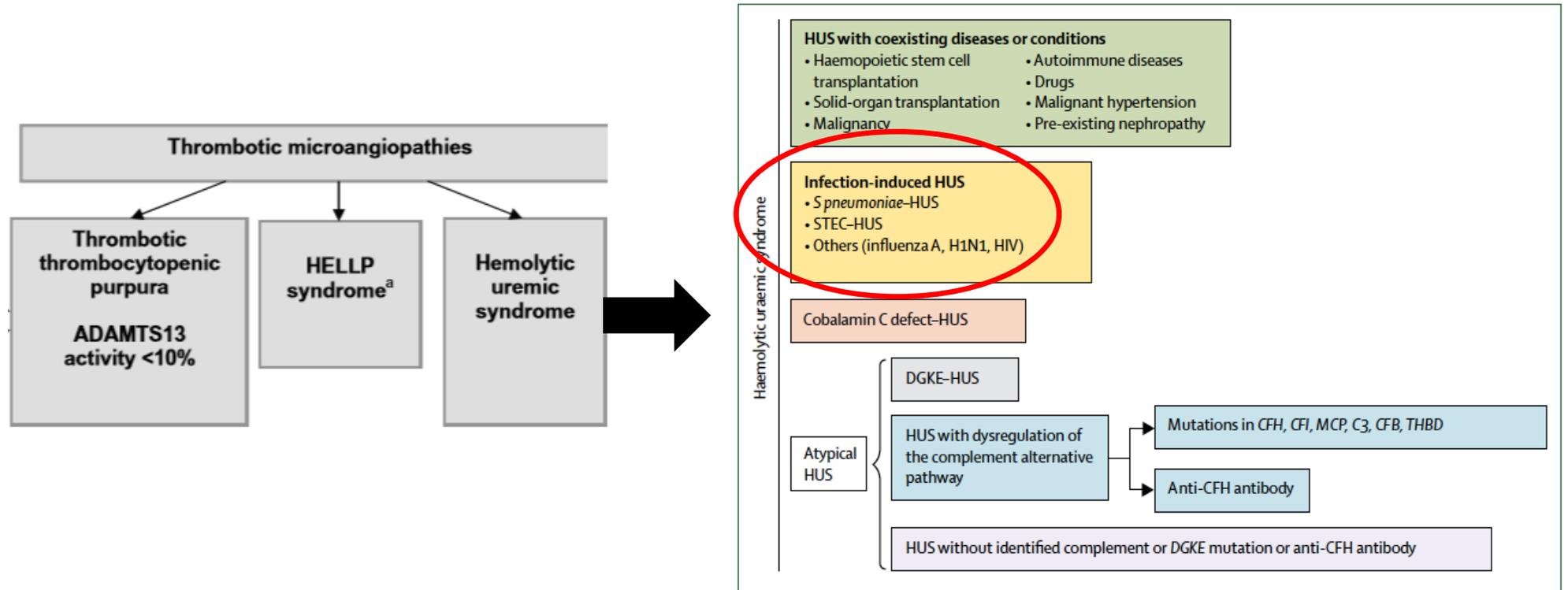
- Thrombi intracapillaires



- Dépôts sous endothéliaux (doubles contours)

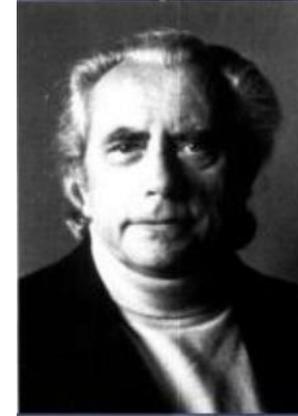


Microangiopathies thrombotiques



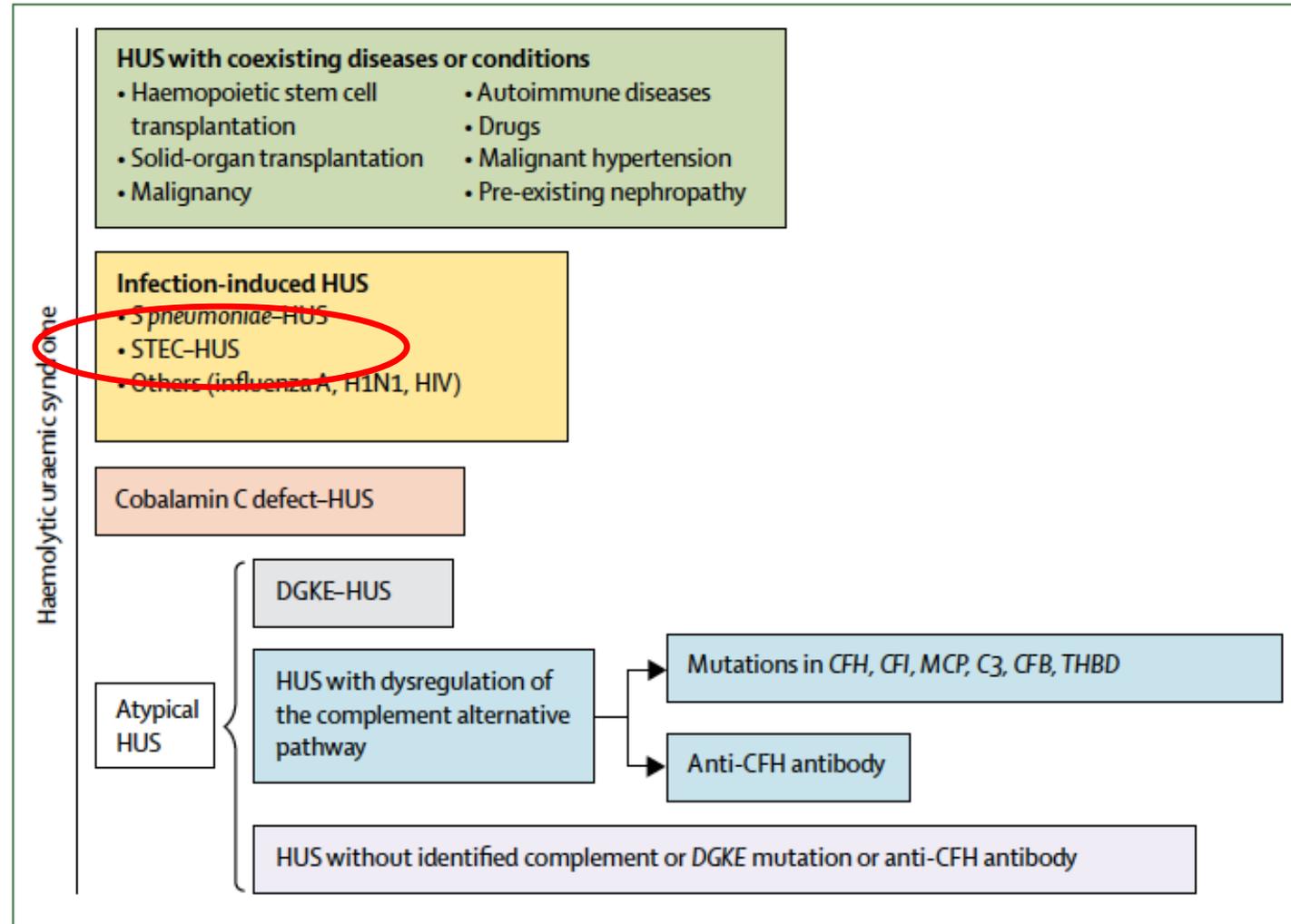
Historique

- Descriptions initiales:
 - Purpura thrombotique thrombocytopénique (Moschowitz, 1924)
 - Syndrome hémolytique et urémique (Gasser, 1955)
- Fin des années 70 :
 - Koster : épidémie shigella dysenteriae, hypothèse toxinique
 - Karmali : vérotoxine du colibacille (shigatoxine)
- Fin des années 80 :
 - Moake, Furlan : découverte de multimères de vWfactor dans le PTT et de la protéase ADAMTS13
- Fin des années 90 :
 - Frémeaux-Bacchi, Caprioli, autres : découverte du rôle des protéines du complément dans le SHUa
- Meilleure compréhension et traitements plus « spécifiques »



Gasser 1912-1982 (Zurich)

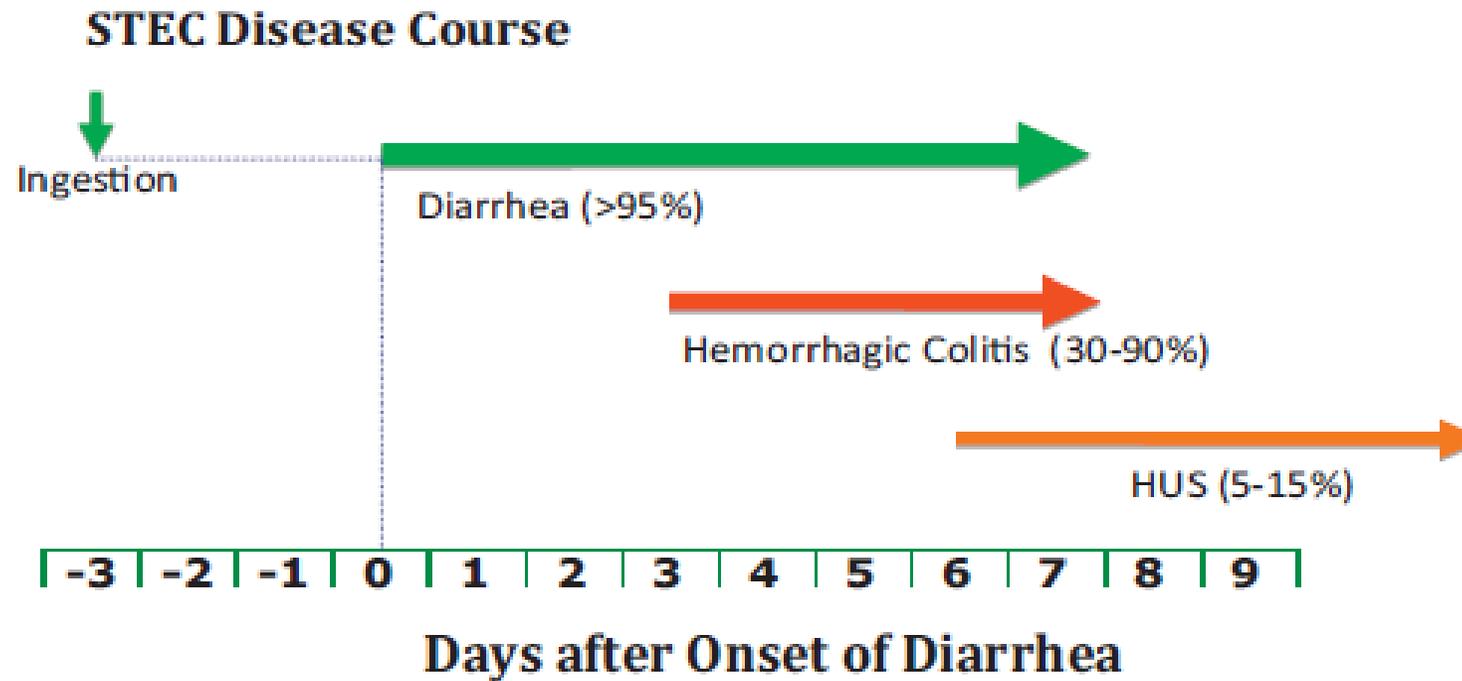
SHU post diarrhée (SHU D+)



SHU D+ : anamnèse

- Diarrhée prodromique = SHU typique
- En pratique :
 - 85% des cas seulement ont une diarrhée (données Santé Publique France)
 - 40% glairo-sanglante
- Pas de diarrhée = SHU atypique
- En pratique :
 - 15% des SHU typiques n'avaient pas de diarrhée (données Santé Publique France)
 - 15% des SHUa avaient de la diarrhée

SHU D+ : histoire naturelle



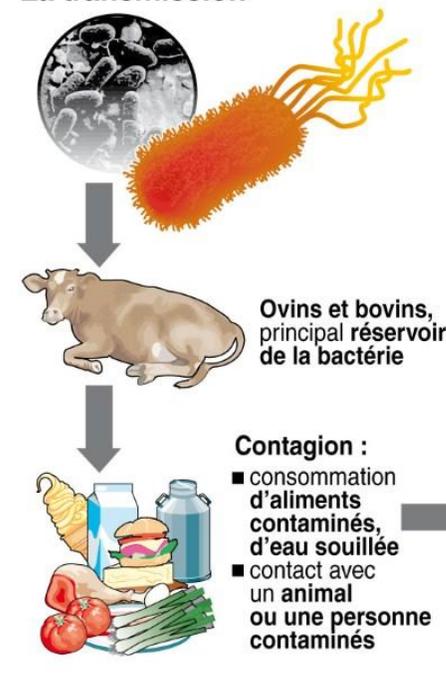
SHU D+ : mode de contamination

- Bovins : principal réservoir d'E coli entéro invasif
- Voie alimentaire (> 2/3 des cas)
 - viande crue ou insuffisamment cuite (viande de boeuf hachée)
 - lait, fromage non pasteurisé
 - Légumes/fruits
- Voie hydrique
 - Eau contaminée
 - Baignade en eau stagnante
- Transmission manuportée, rare
 - Contact avec personne symptomatique
 - Contact avec animal porteur

La bactérie E.coli

La combinaison de deux souches a rendu *Escherichia coli* particulièrement résistante

La transmission



La prévention

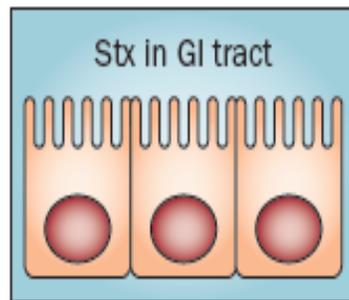
- Stricte **hygiène des mains**, particulièrement après manipulation de viandes ou légumes crus
- **Lavage** des surfaces de travail et des plats
- Éviter de consommer des **crudités** et des **graines germées**
- **Bien cuire** la viande, les légumes, le lait

Les symptômes

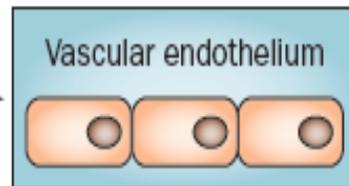
- Maux de ventre
- **Diarrhées sanglantes**
- Risques d'**atteinte rénale sévère**

SHU D+ : physiopathologie

Intimine (gène eae)
permettant à E coli
d'adhérer à l'épithélium



Epithélium
digestif



Cellules
Endothéliales

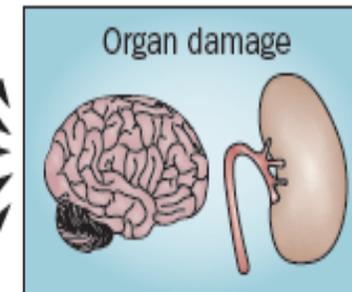
Direct endothelial injury
Inhibition of protein synthesis

↑ Inflammation
↑ Cytokines
↑ Chemokines

Ribotoxic stress
response

↑ Thrombogenicity
of vasculature

Activation of alternative
pathway of complement



Présentation clinique

- Diarrhée prodromique 90 %
 - Sanglante 40-60 %
 - Intervalle entre diarrhée et SHU 5-6 jours (1 à 30 j)
- Paleur, ictère 70 %
 - Transfusion à la phase aiguë
- Dialyse à la phase aiguë 50-60 %
- Complications neurologiques 20 %
- Complications intestin./pancréas 10 %
- Cardiomyopathie 2-3 %
- Décès à la phase aiguë 2-3 % (en France)

Durée de l'insuffisance rénale aiguë

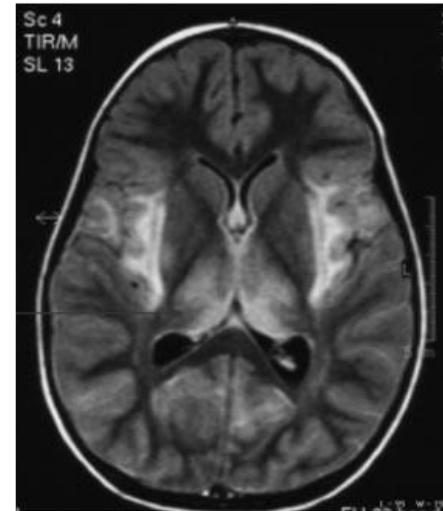
Bordeaux 1992-2012, Thèse Catherine Monet-Didailler : n=98 patients

- < 8 jours 34 (35 %)
- 8 - 15 jours 37 (38 %)
- 15 - 30 jours 21 (21 %)
- 30 - 90 jours 3 (3 %)
- IR irréversible 3 (3 %)

Atteintes extra-rénales

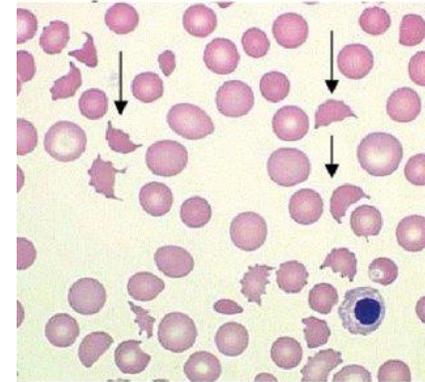
Bordeaux 1992-2012, Thèse Catherine Monet-Didailier : n=98 patients

- Pas d'atteinte extra rénale 63 (64 %)
- Avec atteinte extra rénale 35 (36 %)
 - Atteinte gastro-intestinale sévère 13
 - Colite hémorragique grave, lléite nécrotique et hémorragique avec occlusion-invagination
 - Prolapsus rectal, nutrition parentérale prolongée
 - Atteintes hépatique et pancréatique 25
 - Cytolyse, cholestase, pancréatite, intolérance au glucose
 - Atteintes neurologiques 19
 - Convulsions, confusion, coma, signes localisation, ano. EEG
 - Atteintes cardiologiques 4
 - Myocardite, péricardite, élévation troponine



SHU D+ : diagnostic

- Histologique : biopsie inutile !
- **Biologique (triade) + clinique (âge + contexte)**
- Microbiologique si possible (coproculture, PCR)



SHU D+ : pronostic

- **A court et moyen terme (recul de 5-10 ans)**
- Mortalité à la phase aiguë < 5 %
 - Formes multiviscérales avec atteinte du SNC
- Insuffisance rénale (IR) terminale 5 -10 %
 - Rarement d'emblée
 - Plus souvent après récupération d'une diurèse avec IR chronique
- Hypertension artérielle
- MR Chronique - HTA - Protéinurie 20 %
- Guérison 60-70 %

SHU D+ : pronostic

- Méta-analyse de 49 études, 18 pays
- 3476 patients (1 mois à 18 ans)
- Recul moyen 4,4 ans (1 an à 22 ans)

Long-term Renal Prognosis of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome

A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression

Garg et al. JAMA 2003

Table 3. Pooled Analyses of 3476 Total Patients and 2372 Patients With Renal Testing at Follow-up*

Variable	Patients Who Died or Had ESRD at Follow-up (n = 3476)	GFR <80 mL/min per 1.73 m ² , Hypertension, or Proteinuria	Hypertension	Proteinuria	GFR, mL/min per 1.73 m ²		
					60-80	30-59	5-29
Pooled average (95% CI), %	12 (10-15)	25 (20-30)	10 (8-12)	15 (10-20)	8 (5-11)	6 (3-8)	1.8 (0.8-3)
Range, %	0-30	0-64	0-26	0-40	0-27	0-33	0-18

Abbreviations: CI, confidence interval; ellipses, not reported; ESRD, end-stage renal disease; GFR, estimated glomerular filtration rate.

*Averages were pooled using a random-effects model. Most deaths or ESRD reported at last follow-up occurred during the acute stage of hemolytic uremic syndrome. A summary of the various study definitions for a GFR lower than 80 mL/min per 1.73 m², hypertension, and proteinuria are presented in the "Methods" section.

Facteurs de mauvais pronostic

- A la phase aiguë
 - Atteinte sévère du SNC
 - Atteinte colique sévère
 - Polynucléose neutrophile $> 20\ 000/\text{mm}^3$
 - Durée d'anurie > 8 jours
 - Taux d'hémoglobine élevé au diagnostic
- A distance de la phase aiguë
 - Persistance d'une protéinurie ou d'une microalbuminurie excessive

Hemoconcentration: a major risk factor for neurological involvement in hemolytic uremic syndrome

Gianluigi Ardissino · Valeria Daccò · Sara Testa · Cristina Felice Civitillo · Francesca Tel · Ilaria Possenti · Mirco Belingheri · Pierangela Castorina · Nicolò Borsa-Ghiringhelli · Silvana Tedeschi · Fabio Paglialonga · Stefania Salardi · Dario Consonni · Elena Zoia · Patrizia Salice · Giovanna Chidini

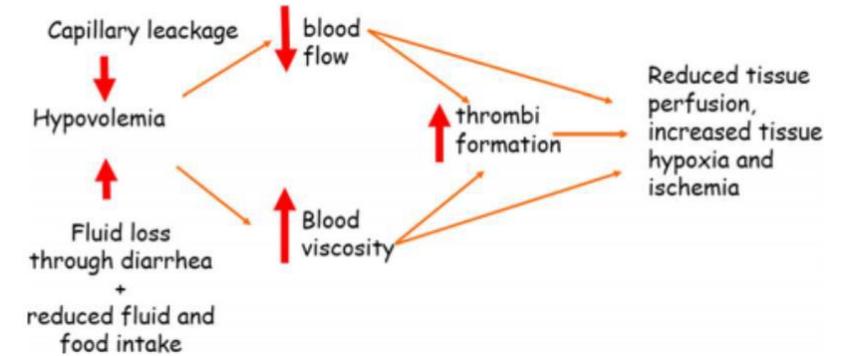


Table 2 Clinical and laboratory parameters at disease onset according to long-term renal sequelae

Clinical and laboratory parameters	Classification of patients according to long-term renal sequelae ^a			<i>p</i>
	Group I	Group II	Group III	
Number of patients (%) ^b	34 (57)	17 (28)	9 (15)	
Age (years)	3.2 (1.9–5.5)	1.5 (1.1–4.2)	2.1 (1.6–5.7)	0.131
Weight (kg)	15.4 (12.3–18)	11.1 (9.5–15.5)	10.7 (9.8–15)	0.820
SBP (mmHg)	110 (105–120)	104 (97–118)	109 (103–116)	0.713
DBP (mmHg)	65 (59–77)	71 (63–78)	62 (60–80)	0.495
Heart rate (bpm)	121 (111–132)	129 (112–141)	129 (120–145)	0.232
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	13.4 (10.4–16.1)	18.0 (15.2–24.6) ^c	25.3 (22.2–27.3) ^{c,d}	0.0001
Hb (g/dL)	8.8 (7.4–10.3)	9.6 (7.7–12.2)	12.0 (10.2–14.1) ^{c,d}	0.0017
PTL ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	57 (43–78)	74 (37–101)	91 (29–174)	0.728
sCr (mg/dL)	1.5 (1.0–2.9)	3.7 (2.2–4.7)	3.5 (2.3–5.5)	0.091
sUrea (mg/dL)	117 (90–199)	137 (95–207)	131 (84–191)	0.848
sLDH (IU/L)	3361 (2,371–6,168)	3598 (1,996–5,297)	4015 (2,614–4,350)	0.334
sNa (mEq/L)	133 (130–135)	129 (123–131)	128 (127–134)	0.211
Plasma protein (g/dL)	5.4 (4.9–5.7)	5.5 (5.0–6.0)	4.9 (4.4–5.2) ^b	0.135

SHU D+ : suivi

- Suivi à vie
- Possibilités de séquelles tardives
- Contrôle de la pression artérielle
- Microalbuminurie ou protéinurie
- Evaluation du débit de filtration glomérulaire
- Conseils de néphroprotection
- Traitement par IEC ou ARA2 si indiqué

SHU D+ : traitement

- **Diagnostic** précoce, parfois problème de l'identification microbiologique
- Transfert en service **spécialisé** pouvant traiter une IRA (dialyse)
- Risque d'atteinte multiviscérale, oligurie/surcharge/HTA : monitoring **constantes vitales**
- **Transfusion** CG si Hb < 7-8 g/dl, selon tolérance clinique
- Transfusion plaquettes **non** recommandée (aggravation de la MAT) sauf si saignement ou chirurgie avec plaquettes < 20 000/mm³
- Traitement des **complications** : hypertension artérielle, convulsions...
- Prise en charge nutritionnelle (nutrition entérale par sonde gastrique ou parentérale)

Indications de dialyse

- **Dialyse si :**

- Anurie > 24 h
- Natrémie < 125 mmol/L + acidose < 15 mmol/L
- Kaliémie > 6,5 mmol/L
- Nécessité de transfusion, ou surcharge volémique chez un patient oligurique

- **Choix de la technique d'EER :**

- *Dialyse péritonéale* : pose du cathéter au bloc opératoire ou au lit du malade en service spécialisé

- OU

- *Hémodialyse* : si abdomen douloureux, ballonné, diarrhée sanglante/méléna, colite grave. Pose de cathéter central double voie.



Traitements médicamenteux

- Ralentisseurs du transit ?
 - Augmentation de la durée du portage de STEC
 - Augmentation du risque de SHU
- Antibiotiques ?
 - **Question posée dès les années 1980**
 - **Antibiotiques donnés au stade de la diarrhée à STEC augmentent-ils le risque de survenue d'un SHU ?**

Impact des antibiotiques au stade de diarrhée à STEC sur le risque de survenue de SHU : étude de cohorte prospective

- Etats-Unis (5 états), durée de l'étude 9,5 ans
- n=259 enfants avec diarrhée à E. coli O157, 25 ont reçu des ATB pendant la 1ere semaine de diarrhée

	Fréquence du SHU	N de cas	p
Antibiotiques			
Non	12%	27/234	0.001
Oui	36%	9/25	

Analyse multivariée AB vs pas d'AB: OR 3.62 (1.23-10.6), p= 0.02

Les antibiotiques augmentent le risque de SHU

Antibiothérapie en prévention du SHU en pratique

- Etudes disponibles :
 - nombre de patients souvent limité
 - antibiotiques divers
 - posologie et durée variable
 - délai de mise en route et sévérité clinique, et souche en cause, le plus souvent non pris en compte
- Faute d'essais prospectifs contrôlés, la recommandation de ne pas prescrire d'antibiotiques au stade de la diarrhée à STEC a été maintenue jusqu'en 2012
- Depuis 2012 : remise en question du dogme « Les antibiotiques sont contre indiqués chez les patients atteints de diarrhée à STEC »
- **Chez les patients avec diarrhée à EHEC O157, les antibiotiques bactéricides augmentent le risque de SHU, mais les antibiotiques bactériostatiques semblent le diminuer**

Au stade de diarrhée à STEC O157, les ATB bactéricides augmentent le risque de SHU ? Quid des ATB bactériostatiques ?

- 195 patients (< 20 ans) avec diarrhée à E coli O157 (66 SHU, 129 diarrhée sans SHU)

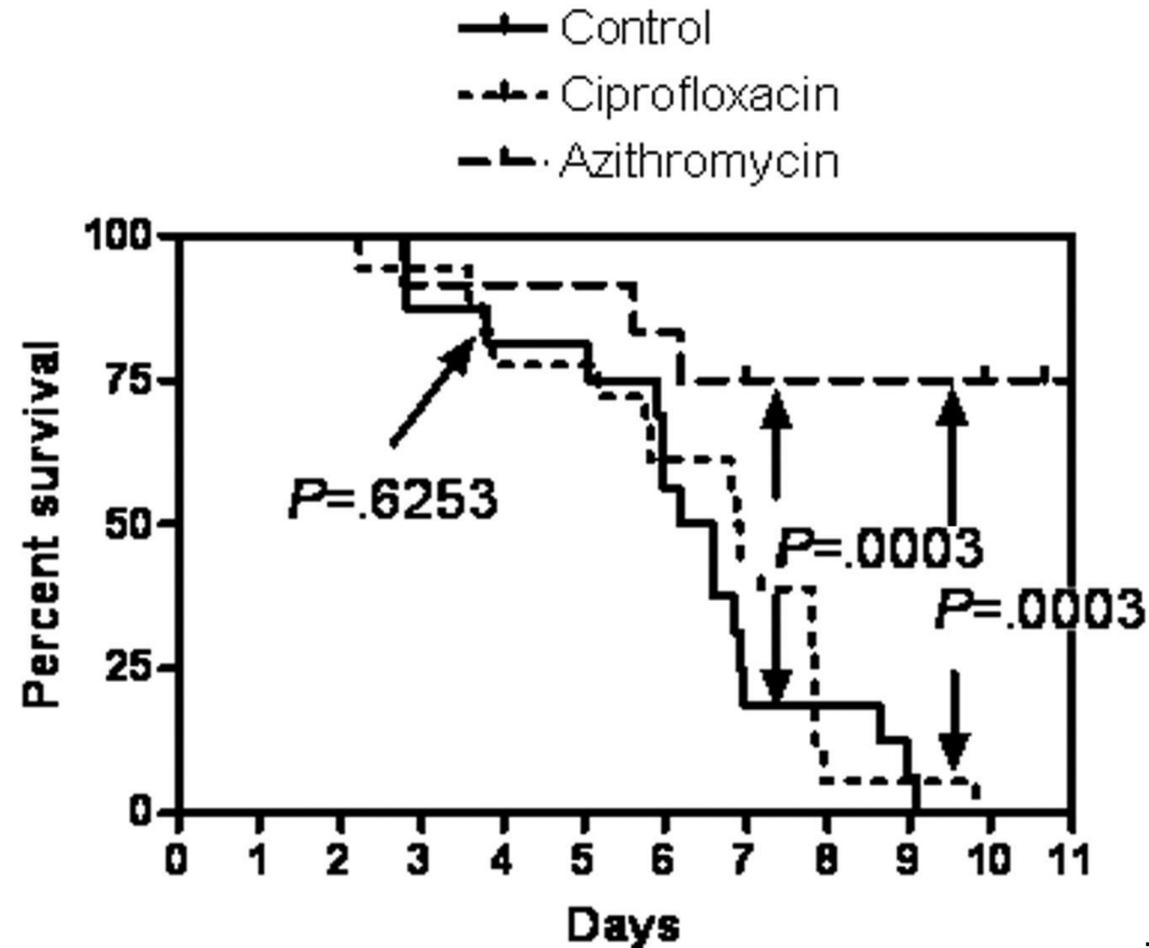
AB dans les 3j après début *	OR	IC 95%	p
Tous AB	1.8	0.9 - 3.7	0.12
AB bactéricides	9.8	2.2 – 44.7	< 0.01
AB bactériostatiques	0.7	0.3 – 1.7	0.41
B lactames	17.1	2.2 – 135.0	< 0.01
Sulfonamides	0.5	0.2 – 1.4	0.21
Macrolides	2.6	0.4 – 16.0	0.29

Antibiotiques bactériostatiques

- Macrolides : azythromycine
- Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes par liaison à la s.u. 50S du ribosome bactérien
- Pas de lyse bactérienne
- E. coli habituellement résistant, mais concentration digestive > CMI
- Elimination urinaire < 1%

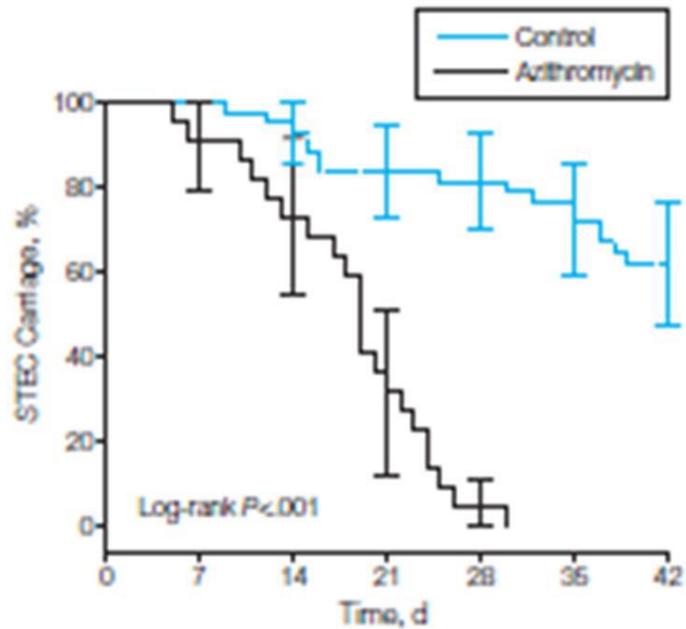
Prévention du SHU au stade de diarrhée à STEC

- Modèle de porcelet
 - J1 : Ingestion STEC
 - J3 : Antibiothérapie



Azythromycine dans l'épidémie de SHU à E. coli O104:H4 en Allemagne, 2011

- N=65 patients atteints de SHU : 22 traités par Azythromycine, 43 non traités
- Diminution de la durée de portage de la bactérie



Portage E coli >28j

• Azi+ 1/22

• Azi - 35/43

P<0.001

No. at risk	0	7	14	21	28	35	42
Control	43	43	41	36	35	32	25
Azithromycin	22	20	16	8	1	0	0

Macrolides chez les sujets infectés par STEC : recommandations HCSP 2015, France



- Il n'existe aucune donnée scientifique de haut niveau de preuve conduisant à recommander un traitement par azythromycine chez un patient porteur de STEC.
- En pratique, la prescription d'azithromycine (**20 mg/kg/j pendant 3 jours, sans dépasser 500 mg/j**) pour les personnes colonisées à STEC dans l'entourage des patients atteints de SHU, est recommandée.
- Essai ZITHROSHU en cours : azythromycine contre placebo au début du SHU à STEC (NCT02336516)
 - Inclusions terminées (n=148)
 - Résultats en attente

Autres traitements médicamenteux

- Maintien de la diurèse par hautes doses de diurétiques
- Corticoïdes (relargage des cytokines) : décroissance de la créat plus rapide mais pas d'effet sur durée anurie
- Anticoagulation (héparine, urokinase ou dipyridamole) : inefficace, voire dangereuse (saignements)
- Plasmathérapie : recommandé pour les SHUa ou les PTT, pas de preuve d'efficacité dans les SHU D+

- Analogues des récepteurs Stx, agent ligant Stx (synsorb-Pk)

- Anticorps anti Stx (Urtoxazumab)

Effect of an Oral Shiga Toxin–Binding Agent on Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome in Children

A Randomized Controlled Trial

Trachtman et al, JAMA 2003

Safety and Pharmacokinetics of Urtoxazumab, a Humanized Monoclonal Antibody, against Shiga-Like Toxin 2 in Healthy Adults and in Pediatric Patients Infected with Shiga-Like Toxin-Producing *Escherichia coli*[∇]

Lopez et al. Antimicrob Agents Chemother 2010

Eculizumab (anticorps monoclonal anti-C5) ?

- Traitement du **SHU atypique**
- Activation de la voie alterne du complément à la phase aigue du SHU à STEC (Stx2), liaison au facteur H

- Pas d'effet démonté lors de l'épidémie Allemande de 2011
- Essai clinique mené en France : ECULISHU
 - Pas d'effet sur évolution de l'IRA à court terme
 - Possible réduction du risque de séquelles rénales à 1 an

- Reste parfois proposé en Europe dans les formes menaçant le pronostic vital

Efficacy and Safety of Eculizumab in Pediatric Patients Affected by Shiga Toxin–Related Hemolytic and Uremic Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial

Garnier, Arnaud; Brochard, Karine; Kwon, Theresa; Sellier-Leclerc, Anne-Laure; Lahoche, Annie; Launay, Emma Allain; Nobili, François; Caillez, Mathilde; Taque, Sophie; Harambat, Jérôme; Michel-Bourdat, Guylhene; Guignon, Vincent; Fila, Marc; Cloarec, Sylvie; Djama-Dine, Djeddi; de Parscaux, Loïc; Allard, Lise; Salomon, Rémi; Ulinski, Tim; Frémeaux-Bacchi, Véronique; Morin, Christophe; Olivier-Abbal, Pascale; Colineaux, Hélène; Auriol, Françoise; Arnaud, Catherine; Kieffer, Isabelle; Brusq, Clara

Garnier et al, JASN 2023

Prévention du SHU D+

- Viande (hachée) être cuite à cœur (recommandations FDA : cuisson $>86^{\circ}$ > 15 sec)
- Eviter consommation de lait cru, fromages non pasteurisés et tout aliment non pasteurisé (jus de pomme...) chez les < 6 ans
- Lavage des légumes et fruits consommés crus
- Eviter le contact des jeunes enfants avec les vaches, veaux, moutons, chèvres...
- Ne pas boire d'eau non traitée, eau des baignades (lac, étang, rivière)
- Lavage des mains !

- Site de Santé Publique France : [Syndrome hémolytique et urémique pédiatrique : les mesures de prévention face aux risques de l'été \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr/fr/syndrome-hemolytique-et-urémique-pédiatrique-les-mesures-de-prévention-face-aux-risques-de-l'été)

SHU D+ à *Shigella dysenteriae*

- Afrique subsaharienne, péninsule indienne (Inde, Bangladesh...)
- Europe/US : SHU importés au retour de vacances
- *Shigella* est moins susceptible à l'acidité que les autres bactéries, dose infectante très faible
- Transmission se fait par de l'eau contaminée ou de personne à personne
- Gravité +++

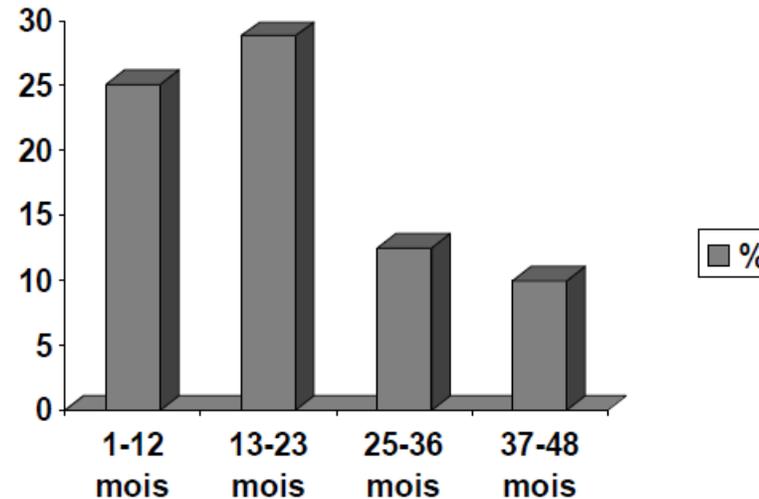
Reports of haemolytic uraemic syndrome (HUS) during shigellosis

Country	No. cases	Age in months, mean or median	Interval in days between onset of diarrhoea and detection of HUS	Case fatality rate, %
South Africa	151	55	7	17
Zimbabwe	110	18	11	41
India	74	28	8	59
Nepal	55	25	17	23
Saudia Arabia	33	36	8	26
Bangladesh	30	40	6	37
Kenya	21	19	4	52
France	5	50	6-15	0
Burma	4	42	NA	50
USA	3	84	10	0
Thailand	2	22	12	0

Butler T. Haemolytic uraemic syndrome during shigellosis. Trans R Soc Trop Med Hyg 2012

SHU D+ à *Shigella dysenteriae* : présentation initiale

- Afrique du Sud, n = 81 cas
- Age
 - < 24 mois : 53%
 - 48-121 mois : 24%
- Présentation initiale
 - Zone rurale ou périurbaine 100%
 - Intervalle infection-SHU 7 jours
 - Diarrhée 30%
 - Selles sanglantes 100%
 - Triade IRA-anémie-thrombopénie 100%
 - Leucocytes > 40 000/mm³ 90%
 - HTA 40%



Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of *Shigella* dysentery in Kwazulu/Natal

Rajendra Bhimma, Nigel C. Rollins, Hoosen M. Coovadia, and Miriam Adhikari

Department of Pediatrics and Child Health, University of Natal, Faculty of Medicine, Natal, South Africa

Bhimma, *Pediatr Nephrol* 1997

SHU D+ à *Shigella dysenteriae* : complications et pronostic

- Afrique du Sud, n=81
- Complications :

Insuffisance rénale	90 %
Dialyse péritonéale	52 %
Encéphalopathie (coma)	37 %
CIVD	21 %
Septicémie	19 %
Perforation gastro-intestinale	10 %
Entéropathie exsudative	32 %
Péritonite bactérienne	10%
Myocardite	6 %

Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of *Shigella* dysentery in Kwazulu/Natal

Rajendra Bhimma, Nigel C. Rollins, Hoosen M. Coovadia, and Miriam Adhikari

Department of Pediatrics and Child Health, University of Natal, Faculty of Medicine, Natal, South Africa

Bhimma, *Pediatr Nephrol* 1997

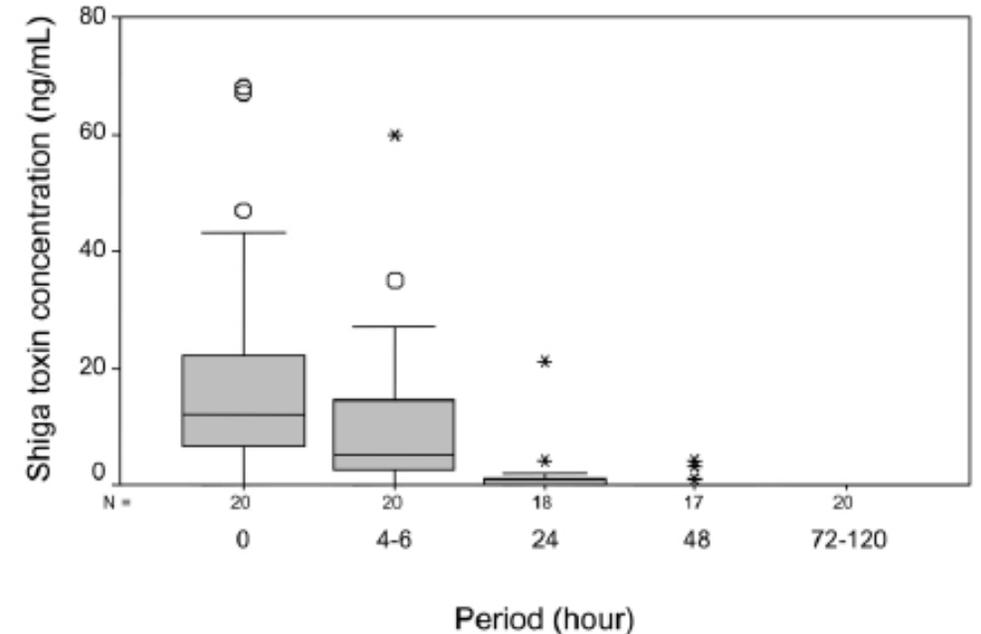
- Devenir :
- | | |
|-------------------|------|
| Décès | 17 % |
| Séquelles rénales | 43% |
| Guérison complète | 40% |

SHU D+ à *Shigella dysenteriae* : antibiothérapie

- Afrique du Sud, n=81
- Amélioration des signes biologiques dans 50% des cas
- **Ceftriaxone / Ciprofloxacine**

Bhimma, Pediatr Nephrol 1997

Concentration de shigatoxine dans les selles chez 20 enfants traités par ATB

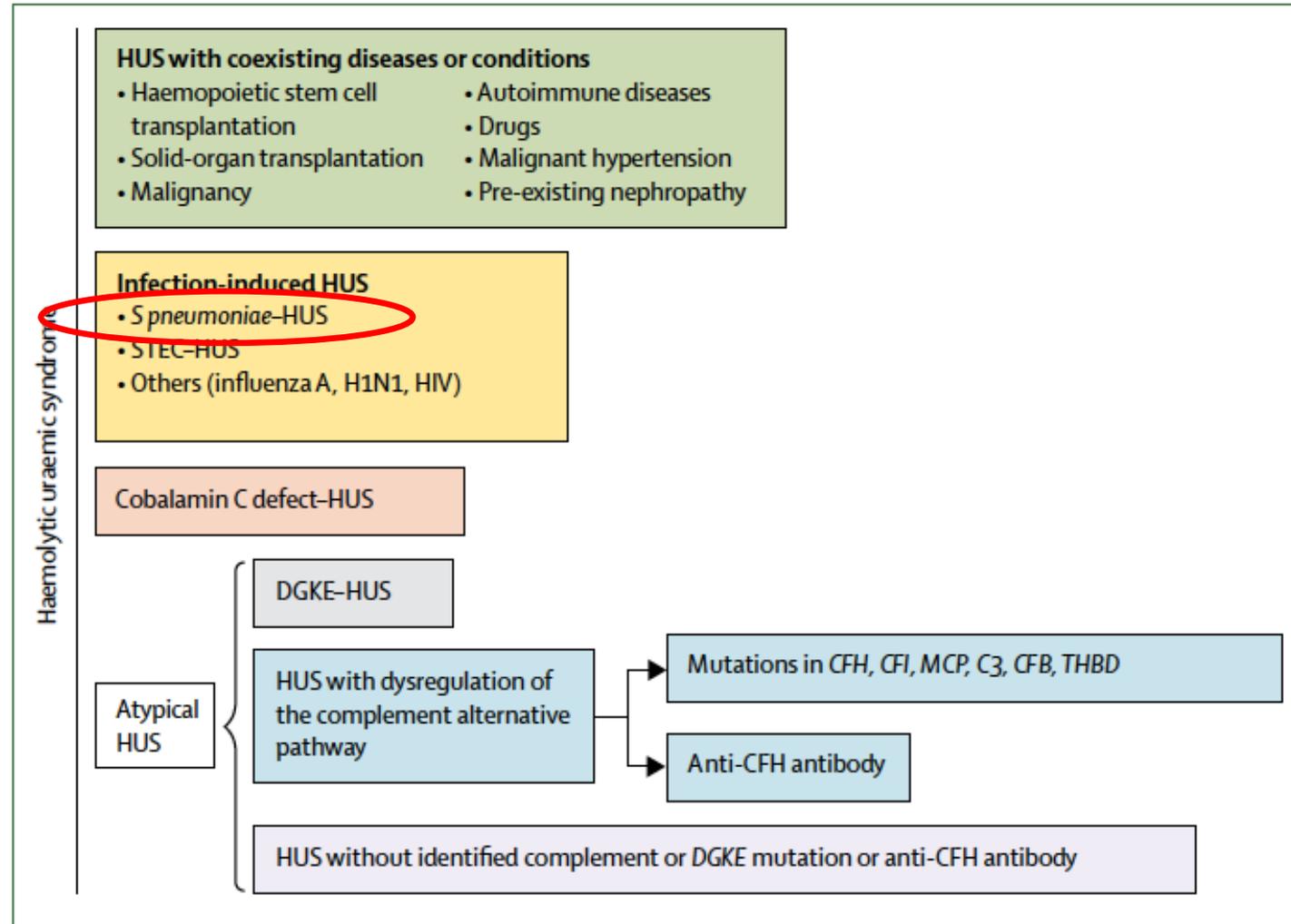


Bennish, Clin Infect Dis 2006

SHU D+ en Afrique et antibiothérapie : dilemme thérapeutique?

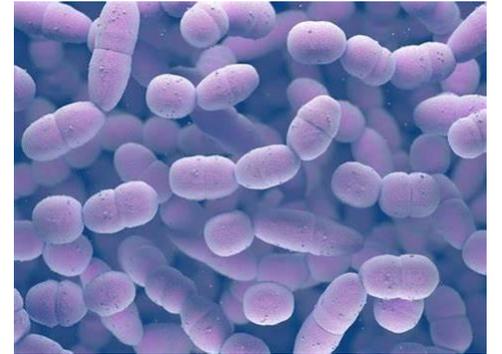
- Risque d'aggraver un SHU à STEC vs bénéfice de traiter un SHU à shigella
- **Bénéfices potentiels >>> risques théoriques**
- Raisonnable de débiter une antibiothérapie dès le diagnostic de SHU

SHU à pneumocoque



SHU à pneumocoque : clinique

- = **prodrome infectieux pneumococcique + triade SHU**
- 5 à 15% de tous les cas de SHU, 40% des cas non STEC
- Incidence des SHU après une infection invasive à pneumocoque : 0,5%
- Origine de l'infection :
 - Infection pulmonaire 70%, habituellement associée avec empyème ou pleurésie
 - Méningite : 20 à 30%
 - Rarement infections ORL
- Nourrissons et jeunes enfants principalement, âge < SHU D+ (médiane entre 1 et 2 ans)
- Maladie initiale plus sévère
 - Durée oligurie et atteinte hématologique plus prolongée (nécessité plus de transfusions)
 - Dialyse : 70 à 80%
 - Complications extrarénales fréquentes : pancréatite, purpura fulminans, dysfonction cardiaque, surdité



SHU à pneumocoque : mécanisme suspecté

Production de neuraminidase par *S. Pneumoniae*



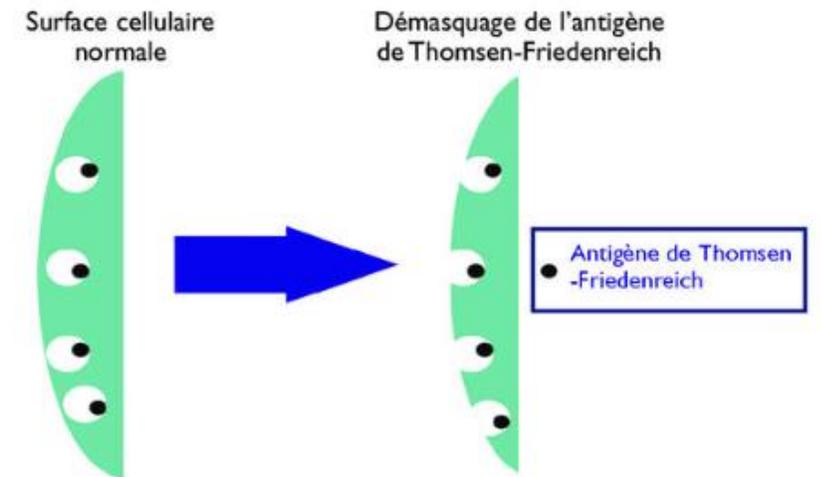
Clivage de l'acide N-acétyl-neuraminique (sialique) des protéines de surface des GR, plaquettes et endothélium rénaux



Mise à nu de l'antigène de Thomsen-Friedenreich (T) reconnu par les IgM anti-T normalement présentes dans le plasma



Polyagglutination des GR (Coombs + 60-90%)



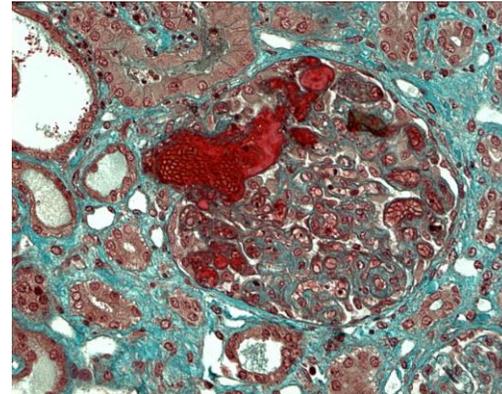
Autre hypothèse : le clivage de l'acide N-acétyl-neuraminique par la neuraminidase atteint les sites de liaison au facteur H du complément, entraînant une activation du complément et donc une atteinte endothéliale similaire à celle observée dans les SHU par anomalie du C.

SHU à pneumocoque : traitement

- Traitement **symptomatique** de l'IRA
- Traitement **antibiotique** adapté (infection sous jacente souvent sévère + profil de résistance) Vancomycine et C3G large spectre.
- Peut on perfuser du **plasma** ? Habituellement, éviter de perfuser du plasma en raison de la présence d'IgM anti T naturels dans le plasma (risque d'aggravation de l'hémolyse). Cependant, il n'y pas de preuve formelle.

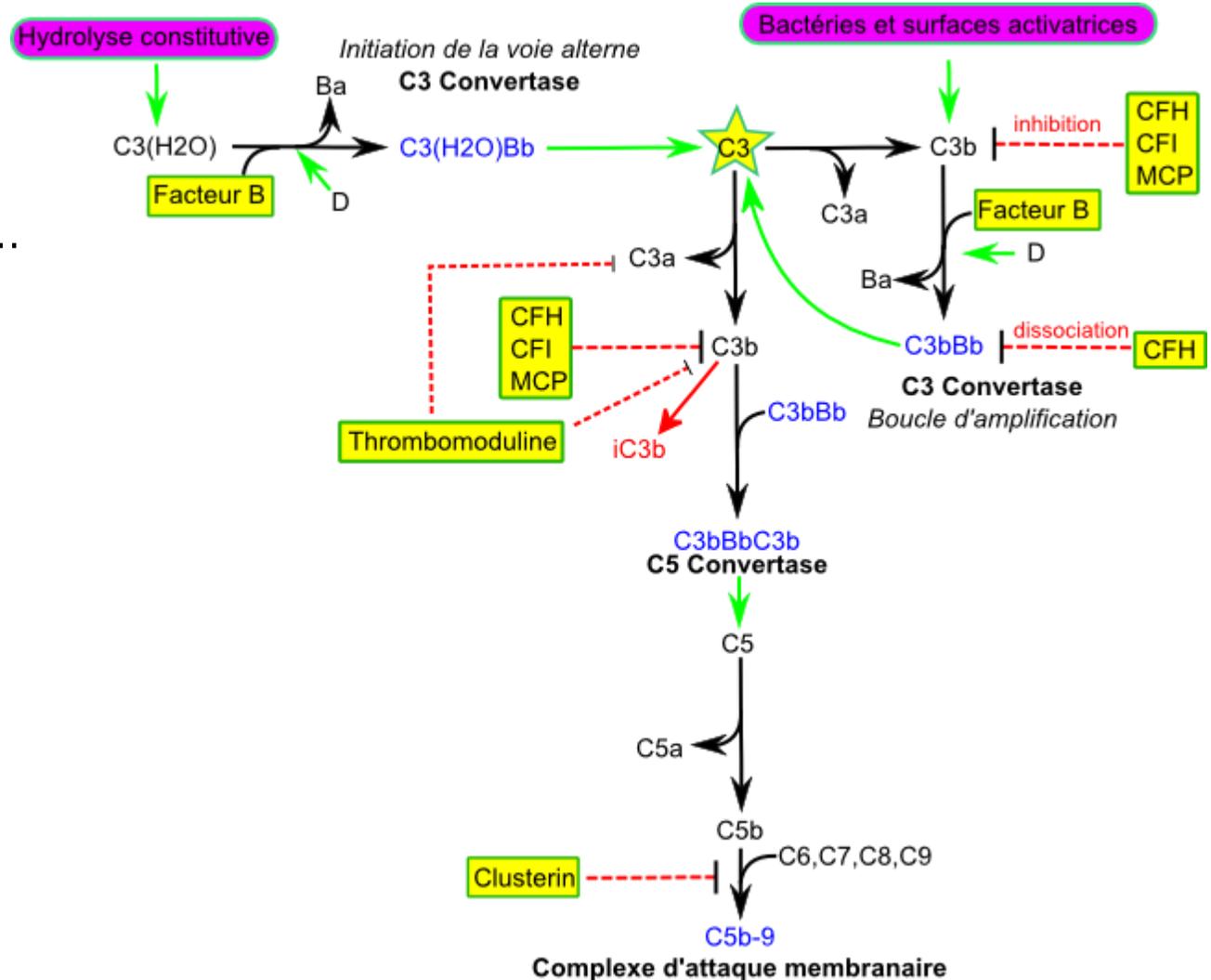
Un mot sur les SHU atypiques

- Qu'est ce que c'est ?
 - Dysrégulation du complément = cause principale des SHU atypiques, responsables de 2/3 à 3/4 des cas. Formes indépendantes du complément découvertes plus récemment (DGKE)
 - Perte de protection des cellules endothéliales et des plaquettes vis-à-vis de l'attaque du C
➡ Lésions de microangiopathie thrombotique
- Quand l'évoquer ?
 - Absence de diarrhée, mais pas de clinique spécifique
 - Age au diagnostic : < 12 mois
 - Antécédent familial
 - Récidive de SHU
 - ± Contexte : grossesse, greffes, cancer, autoimmunité connue...
 - C3 bas



SHU atypiques et anomalies de la voie alterne du complément

- Anomalies constitutionnelles :
 - Déficit en facteur H, facteur I, MCP, ...
 - Gain de fonction C3, facteur B
 - Mutation thrombomoduline
 - Souvent autosomique dominant
- Acquisées : auto Ac anti FH



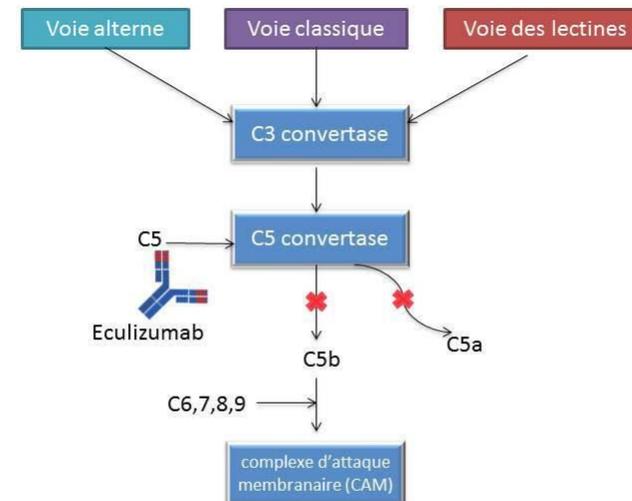
SHU atypiques : pronostic et traitement

- Peut survenir à tous les âges
 - Premiers mois de vie mais 75% > 3 ans
- Début parfois insidieux (paleur, asthénie, HTA...)
- Atteinte extra rénale fréquente
- Décès précoce 2-10%
- Progression IRCT 30%
- Rechutes 50%
- Formes familiales 20%
- Récidive sur greffon (sauf MCP)

Traitement de 1ere ligne (recos 2009)

Échanges plasmatiques avec du PFC : 60 ml/kg/séance ou perfusions de PFC : 10-20 ml/kg

Depuis, eculizumab (anticorps monoclonal antiC5)



SHU par déficit en cobalamine C

- Maladie autosomique récessive rarissime
- Premières semaines à mois de vie
- Mauvaise prise alimentaire et mauvaise croissance
- Hypotonie, acidose métabolique
- Leucopénie, anémie mégaloblastique + hémolytique, thrombopénie
- Défaillance hépatique, rénale et respiratoire
- Formes tardives possibles chez adolescents

- Diagnostic : acidurie méthylmalonique et hyperhomocystéinémie

- Traitement urgent : vitamine B12 et betaine

