

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT

**Protocole national de diagnostic et de soins
pour une maladie rare**

Avril 2008

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Synthèse pour le médecin généraliste.....	2
I – Protocole national de diagnostic et de soins	4
1. Introduction.....	4
2. Bilan initial	5
3. Prise en charge thérapeutique.....	7
4. Suivi.....	17
Annexe 1. Références.....	19
Annexe 2. Groupes d'experts du PNDS	21
Annexe 3. Synthèse du traitement spécifique du SNI de l'enfant : algorithme de décision.....	22

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour le Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant a été élaboré par les centres de référence labellisés avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du plan national maladies rares 2005–2008.

Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS. Ce dernier ainsi que la liste des actes et prestations (LAP) qui en découle sont révisés tous les 3 ans. Dans l'intervalle, la LAP est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site internet de la HAS (www.has-sante.fr).

Synthèse pour le médecin généraliste

1. Le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie abondante supérieure à 50 mg/kg/jr, et d'une hypoalbuminémie inférieure à 30g/l. Le syndrome néphrotique est en rapport avec un syndrome néphrotique idiopathique dans 90%, au moins entre les âges de 2 et 10 ans.
2. Les signes d'appels habituels associent la présence d'œdèmes et la détection d'une protéinurie à la bandelette urinaire. Après leur repérage par le médecin généraliste ou le pédiatre, une consultation de néphrologie pédiatrique doit être envisagée d'emblée lors des situations suivantes : syndrome néphrotique associé à une insuffisance rénale, à des complications et/ou des manifestations extra rénales, ou encore dans le cas de forme familiale.
3. Le rôle du néphrologue pédiatre est de réaliser le bilan paraclinique ; de définir et débiter une prise en charge thérapeutique spécifique ; d'organiser le suivi en coordination avec le médecin généraliste ou le pédiatre. Dès la première visite, le néphrologue pédiatre remet au patient un livret d'information thérapeutique et la liste des associations de patients (coordonnées disponibles sur le serveur Orphanet : www.orphanet.org).
4. L'éducation thérapeutique, la modification du mode de vie sont des points essentiels de la prise en charge. Ils impliquent le médecin généraliste, le pédiatre, le néphrologue, le diététicien. Un soutien psychologique de l'enfant et de sa famille est parfois nécessaire.
5. L'objectif de l'éducation thérapeutique est de permettre à l'enfant et à son entourage de bien comprendre la maladie et sa prise en charge, de dialoguer avec les professionnels de santé (le livret d'information peut servir de support). Les principaux points abordés sont : la surveillance par la famille de la protéinurie par bandelette urinaire, l'information sur les traitements, l'observance des traitements en particulier à l'adolescence, les dangers de l'automédication, les vaccinations à discuter avec le néphrologue pédiatre.
6. Les modifications du mode de vie concernent les règles hygiéno-diététiques : la diététique a une place capitale (importance du régime sans sel dans le cadre d'une corticothérapie à forte dose, se référer au chapitre diététique du PNDS, page 9/10). Les autres mesures portent sur l'éviction des facteurs allergènes, la pratique d'une activité physique régulière. Les répercussions sur la scolarité doivent être évaluées régulièrement.
7. Les moyens thérapeutiques sont, d'une part les traitements symptomatiques : diurétiques, perfusion d'albumine, et autres

traitements en fonction des risques et des complications (antihypertenseur, hypolipémiant, anticoagulant, antibiotique), d'autre part les traitements spécifiques : corticoïdes, immunosuppresseurs.

8. Le suivi est assuré par le médecin généraliste ou le pédiatre. La fréquence dépend du profil évolutif du syndrome néphrotique idiopathique. Après le traitement initial une consultation annuelle est recommandée avec le néphrologue pédiatre, plus précocement en cas de corticorésistance ou de survenue de rechutes ou de complications.
9. Ce suivi comporte : la surveillance de la protéinurie par bandelettes urinaires dans le cadre familial, deux ou trois fois par semaine, au moins une fois par semaine ensuite durant la durée du traitement ; la surveillance clinique (poids, taille, pression artérielle) ; la surveillance biologique, uniquement en cas de persistance de protéinurie, tous les 3 mois (créatininémie, ionogramme sanguin, albuminémie, exploration d'anomalies lipidiques, protéinurie des 24 heures, créatininurie, ECBU).
10. Chez l'adolescent qui présente une forme persistante de syndrome néphrotique, les consultations associant un néphrologue pédiatre et un néphrologue adulte devraient si possible être initiées à cette période pour faciliter le transfert de la prise en charge par un service adulte.

I – Protocole national de diagnostic et de soins

1. Introduction

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

Le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie abondante supérieure à 50 mg/kg/j, et d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L. Il s'y associe habituellement des œdèmes. Chez l'enfant, le syndrome néphrotique est en rapport avec un syndrome néphrotique idiopathique dans 90% des cas, au moins entre les âges de 2 et 10 ans.

Le syndrome néphrotique idiopathique répond habituellement rapidement à la corticothérapie avec une disparition de la protéinurie dans 90 % des cas. Environ 70 % de ces enfants auront une ou plusieurs rechutes conduisant à poursuivre la corticothérapie. Cette corticothérapie peut être responsable d'effets secondaires sérieux obligeant à recourir à d'autres traitements. Les rechutes peuvent s'accompagner de complications, en particulier infectieuses ou thrombo-emboliques. Tant que les traitements sont efficaces pour maintenir une rémission, le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est très faible. Environ 10 % des enfants ne répondent pas à la corticothérapie. Dans ce cas la maladie évolue dans la moitié des cas vers l'insuffisance rénale terminale.

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

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

2. Bilan initial

2.1. Objectif

- Confirmer le diagnostic de syndrome néphrotique;
- Rechercher d'éventuelles complications du syndrome néphrotique: thrombose vasculaire, embolie pulmonaire, insuffisance rénale, infection ;
- Mettre en route le traitement approprié ;
- Définir une stratégie de suivi.

2.2. Professionnels impliqués

- La prise en charge initiale du patient ayant un syndrome néphrotique idiopathique est réalisée chez l'enfant par le médecin généraliste, le pédiatre ou par le néphrologue pédiatre. Certaines situations requièrent d'emblée la prise en charge par le néphrologue pédiatre (syndrome néphrotique associé à une insuffisance rénale, à des complications et/ou à des manifestations extra rénales).
- L'orientation des patients vers un néphrologue pédiatre au moment du diagnostic permet :
 - de définir et de débiter une prise en charge thérapeutique spécifique ;
 - d'organiser le suivi avec le pédiatre ou le médecin généraliste.

2.3. Examen initial

Anamnèse

- Antécédents personnels :
- Terrain atopique ;
- Infection : virale, bactérienne et parasitaire ;
- Vaccination récente ;
- Antécédents familiaux de syndrome néphrotique ou d'autres néphropathies.

Examen clinique

- Poids, taille, température ;
- Mesure de la pression artérielle ;
- Evaluation des œdèmes ;
- Recherche de signes cliniques extra rénaux tel une éruption cutanée, un purpura ou des signes articulaires ;
- Recherche de signes cliniques orientant vers une complication : dyspnée, fièvre, douleurs abdominale, tachycardie ;
- Recherche de foyers infectieux (ORL, dentaire, broncho pulmonaire, digestif, urinaire).

Examens complémentaires

Examens systématiques :

- NFS-plaquettes ;
- CRP en cas de suspicion de complication infectieuse ;
- Protidémie et albuminémie ou électrophorèse des protides ;
- Urée sanguine, créatininémie ;
- L'exploration des anomalies lipidique (EAL) n'est pas systématique lors d'une première poussée, mais est indiquée en cas de syndrome néphrotique prolongé ;
- Bandelettes urinaires (recherche de protéinurie) ;
- Protéinurie des 24 h ou, ce qui est souvent plus facile à obtenir, rapport protéinurie/créatininurie sur un échantillon d'urines ; ionogramme urinaire ;
- ECBU en cas de positivité pour les leucocytes et /ou les nitrites à la bandelette.

Autres examens, selon contexte :

- Antithrombine III, fibrinogène et D-dimères : en cas de syndrome oedémateux important ou de situations augmentant le risque de thrombose (hypovolémie, complication infectieuse) ;
- Certains examens complémentaires peuvent être nécessaires en fonction d'éventuels signes extra-rénaux ou dans le cas de situation atypique (recherche d'anticorps antinucléaires et antiDNA, fractions du complément C3, C4, CH50) ;
- Chez l'enfant âgé de 1 à 11 ans, la biopsie rénale d'emblée n'est pas indiquée en l'absence d'hématurie macroscopique, d'hypertension

artérielle ou de signes extra-rénaux. En revanche, l'absence de rémission de la protéinurie à l'issue du premier mois de corticothérapie justifie la réalisation d'une biopsie rénale et dans ce cas. ;

- En cas de syndrome néphrotique corticosensible, la biopsie rénale n'est pas justifiée. Elle peut l'être si l'on est amené à prescrire un traitement par ciclosporine ;
- Échographie rénale en cas de ponction biopsie rénale.

3. Prise en charge thérapeutique

3.1. Objectifs

- Traiter les complications aiguës du syndrome néphrotique ;
- Obtenir une rémission complète du syndrome néphrotique ;
- Prévenir les rechutes ;
- Prévenir et traiter les complications à long terme liées aux effets secondaires des médicaments afin d'assurer le meilleur confort possible pour les patients qui développent des rechutes fréquentes.

3.2. Professionnels impliqués

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

- le néphrologue pédiatre ;
- le médecin généraliste ;
- le pédiatre ;
- le diététicien ;
- l'infirmier ;
- le psychologue ;
- l'assistante sociale.

La prise en charge initiale privilégie en premier recours le médecin généraliste et le pédiatre de l'hôpital de proximité. Le recours au néphrologue pédiatre est nécessaire en cas de complications, de rechutes du syndrome néphrotique, de résistance à la corticothérapie ou d'une forme familiale de syndrome néphrotique.

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

3.3. Rôle des associations de malades

Les associations de malades ont plusieurs rôles :

- elles organisent l'information des malades et de leurs proches en publiant des documents et revues d'information, en organisant des réunions d'information, avec la participation des professionnels, partout en France, participant ainsi à leur éducation thérapeutique ;
- elles créent une solidarité entre eux et des espaces de rencontre, leur permettant d'échanger leurs expériences ;
- elles œuvrent auprès des pouvoirs publics afin d'améliorer la prise en charge des malades et leur qualité de vie
- elles représentent les malades dans les diverses institutions dédiées à la santé ;
- elles stimulent et financent la recherche sur les maladies et les traitements.

Il existe plusieurs associations de malades dans le domaine des maladies rénales comme la Fédération Nationale d'aide aux Insuffisants Rénaux (FNAIR) dont le rôle est généraliste et l'Association des Malades atteints de Syndrome Néphrotique (AMSN), plus spécifiquement dédiée à cette pathologie.

Les coordonnées des associations sont disponibles sur le serveur Orphanet : www.orphanet.org .

3.4. Éducation thérapeutique

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

- les traitements (corticoïdes, immunosuppresseurs, anticoagulants, diurétiques) ;
- la place capitale de la diététique (importance du régime dans le cadre d'une corticothérapie à forte dose) ;

- la nécessité du traitement complémentaire (calcium, vitamine D) ;
- le risque de complications du syndrome néphrotique et de complications liées au traitement ;
- l'observance doit être surveillée et améliorée, en particulier chez les adolescents. En cas de non observance, l'utilité des différentes thérapeutiques doit être clarifiée. Les causes de non observance doivent être recherchées, une prise en charge psychologique doit être envisagée.
- les vaccinations doivent être discutées avec le néphrologue pédiatre car la vaccination peut déclencher une poussée de syndrome néphrotique notamment chez les enfants ayant des rechutes fréquentes ;
- les parents seront informés de la nécessité de surveiller la présence ou l'absence de protéinurie deux fois par semaine au moyen de bandelettes réactives. Le résultat sera consigné dans un cahier de surveillance où sera également noté le traitement que reçoit l'enfant.

Modification du mode de vie

- Réduction au maximum des facteurs allergisants.
- Le maintien d'une scolarité normale doit être privilégié.
- La pratique d'une activité physique régulière adaptée à l'état clinique.

Éducation diététique.

Le régime sans sel est nécessaire lorsque le syndrome néphrotique est en poussée et lorsque l'enfant reçoit une corticothérapie à fortes doses avec un apport de sel (NaCl) inférieur à 35 mg/kg soit 1 mmol/kg de sodium. Par contre, le régime peut être élargi lorsque la dose de corticoïdes est inférieure à un demi-milligramme par kilogramme de poids un jour sur deux.

Aliments très salés interdits

Parmi les viandes et les poissons : la charcuterie, le jambon, les pâtés, les rillettes, les viandes et poissons fumés, les crustacés comme le crabe et les crevettes, les œufs de poissons, toutes les conserves, le poisson pané surgelé.

Parmi les laitages : tous les fromages non frais sauf les fromages sans sel.

Parmi les céréales : le pain et les biscottes, les biscuits variés, les biscuits d'apéritif, les céréales de petit-déjeuner (corn flakes, Rice-Crispies, flocons d'avoine), les pâtisseries du commerce.

Parmi les légumes : tous les légumes en boîte, les pommes chips, pommes dauphine, les plats cuisinés du traiteur ou surgelés, les potages tout prêts en boîte ou en sachet, les olives, les cornichons en boîte. Certaines conserves de légumes sont préparées « sans sel ». La teneur en sodium est indiquée sur la boîte ou sur l'emballage pour des légumes sous vide.

Parmi les corps gras : le beurre salé, la plupart des margarines, le lard.

Parmi les boissons : les jus de tomate, les jus de légumes, certaines eaux en bouteille (Vichy, St Yorre, Badoit)

D'autres aliments sont riches en sel, en particulier le sel de céleri, la moutarde, les sauces du commerce, les bouillons, la levure chimique.

Aliments permis dans le régime pauvre en sel

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

Les aliments diététiques ou de régime pour lesquels il est indiqué « à teneur en sodium réduite ou très réduite », c'est-à-dire contenant 40 à 120 milligrammes de sodium pour 100 grammes d'aliment. On peut ainsi trouver des fromages, des pâtés, du jambon, des biscottes, des biscuits, de la moutarde, des cornichons, de la sauce tomate, des céréales pour le petit déjeuner, des margarines, des boissons variées, du chocolat.

La corticothérapie peut provoquer une prise de poids rapide et peu harmonieuse. Un régime pauvre en sucre et pauvre en graisses doit être prescrit. On recommande de diminuer la consommation de sucre : suppression des sucres d'absorption rapide, sucreries, gâteaux, chocolat, confitures et boissons sucrées. On recommande également d'éviter les aliments riches en graisses en diminuant le beurre et le fromage.

Traitement symptomatique

Il doit être initié à la phase aiguë de la prise en charge et maintenu jusqu'à l'obtention de la rémission du syndrome néphrotique. En cas d'échec partiel ou total du traitement spécifique du syndrome néphrotique, les mesures symptomatiques s'avèrent indispensables pour prévenir les complications en rapport avec la protéinurie afin de ralentir la dégradation de la fonction rénale, d'améliorer la qualité de vie des patients, et d'éviter les manifestations thromboemboliques pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients.

Mesures hygiéno-diététiques

Un enfant atteint de syndrome néphrotique doit être mobilisé car le maintien au lit augmente le risque de thrombose.

L'alimentation doit apporter une ration protidique de 1 à 2 g/kg.

Elle doit être pauvre en sel et une restriction hydrique n'est indiquée que si la natrémie corrigée est inférieure à < 130 mmol/l. Le régime pauvre en sel (<1 mmol/kg/j soit 35 mg/kg/j) doit être maintenu jusqu'à la rémission et en cas de corticothérapie à fortes doses (0,5 mg/kg/ tous les 2 jours) (cf 3.5. Education thérapeutique).

Diurétiques

Ils doivent être utilisés avec prudence en cas d'œdèmes très importants car en aggravant l'hypovolémie, ils peuvent exposer aux complications thrombo-emboliques.

Les diurétiques utilisés sont le furosémide (1 à 2 mg/kg), l'amiloride (0,5 à 0,7 mg/kg.), l'aldactone (5 mg/kg). L'utilisation de l'amiloride ou de l'aldactone est contre-indiquée en cas d'altération de la fonction rénale. Leur administration doit faire surveiller la kaliémie.

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

Perfusions d'albumine

Les indications sont rares, et sont essentiellement constituées par une hypovolémie symptomatique avec tachychardie et hypotension artérielle. La perfusion à la dose de 1g/kg doit être lente sous contrôle de la pression artérielle.

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

Dans le cas du syndrome néphrotique, ils sont utilisés pour diminuer le débit de la protéinurie en cas d'échec des traitements spécifiques (corticothérapie, immunosuppresseurs). Ils ne sont donc pas prescrits en première intention.

La réduction de la protéinurie dans les formes résistantes au traitement curatif est un objectif essentiel du traitement symptomatique du syndrome néphrotique. L'utilisation de médicaments interférant avec le système rénine angiotensine en l'absence de contre indication s'avère dans ce cas nécessaire. La prescription d'IEC et/ou d'ARA2 peut être proposée dans cette indication par le médecin spécialiste.

Antihypertenseurs

En cas d'HTA toutes les classes d'antihypertenseurs sont utilisables à condition de veiller à leurs contre-indication respectives, néanmoins l'utilisation d'IEC ou d'ARA2 du fait de leur propriété néphroprotectrice devra être envisagée en première intention.

Hypolipidémiant

Bien qu'il n'existe pas d'étude contrôlée montrant la bonne tolérance et les effets bénéfiques d'un traitement hypolipidémiant par statines chez l'enfant ayant un syndrome néphrotique persistant, les données disponibles chez l'adulte suggèrent qu'un tel traitement peut être envisagé chez l'enfant présentant un syndrome néphrotique persistant en cas d'hyperlipidémie.

Un bilan hépatique et un dosage des enzymes musculaires (CPK) sera réalisé lors de la mise en route du traitement et au cours du suivi.

Prévention et traitement des thromboses

- Mesures générales :
 - ▶ mobilisation et éviter le repos au lit ;
 - ▶ corriger une hypovolémie ;
 - ▶ proscrire les ponctions artérielles ou de veines profondes ;
 - ▶ proscrire les cathéters centraux ;
 - ▶ éviter les perfusions inutiles.
- Traitements anticoagulants

Il n'existe pas de consensus. Pour certains seuls les syndromes néphrotiques majeurs avec anasarque justifient un traitement préventif anticoagulant alors que les formes modérées justifient un traitement anti-agrégant par aspirine. Pour d'autres auteurs, la présence d'une des anomalies suivantes est un facteur de risque de complications thrombotiques justifiant un traitement anticoagulant :

- ▶ albuminémie < 20 g/l ;
- ▶ fibrinogène > 6 g/l ;
- ▶ antithrombine III < 70 % ;
- ▶ D-dimères > 1000 ng/ml.

Il est recommandé initialement de débiter le traitement par AVK en association avec un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) jusqu' à obtention de l'INR souhaité. Le taux d'INR doit être maintenu entre 2 et 3 jusqu'à obtention d'une albuminémie supérieure à 20 gr/l. Une surveillance INR accrue est nécessaire en début de traitement.

Infection bactérienne

- Proposer la vaccination anti-pneumococcique de façon systématique.
- Prescrire une antibiothérapie uniquement en cas d'infection déclarée.

En cas de rechute du syndrome néphrotique contemporaine d'une infection, il est recommandé de traiter celle-ci au préalable et attendre quelques jours avant de reprendre un traitement corticoïde à doses pleines. La guérison de l'infection suffit parfois à entraîner une rémission.

Infections virales

Varicelle

- Contrôler le taux des anticorps anti-varicelle et si le taux n'est pas protecteur, envisager la vaccination lorsque la corticothérapie est administrée sur un mode discontinu, un jour sur deux, chez un enfant en rémission.
- En cas de contagé chez un enfant non protégé, aciclovir per os, 30 mg/kg pendant 5 jours.

Herpès

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

Traitements spécifiques

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

Définitions

- Une rémission complète (RC) est définie par une protéinurie inférieure à 3 à 5mg/kg/j ou un rapport protéinurie/créatinurie inférieur à 0,2 en g/g ou à 0,02 en g/mmol et une albuminémie supérieure à 30g/l.
- Une rémission partielle est définie par une diminution du débit de protéinurie par rapport au niveau initial avec une augmentation de l'albuminémie supérieure à 25 g/l.
- La rechute est définie par une protéinurie supérieure à 50 mg/kg/j ou un rapport protéinurie/créatinurie supérieur à 0,3 g/mmol s'accompagnant d'une hypoalbuminémie inférieure à 30g/l ou d'une protéinurie isolée (rapport protéinurie/créatinine supérieur à 0,11 en g/mmol) pendant plus de 3 semaines.
- La corticodépendance est définie par la survenue d'une rechute durant la diminution des doses de corticoïdes ou dans les trois mois suivant l'arrêt des corticoïdes.

Traitement de l'épisode initial

- Le traitement de l'épisode initial influe sur l'évolution ultérieure de la maladie. Un traitement d'une durée trop courte augmente le risque de rechute. Il est donc très important de suivre le même schéma thérapeutique pour tous les enfants, quelle que soit la rapidité de la réponse à la corticothérapie.
- Il est nécessaire de traiter une infection avant de débiter la corticothérapie.
- Lorsque le tableau clinique est modéré, il est possible de retarder de quelques jours le début de la corticothérapie en espérant une rémission spontanée de la protéinurie.
- Le schéma thérapeutique adopté par la Société de Néphrologie Pédiatrique consiste en l'administration de prednisone. Elle est donnée à la dose de $60 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$, en 2 prises, avec un maximum de 60 mg/jour . Une seule prise par jour est possible. La corticosensibilité est définie par une protéinurie inférieure à $3 \text{ à } 5 \text{ mg/kg/j}$ ou un rapport protéinurie/créatinurie inférieur à $0,2$ en g/g ou à $0,02$ en g/mmol. La protéinurie disparaît généralement entre le 8ème et le 15ème jour de traitement. La prednisone à la même dose est poursuivie pendant 30 jours et ensuite passée en discontinu un jour sur deux, en une prise matinale, à la dose de 60 mg/m^2 pendant deux mois. Par la suite, la dose est diminuée de 15 mg/m^2 tous les 15 jours. La durée totale du traitement de la première poussée est ainsi de quatre mois et demi et la dose cumulée de prednisone de 3990 mg/m^2 .
- Chez les enfants de moins de 5 ans qui ont des difficultés à avaler les comprimés, la prednisone peut être remplacée par la prednisolone.

Traitement des rechutes

- Une protéinurie transitoire peut survenir notamment à l'occasion d'un épisode infectieux. En l'absence de prise de poids ou d'hypoalbuminémie, il est possible d'attendre une rémission spontanée. Il est également possible de prescrire une corticothérapie quotidienne à la même posologie que reçoit l'enfant s'il reçoit une corticothérapie discontinuée jusqu'à la guérison de l'épisode infectieux.
- Il faut distinguer deux types de rechutes :
 - les rechutes survenant plus de trois mois après l'arrêt de la corticothérapie (syndrome néphrotique à rechutes espacées),
 - Les rechutes survenant lors de la décroissance de la corticothérapie ou moins de trois mois après l'arrêt (syndrome néphrotique corticodépendant).

Rechute survenant plus de trois mois après arrêt du traitement

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

Rechute survenant lors de la décroissance de la corticothérapie ou moins de trois mois après son arrêt

Même schéma de corticothérapie, mais le traitement sera poursuivi à la dose de 15 mg/m² un jour sur deux pendant 12 à 18 mois ou à une dose légèrement supérieure au palier auquel la rechute est survenue

Traitement des rechutes suivantes

- Selon le niveau de corticothérapie pour lequel la rechute est survenue, la dose d'attaque peut être moindre et la décroissance de la corticothérapie plus rapide pour arriver plus vite au dessus du seuil de la dernière rechute.
- Au cours de l'application du protocole de corticothérapie discontinuée prolongée, lorsque la dose de prednisone nécessaire pour maintenir la rémission est élevée, il peut apparaître des complications de la corticothérapie, en particulier un ralentissement de la croissance staturale, des vergetures, une cataracte, une ostéoporose, un diabète sucré ou des troubles psychiques. Il faut alors envisager le recours à d'autres traitements. La multiplicité des rechutes dans certains contextes sociaux, géographiques ou psychologiques peut aussi conduire à cette décision sans qu'il y ait de signes majeurs d'imprégnation corticoïde.

Lévamisole

- Ce traitement est efficace dans environ la moitié des cas. Il est proposé après la troisième poussée ou lorsque le niveau de corticodépendance dépasse 15 mg/m², un jour sur deux. La posologie recommandée est de 2,5 mg/kg, un jour sur deux. Le médicament peut être obtenu sur ATU (autorisation temporaire d'utilisation¹). Après deux mois, la

¹ ATU : autorisation accordée par l'AFSSAPS à titre nominatif

corticothérapie est progressivement diminuée. En l'absence d'efficacité, le traitement est arrêté au bout de 6 mois. Des contrôles hématologiques mensuels doivent être effectués car l'effet secondaire le plus important est la neutropénie qui est réversible après arrêt du lévamisole.

Agents alkylants

- Le plus utilisé est le cyclophosphamide, per os à la dose de 2 mg/Kg/j pendant 8 à 12 semaines. Il faut conserver la dose minimale de corticoïdes permettant de maintenir la rémission pendant la durée du traitement puis amorcer une décroissance progressive des corticoïdes. Les résultats de ce traitement dépendent de la dose cumulative, le niveau de corticodépendance et de l'âge de début de la maladie. Selon les études, le taux de rémission à 1 an varie de 13 à 95%. Le chlorambucil à la dose de 0,2 mg/kg/j pendant 8 semaines peut également être utilisé.
- Les parents doivent être informés du risque infectieux et du risque de gonadotoxicité des agents alkylants (cyclophosphamide et chlorambucil).
- Un contrôle hebdomadaire de la numération formule sanguine est nécessaire et le traitement doit être transitoirement interrompu si le taux de polynucléaires est inférieur à $2000/\text{mm}^3$, celui de lymphocyte à $800/\text{mm}^3$ et celui de plaquettes à $100000/\text{mm}^3$.

Ciclosporine

- La ciclosporine à la dose de 150 mg/m²/jour permet de maintenir une rémission malgré l'arrêt de la corticothérapie dans 85% des cas. Néanmoins, des rechutes surviennent dans la grande majorité des cas lors de la décroissance du traitement ou après son arrêt.
- Le traitement par ciclosporine nécessite une surveillance étroite de la fonction rénale et de la pression artérielle. Des lésions histologiques de néphrotoxicité avec des travées de fibrose interstitielle et de tubes atrophiques peuvent se développer sans altération de la fonction rénale. Certains préconisent une biopsie rénale de contrôle en cas de traitement prolongé au delà de deux années.

Mycophénolate mofétil (prescription hors AMM)

- Des données encore limitées suggèrent que le mycophénolate mofétil est efficace dans la néphrose corticodépendante en augmentant la durée de la rémission. Le mycophénolate, à la dose de 1,2 g/m², permet de maintenir la rémission malgré la diminution ou l'arrêt de la corticothérapie. Cependant, la majorité des patients rechute après arrêt

du traitement. Ce traitement peut être responsable de troubles digestifs et de leucopénie.

Prise en charge du syndrome néphrotique corticorésistant

- Si la protéinurie persiste à l'issue des quatre premières semaines de traitement, trois perfusions de méthylprednisolone à la dose de $1\text{g}/1,73\text{m}^2$ sont effectuées, à 48 heures d'intervalle. Ces perfusions sont réalisées en milieu hospitalier sur une durée de 4 à 6 heures sous contrôle de la pression artérielle et du rythme cardiaque. La corticothérapie orale est poursuivie à la même dose entre les perfusions. La corticorésistance est définie par la persistance de la protéinurie 8 jours après les perfusions.
- Une biopsie rénale est indiquée afin de confirmer qu'il s'agit d'un syndrome néphrotique idiopathique (lésions glomérulaires minimes, hyalinose segmentaire et focale ou prolifération mésangiale diffuse).
- Une étude génétique sera réalisée à la recherche de mutations de certains gènes, en particulier le gène de la podocine, ceci d'autant plus qu'il existe une consanguinité chez les parents. Dans ces cas, seul un traitement symptomatique à visée antiprotéinurique est indiqué car les immunosuppresseurs n'ont pas d'effets bénéfiques.

Dans les autres cas, bien qu'il n'y ait pas de consensus sur l'approche thérapeutique, le traitement proposé consiste habituellement en l'association d'un anticalcineurine (cyclosporine ou tacrolimus (prescription hors AMM)) et de prednisone. L'intérêt du MMF n'est pas démontré.

4. Suivi

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

4.1. Objectifs

- S'assurer que les mesures hygiéno-diététiques, le but du traitement et l'importance de sa durée ont été bien compris ;
- S'assurer de l'observance au traitement ;
- Vérifier la tolérance au traitement ;
- Dépister la survenue des complications liées au traitement ;

- Surveiller la survenue des rechutes ;
- Dépister la survenue des complications du syndrome néphrotique ;
- Veiller au respect du calendrier vaccinal (en contre-indicant les vaccins à virus vivants lors des rechutes ou lorsque la corticothérapie dépasse 1 mg/kg un jour sur deux). La vaccination contre la grippe doit être encouragée chaque année selon ces modalités ;
- Assurer la continuité des soins enfants-adultes. Avant le passage de l'adolescent vers un service adulte, il est souhaitable qu'une consultation puisse être organisée en présence du néphrologue pédiatre ayant pris en charge l'enfant et le néphrologue adulte qui devrait dorénavant poursuivre cette prise en charge ;
- Amener l'enfant à l'âge adulte avec une taille et un cursus scolaire satisfaisants.

4.2. Professionnels impliqués

- Le suivi du patient atteint du syndrome néphrotique est du domaine du médecin généraliste ou du pédiatre et/ou du néphrologue pédiatre.
- Après le traitement initial, une consultation au moins annuelle du néphrologue pédiatre est recommandée, plus précocément dans le cas de cortico résistance ou de survenue de rechute ou de complications.

4.3. Examens de suivi

- Surveillance clinique : évolution de la courbe pondérale et staturale, de la tension artérielle.
- Surveillance régulière des urines par bandelettes au domicile : pendant la poussée 2 à 3 fois par semaine, au moins une fois par semaine ensuite, pendant toute la durée du traitement.
- En cas de bandelettes urinaires négatives et en l'absence de circonstances particulières (surveillance de traitements médicamenteux, ou complications), les examens biologiques sanguins ne sont pas justifiés.
- En cas de protéinurie persistante, surveillance biologique (au moins tous les 3 mois) : créatininémie, ionogramme sanguin, albuminémie, EAL, protéinurie des 24 h, créatininurie, ECBU.

Annexe 1. Références

Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Arch Dis Child 1987;62(11):1102-6.

Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2003;42(6):1114-20.

Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. Kidney Int Suppl 1999;70:S3-16.

British Association for Paediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. Lancet 1991;337(8757):1555-7.

British Association for Paediatric Nephrology, Royal College of Physicians. Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. Report of a Workshop by the British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians. Arch Dis Child 1994;70(2):151-7.

Davin JC, Merkus MP. Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? Pediatr Nephrol 2005;20(1):10-4.

Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;(Issue 2).

Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Kidney Int 2001;59(5):1919-27.

Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. Arch Dis Child 2000;83(1):45-51.

Hodson EM, Craig JC, Willis NS. Evidence-based management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2005;20(11):1523-30.

Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. J Pediatr 1994;125(6 Pt 1):981-6.

Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. J Am Soc Nephrol 1994;5(4):1049-56.

Société de Néphrologie Pédiatrique, Bérard E, Broyer M, Dehennault M, Dumas R, Eckart P, et al. Syndrome néphrotique pur (ou néphrose) corticosensible de l'enfant. Protocole de traitement proposé par la Société

de Néphrologie Pédiatrique. Nephrol Ther 2005;1(3):150-6.

Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1990;65(10):1147-50.

Annexe 2. Groupes d'experts du PNDS

Groupe de rédaction et de relecture (centres de référence, représentants des sociétés savantes)

Dr AUDARD Vincent, Néphrologue, Paris

P^r BENSMAN Albert, Néphrologue pédiatre, Paris

P^r CHAUVEAU Dominique, Néphrologue, Toulouse

P^r DANTAL Jacques, Néphrologie, Nantes

Pr DURRBACH Antoine, Néphrologie, Paris

Pr LANG Philippe, Néphrologie, Paris

Dr LESAVRE Philippe, Néphrologue, Paris

P^r NIAUDET Patrick, **rédacteur**, Néphrologue pédiatre, Paris

Dr PLAISIER Emmanuelle, Néphrologue, Paris

Pr RONCO Pierre, Néphrologue, Paris

Dr SAHALI Dil, Néphrologue, **coordonnateur centre de référence labellisé**, Paris

Pr TSIMARATOS Michel, **co-rédacteur**, néphrologue pédiatre, Marseille

D^r VANHILLE Philippe, Néphrologie, Valenciennes

Groupe de travail multidisciplinaire

D^r GASPARI François, CNAMTS

M JUVIN Philippe, Association des Malades atteints de Syndrome Néphrotique (AMSN)

Dr LADRIERE Laurence, RSI

Dr Matthieu LUSTMAN, médecin généraliste, Montreuil

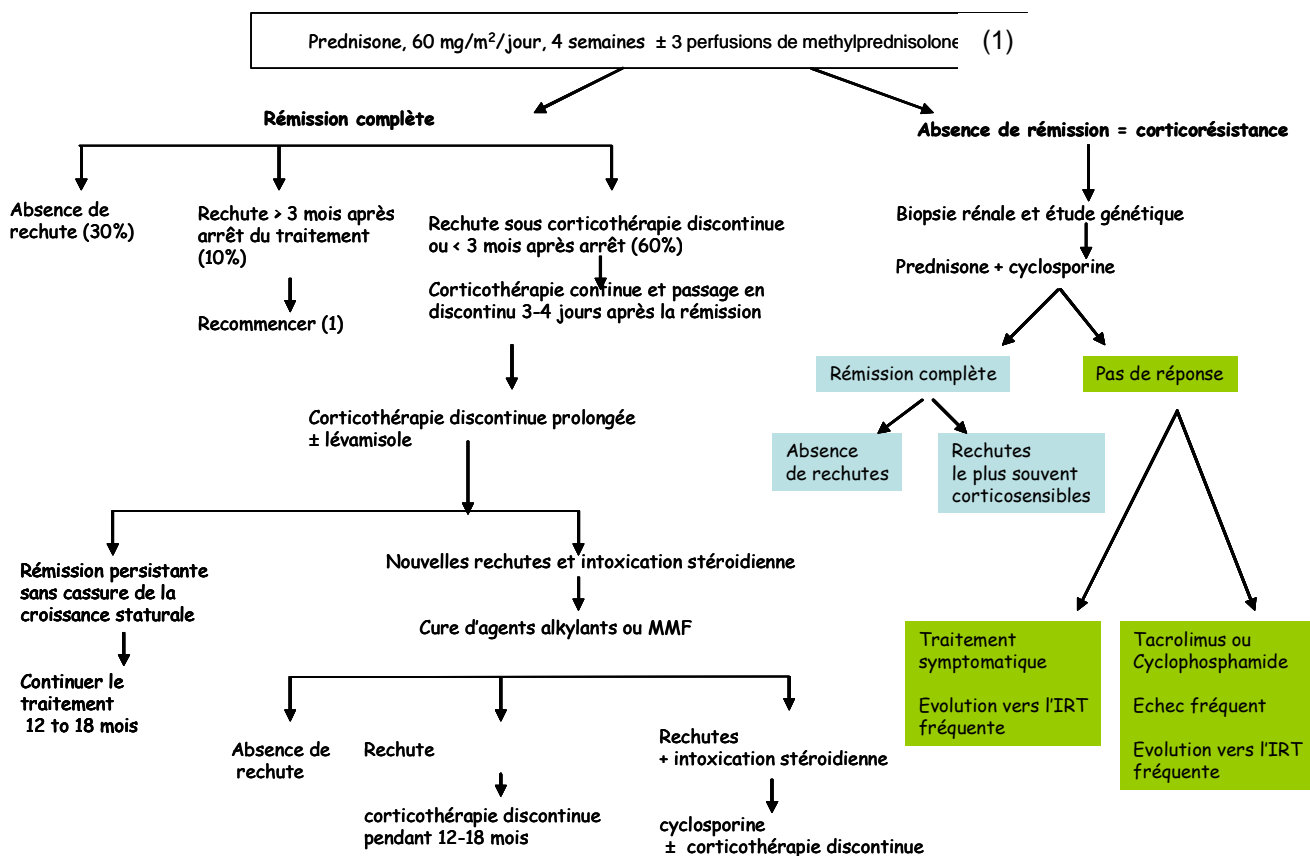
Dr MERCIER Sylvie, Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux (FNAIR)

Dr POUTIGNAT Nathalie, HAS

Dr SANTANA Pascale, médecin généraliste, Paris

Et les membres du groupe de rédaction

Annexe 3. Synthèse du traitement spécifique du SNI de l'enfant : algorithme de décision



HAS

Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr