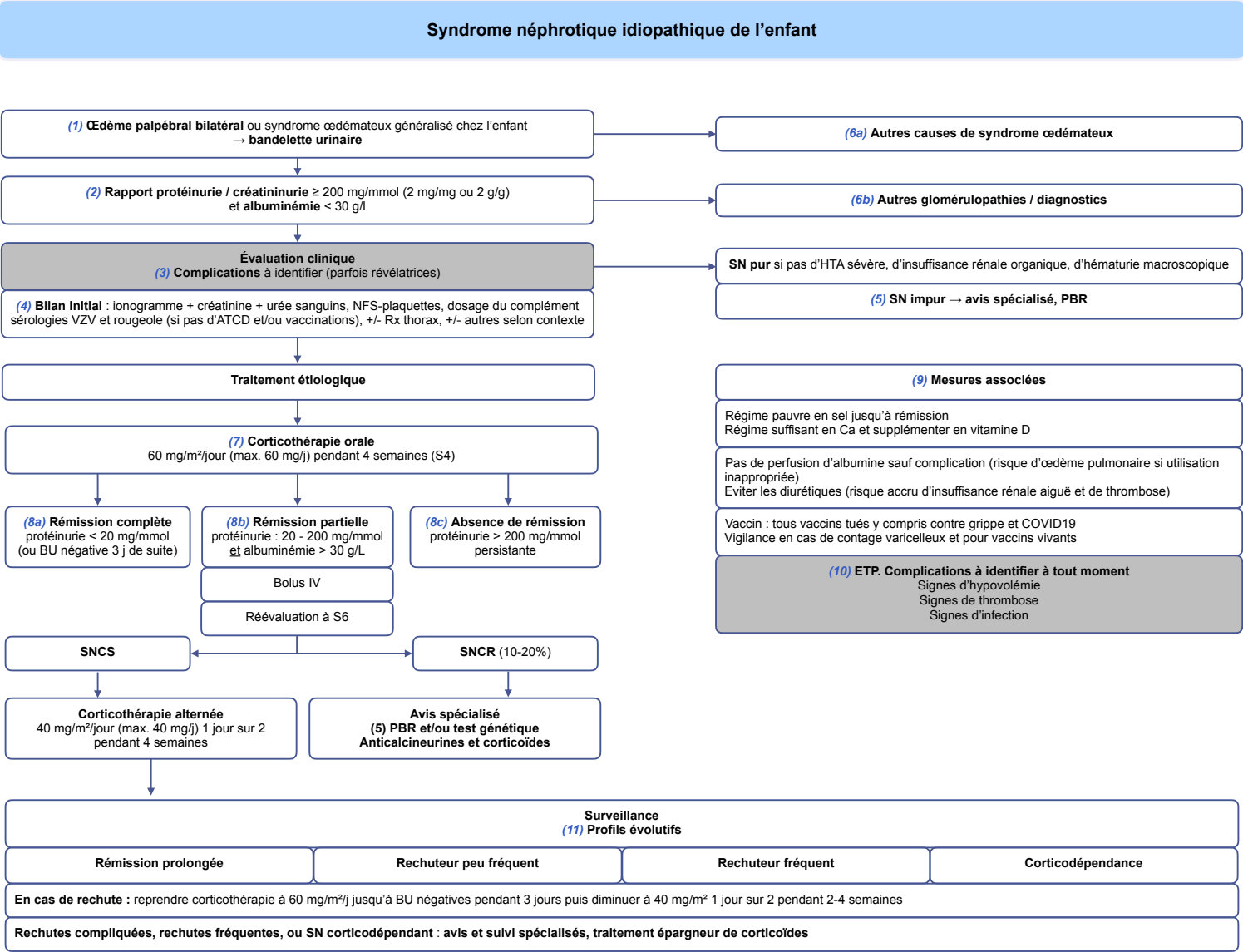




■ Introduction

Le **syndrome néphrotique** (SN) est défini par l'association d'une protéinurie abondante de type glomérulaire (albuminurie) et d'une hypoalbuminémie. Son diagnostic est une urgence relative dont le but est de prévenir les complications (thromboses, infections, hypovolémie). Cette association biologique peut être présente dans de nombreuses pathologies rénales de l'enfant et en particulier les glomérulonéphrites aiguës (GNA post-infectieuse, purpura rhumatoïde, etc.) et chroniques (lupus, vascularite à ANCA, maladie de Berger, glomérulonéphrite membrano-proliférative ou extra-membraneuse, etc.).

Le SN est **idiopathique** dans 90% des cas entre les âges de 2 et 12 ans, c'est-à-dire sans cause sous-jacente connue. Il faudra rechercher et éliminer les syndromes néphrotiques secondaires à une autre pathologie en cas de présentation atypique : hématurie macroscopique, HTA sévère, œdème aigu pulmonaire, insuffisance rénale aiguë organique, C3 bas, signes extra-rénaux de vascularite (rash, éruption cutanée inexpliquée, arthrite).

La physiopathologie du SN idiopathique est encore mal élucidée mais ferait intervenir la production par le système immunitaire d'un facteur circulant qui viendrait perturber l'architecture du filtre glomérulaire, devenant alors brutalement perméable aux macromolécules, induisant une fuite massive de protéines dans les urines. Plusieurs facteurs circulants candidats sont suspectés, notamment les anticorps anti-néprine.

■ Prise en charge d'un syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant

Identifier un SN idiopathique

(1) Tout **œdème palpébral bilatéral** ou syndrome œdémateux généralisé chez l'enfant impose une **bandelette urinaire (BU)**. Un résultat de 1 croix à la BU correspond à 0,30 g/L, 2 croix à 1 g/L, 3 croix à 3 g/L, et 4 croix à 10 g/L. La protéinurie physiologique n'excède habituellement pas 2 croix à la BU, donc toute BU positive à 2 croix ou plus doit être contrôlée.

(2) Le diagnostic est biologique et repose sur l'association de deux critères (premières urines du matin de préférence ; mais la protéinurie peut être réalisée en garde en cas de passage aux urgences en nuit profonde) :

- **Protéinurie néphrotique** : rapport Protéinurie/Créatininurie (RPC) ≥ 200 mg/mmol
- **Hypoalbuminémie** : albuminémie < 30 g/l.

(3) L'**évaluation clinique** analyse l'ancienneté des œdèmes (chronologie de la prise de poids), une infection récente, les antécédents personnels et familiaux.

Les complications sont parfois présentes au diagnostic et sont à identifier à tout moment de la prise en charge :

- Signes d'hypovolémie : douleurs abdominales, soif, asthénie, tachycardie, hypotension, $\nearrow$ TRC, dyspnée, $\searrow$ ICT, anomalies biologiques (hématocrite élevée, urée et créatinine augmentées, hyponatrémie)
 - Complications des œdèmes : dyspnée (épanchements pleuraux), effraction cutanée, hydrocèle invalidante, douleurs abdominales
 - Signes de thrombose : douleurs d'un mollet, douleurs abdominales ou thoraciques ou lombaires, céphalées, signes neurologiques, hématurie macroscopique
 - Signes d'infection : fièvre, contracture, toux, syndrome méningé, cellulite, péritonite, pneumopathie, varicelle, autre
- Toute complication doit faire contacter le néphropédiatre pour discussion de la prise en charge et notamment de l'indication de solutés au besoin.

(4) Le **bilan initial** comporte les éléments suivants :

- Ionogramme sanguin avec créatininémie et urée sanguine
- NFS-plaquettes
- Dosage du complément (C3, C4, CH50) dont la normalité permet d'éliminer d'autres causes de syndrome néphrotique présentant un tableau initial voisin tels que la GNA post-infectieuse, le lupus, la glomérulonéphrite membrano-proliférative ou à dépôts de C3.
- Sérologie VZV pour les enfants n'ayant pas eu un diagnostic clinique antérieur de varicelle ou non vacciné, et sérologie rougeole chez les enfants n'ayant pas reçu les 2 doses de ROR (pré-thérapeutique).
- Radiographie thoracique parfois utile en cas de difficulté à évaluer cliniquement la volémie.

Si patient de plus de 12 ans : anticorps anti PLA2R.

Selon contexte (présence de signes extra-rénaux ou non) : CRP ou PCT, ECBU, FAN et antiDNA natifs, sérologies hépatite B et C.

Le SN est dit pur en l'absence d'hypertension artérielle sévère, d'insuffisance rénale organique, ou d'hématurie macroscopique.

(5) La **PBR** n'est pas indiquée dans les formes typiques (enfant > 1 an).

Cet examen est requis après avis spécialisé si :

- Présentation atypique : hématurie macroscopique, C3 bas, insuffisance rénale aiguë organique (urée U/P < 10), HTA sévère, signes extra-rénaux (rash, éruption cutanée inexpliquée, arthrite)
- Cortico-résistance
- SN débutant avant l'âge de 1 an sans cause génétique.

Un **test génétique** n'est pas indiqué en cas de SN cortico-sensible (SNCS), même si formes familiales. Il est indiqué en cas de SN cortico-résistant (SNCR), formes infantiles (< 1 an), ou atteintes extra-rénales associées.

(6a) Les **autres causes** de syndrome œdémateux doivent être évoquées. Un diagnostic d'allergie respiratoire est parfois évoqué devant un œdème des paupières ; il faut rechercher des signes évocateurs tels qu'une conjonctivite, un prurit oculaire et/ou nasal, un chemosis, une rhinite.

(6b) En cas d'hypoalbuminémie isolée sans protéinurie, il faut rechercher la présence de selles liquides et évoquer une entéropathie exsudative, une carence d'apports, une insuffisance hépatique ou cardiaque. En cas de protéinurie > 200 mg/mmol isolée sans hypoalbuminémie (protéinurie dite de débit néphrotique sans syndrome néphrotique) il faut rechercher une protéinurie orthostatique, une néphropathie autre que le syndrome néphrotique idiopathique. En cas de syndrome néphrotique impur, il faudra évoquer d'autres glomérulopathies responsables de syndrome néphrotique secondaire (lupus, purpura rhumatoïde, vascularite à ANCA, glomérulonéphrite membrano-proliférative ou à dépôts de C3, glomérulonéphrite extra-membraneuse). Il est important de rechercher des signes dits extra-rénaux (rash, éruption cutanée inexpliquée, arthrite) qui pourront aider à l'orientation diagnostique.

Prise en charge thérapeutique et suivi

(6) La corticothérapie orale est le traitement de référence, à débiter dès que le diagnostic est confirmé (en cas de prise en charge durant la nuit, la mise en place de la corticothérapie peut attendre le lendemain matin).

Protocole standard :

- **Phase d'attaque** : Prednisone (ou Prednisolone) à la dose de 60 mg/m²/j (sans dépasser 60 mg/j), pour 4 semaines consécutives.
- **Phase de décroissance** : une fois la rémission obtenue après 4 semaines, passer à 40 mg/m² un jour sur deux (sans dépasser 40 mg/j) pour 4 semaines consécutives.

(7) Évaluation de la réponse à la corticothérapie

Les SN sont ensuite classifiés en fonction de leur réponse à la corticothérapie initiale évaluée à **4 semaines** de traitement.

	Définition	Prise en charge ou classification	Pronostic
(7a) Rémission complète	Protéinurie < 20 mg/mmol (ou BU négative 3 jours de suite)	SN corticosensible (SNCS)	Risques liés aux rechutes, à la toxicité des traitements. Fonction rénale normale tant que SN mis en rémission
(7b) Rémission partielle	Protéinurie à 20-200 mg/mmol et albuminémie > 30 g/l	Bolus IV Réévaluation à S6 +/- PBR, génétique	
(7c) Absence de rémission (à 4 semaines)	Protéinurie > 200 mg/mmol persistante	SN corticorésistant (SNCR)	Risque d'insuffisance rénale terminale si non réponse à l'intensification thérapeutique

Un SN qui répond entre la 4ème et la 6ème semaine est dit **corticosensible tardif**. Il sera pris en charge comme un SNCS. Le risque de rechutes est plus important. Il est pertinent de prendre avis auprès d'une équipe de néphrologie pédiatrique pour la prise en charge thérapeutique.

En cas de **SN corticorésistant** (SNCR), une biopsie rénale et une analyse génétique sont indiquées. Le traitement de 1e ligne sera les anticalcineurines en association aux corticoïdes.

(8) Mesures associées

Elles visent à limiter les effets secondaires des corticoïdes et les complications du SN.

Mesures diététiques :

- **Alimentation contrôlée en sel** : indispensable tant que l'enfant est sous forte dose de corticoïdes ou a des œdèmes. A poursuivre au moins jusqu'à la rémission.
- **Restriction hydrique** : non indiquée en routine, uniquement en cas d'hyponatrémie (< 130 mmol/L).
- **Alimentation contrôlée en calories et limitation des sucres rapides** sous corticoïdes à dose > 0,5 mg/kg.
- Régime suffisant en calcium ou supplémentation.
- Apports protidiqes normaux (ne pas restreindre les apports en protéines).

Après la rémission, la plupart des enfants peut manger normalement à la cantine et suivre le régime uniquement à la maison ce qui évite les Projets d'Accueil Individualisés (PAI) avec paniers repas (cf. PNDS).

Autres mesures préventives :

- **Diurétiques** : éviter leur prescription car ils augmentent le risque d'hypovolémie et de thromboses. Seulement après avis spécialisé.
- **Perfusions d'albumine** : non indiquées sauf en cas de complication (hypovolémie, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, œdèmes ou épanchements ayant un retentissement sur les fonctions vitales). Seulement après avis spécialisé ; leur utilisation inappropriée peut induire un œdème aigu pulmonaire.
- **Prévention thromboembolique** : mobilisation précoce, éviter la pose de voies veineuses centrales si possible, éviter les diurétiques, mettre des bas de contention chez les patients pubères. Pas de preuve de bénéfice de l'anticoagulation mais à discuter en cas de facteur de risque associé (hypovolémie, complication infectieuse, antécédent familial de thrombose), en pesant les bénéfices et risques de saignements. Le bilan de coagulation n'est pas à réaliser de façon systématique à l'arrivée du patient et n'indiquera pas la mise en place ou non d'une anticoagulation.
- **Supplémentation en vitamine D** : pour protéger la croissance osseuse (en France : 800 à 1600 UI/j ou 80 000-100 000 UI / trimestre dans les pathologies chroniques).

Vaccinations :

- S'assurer du statut vaccinal de l'enfant selon le calendrier vaccinal en vigueur avec particulièrement une mise à jour des vaccinations contre les **Pneumocoques** (le choix du ou des vaccins disponibles devra permettre une protection contre le plus de sérotypes possible) **et les Méningocoques B, ACYW** (ces vaccins inactivés peuvent être prescrits même en rechute) ; ainsi que la vaccination annuelle contre la **Grippe** selon recommandations nationales (ainsi que l'entourage).
- Attention : les **vaccins vivants** (ROR, Varicelle, BCG, fièvre jaune) sont **contre-indiqués** sous corticothérapie forte dose (≥ 2 mg/kg/j, soit 60 mg/m²/j). Chez les enfants non immunisés et/ou sans histoire clinique (varicelle), on conseille de **vérifier la sérologie et de les administrer sous une immunosuppression plus faible**. En cas de sérologie VZV non protectrice par exemple, une vaccination sera à envisager lors du passage de la corticothérapie en discontinu 1 jour sur 2. La vaccination de l'entourage peut être également proposée.

En cas de contagie varicelle sans protection au préalable :

- Sous corticothérapie < 2 mg/kg/j : Aciclovir per os à 20 mg/kg (max 800 mg) 4 fois par jour ou valaciclovir 20 mg/kg (max 1000 mg) 3 fois par jour pendant 7 jours à débiter entre J7 et J10 après le contagie.
- Sous traitement immunosuppresseur (corticothérapie ≥ 2 mg/kg/j, ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil) : immunoglobulines anti varicelle obtenues sous ATU pour un traitement dans les 48-96 heures suivant le contagie.

En cas de varicelle maladie, l'administration d'Aciclovir IV et la baisse ou l'arrêt temporaire des traitements immuno-suppresseurs doivent être discutés.

(9) Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) et des parents :

- **Réaliser une bandelette urinaire (BU)** à la maison. Initialement, 1 BU par jour ; puis selon réponse et suivi.
- **Tenir un calendrier de surveillance** (poids, BU, dose de corticoïdes).
- **Reconnaître les signes d'alerte** : fièvre, douleurs abdominales intenses (risque d'hypovolémie, d'infection du liquide d'ascite, de pneumopathie, de thromboses digestives), ou diminution brutale de la diurèse, céphalées, signe neurologique, contagie varicelleux.

(10) Suivi et profils évolutifs des SN corticosensibles

Après la cure initiale, on distingue quatre profils évolutifs :

- **Rémission prolongée** : aucune rechute pendant 12 mois (20-30%).
- **Rechuteur peu fréquent** : < 2 rechutes en 6 mois.
- **Rechuteur fréquent** : ≥ 2 rechutes en 6 mois (ou ≥ 3 en 1 an).
- **Corticodépendance (SNCD)** : ≥ 2 rechutes sous traitement ou dans les 14 jours suivant l'arrêt.

En cas de rechute, une corticothérapie orale doit être reprise à 60 mg/m² (max. 60 mg/jour) jusqu'à l'obtention d'une rémission complète (BU négative) 3 jours consécutifs, puis prolongée à 40 mg/m² (max. 40 mg/jour) un jour sur deux pendant 2 à 4 semaines.

En cas de rechutes compliquées (nécessitant une hospitalisation), SNCD, et pour les rechuteurs fréquents, la stratégie thérapeutique de maintenance repose sur un épargneur de corticoïdes. Le choix de l'épargneur de corticoïdes se fait en milieu spécialisé, en concertation avec la famille, en pesant les bénéfices et les effets secondaires.

Options de traitement (épargneurs cortisoniques)

Thérapeutique	Posologie	Effets secondaires	Surveillance
Levamisole	2 à 2.5 mg/kg/48h	Effets secondaires Leucopénie, cytolyse, ANCA	Transaminases et NFS / 3-4 mois, ANCA au départ et / 6-12 mois
Mycophenolate Mofetil	600 mg/m²/12h	Troubles digestifs, diarrhées, perte de poids, cytolyse, anémie, leucopénie	Transaminases et NFS/3-4 mois, T0 > 2.9 mg/l ou AUC > 50 mg.h/L chez patients non contrôlés
Tacrolimus	0.05 à 1 mg/kg/12h (max. 10 mg/dose) ; T0 à 3-7 ng/ml	Néphrotoxicité (PBR si > 2 ans), HTA (PRES syndrome), diabète induit	Surveiller T0, dose minimale efficace, éviter utilisation prolongée pendant > 2-3 ans, sinon PBR
Ciclosporine	3 mg/kg/j en 2 prises (max. 6 mg/kg/j) ; T0 à 100-175 ng/ml	Néphrotoxicité (PBR si > 2 ans), HTA (PRES syndrome), hirsutisme, hypertrophie gingivale, hyperuricémie	Surveiller T0, dose minimale efficace, éviter utilisation prolongée pendant > 2-3 ans, sinon PBR
Cyclophosphamide	2 mg/kg/j (max. 150 mg) pendant 8 à 12 sem.	Leucopénie, thrombocytopénie, infertilité, cystite hémorragique, infection, cancer, alopecie	Cycle unique NFS/2 semaines - arrêter si cytopénie
Rituximab Enfants > 7-9 ans, rechuteurs fréquents et/ou SNCD	375 mg/m² (max. 1000 mg/dose)	Réactions allergiques, hypogammaglobulinémie prolongée, neutropénie, infections sévères	Viser CD19 < 5 cellules/mm3 ou < 1 % de lymphocytes, surveiller IgG et NFS

Conclusion

Tout œdème palpébral bilatéral et/ou des membres inférieurs doit faire rechercher un syndrome néphrotique. Le diagnostic repose sur l'association de deux critères : une hypoalbuminémie < 30 g/l et une protéinurie ≥ 200 mg/mmol. Le traitement est une corticothérapie orale qui peut ne pas être débutée en urgence en cas de diagnostic dans la nuit. La recherche de signe de complication au diagnostic est indispensable. Il existe différents profils évolutifs qui pourront faire prescrire à terme un traitement épargneur cortisonique.

- **Mots-clés** : syndrome néphrotique, corticosensible, corticorésistant
- **Key words**: nephrotic syndrome, corticosteroid-responsive, corticosteroid-resistant

Bibliographie

- IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, et al. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(3):877-919.
- Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. Boyer O, Trautmann A, Haffner D, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2022;38(8):1833-1845.
- Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) : Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte. HAS;2023. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr>
- Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. Bacchetta J, Edouard T, Laverny G, et al. *Arch Pediatr.* 2022;29(4):312–25.
- Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques : Recommandations actualisées. HCSP;2012. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr>