



Syndrome néphrotique idiopathique

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

PNDS

POUR LE SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT

[Cliquez ici](#)

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

PNDS

POUR LE SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE

[Cliquez ici](#)

LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

[Cliquez ici](#)

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, créatiniurie, 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/créatininurie 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^f BENSMAN Albert, Néphrologue pédiatre, Paris

P^f CHAUVEAU Dominique, Néphrologue, Toulouse

P^f DANTAL Jacques, Néphrologie, Nantes

Pr DURRBACH Antoine, Néphrologie, Paris

Pr LANG Philippe, Néphrologie, Paris

Dr LESAVRE Philippe, Néphrologue, Paris

P^f 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

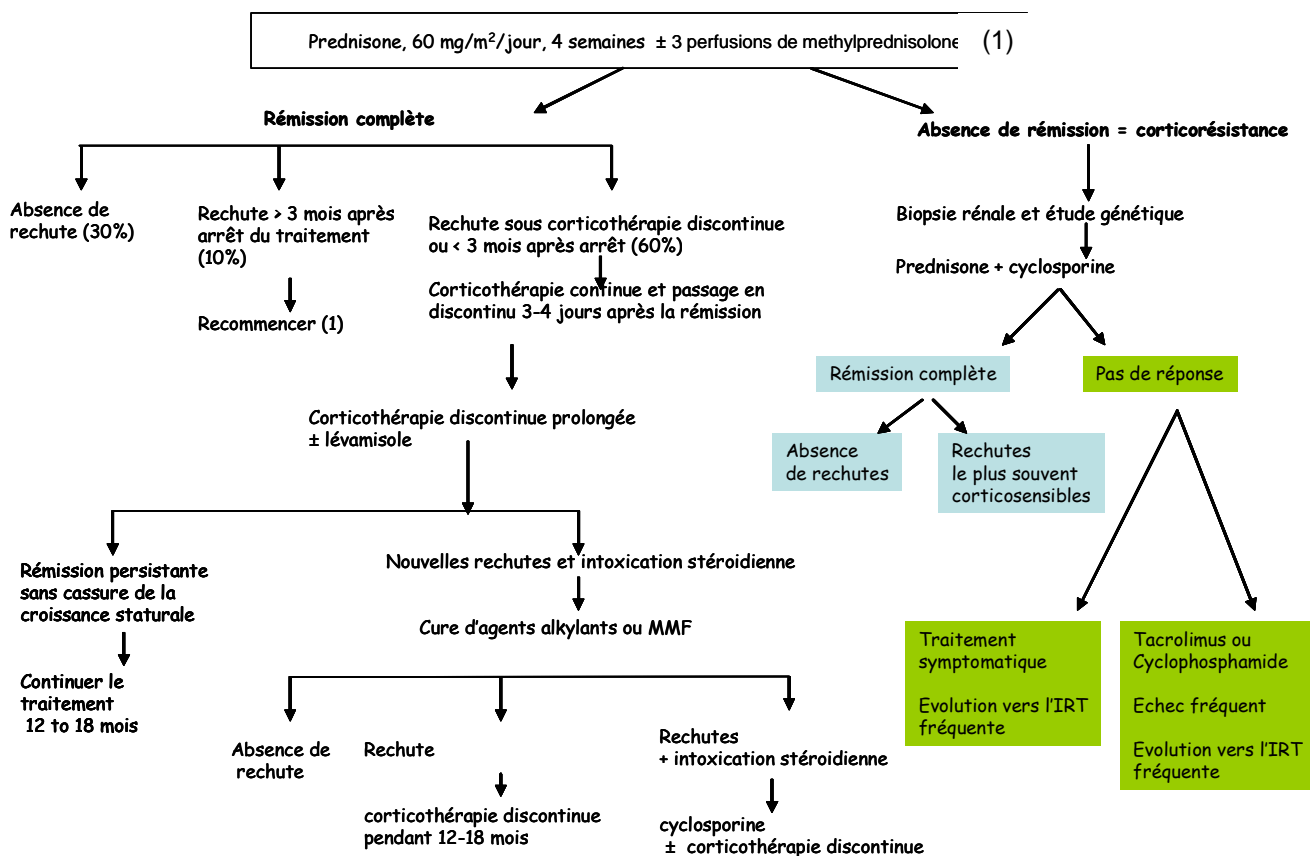
Dr MERCIER Sylvie, Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux (FNAIR)

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

GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE

SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE

**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.....	9
4. Suivi.....	21
5. Complications.....	22
Annexe 1. Références.....	24
Annexe 2. Causes secondaires de LGM, HSF et GEM	26
Annexe 3. Complications liées aux traitements	27
Annexe 4. Groupes d'experts du PNDS	29

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour le syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte 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 $>3\text{g/l}$ et d'une hypoalbuminémie $< 30\text{g/l}$. Les complications aiguës les plus fréquentes sont les infections et les accidents thrombo-emboliques.
2. Le syndrome néphrotique peut être primitif et dans ce cas l'examen histologique permet de différencier trois formes : le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (LGM), la hyalinose segmentaire et focale (HSF) et la glomérulopathie extramembraneuse (GEM). Leur prise en charge est spécifique et est présentée dans ce PNDS. Les syndromes néphrotiques peuvent être secondaires à d'autres pathologies (diabète, HTA,...) et leurs prises en charge sont traitées dans les guides ou recommandations correspondants.
3. 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, une consultation de néphrologie doit être envisagée rapidement voire en urgence en cas de complications aiguës.
4. Le rôle du néphrologue est de préciser le diagnostic histologique du syndrome néphrotique idiopathique par la pratique d'une ponction biopsie rénale systématique ; 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. Dès la première visite le néphrologue remet au patient un livret d'information thérapeutique et la liste des associations de patients (coordonnées disponibles sur le serveur Orphanet : www.orphanet.org).
5. L'éducation thérapeutique, la modification du mode de vie sont des points essentiels de la prise en charge. Ils impliquent le médecin généraliste, le néphrologue, le diététicien. Un soutien psychologique est parfois nécessaire.
6. L'objectif de l'éducation thérapeutique est de permettre au patient de bien comprendre et de prendre en charge sa maladie, de dialoguer avec les professionnels de santé (le livret d'information peut servir de support). Les principaux points abordés sont l'autosurveillance par bandelettes urinaires, l'information sur les traitements, les dangers de l'automédication, les modalités de dépistage des complications.

7. Les modifications du mode vie concernent les règles hygiéno-diététiques : la diététique a une place capitale (se référer au chapitre diététique du PNDS). Les autres mesures portent sur l'éviction du tabac, des allergènes, et la pratique d'une activité physique régulière adaptée au patient. Les répercussions sur la qualité de vie doivent être évaluées régulièrement.
8. Les moyens thérapeutiques sont, d'une part les traitements symptomatiques : diurétiques, IEC ARA2, et autres traitements en fonction des risques et des complications (antihypertenseur, hypolipémiant, anticoagulant, antibiotique), d'autre part les traitements spécifiques : corticoïdes, immunosuppresseurs.
9. Le suivi est assuré par le médecin généraliste. Sa fréquence dépend du profil évolutif du syndrome néphrotique idiopathique. Après le traitement initial une consultation annuelle par le néphrologue est recommandée, plus précocement en cas de corticorésistance ou de survenue de rechutes ou de complications.
10. Ce suivi comporte : l'auto-surveillance de la protéinurie par bandelettes urinaires en fonction de l'évolution de la maladie ; la surveillance clinique (poids, 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).

I – Protocole national de diagnostic et de soins

1. Introduction

Ce guide « Syndromes néphrotiques idiopathiques de l'adulte » 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 > 3g/j et d'une hypoalbuminémie < 30g/l. Les signes cliniques d'appel habituels associent la présence d'œdèmes et la détection d'une protéinurie à la bandelette urinaire.

Trois formes de néphropathies glomérulaires primitives (sans cause identifiée) peuvent être responsables d'un syndrome néphrotique et c'est l'examen histologique du rein, étape diagnostique indispensable chez l'adulte, qui permet de les différencier :

- **la néphrose lipoïdique ou syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (LGM)** caractérisé par l'absence d'anomalie glomérulaire visible en microscopie optique et l'absence de dépôt immun en immunofluorescence ;
- **la hyalinose segmentaire et focale (HSF)** caractérisée par la présence de lésions scléro-hyalines glomérulaires associées à des dépôts immunologiques (IgM , C3) au sein de ces lésions ;
- **la glomérulopathie extramembraneuse (GEM)** caractérisée par la présence de dépôts glomérulaires extra-membraneux d'IgG et de C3.

Toutefois, d'autres néphropathies glomérulaires associées ou non à une maladie générale (telle que le diabète, l'amylose) peuvent entraîner un syndrome néphrotique. Par ailleurs, certains états pathologiques ou médicaments sont responsables du développement d'une LGM, d'une HSF ou d'une GEM, alors considérée comme secondaire (Annexe 2).

Seules les formes primitives de LGM, de HSF et de GEM sont envisagées dans ce guide.

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.

Le PNDS a été élaboré par le centre de référence labellisé. Les recommandations mentionnées reposent sur la pratique clinique et les

conférences de consensus lorsqu'elles sont disponibles. Elles tiennent compte des spécificités diagnostiques au sein du syndrome néphrotique idiopathique et des protocoles thérapeutiques élaborés par les experts internationaux ainsi que par les experts nationaux qui ont contribué à la rédaction de ce guide. Un guide ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques : toutes les co-morbidités, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Les principales sources pour élaborer ce PNDS ont été les études les plus pertinentes en termes d'analyse et de critique, des essais thérapeutiques avec une méthodologie adéquate (Annexe 1).

2. Bilan initial

2.1. Objectif

- Confirmer le diagnostic de syndrome néphrotique idiopathique ;
- Évaluer la sévérité du syndrome néphrotique ;
- Rechercher d'éventuelles complications du syndrome néphrotique : thrombose vasculaire, embolie pulmonaire, insuffisance rénale, infection ;
- Établir le caractère idiopathique du syndrome néphrotique ;
- Préciser le diagnostic histologique ;
- Rechercher ou identifier les facteurs de mauvais pronostic pour chaque entité anatomique ;
- Rechercher les co-morbidités éventuellement associées : maladie métabolique (diabète, dyslipidémie), maladies cardiovasculaires ;
- Élaborer un projet thérapeutique approprié ;
- Définir une stratégie de suivi .

2.2. Professionnels impliqués

- Après repérage des signes d'appels par le médecin généraliste, la prise en charge du patient ayant un syndrome néphrotique est *rapidement* confiée au néphrologue, *en urgence* en cas de complications.
- L'orientation des patients vers un néphrologue au moment du diagnostic permet :

- de préciser le diagnostic histologique de syndrome néphrotique idiopathique par la pratique de biopsie rénale systématique ;
- de définir et de débiter une prise en charge thérapeutique spécifique ;
- d'organiser le suivi avec le médecin traitant.

2.3. Examen initial

Orientation du diagnostic étiologique, évaluation de la fonction rénale et étude du retentissement.

Anamnèse

- Antécédents personnels :
- Terrain atopique ;
- Infection virale, bactérienne ou parasitaire ;
- Maladie actuelle ou passée pouvant s'accompagner d'une maladie rénale (maladie auto-immune, hémopathies, diabète, maladies chroniques) ;
- Vaccinations récentes ;
- Notion de prise médicamenteuse récente (sels d'or, penicillamine, AINS, lithium, interféron α , etc) ;
- Antécédents familiaux de syndrome néphrotique ou d'autres néphropathies.

Examen clinique

- Poids (prise de poids récente), taille, température ;
- Mesure de la pression artérielle ;
- Évaluation des œdèmes ;
- Recherche de signes cliniques extra rénaux orientant vers une cause (adénopathie, éruption cutanée, purpura, arthralgie) ;
- Recherche de complications thrombo-emboliques artérielles et veineuses, infectieuses.

Examens complémentaires systématiques (réalisés en milieu spécialisé)

► Actes biologiques

- Hémogramme avec plaquettes ;
- Ionogramme sanguin et urinaire ;
- Calcémie ;
- Urée sanguine, créatininémie, (avec calcul du débit de filtration glomérulaire suivant la formule du MDRD simplifiée¹) ;
- Bandelettes urinaires (recherche de protéinurie) ;
- Protéinurie des 24 h ou rapport protéinurie/créatininurie sur un échantillon ;
- Électrophorèse des protéines sériques et urinaires ;
- Exploration des anomalies lipidiques (EAL : CT,HDL-C,LDL-C,TG) ;
- Recherche du groupe ABO-rhésus et recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) ;
- Glycémie ;
- TP, TCK.

► Actes techniques

- ECG ;
- Radio de thorax ;
- Échographie rénale ;
- Ponction biopsie rénale, précédée d'un bilan d'hémostase et comportant une étude en microscopie optique, en immunofluorescence, et dans certains cas rares en microscopie électronique.

¹ MDRD simplifiée (Modification of the Diet in Renal Disease) : $DFG = 186.3 \times (Pcr)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times (0.742 \text{ si femme}) \times (1.212 \text{ si sujet noir})$. La formule de Cockcroft ne peut pas être appliquée en cas de syndrome néphrotique à cause de l'augmentation « artificielle » du poids les œdèmes : elle surestime alors la clairance de la créatinine.

Examens complémentaires, selon contexte et selon les résultats de la biopsie ²

Certains examens complémentaires peuvent être nécessaires au diagnostic étiologique, ou à l'évaluation de la sévérité, ou pour une recherche de néoplasie, et/ou avant la mise en route d'un traitement.

► Actes biologiques

Certains examens complémentaires peuvent être nécessaires au diagnostic étiologique (y compris pour la recherche d'une néoplasie), à l'évaluation de la sévérité, et avant la mise en route d'un traitement.

- CRP ;
- Recherche d'anticorps antinucléaires et antiDNA et des fractions du complément C3, C4, CH50 ;
- Bilan thyroïdien (TSH) ;
- Sérologies virales HBV, HCV, HIV (HIV1 HIV2) ;
- Transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT, bilirubinémie, LDH ;
- Immunofixation (ou immunoélectrophorèse) du sérum et de l'urine en présence d'un pic étroit sur l'électrophorèse des protéines sériques ou urinaire.

► Actes techniques

- Exploration cardiovasculaire : appropriée au degré de risque cardiovasculaire ;
- Études génétiques (recherche d'une anomalie de gène de structure, orientée par une notion familiale de protéinurie ou de syndrome néphrotique, l'histoire clinique, l'âge de début, et l'étude histopathologique rénale) ;
- Examens seulement requis en cas de forte présomption clinique ou biologique (fibroscopie digestive, biopsie ganglionnaire, exploration pneumologique, scanner abdomino-pelvien, autres) ;
- Recherche d'une néoplasie ;
- Écho doppler rénal.

² lue par un anatomo-pathologiste ayant une expertise en pathologie rénale

3. Prise en charge thérapeutique

3.1. Objectifs

- Obtenir une rémission complète du syndrome néphrotique ;
- Prévenir les rechutes ;
- Identifier et traiter les complications aiguës ;
- Identifier et traiter les complications d'un syndrome néphrotique persistant ;
- 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 ont des rechutes fréquentes.

3.2. Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est initiée par le néphrologue.

Un encadrement diététique personnalisé est recommandé.

Une prise en charge multidisciplinaire impliquant : médecin traitant, néphrologue, allergologue, médecin du travail, infirmier, diététicien, psychologue, assistant social, est recommandée.

Le recours à des avis spécialisés peut être justifié selon la pathologie d'origine ou les comorbidités associées.

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

L'éducation thérapeutique débute dès la première visite par la remise de livrets d'informations sur le syndrome néphrotique idiopathique rédigés par le centre de référence (deux livrets spécifiques pour l'adulte et pour l'enfant ont été conçus et sont disponibles auprès de l'association de malades (AMSN).

L'objectif est de permettre au patient de bien comprendre sa maladie et de dialoguer, lors des consultations futures, avec son médecin, en particulier sur certains aspects liés à la prise en charge thérapeutique et au suivi de sa maladie, tels que :

- l'autosurveillance de la protéinurie par bandelettes urinaires ;
- 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 de traitements complémentaires (potassium, calcium, vitamine D) ;
- l'auto médication, à éviter, se renseigner systématiquement auprès de professionnels de santé ;
- le risque de complications du syndrome néphrotique (endocriniennes, osseuses, vasculaires, cutanées, autres) ;
- l'observance, qui 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.

3.5. Modification du mode de vie

- Maintien d'une bonne qualité de l'environnement respiratoire : éviction du tabac ;

- Réduction, au maximum, des facteurs allergisants ;
- Pratique d'une activité physique régulière, adaptée à l'état clinique du patient ;
- Éducation diététique durant la phase active de la maladie (phase de persistance du syndrome néphrotique) :
 - l'apport énergétique est de 30 à 35 kcal/kg/j. ;
 - en présence de syndrome œdémateux, l'apport sodé doit être inférieur à 4g/j ;
 - en l'absence de syndrome œdémateux, la présence d'HTA nécessite un apport limité en sel ;
 - en l'absence d'insuffisance rénale l'apport protidique doit être de 1gr/kg/j. Les régimes hyper ou hypoprotidique ne sont pas recommandés ;
 - en cas d'hypercholestérolémie, le régime devra être pauvre en cholestérol et graisses saturées et enrichi en graisses insaturées avant d'envisager la mise en route d'un traitement spécifique.

Les conseils hygiéno-diététiques sont réévalués à chaque consultation et seront nécessaires tant que persiste le syndrome néphrotique.

- Éducation diététique pour la prévention des effets secondaires de la corticothérapie. La corticothérapie à une posologie supérieure à 20 mg/jr est à l'origine d'un certain nombre d'effets secondaires métaboliques qui peuvent être limités par des mesures préventives hygiéno-diététiques suivantes :
 - apport limité en sucres, éviction des sucres d'absorption rapide (prévention du diabète cortico-induit),
 - apport limité en graisses (prévention de l'hyperlipidémie et de l'obésité),
 - activité physique régulière et augmentation des apports en calcium (prévention de l'ostéoporose),
 - apports limités en sel (prévention de la rétention hydro-sodée et de l'hypertension artérielle),
 - alimentation riche en potassium (prévention de l'hypokaliémie (prévention de l'hypokaliémie)).

3.6. Traitement symptomatique

Il doit être initié à la phase aiguë de la prise en charge et maintenu jusqu'à l'obtention de la guérison 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.

► **Diurétiques**

En cas d'œdèmes, le régime désodé est souvent insuffisant et l'emploi de diurétiques est nécessaire.

En première ligne, les diurétiques de l'anse (furosémide ou bumétanide) sont utilisés : le traitement doit être progressif. La réponse obtenue est appréciée sur la variation quotidienne du poids, le volume d'urine et la natriurèse/24 heures. Le diurétique est utilisé à posologie progressivement croissante, en 2 à 3 prises par jour compte-tenu de sa fixation à l'albumine et de sa courte durée d'action (< 6-8h).

En cas de résistance à cette première ligne de traitement (œdèmes réfractaires), trois pistes peuvent être exploitées, et éventuellement combinées :

1. L'adjonction d'un diurétique distal, préférentiellement le modamide ou un anti-aldostérone ; son usage est contre-indiqué en cas d'altération significative de fonction rénale en raison du risque d'hyperkaliémie. Leur administration doit faire surveiller la kaliémie.
2. L'usage d'un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide). L'association : diurétique de l'anse + thiazide, expose au risque d'hypokaliémie brutale.
3. L'administration parentérale du diurétique de l'anse (furosémide IV). Le recours à des perfusions d'albumine combinées à l'usage de furosémide par voie IV n'est pas recommandé au cours du syndrome néphrotique.

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

- Dans le cas du syndrome néphrotique idiopathique, ils sont utilisés pour diminuer le débit de la protéinurie, en cas d'échec ou de contre-indication des traitements spécifiques (corticothérapie, immunosuppresseurs). Ils ne sont donc pas habituellement prescrits en première intention.
- Dans le cas des glomérulopathie extramembraneuses, ils doivent en revanche être 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. Les IEC et les ARA2 ont démontré leur efficacité dans les néphropathies chroniques et devront par conséquent être utilisés ce d'autant plus qu'une hypertension artérielle est parfois associée au syndrome

néphrotique (dans ce cas, ils sont utilisés en première intention avec une cible thérapeutique PA < 130 / 80).

► **Antihypertenseurs**

En cas d'hypertension artérielle, 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 (cf. plus haut).

► **Hypolipémiants**

En cas de syndrome néphrotique persistant associé à une augmentation du LDL-C, un traitement hypolipémiant doit être envisagé. L'objectif de traitement est déterminé en fonction du risque cardiovasculaire global (cf. recommandations AFSSAPS HAS mars 2005). L'hypercholestérolémie du syndrome néphrotique est peu sensible aux précautions de régime ; l'emploi de posologies élevées de statine est associée à une diminution moyenne de 35-40 % de la fraction LDL du cholestérol, souvent insuffisante pour ramener celui-ci dans les valeurs normales. Il faut tenir compte des interactions médicamenteuses potentielles avec les statines, en particulier leur association avec la ciclosporine. Un bilan hépatique et un dosage des enzymes musculaires (CPK) sera également réalisé lors de la mise en route du traitement et au cours du suivi.

► **Anticoagulants**

Les complications thrombotiques ont une incidence accrue au cours du syndrome néphrotique. Ces complications survenant à tout moment et touchant n'importe quel territoire veineux ou artériel, rendent nécessaires la prise en charge préventive.

- Pour tous les patients, mesures générales :
 - éviter le repos au lit et favoriser la mobilisation ;
 - éviter la déplétion hydrosodée brutale au cours du traitement diurétique (<1 kg/j chez l'adulte), corriger l'hypovolémie ;
 - proscrire les ponctions artérielles ou de veines profondes, la pose de cathéters centraux et éviter les perfusions inutiles.
- Pour les patients à haut risque " embolique" (syndrome néphrotique durable et marqué avec albuminémie <20gr/l, autres facteurs de risque thromboembolique) : le traitement préventif par AVK est recommandé bien que son efficacité n'ait pas été démontrée en l'absence d'étude prospective. Le taux d'INR doit être maintenu entre 2 et 3 jusqu'à obtention d'une albuminémie supérieure à 20gr/l. Une surveillance pharmacologique (INR) accrue est nécessaire en début de traitement compte tenu des modifications pharmacocinétiques de cette classe médicamenteuse au cours du syndrome néphrotique. Dans tous les cas, le traitement anticoagulant devra être interrompu avant la pratique

de la ponction biopsie rénale (72 heures pour les AVK et 24 heures pour les héparines de bas poids moléculaire). Les anticoagulants ne seront repris que dix jours après la réalisation de la ponction biopsie rénale. L'emploi d'HBPM est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clearance inférieure à 30ml/mn), et déconseillé dans l'insuffisance rénale légère ou modérée (clearance 30-60ml/mn). Dans ces deux situations, l'héparine non fractionnée peut être utilisée.

► **Antibiothérapie**

En cas d'infection avérée.

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.

► **Précautions à prendre dans des situations particulières**

- Une prophylaxie de l'anguillulose est indispensable avant l'initiation de la corticothérapie chez tous les sujets à risque (originaire des Antilles ou séjour en zone à risque).
- Grossesse : le cyclophosphamide, le mycophenolate mofétil (MMF) et la ciclosporine sont contre indiqués en cas de grossesse. Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés à doses habituelles mais une surveillance rapprochée, multidisciplinaire, impliquant le néphrologue, le gynécologue obstétricien et le médecin traitant est requise. La possibilité d'une insuffisance surrénale aigue chez le nouveau-né requiert la présence d'un pédiatre lors de l'accouchement.

► **Définitions**

- Une rémission complète (RC) est habituellement définie par l'obtention d'une protéinurie < 0,3 gr/jr et une albuminémie > 30gr/l.
- La rémission partielle (RP) est habituellement définie par une albuminémie > à 30 gr/l et une protéinurie persistante >0,3 g/j ou rapport protéinurie/créatinine > 30 mg par mmol de créatinine.
- La rechute est habituellement définie par la récurrence de la protéinurie > 3gr/jr chez un patient en RC ou RP.

- La corticodépendance est habituellement définie comme la survenue d'une rechute durant la diminution des doses de corticoïdes ou dans les deux semaines suivant l'arrêt des corticoïdes.
- La rémission spontanée survient au cours des syndromes néphrotiques à lésion glomérulaire minime (LGM) et des glomérulopathies extramembraneuses (GEM) . Elle est exceptionnelle chez les patients présentant une hyalinose segmentaire et focale primitive (HSF).

▶ **Syndrome néphrotique à lésion glomérulaire minime (SNLGM)**

Un traitement curatif doit être envisagé après avoir éliminé une cause secondaire au SNLGM (médicaments, allergies, hémopathies, voir annexe 2).

▶ **Traitement de première intention**

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'études contrôlées randomisées ayant évalué le traitement optimal du SNLGM de l'adulte. En conséquence, les recommandations sont basées sur avis d'experts.

La corticothérapie reste le traitement de première intention. Les études non contrôlées rétrospectives portant sur le traitement par corticoïdes du SNLGM de l'adulte ont permis de montrer que par rapport à la population pédiatrique, les taux de réponse étaient plus difficiles à obtenir variant, dans les meilleurs cas, de 70 % à 8 semaines, jusqu'à 93 % après 42 semaines de traitement.

- *Traitement initial*

Le traitement initial repose sur une corticothérapie (Prednisone) à 1mg/kg/jr sans dépasser 80 mg/jr. Sa durée conditionne le risque de rechute, elle est définie comme suit :

- dans le cas de rémission complète rapide (3 semaines), la posologie de prednisone sera maintenue sans modification pendant 3 semaines supplémentaires. Une décroissance sera ensuite organisée selon le schéma ci dessous (cf. Poursuite du traitement, infra) ;
- dans les autres cas (rémission incomplète ou pas de rémission), le traitement initial sera poursuivi sans modifier la posologie de prednisone pendant 12 semaines.

- *Poursuite du traitement*

- en cas de rémission complète, le traitement initial est poursuivi pour une durée de 6 à 8 semaines, à une posologie de 0,5 mg/kg/jr (ou de 1 mg/kg/jr, un jour sur deux), puis en diminuant progressivement la corticothérapie sur 8 semaines.

- en cas de rémission partielle, le protocole de décroissance de la corticothérapie est identique. L'introduction d'un traitement visant à réduire la protéinurie, associé à la surveillance de la protéinurie et/ou l'introduction d'un deuxième immunosuppresseur pourra être discuté.

- *Traitement des rechutes*

Comme les enfants, les adultes sont exposés au risque de rechute (au moins une rechute dans 16 à 70 % des cas selon les études) qui répond le plus souvent favorablement à une seconde cure de corticothérapie selon les mêmes modalités que le traitement initial.

En cas de contre indication aux corticoïdes :

Le traitement d'attaque repose sur la ciclosporine. Dans cette situation, il y a trop peu d'études pour émettre des recommandations en terme de doses et de durée optimale pour le SNLGM.

► **Traitement des SNLGM corticodépendants**

En cas de corticodépendance à haut seuil, trois possibilités thérapeutiques peuvent être proposées :

- la ciclosporine, à la dose de 4 mg/kg/jr (en deux prises matin et soir, à 12 heures d'intervalle), en association avec de faibles doses de corticoïdes (0,15 mg/kg/j pour un maximum de 15 mg/j), avec adaptation de la posologie aux taux sanguins (taux résiduel de ciclosporine compris entre 100 et 150 ng/ml en phase de poussée néphrotique et maintenu entre 50 et 100 ng/ml en phase de rémission). Ce traitement permet l'obtention d'une rémission dans environ 60 à 80% des cas. Un traitement prolongé par ciclosporine pendant plus de deux ans expose au risque de néphrotoxicité, même chez les patients dont les taux résiduels de ciclosporine sont normaux. Chez ces patients, la toxicité rénale de la ciclosporine peut être évaluée soit par mesure du débit de filtration glomérulaire par une technique de référence, soit par biopsie rénale qui évalue les lésions interstitielles et vasculaires imputables à la ciclosporine ;
- le cyclophosphamide par voie orale, à la dose de 2mg/kg/jr, en association avec de faibles doses de corticoïdes, pour une durée de 8 à 12 semaines ;
- le Mycophenolate Mophétil (MMF) : plusieurs études non contrôlées suggèrent que le MMF (prescription hors AMM), en association avec de faibles doses de corticoïdes, peut être utile dans la prise en charge des SNLGM corticodépendants ou ciclosporine dépendants. La dose initiale est de 2 gr/j en deux prises à adapter aux données pharmacocinétiques : en l'absence d'études sur la cible optimale à atteindre dans le syndrome néphrotique, le centre de référence préconise une AUC cible de 40 mg.h/l.

► **Traitement des SNLGM corticorésistants**

La corticorésistance est définie par la persistance du syndrome néphrotique au traitement corticoïde à doses pleines pendant 8 à 12 semaines.

Sous réserve d'une corticothérapie prolongée, le SNLGM est rarement corticorésistant (moins de 10 % des cas). Dans ces formes, l'utilisation de ciclosporine en association avec de faibles doses de corticoïdes est recommandée. En cas d'échec après 6 mois, le traitement de ciclosporine doit être interrompu.

En parallèle, il faut rechercher une anomalie génétique (contacter les centres de référence ou le laboratoire de Corinne Antignac, INSERM U574, Hôpital Necker). Si celle-ci est avérée, il faut suspendre progressivement le traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur et envisager d'autres mesures thérapeutiques (IEC, ARA2, autres mesures symptomatiques), de manière à freiner l'évolution vers l'insuffisance rénale.

La même attitude thérapeutique est recommandée en l'absence d'anomalie génétique (ou si celle-ci ne peut pas être recherchée pour des raisons matérielles).

► **Hyalinose segmentaire et focale primitive (HSF)**

Un traitement curatif doit être envisagé après avoir éliminé une cause secondaire au syndrome néphrotique à HSF primitive (HIV, médicaments, réduction néphronique, reflux vésico-urétéral, cf. annexe 2).

Les facteurs pronostics influençant la réponse au traitement telles que l'intensité de la protéinurie, l'altération initiale de la fonction rénale, et les constatations anatomopathologiques (fibrose interstitielle, intensité des lésions de HSF et/ou de sclérose glomérulaire, variétés d'HSF selon la classification de Columbia), doivent être évalués, et orientent la décision thérapeutique.

► **Traitement de première intention**

La corticothérapie est le traitement de première intention. Selon les études, une rémission est obtenue dans 40 à 80 % des cas. Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle, d'études contrôlées randomisées ayant évalué le schéma optimal (dose et durée) de la corticothérapie. Plusieurs études ont montré que l'obtention d'une rémission était corrélée à la durée du traitement et survenait le plus souvent après 3 à 4 mois de corticothérapie. En conséquence, sur la base des données disponibles et de l'avis d'experts, le schéma thérapeutique recommandé est le suivant :

- *Traitement initial*

- Corticothérapie (Prednisone) à la dose de 1mg/kg/j sans dépasser 80 mg pendant 12 à 16 semaines.

- *Poursuite du traitement :*

- Si la rémission complète est obtenue, une décroissance progressive des doses sur 3 mois devra être réalisée.
- En cas de rémission partielle, une diminution lentement progressive sur 6 mois, doit être effectuée.
- Les patients dont le syndrome néphrotique persiste après 12 à 16 semaines de corticothérapie doivent être considérés en échec de traitement (corticorésistance) et la corticothérapie doit être interrompue. Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur la recherche d'anomalies génétiques (mutation de gènes codant pour des protéines podocytaires) chez les patients adultes présentant une HSF résistante à la corticothérapie. Il est toutefois recommandé de réaliser cette recherche dans cette situation (contacter les centres de référence).

- *Traitement des rechutes*

- Chez les patients initialement corticosensibles présentant une rechute de syndrome néphrotique, une seconde cure de corticoïdes peut être envisagée en l'absence d'effets secondaires ou de contre-indication.
- En cas de contre indication aux corticoïdes :
 - ▶ chez ces patients le traitement en première intention est la ciclosporine à la dose de 4 mg/kg/j, en 2 prises, avec surveillance des taux sanguins de ciclosporine (taux résiduel compris entre 100 et 150 ng/ml en phase poussée néphrotique et maintenu entre 50 et 100 ng/ml en phase de rémission). Ce traitement devra être évité chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (DFG <40ml/mn/1,73m²),
 - ▶ le Tacrolimus a été utilisé en première intention dans une étude, chez 6 patients, et a permis des réductions significatives de la protéinurie (de l'ordre de 75%) sans pour autant obtenir des rémissions complètes.

▶ **HSF corticodépendante ou corticorésistante**

Le traitement de première intention repose sur un inhibiteur de la calcineurie (ciclosporine, tacrolimus) associé à de faibles doses de corticoïdes (0,15 mg/kg/j au maximum 15 mg/j).

Dans un essai contrôlé, le taux de rémission à 26 semaines chez les patients traités par ciclosporine a été d'environ 70 %. La rémission a été le plus souvent obtenue dans un délai de 2 semaines à 2 mois. Le traitement doit être poursuivi pour une durée d'au moins 6 mois après obtention d'une rémission complète (en diminuant les doses de ciclosporine). Dans tous les cas, il est recommandé d'éviter l'utilisation de ciclosporine à plus de 5mg/kg/j, les risques de néphrotoxicité étant alors majorés.

L'utilisation de tacrolimus dans des formes résistantes aux corticoïdes et à la ciclosporine a permis d'obtenir dans une étude des rémissions complètes ou partielles. Toutefois, il n'y a pas eu de grand essai contrôlé avec ce médicament.

Les études portant sur les agents cytotoxiques (cyclophosphamide, chlorambucil) ne permettent pas de retenir leur utilisation dans cette indication.

En dernier recours et compte tenu des données encourageantes mais non contrôlées, la prescription du mycophénolate mofetil (MMF) (prescription hors AMM) à la dose de 1g x 2/j pour une durée de 6 mois pourra être discutée. La dose devra être adaptée aux données pharmacocinétiques (AUC cible de 40 mg.h/l).

► **Glomérulopathie extramembraneuse (GEM)**

La décision d'initier la mise en route d'un traitement spécifique d'une GEM tient compte des connaissances acquises sur l'histoire naturelle des GEM dites idiopathiques. Ainsi, une rémission spontanée survient entre 5 et 30 % des cas selon les études. Par ailleurs, l'incidence de l'insuffisance rénale chronique, compliquant l'évolution d'une GEM primitive, est d'environ 14 % à 5 ans, 35 % à 10 ans et 41 % à 15 ans. En conséquence, compte tenu de l'évolution bénigne de la maladie chez certains patients, la mise en route d'un traitement spécifique reposant sur des molécules potentiellement toxiques, est le plus souvent envisagée chez des patients présentant des facteurs de risque de progression rapide vers l'insuffisance rénale chronique.

- *Traitement initial pendant 6 mois*

- Traitement IEC et/ou ARA2 pendant 6 mois pour tous les patients, de façon à réduire au maximum le débit de protéinurie, tout en maintenant des chiffres tensionnels < 130/80, avec surveillance de la fonction rénale et de la protéinurie.
- L'association IEC-ARA2 peut être proposée et nécessite une grande prudence d'utilisation compte tenu du risque de dégradation de fonction rénale et d'hyperkaliémie.

- *Poursuite du traitement après 6 mois*

Après 6 mois, 3 groupes de patients peuvent être identifiés pour lesquels seront proposées des stratégies thérapeutiques :

- **Groupe1** (faible risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique soit un risque < 5% après 5 ans d'évolution) : patients ayant un DFG >60 ml/mn et présentant une protéinurie < 4gr/j sur 6 mois d'observation). Poursuite du traitement par IEC et/ou ARA2 . Evolution à un groupe 2 ou 3 et réévaluation de la stratégie thérapeutique dans le cas d'aggravation ultérieure.

- **Groupe 2** (risque moyen de progression vers l'insuffisance rénale chronique) : patients ayant un DFG > 60ml/mn et présentant une protéinurie comprise entre 4 et 8 gr/j. Plusieurs études contrôlées ont démontré l'inefficacité d'un traitement par corticothérapie exclusive dans ce groupe de patients.
 - Le protocole thérapeutique repose chez des patients âgés de **moins de 75 ans**, sur l'alternance de cycles mensuels de corticothérapie (perfusions intraveineuses de méthylprednisolone, 1 g/j pendant trois jours consécutifs, puis prednisone 0,5 mg/kg/j *per os* pendant 27 jours) et d'un agent alkylant [chlorambucil (0,2 mg/kg/j) ou cyclophosphamide, (2,5 mg/kg/j)] pour une durée de 6 mois. Une rémission est observée chez 80-90 % des patients, mais une rechute survient chez environ 30 % des patients à l'arrêt du traitement. Les études portant sur les effets secondaires des agents alkylants et leur efficacité tendent à privilégier le cyclophosphamide par voie orale, par rapport au chlorambucil.
 - Une alternative au traitement agent alkylant/corticothérapie consiste en un traitement combinant ciclosporine à la posologie de 3 à 4 mg/kg/j et prednisone (0,15 mg/kg/j) pour une durée minimale de 6 mois. Une rémission complète ou partielle est observée chez 75% des patients traités, mais la moitié des malades sensibles au traitement rechutent dans le semestre suivant la fin du traitement. Un traitement prolongé 12 mois avec une diminution progressive des doses chez les répondeurs semble diminuer le risque de rechute. L'emploi prolongé de ciclosporine n'est pas exempt d'un risque de néphrotoxicité (cf. supra).
 - L'efficacité du MMF (prescription hors AMM) et celle du Rituximab (prescription hors AMM) sont en cours d'évaluation.
- **Groupe 3** (risque élevé de progression vers l'insuffisance rénale chronique) : patients présentant une insuffisance rénale et/ou une protéinurie > 8gr/j après 6 mois de traitement symptomatique par IEC/ARA2.

Aucune étude n'a évalué chez ces patients l'efficacité d'un traitement combinant les corticoïdes aux agents cytotoxiques dans cette indication. Un traitement immunosuppresseur n'est pas recommandé si la fonction rénale est altérée (créatinine plasmatiques >300 µmol/l). Si l'insuffisance rénale est relativement modérée (comprise entre 150 et 300 µmol/l), outre la mise en route du traitement symptomatique, un traitement immuno-suppresseur (cyclophosphamide 1,5 mg/kg/j) associé à une corticothérapie en alternance comme décrit dans le groupe 2 pourra être proposé. Une surveillance hématologique hebdomadaire sera effectuée avec adaptation posologique éventuelle. Des études portant sur des faibles effectifs suggèrent chez ces patients un rôle bénéfique de la ciclosporine mais sa néphrotoxicité peut alors être majorée.

4. Suivi

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

4.1. Objectifs

- S'assurer que le patient et son entourage ont bien compris les mesures hygiéno-diététiques, le but du traitement et l'importance de sa durée;
- S'assurer de l'observance au traitement ;
- Vérifier la tolérance au traitement ;
- Surveiller la survenue des rechutes ;
- Dépister la survenue des complications du syndrome néphrotique ;
- 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 ;
- Préserver le maintien de la qualité de vie et de l'intégration socioprofessionnelle.

4.2. Professionnels impliqués

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

4.3. Examens de suivi

- Surveillance clinique : évolution de la courbe pondérale, de la tension artérielle.
- Surveillance régulière des urines par bandelettes par le patient et/ou le laboratoire : pendant la poussée 2 à 3 fois par semaine, et ensuite une fois par semaine pendant toute la durée du traitement.

- En l'absence de protéinurie à la bandelette urinaire, et en l'absence de circonstances particulières (surveillance de traitements médicamenteux, ou complications), les examens biologiques sanguins ou autres actes techniques 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.

5. Complications

Complications spécifiques

► Complications thrombo-emboliques

Les complications thrombotiques ont une incidence accrue au cours du syndrome néphrotique. Ils peuvent survenir à tout moment et toucher n'importe quel territoire veineux ou artériel. Les thromboses artérielles surviennent souvent à l'installation du syndrome néphrotique. Les thromboses veineuses peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire. Deux variétés singulières de thrombose veineuse peuvent survenir : la thrombose d'un sinus cérébral (céphalées, troubles visuels, convulsion, coma), à identifier par l'IRM ; la thrombose d'une ou des deux veines rénales, assez fréquente, et presque exclusivement observée au cours de la glomérulonéphrite extra-membraneuse, est identifiée par doppler, ou TDM avec injection de produit de contraste

- *Traitement curatif*

Le traitement curatif d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire se fait selon les modalités habituelles (héparine ou héparine de bas poids moléculaire en l'absence d'insuffisance rénale, et anti-vitamine K avec un objectif d'INR entre 2-3). Ce traitement doit être prolongé aussi longtemps que le syndrome néphrotique persiste, et repris en cas de rechute après rémission. L'équilibration du traitement par anti-vitamine K peut être difficile en raison de la liaison de l'AVK à l'albumine. Le traitement curatif d'une thrombose artérielle requiert embolectomie ou héparine plus ou moins associé à l'aspirine.

- *Traitement préventif*

(cf. 3.6 Traitement symptomatique, traitement anticoagulant)

► Insuffisance rénale aiguë

Elle est rare et s'observe plus souvent dans le SNLGM et est habituellement réversible. Le traitement est symptomatique et requiert parfois transitoirement des séances de dialyse.

► Infections

- La susceptibilité aux infections bactériennes résulte d'une diminution de l'immunité cellulaire et humorale qui fait partie intégrante de la pathogénie de la maladie. Cette susceptibilité peut être exacerbée par les traitements immunosuppresseurs ainsi que par la persistance d'une fuite massive de protéines dans les formes cortico-résistantes.

Il faudra rechercher un foyer infectieux avant la mise en route des corticoïdes et des immunosuppresseurs. La survenue d'une varicelle requiert un traitement immédiat associant des gammaglobulines spécifiques et de l'aciclovir si la maladie se déclare cliniquement.

► Hyperlipidémies

L'hyperlipidémie représente un facteur de risque important de maladies cardio-vasculaires. Ce risque est faible dans les formes cortico-sensibles qui ne rechutent pas mais il est accru dans les formes avec des rechutes fréquentes qui requièrent un traitement prolongé par les corticoïdes. Chez l'adulte, ce risque s'ajoute aux facteurs de risque potentiels liés aux habitudes alimentaires et à la sédentarité. En raison des effets de la dyslipidémie sur le risque cardio-vasculaire et peut-être sur la progression de la maladie rénale, il est recommandé d'introduire un traitement par statines ou autre classe d'hypolipémiants. En cas de prise concomitante de ciclosporine, il faudra surveiller l'apparition de myalgies et doser régulièrement le taux de Créatine phosphokinase (une fois par mois en début de traitement). Une augmentation significative des CPK nécessite un arrêt momentané et l'introduction à distance d'une autre classe thérapeutique. Le risque de rhabdomyolyse paraît plus fréquent avec certaines statines. Il faudrait également contrôler le taux résiduel sanguin de ciclosporine (une fois par mois en début de traitement) qui peut augmenter en présence de statines et nécessiter un ajustement.

Complications liées aux traitements

Les principales complications liées au traitement sont présentées en Annexe 3. Toutefois il n'est pas envisageable de pouvoir répertorier dans ce PNDS l'ensemble de celles-ci ainsi que leurs modalités de prise en charge (prévention, traitement, suivi). L'exonération du ticket modérateur est cependant justifiée pour chacune d'elles.

Annexe 1. Références

Treatment strategies in idiopathic nephrotic syndrome. International workshop. Basel, Switzerland. 28th - 30th January 2004. 2004.

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Saint-Denis: Afssaps; 2005.

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

Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999;70:S26-S32.

Cattran D. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;59(5):1983-94.

Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(5):1188-94.

D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2):368-82.

du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 2005;46(6):1012-29.

European Society of Hypertension, European Society of Cardiology, Mancia G, De Backer G., Dominiczak A, Cifkova R, *et al.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-87.

Glassock RJ. Therapy of idiopathic nephrotic syndrome in adults. A conservative or aggressive therapeutic approach? *Am J Nephrol* 1993;13(5):422-8.

Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994;23(6):773-83.

Korbet SM. Management of idiopathic nephrosis in adults, including steroid-resistant nephrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995;4(2):169-76.

Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002;62(6):2301-10.

Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(10):2437-44.

Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999;70:S47-S55.

Perna A, Schieppati A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2004;44(3):385-401.

Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;31(1):1-11.

Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to

treatment. *Am J Kidney Dis* 1995;25(4):534-42.

Stassen PM, Kallenberg CG, Stegeman CA. Use of mycophenolic acid in non-transplant renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(4):1013-9.

Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(5):824-32.

Annexe 2. Causes secondaires de LGM, HSF et GEM

LGM secondaires

- Médicaments
 - AINS
 - Interféron
 - Rifampicine
 - Lithium
- Hémopathies
 - Maladie de Hodgkin
 - Lymphomes non hodgkiniens (rare)

Hyalinoses segmentaires et focales secondaires

- Néphropathies congénitales
 - Agénésie rénale
 - Hypoplasie rénale
- Reflux vésico-urétéral
- Réduction néphronique acquise
- Infection VIH
- Médicament : pamidronate
- Obésité
- Diabète
- Consommation d'héroïne
- Drépanocytose et cardiopathies cyanogènes

Glomérulopathies extra-membraneuses secondaires

- Tumeurs solides : poumons, digestif, sein, mélanomes
- Maladies auto-immunes
 - Lupus
 - Polyarthrite rhumatoïde
 - Syndrome de Gougerot-Sjögren
 - Sarcoidose
- Médicaments
 - Sels d'or
 - D-Pénicillamine
 - Captopril
- Infections
 - Hépatite B
 - Syphilis, lèpre, filariose

Annexe 3. Complications liées aux traitements

► Complications liées à la corticothérapie

- Ulcère gastro duodéal,
- Nécrose aseptique des têtes fémorales,
- Ostéoporose,
- Diabète,
- Psychose, dépression,
- Infection,
- Myopathie.
- Cataracte

► Complications liées au cyclophosphamide (cf PNDS Vascularite)

- Leucopénie réversible à l'arrêt du traitement,
- Cystite hémorragique,
- Gonado-toxicité : l'utilisation du cyclophosphamide (Endoxan) chez l'adolescent ou l'adulte jeune devrait faire discuter l'éventualité d'un spermogramme avant traitement et en fonction des résultats juger de l'opportunité d'une cryopreservation du sperme
- Néoplasie (risque potentiel pour une dose cumulative totale au dessus de 200 mg/kg).
- Chez la femme, le traitement par cyclophosphamide (Endoxan) pourrait être envisagé, en dernière intention, après échec de la ciclosporine et du mycophenolate mophetil (MMF).
- Chez la femme, en cas d'utilisation du cyclophosphamide, une contraception efficace est nécessaire, mettant les ovaires au repos, avec en particulier le chloremadinone (1 cp/j en continu) ou les analogues de la LHRH (triptoréline-Décapeptyl®) (hors AMN). Il est souhaitable de réaliser une cryopréservation de sperme chez l'homme ou d'ovaire/ovocytes chez la femme en âge de procréer (ou d'embryons pour les couples) avant de débiter le traitement.

► Complications liées à la ciclosporine

- Hypertrophie gingivale,

- Tremblement,
- Hypertrichose,
- Néphrotoxicité potentielle au delà de deux ans de traitement ininterrompu. L'apparition d'une insuffisance rénale impose l'arrêt de la ciclosporine. Cet arrêt peut être transitoire s'il survient dans un contexte d'insuffisance rénale fonctionnelle ou définitif s'il correspond à des lésions parenchymateuses

▶ **Complications liées au mycophénolate mofétil**

- Diarrhées,
- Infections opportunistes
- Malformations fœtales (en particulier de l'oreille) en cas de prise en cours de grossesse

Annexe 4. 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 LUSTMAN Matthieu, 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



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



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**LISTE DES ACTES ET PRESTATIONS
AFFECTION DE LONGUE DURÉE**

Syndrome néphrotique idiopathique
Protocole national de diagnostic et de soins

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

1.	Avertissement.....	4
2.	Critères médicaux en vigueur (HCMSS -2002)	5
3.	Listes des actes et prestations.....	6
3.1	Actes médicaux et paramédicaux	6
3.2	Biologie.....	7
3.3	Actes techniques	10
3.4	Traitements pharmacologiques et dispositifs médicaux	11

Actualisation des guides et listes ALD

Les guides médecin et les listes des actes et prestations
(LAP) élaborés par la Haute Autorité de santé
sont actualisés tous les trois 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)

1. Avertissement

La loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie a créé la Haute Autorité de santé et a précisé ses missions, notamment dans le domaine des affections de longue durée (article R.161-71 du Code de la Sécurité sociale).

En son article 6, elle modifie l'article L.322-3 du Code de la Sécurité sociale, qui définit les circonstances d'exonération du ticket modérateur pour l'assuré, et l'article L324-1 du même Code, qui précise les obligations en cas d'affection de longue durée, notamment celle d'établir un protocole de soins de façon conjointe entre le médecin traitant et le médecin-conseil de la Sécurité sociale. Ce protocole est signé par le patient ou son représentant légal.

Conformément à ses missions, fixées par le décret n°2004-1139 du 26 octobre 2004, la Haute Autorité de santé formule des recommandations sur les actes et prestations nécessités par le traitement des affections mentionnées à l'article L.324-1, pour lesquelles la participation de l'assuré peut être limitée ou supprimée, en application du 3° de l'article L.322-3.

Ces recommandations portent le cas échéant sur les conditions dans lesquelles doivent être réalisés ces actes et prestations, notamment leur fréquence de réalisation. La liste des actes et prestations qui suit pour les néphropathies chroniques graves cible ainsi l'ensemble des prestations qui peuvent apparaître justifiées pour la prise en charge d'un malade en ALD, lors d'un suivi ambulatoire. Elle doit servir de base aux protocoles de soins pour les patients en ALD, néanmoins certaines situations particulières de complications faisant l'objet d'hospitalisation peuvent être à l'origine d'actes et de soins non listés ici.

2. Critères médicaux en vigueur (HCMSS - 2002)

Syndrome néphrotique primitif ou idiopathique

Définition

Ce syndrome possède une définition précise : il est caractérisé par une protéinurie supérieure à 3 grammes par 24 heures chez l'adulte ou supérieure à 50 mg par kilo par m² de surface corporelle et par 24 heures chez l'enfant, associée à une protidémie inférieure à 60 grammes par litre et à une albuminémie inférieure à 30 g par litre.

Bien que cette affection évolue le plus souvent vers une guérison sans séquelle rénale, elle peut être qualifiée de chronique car elle dure habituellement une à plusieurs années, nécessitant une surveillance médicale, des examens biologiques de contrôle, un traitement médicamenteux au long cours et elle expose au risque de rechutes.

Ce traitement médicamenteux est le plus souvent fait d'une corticothérapie à forte dose et parfois, en cas d'échec de celle-ci, d'un traitement par les immuno-dépresseurs.

La rémission d'un syndrome néphrotique primitif est caractérisée par la disparition de la protéinurie et de ses conséquences. Une telle rémission peut être complète et durable à l'arrêt du traitement. Dans d'autres formes dites cortico-dépendantes, le syndrome néphrotique réapparaît quand on diminue les doses des médicaments ; le traitement demande alors la poursuite d'une corticothérapie à une dose qui varie d'un malade à l'autre et qui peut être minime. Les risques de la corticothérapie prolongée sont bien connus, notamment le risque sur la croissance chez l'enfant. Dans d'autres cas, le syndrome néphrotique est dit cortico-résistant. Dans les formes cortico-dépendantes et dans les formes cortico-résistantes, d'autres types de traitement sont disponibles ; il en est de même dans les formes à rechutes fréquentes, en particulier pour éviter les effets néfastes des corticoïdes sur la croissance chez l'enfant.

L'exonération du ticket modérateur peut être interrompue quand toute protéinurie a disparu et plusieurs mois après l'arrêt de tout traitement. Les complications induites par les traitements peuvent justifier la poursuite ou la reprise de l'exonération.

3. Listes des actes et prestations

3.1 Actes médicaux et paramédicaux

Professionnels	Situations particulières
Recours systématique	
Médecin généraliste	Adultes, enfants (bilan initial, traitement, suivi)
Néphrologue	Adultes, enfants (bilan initial, traitement, suivi) Chez l'enfant le spécialiste est le néphrologue pédiatre
Pédiatre	Enfants (bilan initial, traitement, suivi)
Radiologue	Adultes (bilan initial, suivi)
Diététicien	Adultes, enfants (éducation thérapeutique et règles nutritionnelles) (prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)

Professionnels	Situations particulières
Recours non systématique	
Autres spécialistes	Adultes, enfants (traitement, suivi) Recours aux avis spécialisés suivant l'étiologie, la pathologie associée, le type de complication
Infirmier	Injections Education thérapeutique Personne avec handicap (difficulté à prendre les médicaments seul, soins d'hygiène)
Psychologue	Formes chroniques corticodépendantes ou résistantes (prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)

Éducation thérapeutique

Les actions d'éducation requièrent le concours de différents professionnels de la santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des malades ou par une éducation de groupe. Ces actions peuvent exister aujourd'hui, mais avec une organisation insuffisante et sans que leur prise en charge ne soit toujours prévue. Une contractualisation globale autour de l'intervention des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

3.2 Biologie

Examens	Situations particulières
Créatininémie	Adultes, enfants bilan initial, suivi (seulement en cas de persistance de protéinurie)
Ionogramme sanguin	Adultes, enfants – bilan initial et suivi (seulement en cas de persistance de protéinurie)
Urée sanguine,	Adultes, enfants Bilan initial
Hémogramme (NFS, NFP)	Adultes, enfants bilan initial
Électrophorèse des protéines sanguines et urinaires	Adultes - bilan initial Enfants - bilan initial : protidémie et albuminémie ou électrophorèse des protéines sanguines
Recherche urinaire de protéinurie	Adultes, enfants - bilan initial et suivi au moyen de bandelettes urinaires (prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)
Exploration d'anomalies lipidiques (CT, HDL-C LDL-C TG)	Adultes, enfants -bilan initial, suivi en cas de persistance de protéinurie
Protéinurie des 24 heures ou rapport protéinurie/créatinurie sur échantillon urinaire	Adultes, enfants - bilan initial et suivi en cas de persistance de protéinurie

Liste des actes et prestations ALD 19 PNDS –
« Syndrome néphrotique idiopathique »

Examens	Situations particulières
Protidémie , albuminémie,	Adultes -suivi en cas de persistance de protéinurie Enfants - bilan initial protidémie et albuminémie ou électrophorèse des protéines sanguines - suivi (seulement en cas de persistance de protéinurie)
Cytologie urinaire sur urines fraîches au laboratoire ECBU	Adultes, enfants Bilan initial et suivi, dans le cas de bandelettes positives
Créatininurie des 24 heures	Adultes, enfants - suivi en cas de persistance de protéinurie
Protéine C-réactive (CRP)	Adultes, enfants bilan initial, en cas de suspicion de complication infectieuse
Dosage des fractions du complément C3, C4 Dosage des autoanticorps : antinucléaires (ANA), antimembrane basale, anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)	Adulte, enfants (exploration immunologique à visée étiologique, dans le cas de situation atypique)
Glycémie veineuse à jeun,	Adultes – bilan initial
Bilan coagulation (taux de prothrombine, temps de céphaline activé)	Adultes – bilan initial
Recherche du groupe ABO-rhésus, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)	Adultes – bilan initial
Calcémie	Adultes – bilan initial et suivi
Ionogramme urinaire	Adultes - bilan initial et suivi
Exploration thyroïde : TSH	Adultes – bilan initial et suivi, selon contexte
Exploration hépatique (transaminase, phosphatase alcalines, gamma GT,	Adultes – bilan initial et suivi, selon contexte

Liste des actes et prestations ALD 19 PNDS –
« Syndrome néphrotique idiopathique »

Examens	Situations particulières
bilirubinémie, LDH)	
Sérologies VHB, VHC	Adultes – bilan initial et suivi selon contexte
Sérologies VIH1, VIH2	Adultes – bilan initial et suivi selon contexte
Immunoélectrophorèse des protéines sériques et urinaires	Adultes - bilan initial, selon contexte, suivant avis du néphrologue (recherche de pic monoclonal)
Antithrombine III, fibrinogène et D- dimères	Enfants - bilan initial
Surveillance biologique des traitements du syndrome néphrotique et de l'insuffisance rénale dans le cas d'insuffisance rénale	

3.3 Actes techniques

Actes	Situations particulières
Ponction biopsie rénale	Adultes - bilan initial (diagnostic étiologique, suivant avis du néphrologue) Enfants - bilan initial, selon contexte (présentation atypique) - dans le cas de syndrome néphrotique corticorésistant, dans le cas de traitement ciclosporine prolongé (plus de 2 ans)
Échographie rénale	Adultes – bilan initial Enfants - bilan initial dans le cas de biopsie rénale
Radiographie du thorax	Adultes – bilan initial
ECG	Adultes – bilan initial
Bilan cardiologique	Adultes - bilan initial, suivi : suivant avis du cardiologue et selon le risque cardiovasculaire
Etude génétique	Adultes - bilan initial, recherche d'anomalie de gène de structure orienté par l'histoire clinique et l'étude histopathologique rénale Enfants dans le cas de syndrome néphrotique corticorésistant,
Autres examens en cas de forte présomption clinique ou biologique (fibroscopie digestive, biopsie ganglionnaire, exploration pneumologique, scanner abdomino-pelvien, ostéodensitométrie, ...)	

3.4 Traitements pharmacologiques et dispositifs médicaux

Traitements pharmacologiques ⁽¹⁾	Situations particulières
Traitements spécifiques	
Corticoïdes	Adulte, enfants : - Cf situations et stratégies thérapeutiques définies dans le PNDS
Ciclosporine Cyclophosphamide Mycophenolate mophétil (prescription hors AMM) Tacrolimus (prescription hors AMM)	Adultes, enfants : - Cf situations et stratégies thérapeutiques définies dans les PNDS de l'adulte et de l'enfant.
Levamisole (ATU) Chlormabucil	Enfants Traitement des rechutes
Traitements symptomatiques	
Diurétiques	Adultes, enfants
Perfusion d'albumine	Enfants : hypovolémie symptomatique avec tachycardie et hypotension artérielle
IEC,ARA2	Adultes, enfants : - HTA - SN résistant au traitement - Contre indication au traitement corticoïde ou immunosuppresseur - Traitement de première intention des GEM de groupe 1
Antihypertenseurs	Adultes, enfants : - HTA
Hypolipémiants	Adulte, enfants en cas de syndrome néphrotique prolongé associé à une augmentation du LDL-C

1 Les guides mentionnent généralement une classe thérapeutique. Le prescripteur doit s'assurer que les médicaments prescrits appartenant à cette classe disposent d'une indication validée par une autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans le cas d'une prescription hors AMM, celle-ci doit faire l'objet d'une information complémentaire spécifique pour le patient.)

Liste des actes et prestations ALD 19 PNDS –
« Syndrome néphrotique idiopathique »

Traitements pharmacologiques (¹)	Situations particulières
Hypolipémiants	Adultes, enfants Hyperlipidémie
Anti Vitamine K	Adultes, enfants Patients à haut risque thrombo-embolique
Héparine de bas poids moléculaire	Adultes, enfants Patients à haut risque thrombo-embolique
Antibiotiques	Adultes, enfants Traitement des infections
Aciclovir	Contage de la varicelle chez un enfant non protégé Herpes (en cas de poussée sous traitement corticoïde ou immunosupresseur)
Traitements des effets secondaires des traitements	

Autres traitements	Situations particulières
Vaccination contre le pneumocoque Vaccination contre la varicelle	Enfants Vaccination contre la varicelle : après vérification de la sérologie, chez les sujets séronégatifs en rémission et traités par une corticothérapie discontinuée

HAS

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