

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 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
 - Sarcoïdose
- 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^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 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

HAS

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