

Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'adulte et de l'enfant IC-259

- Connaître la définition de la protéinurie physiologique
- Connaître la définition de la protéinurie pathologique
- Connaître les méthodes d'analyse d'une protéinurie
- Connaître la définition du syndrome néphrotique
- Connaître la physiopathologie du syndrome néphrotique
- Connaître l'évaluation initiale d'un syndrome néphrotique chez l'adulte et chez l'enfant
- Connaître les complications aiguës et chroniques du syndrome néphrotique
- Connaître les mécanismes des œdèmes du syndrome néphrotique
- Connaître les principes des traitements symptomatiques d'un syndrome néphrotique
- Connaître l'enquête étiologique d'une protéinurie, d'un syndrome néphrotique, les indications de la biopsie rénale chez l'adulte et chez l'enfant
- Connaître les principales causes de syndrome néphrotique

Connaître la définition de la protéinurie physiologique OIC-259-01-A

- **La protéinurie physiologique est de 100 à 150 mg/j**
- À l'état normal, seules les protéines de faible poids moléculaire sont librement filtrées à travers le glomérule. La protéinurie physiologique est composée de:
 - 60 % de protéines de faibles poids moléculaire filtrées à travers le glomérule et non réabsorbées en totalité (lysozyme, β -2 microglobuline et chaînes légères kappa et lambda)
 - 40 % de protéines sécrétées par le tubule (uromoduline ou protéine de Tamm-Horsfall) ou par l'urothélium des voies urinaires
- Dans les conditions physiologiques, la quantité d'albumine présente dans l'urine est inférieure à 30 mg/j

Connaître la définition de la protéinurie pathologique OIC-259-02-A

- **Une protéinurie pathologique correspond à une élimination urinaire anormale en débit (> 150 mg/j ou mg/g) et en qualité de protéines**
- Le débit de protéinurie peut être mesuré sur les urines de 24h, ou sur estimé à partir d'un échantillon d'urines à condition de rapporter à la créatininurie (pour s'affranchir de l'impact de la concentration/dilution des urines). L'excrétion urinaire de créatinine chez un adulte est approximativement de 1g/j, soit 8,84 mmol/j (cette dernière valeur est arrondie à 10 par commodité). Exemple : protéinurie/créatininurie 700 mg/mmol de créatinine = 7 g/g de créatinine. On estime la protéinurie de 24 h à 7 g/j.
- Le terme de microalbuminurie est consacré par l'usage et correspond à une excrétion modérément augmentée d'albumine dans les urines (30-300 mg/j).

| | Urines des 24 h (mg/24h) | RAC ou RPC (mg/mmol) | RAC ou RPC (mg/g) |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------|
| Albuminurie normale (A1) | < 30 | < 3 | < 30 |
| Microalbuminurie (A2) | 30-300 | 3-30 | 30-300 |
| Albuminurie (A3) | > 300 | > 30 | > 300 |
| « Protéinurie Clinique » | > 500 | > 50 | > 500 |

RAC = Rapport Albumine/créatinine urinaire ; RPC = Rapport Protéines/créatinine urinaire

Connaître les méthodes d'analyse d'une protéinurie OIC-259-03-A

Analyse quantitative

Méthode semi-quantitative : la bandelette urinaire

- C'est la technique de dépistage la plus utilisée. Elle détecte la présence d'albumine lorsque celle-ci dépasse 50-100 mg/L
- Cette méthode **ne détecte pas les chaînes légères d'immunoglobulines**, ni les autres protéines de bas poids moléculaire
- Interprétation de la bandelette:
 - Résultat normal ou non significatif : absence de protéinurie, traces ou 1 + (< 0,3 g/L)
 - Résultats anormaux : 2 + (environ 1 g/L) ou 3 + (environ 3 g/L)

Dosage pondéral de la protéinurie

Il est exprimé :

- en g/24 heures,
- en g/g ou g/mmol sur un échantillon d'urines par le rapport protéinurie/créatininurie

L'existence d'une hématurie ou d'une pyurie abondante peut gêner l'interprétation de la protéinurie. Une hématurie macroscopique (et non une hématurie microscopique) est à l'origine d'une protéinurie abondante (1-2 g/j, du fait de l'hémolyse des hématies dans l'urine).

Analyse qualitative

Électrophorèse des protéines urinaires

Elle permet une étude qualitative de la protéinurie, utile pour caractériser son origine :

- **Protéinurie glomérulaire** : l'albumine est la principale protéine présente dans les urines en cas de lésions glomérulaires (> 60 % de la protéinurie totale)
- **Protéinurie tubulaire** : elle est constituée essentiellement de protéines de faible poids moléculaire et résulte d'un trouble de réabsorption tubulaire proximale. Les protéinuries tubulaires isolées sont rares et s'accompagnent en général d'autres signes de dysfonction tubulaire proximale (syndrome de Fanconi)
- **Protéinuries** dites « **de surcharge** » : résultent d'une augmentation de synthèse (chaîne légère Kappa ou Lambda au cours des dysglobulinémies) ou de libération (myoglobine dans la rhabdomyolyse) et d'un dépassement des capacités de réabsorption tubulaire. L'immunofixation des protéines urinaires est nécessaire pour caractériser la protéine monoclonale en cause (chaîne légère Kappa ou Lambda)

Microalbuminurie (ou albuminurie modérément augmentée)

- C'est un marqueur de **néphropathie diabétique débutante**. Sa mesure doit être effectuée une fois par an chez les patients atteints de diabète de type 1 ou 2
- Dans la population générale et notamment en cas d'hypertension artérielle, la microalbuminurie est également un marqueur indépendant de risque cardio-vasculaire élevé

Connaître la définition du syndrome néphrotique OIC-259-04-A

- Le syndrome néphrotique a une définition strictement biologique qui associe :
 - **protéinurie > 3 g/24h** (> 50 mg/kg/j ou 2 g/g chez l'enfant)
 - **albuminémie < 30 g/L**
- Le syndrome néphrotique est qualifié de **pur** s'il n'est accompagné :
 - **ni d'hématurie microscopique**
 - **ni d'hypertension artérielle**
 - **ni d'insuffisance rénale organique** (qui peut être initialement difficile à distinguer d'une insuffisance rénale fonctionnelle)
- Le syndrome néphrotique est qualifié d'**impur** s'il est associé à un ou plusieurs des éléments précédents

Connaître la physiopathologie du syndrome néphrotique OIC-259-05-B

Le passage d'une grande quantité d'albumine dans l'urine résulte d'une **anomalie de la perméabilité capillaire glomérulaire** qui peut être liée à :

- une **anomalie constitutionnelle de la structure de la membrane basale glomérulaire** (par exemple dans le syndrome d'Alport)
- une **perte des charges électro négatives** de la membrane basale glomérulaire dans le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (SNLGM). Un facteur circulant est également suspecté dans les SNLGM, notamment dans sa forme caricaturale qui récidive après transplantation rénale
- des **dépôts glomérulaires**, comme au cours de la glomérulonéphrite extramembraneuse ou des amyloses
- une **altération des podocytes**, parfois secondaire à une **altération de l'endothélium glomérulaire comme dans certaines microangiopathies thrombotiques**

La fuite urinaire d'albumine dépasse les capacités de synthèse hépatique, provoquant ainsi une hypoalbuminémie

Connaître l'évaluation initiale d'un syndrome néphrotique chez l'adulte et chez l'enfant OIC-259-06-A

Circonstances du diagnostic

Le diagnostic de syndrome néphrotique est en général aisé chez l'adulte et sera évoqué devant deux circonstances principales :

- l'installation rapide ou progressive d'un **syndrome œdémateux**
 - **oedèmes mous, blancs, indolores, prenant le godet**
 - prédominant **dans les territoires déclives** et dans les régions où la pression extravasculaire est faible (orbite de l'œil)

- **épanchement des séreuses** de type transsudatif (plèvre, péricarde, péritoine) peut être observé, réalisant une anasarque
- **prise de poids** est constante et permet de chiffrer l'importance de la rétention hydrosodée
- la découverte d'une protéinurie abondante lors d'un examen systématique (médecine du travail, médecine scolaire, suivi d'une pathologie systémique)
- Chez l'enfant :
 - âge habituel du syndrome néphrotique idiopathique est de 1 à 10 ans, fréquence plus importante chez les garçons
 - Début brutal du syndrome œdémateux, complications parfois révélatrices
 - Facteur déclenchant parfois retrouvé: infection, allergie

Examens biologiques

Dans les urines

- La protéinurie, éventuellement détectée par l'usage de bandelettes urinaires au lit du malade est confirmée au laboratoire. Elle est **permanente et abondante (> 3 g/j)**
- L'analyse du **sédiment urinaire** permet de rechercher l'association possible à une **hématurie microscopique**. L'examen du culot urinaire recherche des **cylindres hématiques**, qui signent l'origine glomérulaire de l'hématurie

Dans le sang

- **Hypoalbuminémie < 30 g/L**.
- L'analyse de l'électrophorèse des protéines plasmatiques montre une modification de la répartition des globulines avec :
 - une élévation des α 2-globulines, des β -globulines et du fibrinogène
 - une diminution des gammaglobulines
- L'**hyperlipidémie** est fréquente avec une élévation des taux de cholestérol et de triglycérides
- L'hypoprotidémie est associée à une hypocalcémie totale par diminution de la fraction du calcium lié à l'albumine (calcium ionisé normal)
- La créatininémie varie en fonction de la cause du syndrome néphrotique et de l'association possible à une insuffisance rénale organique ou fonctionnelle

Orientation diagnostique initiale

Devant un syndrome néphrotique, il faut :

- Établir le caractère **pur** ou **impur** du syndrome néphrotique
- Étudier les **modalités d'installation** et l'ancienneté des œdèmes (quelques jours ou plusieurs semaines)
- Rechercher un **facteur déclenchant** :
 - prise de certains médicaments (prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, lithium, interféron...)
 - vaccination
 - syndrome infectieux récent
- Rechercher des **signes extrarénaux** évoquant une maladie générale :
 - angine
 - purpura, lésions cutanées
 - arthralgies
 - adénopathies, ...

Connaître les complications aiguës et chroniques du syndrome néphrotique OIC-259-07-A

Complications aiguës du syndrome néphrotique

Insuffisance rénale aiguë

- **Insuffisance rénale fonctionnelle**, par hypovolémie efficace, fréquente à la phase initiale d'un syndrome néphrotique. La natriurèse est inférieure à 20 mmol/L.
- **Nécrose tubulaire aiguë**, parfois avec oligoanurie, compliquant certains syndromes néphrotiques sévères de l'enfant ou du sujet âgé dans les situations associées à une hypovolémie efficace et prolongée responsable d'une hypoperfusion rénale sévère.
- **Thrombose uni ou bilatérale** des veines rénales (cf infra)

Thromboses vasculaires et anomalies de la coagulation

- Les pertes urinaires de facteurs anticoagulants (antithrombine III, Protéine S...) et la synthèse accrue des facteurs procoagulants (facteur V, VIII, fibrinogène...) provoquent un **état d'hypercoagulabilité**
- Clinique :
 - Les thromboses vasculaires peuvent concerner tous les territoires, **veineux surtout et artériels**. Elles sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant. Deux variétés de thrombose veineuse méritent une mention particulière :
 - la thrombose d'une ou des deux **veines rénales**, notamment au cours des syndromes néphrotiques profonds des glomérulonéphrites extra-membraneuses ou de l'amylose. Il faut l'évoquer en cas de douleur lombaire uni ou bilatérale,

ou d'hématurie macroscopique. L'insuffisance rénale est inconstante. Le diagnostic repose sur l'imagerie (doppler, TDM ou angio-IRM). La thrombose peut s'étendre à la veine cave inférieure et se compliquer d'embolie pulmonaire

- la rare thrombose d'un sinus veineux cérébral
- Les thromboses veineuses peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire
- Traitement et prévention :
 - Traitement curatif d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire : cf item dédié
 - Traitement préventif des thromboses veineuses :
 - éviter l'immobilisation prolongée, bas de contention...
 - éviter la déplétion hydrosodée brutale (< 1 kg/j)
 - prescrire un traitement anticoagulant si l'hypoalbuminémie est profonde (< 20 g/L) et durable

Complications infectieuses

- Elles sont favorisées par l'hypogammaglobulinémie, notamment pour les bactéries encapsulées (Pneumocoque, *Haemophilus*, Klebsielle).
- Les principales infections observées dans le cadre du syndrome néphrotique sont l'érysipèle, la cellulite, la péritonite, les pneumopathies, ...
- Les vaccinations anti-grippales et anti-pneumococciques doivent être réalisées, l'antibioprophylaxie n'est pas indiquée. Corticothérapie et immunosuppresseurs contre-indiquent les vaccins vivants.

Complications chroniques du syndrome néphrotique

Hyperlipidémie

- Elle est de type mixte le plus souvent.
- L'hypercholestérolémie peut être très importante. Elle est corrélée à la sévérité du syndrome néphrotique et liée à une augmentation de la production des lipoprotéines au niveau du foie (VLDL et LDL) et à une diminution de leur catabolisme.
- L'hyperlipidémie sévère augmente le risque d'événements cardio-vasculaires.
- Le traitement de l'hyperlipidémie n'est indiqué qu'en cas de syndrome néphrotique durable (> 6 mois) résistant au traitement spécifique.

Dénutrition et troubles de croissance

- La dénutrition protidique est fréquente au cours des syndromes néphrotiques chroniques.
- Une atrophie musculaire est souvent observée à la disparition des œdèmes après corticothérapie prolongée.
- Un régime « normal » en protéines, apportant 1-1,5 g/kg/j de protéines est suffisant.
- Chez l'enfant, le retard de croissance est principalement imputable à la corticothérapie. L'impact de la corticothérapie est particulièrement important au pic de croissance pubertaire, qui est totalement bloqué. D'autres traitements immunosuppresseurs doivent être discutés durant cette période.

Insuffisance rénale chronique

- Risque lié :
 - au type de glomérulopathie
 - à un effet néphrotoxique direct de la protéinurie sur l'épithélium tubulaire qui favorise la fibrose interstitielle
 - à l'HTA non contrôlée, fréquente dans les néphropathies glomérulaires
- Traitement « néphroprotecteur » non spécifique (voir chapitre insuffisance rénale chronique)

L'augmentation de la fraction libre plasmatique des médicaments liés à l'albumine

La baisse de l'albuminémie est directement responsable de l'augmentation de la fraction libre des médicaments (anti-vitamines K, anti-inflammatoires non stéroïdiens, statines...). Le risque de surdosage et d'effet toxique est augmenté.

Connaître les mécanismes des œdèmes du syndrome néphrotique OIC-259-08-B

Les œdèmes du syndrome néphrotique reflètent deux anomalies, principalement dues à l'hypoalbuminémie :

- le passage de sodium et d'eau vers le secteur interstitiel, par diminution de la pression oncotique plasmatique
- une réabsorption tubulaire de sodium, notamment liée à l'hypovolémie efficace qui stimule la stimulation du système rénine-angiotensine et sympathique

Connaître les principes des traitements symptomatiques d'un syndrome néphrotique OIC-259-09-B

Traitement du syndrome œdémateux

Il repose sur :

- une **restriction sodée** (2-4 g de NaCl/j)
- la prescription de **diurétiques de l'anse** (Furosémide ou Bumétanide). Selon la réponse obtenue, appréciée sur le poids, le volume d'urine et la natriurèse/24 heures, le diurétique peut être adapté à posologie croissante en 2 à 3 prises par jour (chez les enfants les diurétiques sont peu prescrits en raison du risque d'hypercoagulabilité, seulement en cas d'épanchements très importants avec perfusion d'albumine)
- en cas de résistance, les autres sites distaux de rétention du sodium peuvent être bloqués sous surveillance étroite (kaliémie et volémie) en associant d'autres diurétiques agissant au niveau :
 - du tubule collecteur (amiloride)
 - du tube contourné distal (diurétique thiazidique type hydrochlorothiazide, indapamide)

L'obtention d'une réponse natriurétique doit être **progressive** (cible = perte de moins de 1 kg/j) pour éviter la survenue d'une hypovolémie et les risques de thromboses veineuses (favorisées par l'hémoconcentration)

En l'absence d'hyponatrémie (qui correspond à un trouble de l'hydratation intracellulaire et non extracellulaire), il n'y a pas lieu de restreindre les apports hydriques

Traitement préventif des complications thrombotiques, infectieuses, rénales, nutritionnelles et cardio-vasculaires du syndrome néphrotique : cf complications du syndrome néphrotique

Connaître l'enquête étiologique d'une protéinurie, d'un syndrome néphrotique, les indications de la biopsie rénale chez l'adulte et chez l'enfant OIC-259-10-B

La conduite à tenir générale devant une protéinurie est résumée dans la Figure

Protéinuries transitoires

Il s'agit de protéinuries intermittentes, associées à certaines circonstances physiologiques ou pathologiques :

- protéinurie orthostatique (voir ci-dessous)
- protéinurie d'effort, observée au décours d'un exercice physique intense et prolongé
- fièvre élevée
- infections urinaires
- insuffisance cardiaque congestive

La **protéinurie orthostatique** s'observe en période pubertaire (12-16ans) et disparaît spontanément avant l'âge de 20ans. Elle est caractérisée par la **disparition de la protéinurie en clinostatisme** (urines recueillies après 2 heures de repos en décubitus dorsal). La protéinurie orthostatique n'est pas pathologique et ne nécessite aucun examen complémentaire une fois confirmée

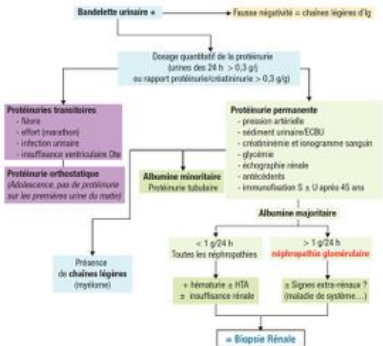
Protéinuries permanentes

Les orientations diagnostiques dépendent du débit de la protéinurie, de sa composition et des anomalies associées (HTA, **hématurie**, **insuffisance rénale**, éventuelles anomalies échographiques)

Un avis néphrologique doit être sollicité en présence d'une protéinurie permanente >0,5g/j et en présence d'anomalies associées

Les principales situations conduisant à une **indication de biopsie rénale** sont présentées dans la Figure. En pratique, la biopsie rénale est toujours indispensable en cas de syndrome néphrotique sauf :

- chez l'enfant entre 1 et 10 ans si le syndrome néphrotique est pur et qu'il n'y a pas de signes extrarénaux: par argument de fréquence, il s'agit d'un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (néphrose lipidique)
- chez le patient diabétique de longue date ayant une rétinopathie diabétique et un syndrome néphrotique sans hématurie: par argument de fréquence, il s'agit d'un syndrome néphrotique par glomérulopathie diabétique
- chez l'adulte suspect d'amylose si la biopsie des glandes salivaires accessoires établit ce diagnostic: l'amylose est une maladie systémique, diffuse, et le syndrome néphrotique est dû à des dépôts semblables à ceux observés dans les glandes salivaires
- en cas de glomérulopathie héréditaire déjà identifiée dans la famille, si aucun traitement spécifique n'est à proposer
- en cas de dangerosité de la biopsie (rein unique, trouble de l'hémostase...)



Arbre diagnostique devant une protéinurie

Connaître les principales causes de syndrome néphrotique OIC-259-11-B

De façon schématique, on distingue les syndromes néphrotiques primitifs et secondaires :

- un syndrome néphrotique est dit primitif ou idiopathique si l'enquête étiologique s'avère négative (il n'y a pas cause évidente et pas de signes extra-rénaux). Les néphropathies glomérulaires primitives sont alors définies selon leur type histologique. Chez l'adulte, les causes les plus fréquentes de syndrome néphrotique primitif sont la glomérulopathie extra-membraneuse, le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales et les hyalinoses segmentaires et focales primitives (Cf Néphropathie glomérulaire). Chez l'enfant, le syndrome néphrotique idiopathique représente la majorité des cas (90% des cas avant 8 ans).

- un syndrome néphrotique est secondaire si la néphropathie glomérulaire est la conséquence d'une maladie générale (diabète, lupus, amylose...), infectieuse, toxique ou tumorale, causes génétiques. Les principales causes de syndromes néphrotiques secondaires sont résumées dans le Tableau

| | |
|------------------------|---|
| Maladie générale | <ul style="list-style-type: none"> • Diabète • Lupus érythémateux disséminé • Cryoglobulinémie • Amyloses |
| Infections | <ul style="list-style-type: none"> • Virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C • VIH • Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse (streptocoque, pneumocoque) • Autres : paludisme, syphilis, bilharziose, ... |
| Cancers et hémopathies | <ul style="list-style-type: none"> • Tumeurs solides • Hémopathies (gammopathie monoclonale, myélome multiple, lymphomes) |
| Médicaments | <ul style="list-style-type: none"> • Anti-inflammatoires non stéroïdiens • Lithium • Traitements anti-VEGF |
| Autres causes | <ul style="list-style-type: none"> • Pré-éclampsie |

Une description détaillée du chapitre est disponible sur : <http://cuen.fr/manuel2/spip.php?rubrique10>