

## Item256-Protéinurie et syndrome néphrotique de l'adulte et de l'enfant.

Objectifs CNCI		
- Devant la découverte d'une protéinurie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents. - Devant un syndrome néphrotique chez l'enfant ou chez l'adulte, argumenter les hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents ; argumenter les principes du traitement symptomatique et de la surveillance du syndrome néphrotique et de ses complications.		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- Guide - affection de longue durée - syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare / HAS / 2008 - Guide - affection de longue durée - syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare / HAS / 2008 - Polycopié national: Protéinurie et syndrome néphrotique	- Protéinurie > 150 mg/24h - Micro-albuminurie = 30-300 mg/24h - Protéinurie intermittente (orthoS/IU) - EPU / $\beta$ 2-microglobuline pour NTI - PBR inutile (5) / contre-indiquée (5) - SN = prot. > 3g/24h et Alb. < 30g/L - Protéinurie sélective (Alb > 80%) - SN impur (HTA / hématurie / IR) - SNI de l'enfant = LGM / HSF / PMD - SN de l'adulte = GNEM / SNI (HSF) - C° aiguës (4) / chroniques (4) - Traitement symptomatique: diurétique / sel - Enfant: corticoïdes sur 18S (4/8/6S) - Corticorésistance si échec à S4+1 - Prise en charge à 100%	- D'abord évoquer une IU - Rechercher un myélome - Prise médicamenteuse - Echographie rénale / VU - Enfant: prot. > 50mg/kg/24h - Ponction biopsie rénale - Bilan immunologique (6) - Anti-coagulants si Alb < 20g/l - Supplémentation potassique - MA à la corticothérapie (6) - Traitement/prévention des C° (4) - Auto-surveillance par BU

### A. PROTÉINURIE

#### Généralités

##### Définitions

!! protéinurie = albuminurie + autres protéines (lg ++)

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Albuminurie normale: &lt; 30 mg/24h</li> <li>Micro-albuminurie: 30-300 mg/24h</li> <li>Albuminurie: &gt; 300 mg/24h</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Protéinurie normale: 100-150 mg/24h</li> <li>Protéinurie clinique: &gt; 500 mg/24h</li> </ul> |
|---|--|

##### Protéinurie physiologique

- !! Protéinurie physiologique de 100-150mg/24 (= albumine + protéines de bas PM)
- Protéines de bas poids moléculaire: lysozymes < chaînes légère d'Ig < Hb
- Composition de la protéinurie physiologique
  - 60% protéines plasmatiques (1/3 albumine et 2/3 globulines) + 40% urinaires

- !! Albumine < 30mg/j (Sinon  $\mu$ -albuminurie si [Alb]u = 30-300 mg/24h)

#### Proteinurie pathologique

- = protéinurie des 24h > 150mg/j ou BU positive (> 300mg/L)
- Si prédominance de protéines de faible PM = défaut de réabsorption tubulaire → NTI
- Si prédominance de protéines de fort PM (Albumine / Ig) = défaut de filtration → NG

## Etiologies

#### Protéinuries transitoires

- !! Les plus fréquentes / pas de néphropathie
- Protéinurie orthostatique
  - Chez adolescents longilignes pendant la croissance
  - Protéinurie totalement isolée: pas d'atcd / pas d'IR / disparaît au clinostatisme
  - Abstention thérapeutique: juste vérifier qu'elle a disparue après l'âge de 20ans
- Autres étiologies (5)
  - Au cours d'une infection urinaire
  - Protéinurie d'effort
  - Protéinurie due à une poussée de fièvre
  - Protéinurie due à une poussée d'IC (MD)
  - Polyglobulie

#### Protéinuries permanentes

- Par dysfonction glomérulaire = néphropathie glomérulaire (NG)
  - Si protéinurie > 2 g/j = majorité de protéine à fort PM (albumine/Ig)
  - Etiologies (cf Néphropathie glomérulaire.):
    - Syndrome néphrotique (SN) = SNI de l'enfant / GNEM I ou II / ND, etc
    - Syndrome néphritique aigu (SNA) = GN post-SGA
    - Syndrome de GN aiguë rapidement progressive (GNRP): type I / II / III
    - Syndrome des hématuries macroscopiques (HMR): maladie de Berger
- Par dysfonction tubulaire = néphropathie tubulo-interstitielle (NTI)
  - Si protéinurie < 1g/j = majorité de protéine de faible PM ( $\beta$ 2-microglobuline)
  - Etiologies (cf Néphropathie interstitielle.): NTI chroniques
    - Hydronephrose chronique: reflux vesico-urétéral / Sd de jonction / lithiase
    - Iatrogène: aux analgésiques (AINS!) / au lithium
    - Hérités: syndrome de Fanconi (Anomalie du TCP)
- Protéinurie de surcharge
  - Si protéinurie < 1g/j = majorité de protéine de faible PM ( $\beta$ 2-microglobuline)
  - cf excès de production → absorption par TCP dépassée d'où protéinurie
  - Etiologies: (!! idem celles de NTA: rechercher une IRA)
    - Myélome (évoquer systématiquement si > 50ans)
    - Rhabdomyolyse (myoglobinurie)
    - Hémolyse aiguë (hémoglobinurie)
    - Pancréatite aiguë (amylasurie)

## Diagnostic

#### En 1ère intention = pour diagnostic positif

- Bandelette urinaire
  - En 1ère intention = Se  $\uparrow$  mais Sp  $\downarrow$ : toujours confirmer par protéinurie des 24h
  - !! Seule l'albumine est détectée (pas les globulines)
  - Résultats
    - traces ou 1x = protéinurie < 0.3g/L → pas forcément anormal
    - 2x (~ 1g/L) ou 3x (~ 3g/L) → protéinurie forcément pathologique
    - Recherche hématurie / leucocyturie / nitrites en même temps
- Protéinurie des 24h avec dosage pondéral
  - = dosage pondéral quantitatif / pour confirmer la BU: **systématique**
  - Protéinurie pathologique si > 150mg/j
  - Micro-albuminurie si [Alb]u = 30 - 300 mg/24h
  - Albuminurie si [albumine]u > 300mg/24h
- NFS + créatinine + glycémie: indispensables pour interprétation de la BU

#### En 2nde intention = pour diagnostic étiologique

- Eliminer une protéinurie orthostatique

- Seulement si terrain évocateur: sujet jeune / longiline / en croissance
- Comparaison miction après 2h de clinostatisme / miction après 2h d'orthostatisme
- **Electrophorèse des protéines urinaires (EPU)**
  - Systématique si pas de cause de protéinurie intermittente évidente
  - **Si néphropathie glomérulaire (protéinurie > 2g/24h ++)**
    - **Albumine** > globulines (ou > 60%) +/- hématurie associée
    - Protéinurie dite sélective si [Alb]u > 80% / non sélective si < 80% (= SdG)
  - **Si néphropathie tubulo-interstitielle (protéinurie < 2g/24h ++)**
    - **Globulines** > albumine(ou < 60%) → néphropathie tubulaire +++
    - Diagnostic de certitude =  $\beta$ -microglobulinurie (signe une tubulopathie proximale)
  - **Si protéinurie de surcharge**
    - Myélome = chaînes légères d'Ig +++
    - Rhabdomyolyse = CPK, etc.
- **Etude du sédiment urinaire avec ECBU ++**
  - Recherche hématurie, leucocyturie
- **Echographie rénale et des voies urinaires +/- ASP**
  - **Systématique** devant toute protéinurie
  - Recherche une hydronéphrose (= dilatation des CPC) → NTI +++
  - Elimine une uropathie obstructive (= dilatation voies urinaires)
- **Ponction biopsie rénale (PBR)**
  - **Indications**
    - **Systématique devant toute suspicion de NG +++**
      - **!! sauf si (5):**
        - Enfant entre 1 et 10ans avec SN pur sans s. extra-rénaux
        - Diabétique avec SN sans hématurie / avec rétinopathie
        - Suspicion d'amylose (faire la biopsie des glandes salivaires)
        - Etiologie médicamenteuse évidente (AINS et lithium)
        - NG héréditaire déjà diagnostiquée
      - **Hors NG, typiquement pas de besoin de PBR si:**
        - Néphropathie tubulo-interstitielle chronique
        - Néphropathie vasculaire (PAN +++)
        - Polykystose rénale (PKRAD)
    - **Modalités**
      - Hospitalisation systématique / PBR percutanée sous contrôle écho et AL
      - **!! Contre-indications à la PBR: (5)**
        - Troubles de l'hémostase ou thrombopénie (= TP/TCA avant)
        - Rein unique ou malformation rénale
        - HTA non contrôlée
        - IRC sévère
        - Micro-anévrysmes rénaux (PAN +++)
    - **Interprétation: toujours en 2 temps pour les NG +++**
      - **Histologie** = microscopie optique (MO): recherche prolifération cellulaire
      - **Immunologie** = immuno-fluorescence (IF): recherche dépôt d'Ac

## B. SYNDROME NÉPHROTIQUE

### Généralités

#### Définition

- **!! Uniquement biologique**
  - SN = **protéinurie > 3g/24h + albuminémie < 30g/L** (protidémie < 60 g/l)
  - (chez l'enfant: protéinurie > **50mg/kg/j** + albuminémie < 30g/L)
- **On distingue**
  - **Syndrome néphrotique « pur »** : pas d'hématurie / pas d'HTA / pas d'IR organique
  - **Syndrome néphrotique « impur »** : hématurie (micro +++ ) ou HTA ou IR organique

#### Physiopathologie

- Glomérules = imperméables aux protéines de PM > 60 kDa (dont l'albumine)
- **Donc si protéinurie avec albuminurie = anomalie du glomérule:**
  - **fonctionnelle:** perte de charges (-) : syndrome néphrotique idiopathique +++
  - **organique:** toutes les autres néphropathies glomérulaires
- **Gravité: évaluée par la sélectivité:**

- Si protéinurie sélective (> 80% d'albumine) = SNI ou NG modérée
- Si protéinurie non sélective (= albumine + protéines de PM >) = NG sévères
- **Oedèmes**
  - cf si hypoprotidémie →  $\pi$  ↓ donc fuite d'eau vers l'interstitium = oedème
  - d'où hypovolémie efficace → SRAA = rétention hydrosodée = cercle vicieux

## Etiologies

### SN de l'enfant = idiopathique +++ (SNI ou « SN primitif »)

- !! SNI = 90% des SN chez l'enfant (ex- »néphrose lipoïdique »)
- **3 types histologiques**
  - **Lésions glomérulaires minimales (LGM)**: (80%) bon pronostic: corticosensible
  - **Hyalinose segmentaire et focale (HSF)**: (10%): corticorésistant / IRC: 35% des cas
  - **Prolifération mésangiale diffuse (PMD)**: (10%): corticoSe et pronostic intermédiaires
  - Dans les 3 cas: tubules chargés de vacuoles lipidiques (d'où « néphrose lipoïdique »)

### SN de l'adulte

- **Néphropathies glomérulaires primitives (60% des cas)**
  - Glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive (**GEM**): 40%
  - Syndrome néphrotique idiopathique: LGM ou **HSF**: plus fréquents: 20%
  - Glomérulonéphrite membrano-proliférative primitive (GMP): < 2%
  - (Rarement, la néphropathie à dépôts diffus d'IgA peut donner un SN)
- **Néphropathies glomérulaires secondaires (40% des cas)**
  - Diabète +++ : 20%
  - Amylose (AL ou AA): 5%
  - Lupus érythémateux disséminé (LED): 5%
  - **10% = formes secondaires de**
    - **GEM: cancer** / lupus / iatrogène / infectieux (VHB)
    - **LGM**: lymphome / AINS / Lithium
    - **HSF**: drépanocytose / VIH
    - **GMP**: VIH / sepsis

## Diagnostic

### Examen clinique

- **Points communs à tous les SN**
  - **Oedèmes +++** !! chiffrer la prise de **poinds**
    - Bilatéraux / symétriques / blancs / mous / indolores / prenant le godet
    - Déclives: orbites des yeux / mains / lombes (au matin) / MI (le soir)
    - +/- anasarque (épanchement pleural, ascite, épanchement péricardique)
  - **Oligurie**: si installation rapide du SN
  - **Urines mousseuses**: traduit une albuminurie massive
- **Remarque: SNI de l'enfant**
  - Pic de fréquence à 2ans / garçon > fille
  - Syndrome oedémateux généralisé « explosif » + douleurs abdominales fréquentes

### Examens complémentaires

- **Pour le diagnostic positif de SN**
  - **Protéinurie des 24h avec dosage pondéral**
    - Syndrome néphrotique confirmé si: **protéinurie > 3g/24h** (ou > 50mg/kg/j)
    - 1ère orientation étiologique: albumines >> globulines
  - **Electrophorèse des protéines plasmatiques avec albuminémie**
    - hypoprotidémie < 60g/L et **hypoalbuminémie < 30g/L**
- **Pour déterminer si le SN est pur ou impur +++ (A savoir !)**
  - **IRA organique**: [iono-urée-créatinine] sanguin + urinaire
  - **hématurie microscopique**: ECBU ou sédiment urinaire: cylindres = glomérulaire
- **Pour évaluation du retentissement / complications**
  - **Hémostase**: TP / D-dimères / fibrinogène / AT.III / facteurs de la coagulation
  - **Infectieux**: NFS-CRP / ECBU / radio thorax
  - **Dyslipidémie**: EAL avec [CT / LDL / HDL / TG]
  - **Complément**: exploration **C3** - C4 - CH50 (enfant ++)
  - **Hémato**: NFS (hémoconcentration) / EPP (hyper- $\alpha$ 2)
- **Pour diagnostic étiologique**

- Biopsie ponction rénale (PBR)
  - **Devant tout SN de l'enfant, PBR indiquée** seulement si (**6A savoir !** ())
    - Age < 1an ou > 10ans
    - SN **impur** (hématurie ou HTA ou IR organique)
    - Signes extra-rénaux (arthralgies, purpura, etc.)
    - Hypocomplémentémie (C3 ↓ ou anomalie immunologique)
    - Corticorésistance (= absence de rémission complète à S5)
    - Antécédent familial de néphropathie
  - **Devant tout SN de l'adulte, PBR indispensable** sauf si
    - Diabétique avec tous les critères de ND avérée (6) (cf [Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications.](#))
    - Suspicion d'amylose: faire la biopsie des glandes salivaires en 1er
    - NG héréditaire déjà diagnostiquée (cf pas de traitement de toute façon)
    - Etiologie médicamenteuse évidente (AINS et sels de lithium)
- **Bilan étiologique du SN chez l'adulte**
  - **Glycémie**: pour une néphropathie diabétique
  - Exploration du **complément**: C3, C4 et CH50
  - Ac anti-nucléaires (AAN) +/- anti-DNA natif (cf LED)
  - EPP et EPU avec immunofixation des Ig (amylose-myélome)
  - Cryoglobulinémie (cf GNRP de type II) / FR
  - Sérologies VHB et VHC et VIH (GEM II ou GMP sur cryo)
  - ANCA et Ac anti-MBG seulement en 2nde intention

## Complications

### Complications aiguës

- **Insuffisance rénale aiguë**
  - = [créatinine]pl > 135µM ou clairance < 60mL/min (cf [Insuffisance rénale aiguë - Anurie.](#))
  - **Mécanisme multifactoriel**
    - IRA fonctionnelle: iatrogénique ++
    - IRA organique: nécrose tubulaire aigue
    - IRA vasculaire: thrombose des veines rénales (C° du SN)
- **Complications thrombo-emboliques**
  - cf fuite urinaire d'ATIII = hypercoagulabilité / thromboses artérielles **et** veineuses
  - !! Evoquer la thrombose de la veine **rénale** si douleur lombaire + hématurie sur SN
  - → Traitement préventif des TVP +++ : **HNF** puis AVK **si [albumine] < 20g/L (A savoir !)**
- **Infections (bactériennes +++)**
  - cf fuite urinaire d'Ig et des protéines du complément = déficit immunitaire
  - Risque et gravité des infection augmentée (ex: inf. cut → cellulite + sepsis rapide)
  - → surveillance des foyer + vaccination anti-pneumococcique systématique (HAS)
- **Surdosage médicamenteux**
  - cf hypoalbuminémie: augmentation de la fraction libre des médicaments
  - → penser systématiquement à ajuster les posologies (AVK +++)

### Complications chroniques

- **Insuffisance rénale chronique**
  - !! Risque majeur à long terme du syndrome néphrotique prolongé
  - Mécanisme multiple: infl. glomérulaire + effet néphrotoxique ds l'albuminurie + HTA
  - → Traitement préventif par **IEC**: cf vasoD a. eff + ↓ PA = ↓ proteinurie = néphroprotection
- **Dyslipidémie**
  - Hypercholestérolémie chez 50% des patients: CT >3g/L (N = 1.5 - 2.5g/L)
  - De type mixte le plus souvent / LDLc ↑ = fort pouvoir athérogène
  - Mécanisme: ↑ production des lipoprotéines (VLDL et LDL) et ↓ élimination
  - → risque cardiovasculaire élevé: traitement par **statine** + régime hypolipémiant
- **Hypertension artérielle**
  - !! Objectif = PA < 130/80 mmHg (et non 140/90 mmHg!)
  - Traitement anti-hypertenseur: IEC/ARAI en 1ère intention
- **Dénutrition +/- troubles de croissance (si SN de l'enfant)**
  - fuite urinaire: amyotrophie fréquente après disparition des oedèmes
  - !! Régime hyperprotéique proscrit +++: cf aggravation du SN!

### Evolution d'un SNI de l'enfant

- **Définitions +++**
  - **Rémission complète**: disparition totale de la protéinurie après traitement d'attaque (4S)

- **Cortico-dépendance**: rechute à la décroissance ou dans les 3 mois après l'arrêt (50%)
- **Cortico-résistance**: absence de rémission complète à **S5** (dont 1S en IV ; 10%)
- **Conduite à tenir**
  - 50% des enfants en rémission complète à J11 et **90% à S4**
  - Si persistance du SN à S4 = corticothérapie renforcée (PO + 3 bolus IV) pendant 1S
  - Si toujours échec à S5 (**corticoR**) → PBR + Cs génétique (mutation de la podocine)

## Traitement

### Prise en charge

- **Hospitalisation**: systématique pour bilan initial / suivi en ambulatoire ensuite
- !! P° thrombo-embolique = **pas** de repos strict / bas de contention / mobilisation précoce
- Pas de KT centraux / pas de ponction des vaisseaux profonds

### Traitement symptomatique (des oedèmes)

- **Mesures hygiéno-diététiques**
  - **Restriction sodée < 2g/j**
  - Apports normoprotidiques
- **Traitement médicamenteux = diurétiques**
  - En 1ère intention: **furosémide** (Lasilix®) PO ou MSE 40 à 250mg/j / NPO K+
  - Si résistance: thiazidique (Esidrex®) +/- anti-aldostérone (Aldactone®)
  - !! déplétion **prudente** (cf risque d'hypovolémie et donc de thrombose)
- **Perfusion d'albumine**
  - Exceptionnelle / seulement si hypoTA symptomatique / collapsus

### Traitement curatif = corticothérapie

- **SN idiopathique présomptif (SN pur typique) = corticothérapie**
  - **Chez l'enfant**
    - **En 1ère intention: prednisone (Cortancyl®) pendant 18S (4M 1/2)**
      - Attaque: forte dose pendant **4S** (2mg/kg/j)
      - Entretien: dose alternée pendant **8S** (2mg/kg/2j)
      - Décroissance progressive sur **6S** (1.5 puis 1 puis 0.5mg/kg/j)
    - **En 2nde intention si corticorésistance**
      - Corticorésistance = échec après **5S** de corticothérapie (dont 1S en IV)
      - PBR systématique (recherche HSF ou PMD) + génétique (mut. podocine)
      - Traitement immuno-suppresseur = ciclosporine (mais néphrotoxicité ++)
  - **Chez l'adulte**
    - Traitement d'attaque: prednisone 1mg/kg/j PO pendant **12 à 16** semaines
    - Traitement d'entretien: décroissance sur 3M (rémission complète) ou 6M (si partielle)
- **Autres étiologies de SN = traitement de la NG** (cf **Néphropathie glomérulaire.**)

### Prévention des complications +++

- **Thrombo-emboliques (A savoir !)**
  - Si [alb] = 20-30g/L: anti-agrégant plaquettaire (aspirine) PO (pas consensuel)
  - Si [alb] < 20g/L: anti-coagulation par **HNF** puis AVK (!! AVK d'emblée = zéro)
  - **Autres critères pour l'anticoagulation**: ATIII < 70% / Fibrinogène > 6g/l / D-dimères > 1000mg/ml / anasarque ou tableau sévère
  - **et MHD: pas** de repos strict / bas de contention / mobilisation précoce / éviter déplétion hydrosodée brutale
- **Traitement néphroprotecteur (chez l'adulte)**
  - Traitement par **IEC** (ou ARA2 si D2) systématique (même en l'absence d'HTA)
  - Contrôle étroit des FdR CV : arrêt tabac / contrôle PA / glycémie, etc.
- **Traitement hypolipémiant**
  - Régime avec cholestérol < 300mg/j et limiter les AG saturés
  - Traitement par **statines** si dyslipidémie secondaire installée
- **Traitement d'une dénutrition**
  - Adapter les apports caloriques +/- soutien nutritionnel si dénutrition
  - !! **NPO** prévention des escarres (liés à l'hypoalbuminémie) = **nursing** ++

### Mesures associées

- **MA de toute corticothérapie** (cf **Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et chez l'enfant. Connaître pour chacune les mécanismes d'action de classe et des produits individuels, les principes du bon usage, les critères de choix d'un médicament en première intention, les causes d'échec, les principaux effets indésirables et interactions**)
  - **Education du patient**: ne pas arrêter / pas d'automédication
  - **MHD**: régime **pauvre en sel et sucres** rapides / riche en K+
  - **Métabolique**: supplémentation K+ (non systématique: CC 2002)

- **Ostéoporose:** DMO / supplémentation **vitamine D et calcium**
- **Infections:** anguillulose / hygiène / vaccination **anti-pneumococcique**
- **Cardio-vasculaire:** contrôle des FdR CV (tabac) / de la PA

- **Prise en charge à 100%**

#### Surveillance

- **Auto-surveillance +++ :** recherche d'une protéinurie à la **BU** 2 à 3x/S (**A savoir !**)
- **Clinique:** **poids / PA** / diurèse / oedèmes / tolérance du traitement
- **Paraclinique:** [protéinurie 24h / iono-urée-créatinine / ECBU / EAL] 1x/3M

## Synthèse pour questions fermées

### 6 causes de protéinurie transitoire ?

- Protéinurie orthostatique
- Infection urinaire
- Polyglobulie
- ICD
- Fièvre
- Effort

### La définition d'un syndrome néphrotique chez l'adulte ?

- Albuminémie < 30 g/l
- ET protéinurie > 3g/24h

### 3 causes d'épanchement pleural en cas de syndrome néphrotique ?

- Embolie pulmonaire +++
- Ascite
- Pleuro-pneumopathie infectieuse

### 2 hypothèses quant à la nature de la protéinurie lorsqu'elle est très importante (>3g/24h) ?

- Albuminurie
- Chaînes légères