

## Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'enfant – Item 328

### Limites de la question :

Le document ci-dessous ne concerne que les aspects pédiatriques de la protéinurie et du syndrome néphrotique

### Objectifs :

#### Objectifs pédagogiques terminaux

1. Devant la découverte d'une protéinurie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents
2. Devant un syndrome néphrotique chez l'enfant ou chez l'adulte, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents

### Sommaire

#### PROTEINURIE

##### [Introduction](#)

##### [Faq 1 - Définition et détection de la protéinurie](#)

##### [Faq 2 - Protéinuries « physiologiques »](#)

##### [Faq 3 - Protéinuries pathologiques](#)

##### [Faq 4 - Evaluation d'une protéinurie](#)

#### SYNDROME NEPHROTIQUE

##### [Faq 5 - Définitions](#)

##### [Faq 6 - La néphrose idiopathique](#)

##### [Faq 7 - Autres formes de syndrome néphrotique primitif](#)

---

#### PROTEINURIE

##### INTRODUCTION

La protéinurie est souvent découverte fortuitement chez l'enfant. Son dépistage n'est pas obligatoire, mais recommandé par la médecine scolaire lors de l'entrée au cours préparatoire (6 ans) et au moment de l'entrée en sixième (11 ans).  
Toute protéinurie permanente doit être inventoriée.

##### Faq 1 - Définition et détection de la protéinurie

Il existe une élimination urinaire physiologique de protéines ; le terme de protéinurie désigne donc une élimination anormale. La limite supérieure de la protéinurie est influencée par la position, l'activité physique, l'alimentation, mais dépend peu de l'âge ou du gabarit.

On considère qu'une protéinurie est anormale lorsqu'elle excède 150 mg/24h. La moitié de ces protéines provient du plasma, et l'albumine en constitue l'essentiel, de sorte que la limite supérieure de l'albuminurie physiologique est de 30 mg/24h. L'autre moitié est principalement représentée par la protéine de Tamm-Horsfall, dont la fonction n'est pas connue et qui est fabriquée au niveau du tube distal.

La protéinurie est habituellement détectée par la bandelette réactive, qui permet une appréciation semi-quantitative. La réaction chimique impliquée repère avant tout l'albumine et est moins sensible pour les autres protéines (protéines de faible masse moléculaire, immunoglobulines). Une réaction peut être faussement négative lorsque l'urine est diluée.

Une réaction faussement positive peut être le fait :

- d'urines concentrées
- d'une hématurie macroscopique,
- d'urines contenant de la chlorhexidine ou un ammonium quaternaire,
- si le pH est > 8.

L'évaluation rigoureuse d'une protéinurie ne peut donc se limiter à l'examen par bandelette réactive et un dosage sur 24 h est nécessaire, faisant appel à plusieurs type de réactions colorimétriques (la méthode la plus répandue utilise le Bleu de Coomassie). Par ailleurs, il est possible d'utiliser le rapport protéine/créatinine sur échantillon.

Globalement, il existe deux catégories de protéinurie : les protéinuries « physiologiques » et les protéinuries pathologiques (Tableau I).

Tableau I - Classification et causes des protéinuries

Protéinuries « physiologiques »	Protéinuries pathologiques	
	Glomérulaires	Tubulaires
Protéinurie orthostatique	Syndrome néphrotique <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idiopathique (néphrose)</li> <li>- Congénital</li> <li>- Secondaire</li> </ul>	Hérititaires <ul style="list-style-type: none"> <li>- cystinose</li> <li>- maladie de Wilson</li> <li>- syndrome de Lowe- etc.</li> </ul>
Protéinurie accompagnant la fièvre	Glomérulonéphrite <ul style="list-style-type: none"> <li>- primitive</li> <li>- maladie systémique</li> <li>- autres (médicaments)</li> </ul>	Acquisées <ul style="list-style-type: none"> <li>- médicamenteuse</li> <li>- néphrite interstitielle</li> <li>- nécrose tubulaire aiguë</li> <li>- toxicité métaux lourds</li> </ul>
Protéinurie induite par l'effort	Hypertension artérielle Diabète insulino-dépendant Hyperfiltration secondaire à la réduction néphronique	

## Faq 2 - Protéinuries « physiologiques »

La protéinurie n'excède généralement pas 1 g/24h et n'entraîne pas d'œdèmes. Le mécanisme impliqué reflète vraisemblablement une tolérance individuelle aux variations de l'hémodynamique intra-rénale.

### 1. Protéinurie orthostatique

Dans ce cas, le débit urinaire de protéines en orthostatisme peut atteindre 10 fois celui du sujet en clinostatisme. La découverte d'une telle protéinurie est généralement fortuite. Il n'y a jamais d'hématurie, la fonction rénale est normale et le complément n'est pas activé. La biopsie rénale n'est pas justifiée et ne montrerait aucune altération.

Une étude de la distribution orthostatique est indispensable. Une à deux heures après le coucher, l'enfant urine sans se lever et ces urines, potentiellement contaminées par celles produites en orthostatisme, sont jetées. Le recueil d'urines en clinostatisme peut alors commencer, éventuellement facilité par l'absorption d'un verre d'eau. Au réveil, l'enfant urine soit en position couché, soit

immédiatement après être passé en position debout. En cas de protéinurie orthostatique, les urines obtenues ne doivent pas contenir de protéines ( $< 0,05$  g/L) et les urines recueillies ensuite en contiennent des quantités variables ( $< 1$  g/L). Il est souhaitable de renouveler l'examen avant d'affirmer le diagnostic.

En fait, toute protéinurie permanente est accrue par l'orthostatisme, et l'on peut toujours craindre l'unique traduction d'une glomérulopathie débutante. Un suivi prolongé est donc nécessaire jusqu'à disparition de la protéinurie.

## **2. Protéinurie associée à la fièvre**

Une protéinurie transitoire est possible en cas d'hyperthermie supérieure à  $38,3^{\circ}\text{C}$ . Cette protéinurie n'excède pas 2+ sur la bandelette réactive et doit être considérée comme bénigne lorsqu'elle disparaît avec la fièvre.

## **3. Protéinurie d'effort**

Une protéinurie peut apparaître après un effort intense, n'excédant pas 2+. Sa bénignité est affirmée par sa disparition en moins de 48 h.

## **Faq 3 - Protéinuries pathologiques**

### **1. Protéinuries tubulaires**

Normalement, l'ultrafiltrat glomérulaire contient de nombreuses protéines de masse moléculaire inférieure à celle de l'albumine (lysozyme, chaînes légères d'immunoglobulines, b2-microglobuline), qui sont physiologiquement réabsorbées par le tube proximal. Si ce segment est lésé, la réabsorption des « petites » protéines sera altérée et celles-ci seront retrouvées dans l'urine.

Cette protéinurie n'excède pas 1 g/24h et ne provoque jamais d'œdèmes. Cette situation est le fait de tubulopathies congénitales ou acquises (Tableau I) et il convient de rechercher d'autres signes d'atteinte tubulaire proximale (glycosurie, phosphaturie, acidose, amino-acidurie). Il est exceptionnel que la protéinurie révèle la tubulopathie ; elle est plutôt détectée dans le cadre du suivi d'une affection déjà identifiée.

Les protéinuries tubulaires sont rares et leur recherche n'est justifiée que lorsqu'il ne s'agit pas d'une protéinurie glomérulaire. Le recours à l'électrophorèse des protéines urinaires est donc limité.

### **2. Protéinuries glomérulaires**

La principale cause de protéinurie permanente est le fait d'une altération de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire.

Il s'agit habituellement d'une protéinurie importante, pouvant dépasser 30 g/24h. Cette protéinurie est sélective lorsqu'elle ne comporte que des protéines plasmatiques de masse moléculaire inférieure ou égale à celle de l'albumine ; elle est non-sélective si la masse moléculaire des protéines est supérieure à celle de l'albumine (immunoglobulines G), traduisant des lésions plus sévères du filtre glomérulaire. La plupart des glomérulopathies s'accompagne d'une protéinurie non sélective et celle-ci n'est guère sélective que dans la néphrose à lésions minimales (cf. infra). Cependant, là encore, l'étude de la sélectivité par électrophorèse n'est pas indispensable.

La protéinurie est un marqueur essentiel dans les glomérulopathies. Non seulement elle est un outil diagnostique, mais elle reflète aussi l'importance d'une éventuelle prolifération cellulaire et a donc une valeur pronostique. De plus, lorsque elle persiste, elle joue un rôle dans la progression de l'atteinte rénale (fibrose interstitielle). Il se peut que l'utilisation précoce de certains médicaments (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine 2) ralentisse la progression de l'insuffisance rénale.

Plusieurs études ont montré l'intérêt du dosage de la microalbuminurie, plus sensible que celui de la protéinurie, comme marqueur précoce de l'atteinte glomérulaire. A l'instar de la néphropathie diabétique, l'intervention pharmacologique se situe donc probablement à ce stade, mais il n'y a pas encore de recommandations validées.

## Faq 4 - Evaluation d'une protéinurie

La protéinurie, suggérée par l'examen des urines par bandelette réactive, doit être complétée par :

- étude du sédiment urinaire (hématurie, leucocyturie, biochimie)
- dosage de la protéinurie de 24h
- étude de la distribution nyctémérale de la protéinurie si elle est isolée
- évaluation de la filtration glomérulaire
- dosage du complément (C3)
- parfois, sérothèque

Une biopsie rénale est recommandée lorsqu'il existe :

- protéinurie < 1 g/24h avec
  - hématurie
  - diminution de la filtration glomérulaire
  - abaissement persistant du C3
  - hypertension artérielle
  - signes systémiques
- protéinurie > 1g/24h
- syndrome néphrotique (protéinurie = 50 mg/kg par 24 h) – cf infra
  - âge compris entre 1 et 10 ans : corticothérapie sans biopsie
  - âge < 1-2 an ou > 10-12 ans : biopsie

---

## SYNDROME NEPHROTIQUE

### Faq 5 - Définitions

Le syndrome néphrotique (SN) correspond à l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques que provoque une protéinurie = 50 mg/kg par 24h (ou protéinurie/créatininurie > 3 g/g ou 0,33 g/mmol).

Lorsque ce tableau est isolé, on parle de SN pur.

On parle de SN impur s'il existe :

- une hématurie
- et/ou une hypertension artérielle (HTA)
- et/ou une insuffisance rénale (IR).

### Faq 6 - La néphrose idiopathique

La néphrose associe un SN idiopathique à des lésions glomérulaires minimes (LGM) ou, plus rarement, à une hyalinose segmentaire et focale (HSF).

Son incidence annuelle en France est de 2 à 3 / 100 000 enfants, avec un maximum entre 2 et 6 ans, deux fois plus fréquent chez le garçon.

On retrouve volontiers un facteur déclenchant (infection, terrain allergique, vaccination) sans que l'on puisse établir de lien de causalité.

La néphrose idiopathique est une maladie systémique dont le rein est la cible. En effet, une activation du système lymphocytaire T de type Th2 génère un facteur circulant qui altère le complexe podocytes - membrane basale glomérulaire. Il s'ensuit une protéinurie qui entraîne une hypoprotéinémie, responsable d'une baisse de la pression oncotique à l'origine du syndrome oedémateux. Ces oedèmes traduisent une accumulation de sodium dans le volume extracellulaire et une expansion compensatrice aux dépens du compartiment interstitiel ; cette rétention rénale de sodium peut répondre à deux hypothèses : phénomène secondaire à un hyperaldostérone ou rétention primaire du sodium.

#### 1. Présentation

L'installation est souvent rapide, mais le diagnostic est parfois différé car les œdèmes ont été négligés.

Ces œdèmes sont francs, déclives, indolores, et prédominant au visage au réveil et aux chevilles en fin de journée ; il existe parfois un épanchement pleural ou une ascite.

Des douleurs abdominales sont volontiers présentes au début et peuvent être liées à l'ascite ou à l'hypovolémie.

Le diagnostic est rarement porté par un examen systématique des urines par bandelette réactive.

Lorsque le syndrome œdémateux est important, l'inflation du secteur interstitiel se fait aux dépens du compartiment intra-vasculaire, ce qui peut entraîner une baisse de la pression artérielle (PA) et une IR fonctionnelle.

Parfois, une complication révèle la néphrose (cf infra).

## 2. Désordres biologiques

Le dosage de la protéinurie de 24h est utile au début et parfois en cours d'évolution.

Une hématurie microscopique est présente une fois sur cinq, souvent transitoire. L'hématurie macroscopique, exceptionnelle, doit faire évoquer une thrombose des veines rénales.

La protéinurie entraîne une hypoprotéinémie (< 60 g/L) qui porte essentiellement sur l'albumine (< 30 g/L). Celle-ci étant synthétisée par le foie, on observe, en réponse à l'hypoalbuminémie, un emballement des synthèses hépatiques (facteurs de coagulation, cholestérol, triglycérides, alpha 2-globulines).

Selon la part de l'hyperaldostéronisme, de l'IR fonctionnelle, et de la répartition hydrosodée entre secteur interstitiel et secteur vasculaire, la natrémie peut être normale ou basse et la natriurèse est effondrée. La kaliémie peut augmenter s'il existe une IR fonctionnelle. La calcémie est d'autant plus basse que la protéinémie diminue, conséquence de la diminution du calcium lié ; le calcium libre est généralement normal.

Plusieurs phénomènes sont à l'origine de l'hypercoagulabilité : thrombocytose et hyperagrégabilité plaquettaire, augmentation des facteurs procoagulants (fibrinogène, facteurs V, VII, VIII), fuite urinaire des inhibiteurs de la coagulation (antithrombine III, protéine S). Le risque de thrombose est proportionnel au degré d'hypoalbuminémie, d'autant que s'ajoutent hypovolémie, hémococoncentration et alitement.

### En pratique, les examens indispensables sont :

Au moment du diagnostic poids,

PA  
ionogramme plasmatique  
créatininémie  
protéinémie ± albuminémie  
protéinurie / 24h  
hémogramme  
éventuellement 10 mL de sérum congelés

En cours d'évolution poids,

PA  
bandelette réactive  
autres examens selon la clinique

## 3. Anatomie pathologique

*Indications de la ponction-biopsie rénale :*

- Age = 1-2 an ou = 10-12 ans

- SN impur persistant
- Corticorésistance, pouvant traduire des lésions inhabituelles.

*Corrélations anatomo-cliniques :*

- Néphrose corticosensible = 90% LGM + 10% HSF,
- Néphrose corticorésistante = 60% LGM + 40% HSF.

#### 4. Complications

Le risque de choc hypovolémique est lié à l'importance du syndrome œdémateux et à la rapidité de son installation ; il est accru si les diurétiques sont manipulés de manière intempestive.

Les infections bactériennes (5 à 10% des SN) sont habituellement dues à des germes capsulés (*Streptococcus pneumoniae*) et ont des localisations spécifiques : péritonite, pneumopathie, méningite, septicémie. Les infections virales sont surtout iatrogènes.

Le risque de thrombose est lié aux anomalies de l'hémostase mais surtout à l'hypovolémie et à l'hémoconcentration. Ce risque est donc majoré lorsqu'un traitement diurétique est utilisé en l'absence de remplissage préalable. D'autres facteurs concourent à augmenter le risque de thrombose, telle l'immobilisation ou la présence de cathéters. Il s'agit de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire, de thrombose des sinus crâniens. Cette complication (2 à 5% des SN) est une cause préoccupante de mortalité et de morbidité ; il convient donc de savoir l'évoquer et de se donner les moyens de confirmer le diagnostic par l'imagerie.

Protéinurie massive et prolongée. Cela ne concerne en Europe que les formes résistant à tout traitement, mais c'est une cause fréquente de mortalité dans les pays en développement. La protéinurie chronique entraîne en effet une fuite d'immunoglobulines, de complément, d'hormones et de transferrine, mais aussi une dénutrition et une ostéoporose.

Par ailleurs, le SN modifie la pharmacocinétique de nombreux médicaments.

#### 5. Evolution

Globalement			
Corticosensibilité	85%	poussée unique ou rare	1/5
		récidives multiples/corticodépendance	4/5
Corticorésistance	15%	la moitié évolue vers l'IR	

**Le principal élément pronostique est représenté par la réponse à la corticothérapie**

Néphrose corticosensible. Corticosensibilité est généralement synonyme de bon pronostic rénal. Dans les formes multirécidivantes ou corticodépendantes, se pose le problème de l'observance et, si le traitement est bien suivi, celui de la pathologie iatrogène. La durée d'évolution de la maladie est imprévisible et peut se prolonger jusqu'à l'âge adulte.

Néphrose corticorésistante. Bien que la rémission spontanée soit possible, une évolution péjorative est à craindre (SN chronique, HTA, IR).

#### 6. Traitement

##### **Traitement symptomatique**

Le repos au lit est inutile voire dangereux, car il augmente le risque de thrombose.

Dietétique : la restriction sodée est recommandée lors des poussées et pendant la corticothérapie à fortes doses (> 30 mg/m<sup>2</sup>/j), l'apport protéique est normal, les sucres rapides sont réduits au prorata de la posologie de prednisone, les apports en eau sont adaptés en fonction du syndrome oedémateux et de la diurèse.

L'usage des diurétiques doit être prudent car, en majorant l'hypovolémie, ils favorisent le risque thromboembolique. S'il existe des arguments pour une hypovolémie (PA basse ou pincée, hémoconcentration, tachycardie, microcardie), un remplissage préalable est nécessaire (albumine humaine à 20%, 1 g/kg à perfuser en 6 h) en milieu hospitalier. Les produits recommandés sont la

spironolactone (Aldactone®, 5 mg/kg/j) d'autant plus que la natriurèse est effondrée et le furosémide (Lasilix®, 1 à 2 mg/kg/j), parfois associé à l'amiloride (Modamide®), à interrompre dès que la protéinurie diminue.

La prévention des thromboses est fondamentale, en évitant tout ce qui favorise ou aggrave l'hypovolémie. Si le risque est patent (SN cliniquement sévère, albuminémie = 20 g/L, fibrinogène > 6 g/L, antithrombine III < 70%, D-dimères > 1000 mg/mL), un traitement anti-coagulant (anti-vitamine K, héparine de bas poids moléculaire) doit être proposé. En cas de thrombose avérée, le traitement repose sur l'héparinothérapie et l'antithrombine III (Aclotine®).

En présence d'une infection présumée bactérienne, une antibiothérapie probabiliste par ceftriaxone ± aminoside doit être entreprise après avoir réalisé les prélèvements adéquats.

Les vaccinations doivent être évitées en poussée ou si l'immunosuppression est importante ; il convient de les envisager en phase de rémission.

### Traitement de fond

Corticothérapie. C'est le traitement majeur de la néphrose et il est inutile de le différer.

#### Corticothérapie lors d'une première poussée

Prednisone (Cortancyl®)

60 mg/m<sup>2</sup>/j (sans dépasser 60 mg/j) pendant 4 semaines

Evaluation après 4 semaines :

- corticorésistance : biopsie rénale + modification thérapeutique
- corticosensibilité : passage à une corticothérapie alternée :

60 mg/m<sup>2</sup>/2j pendant 2 mois

puis 45 mg/m<sup>2</sup>/2j pendant 15 jours

puis 30 mg/m<sup>2</sup>/2j pendant 15 jours

puis 15 mg/m<sup>2</sup>/2j pendant 15 jours

puis arrêt, soit une durée totale de 4,5 mois.

**Traitement des rechutes.** Il est fréquent d'observer une protéinurie transitoire lors d'infections banales; la corticothérapie ne sera appliquée qu'aux rechutes avec protéinurie persistante et œdèmes.

Dans les formes multirécidivantes et corticodépendantes, il convient de reconnaître une intoxication stéroïdienne (ralentissement statural, obésité avec vergetures, cataracte) et de proposer une alternative à la corticothérapie. Les immunosuppresseurs proposés visent à diminuer le besoin en prednisone, à espacer les rechutes et parfois à restaurer un certain degré de corticosensibilité.

Néphroses corticorésistantes. La ciclosporine associée à de faibles doses de prednisone est susceptible d'induire une rémission prolongée. L'IR terminale est malgré tout fréquente et expose au risque de récurrence après greffe.

### Faq 7 - Autres formes de syndrome néphrotique primitif

Ces formes sont rares et la biopsie rénale est nécessaire.

Avant l'âge d'un an, on peut observer une authentique néphrose idiopathique, mais il s'agit plus souvent de SN particuliers (SN finlandais, sclérose mésangiale diffuse).

A tout âge, on peut observer des SN familiaux ou syndromiques, en rapport avec des anomalies génétiques du podocyte, insensibles à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs.