

## Item 259

# Protéinurie et syndrome néphrotique

---

### N° 259. Protéinurie et syndrome néphrotique de l'adulte et de l'enfant

#### OBJECTIFS

- 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

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
<b>A</b>	Définition	Connaître la définition protéinurie physiologique	
<b>A</b>	Définition	Connaître la définition protéinurie pathologique	Connaître les seuils d'albuminurie
<b>A</b>	Diagnostic positif	Connaître les méthodes d'analyses d'une protéinurie	
<b>A</b>	Définition	Connaître la définition du syndrome néphrotique	
<b>B</b>	Éléments physiopathologiques	Savoir la physiopathologie du syndrome néphrotique	
<b>A</b>	Diagnostic positif	Connaître l'évaluation initiale d'un syndrome néphrotique chez l'adulte et chez l'enfant	
<b>A</b>	Diagnostic positif	Connaître les complications aiguës et chroniques du syndrome néphrotique	
<b>B</b>	Éléments physiopathologiques	Connaître les mécanismes des œdèmes du syndrome néphrotique	
<b>B</b>	Prise en charge	Connaître les principes des traitements symptomatiques d'un syndrome néphrotique	
<b>B</b>	Examens complémentaires	Connaître l'enquête étiologique d'une protéinurie, d'un syndrome néphrotique, indications biopsie rénale chez l'adulte et chez l'enfant	
<b>B</b>	Diagnostic positif	Savoir les principales causes de syndrome néphrotique	

## I. Protéinurie

### A. Protéinurie physiologique (100 à 150 mg, soit < 0,2 g/j)

- Chaque jour, 10 à 15 kg de protéines sériques traversent le rein, **mais seulement 100 à 150 mg sont excrétés dans l'urine des 24 heures.**
- La paroi du capillaire glomérulaire s'oppose en effet à la filtration des principales protéines, et le tubule proximal réabsorbe la grande majorité des protéines physiologiquement filtrées en raison de leur faible poids moléculaire (< 70 kD).
- À l'état normal, seules les protéines de faible poids moléculaire sont librement filtrées. La protéinurie physiologique est donc composée de :
  - 60 % de protéines de faibles poids moléculaire (lysozyme,  $\beta$ -2 microglobuline et chaînes légères kappa et lambda) ;
  - 40 % de protéines secrétées 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 15-30 mg/j.

### B. Protéinuries pathologiques

#### 1. Définition

La protéinurie correspond à une élimination urinaire anormale en débit et en qualité de protéines. L'albumine est la principale protéine présente dans les urines en cas de lésions glomérulaires. La proportion d'albumine correspond à environ 60 à 80 % de la protéinurie totale.

Tableau 1 : Définitions des seuils pathologiques de l'albuminurie et de la protéinurie

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

**RAC = Rapport Albumine/créatinine urinaire**

**RPC = Rapport Protéines/créatinine urinaire**

Une protéinurie > 500 mg /24 h correspond approximativement à l'excrétion de 300 mg/24 h d'albumine (70 % des protéines urinaires) et à une + d'albumine à la bandelette urinaire.

Le terme de microalbuminurie est consacré par l'usage et correspond à une concentration urinaire faible d'albumine dans les urines détectée par des méthodes spéciales (néphélométrie laser).

L'excrétion urinaire de créatinine chez un adulte est approximativement de 1 g/j, soit 8,84 mmol. Cette valeur est arrondie à 10 pour l'estimation de la protéinurie des 24 h.

Exemple : protéinurie/créatininurie = 700 mg/mmol. On estime la protéinurie de 24 h à  $700 \times 10 = 7 \text{ g/j}$  ou 7 g/g de créatinine.

## 2. 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,
    - de plus en plus sur un échantillon d'urine par le rapport protéinurie/créatinurie (tableau 1).
  - 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).

## 3. Analyse qualitative

### ■ Électrophorèse des protéines urinaires

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

- **protéinurie glomérulaire** : constituée majoritairement d'albumine (> 60 %),
- **protéinuries tubulaires** : constituée essentiellement de protéines de petits poids moléculaires. Elles résultent d'un trouble de réabsorption tubulaire proximale. Par exemple la lysozymurie (15 kD) et la b2-microglobulinurie (12kD). Les protéinuries tubulaires isolées sont rares et accompagnent le syndrome de Fanconi (dysfonction tubulaire proximal),
- **protéinuries dites « de surcharge »** : résultent d'une augmentation de synthèse (chaîne légère Kappa ou Lambda au cours des dysglobulinémies – myélome multiple, amylose AL) 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 **glomérulopathie 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, la microalbuminurie est également un marqueur indépendant de **risque cardio-vasculaire élevé**, notamment chez les patients hypertendus. Elle témoigne chez ces patients d'une dysfonction endothéliale.

## C. Situations cliniques en dehors du syndrome néphrotique

### 1. Protéinuries intermittentes ou transitoires

- Il s'agit de protéinuries 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 de l'appareil urinaire ;
  - insuffisance ventriculaire droite ;
  - polyglobulie.
- La **protéinurie orthostatique** s'observe en période pubertaire (12-16 ans) et disparaît spontanément à la fin de la puberté, en tout cas avant l'âge de 20 ans. 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.

### 2. Protéinuries permanentes

Les orientations diagnostiques dépendent du débit urinaire de la protéinurie, de sa composition et des anomalies associées (HTA, hématurie, insuffisance rénale, anomalies échographiques). L'arbre diagnostique est résumé dans la figure 1.

- Un avis néphrologique doit être sollicité en présence d'une protéinurie permanente > 0,5 g/j.
- Une maladie glomérulaire peut se surajouter à une néphropathie interstitielle ou vasculaire (par exemple, c'est le cas des lésions de hyalinose qui se développent après réduction néphronique, au cours des reflux vésico-urétéraux notamment).

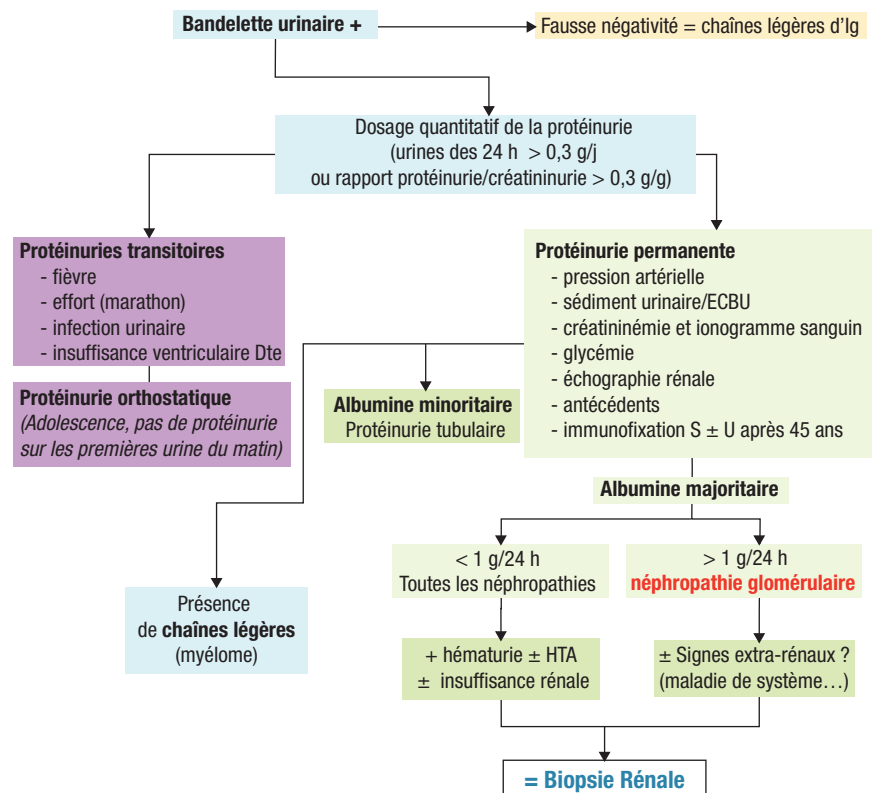


Figure 1. Conduite à tenir devant une protéinurie asymptomatique

## II. Syndrome néphrotique

### A. Définition

- Le syndrome néphrotique a une définition strictement biologique qui associe :
  - une protéinurie supérieure à **3 g/24 heures** chez l'adulte (> 50 mg/kg/j ou 2 g/g chez l'enfant) ;
  - une hypoalbuminémie inférieure à **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 signes précédents.

### B. Physiopathologie du syndrome néphrotique

- Le passage d'une grande quantité d'albumine dans l'urine résulte d'un trouble de la **perméabilité capillaire glomérulaire** lié à :
  - une **anomalie 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 de protéines** dans les glomérules au cours de la glomérulonéphrite extramembraneuse et des amyloses (voir « Pour en savoir plus »),
  - une **altération des podocytes**,
  - une **altération de l'endothélium** au cours des microangiopathies thrombotiques.
- La protéinurie du syndrome néphrotique contient essentiellement de l'albumine ou des protéines de poids moléculaire supérieur à l'albumine :
  - la **fuite urinaire d'albumine** dépasse les capacités de synthèse hépatique, provoquant ainsi une hypoalbuminémie,
  - la **symptomatologie clinique est dominée par le syndrome œdémateux**.

### C. Le diagnostic positif de syndrome néphrotique

- Il est en général aisé chez l'adulte et sera évoqué dans deux circonstances principales :
  - l'installation explosive ou progressive d'un **syndrome œdémateux** ;
  - la découverte d'une protéinurie abondante lors d'un examen systématique (médecine du travail, médecine scolaire).

#### 1. Tableau clinique

##### a. Les œdèmes

- Ils dominent le tableau clinique :
  - **Ils sont mous, blancs, indolores et prennent le godet.**
  - Ils prédominent **dans les territoires déclives** (chevilles, et jambes en position debout, lombes et dos chez un sujet en décubitus dorsal) et dans les régions où la pression extravasculaire est faible (orbite de l'œil).

- Un **épanchement des séreuses** de type transsudatif (plèvre, péricarde, péritoine) peut être observé, réalisant une anasarque. L'œdème pulmonaire est exceptionnel en l'absence d'insuffisance cardiaque.
- La **prise de poids** est constante et permet de chiffrer l'importance de la rétention hydrosodée.
- En cas d'installation aiguë, le syndrome œdémateux peut être associé à une **oligurie**.
- La pression artérielle est variable et dépend de la cause du syndrome néphrotique et de l'association éventuelle à une insuffisance rénale organique.
- Enfin l'absence de syndrome œdémateux n'écarte pas le diagnostic de syndrome néphrotique, surtout chez les patients suivant un régime sans sel, ou traités par diurétiques au préalable.

#### b. Mécanismes des œdèmes du syndrome néphrotique

- Les œdèmes du syndrome néphrotique reflètent deux anomalies fondamentales : une rétention rénale de sodium et une diminution de la pression oncotique plasmatique qui favorise le passage de sodium et d'eau vers le secteur interstitiel. Une hypovolémie efficace peut être éventuellement observée, elle stimule les systèmes participant à la rétention hydrosodée (système rénine-angiotensine et système sympathique) (cf. pour en savoir plus et le chapitre 9 « œdèmes »).

#### c. Le traitement du syndrome œdémateux

- Il repose sur :
  - une **restriction sodée** (2-4 g de NaCl/j soit 34-68 mEq de sodium) ;
  - 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 est utilisé à posologie croissante en 2 à 3 prises par jour ;
  - 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 pour éviter la survenue d'une hypovolémie et les risques de thromboses veineuses (dus à l'hémoconcentration) ;
  - En l'absence d'hyponatrémie, il n'y a pas lieu de restreindre les apports hydriques
  - Le recours à des perfusions d'albumine est réservé aux situations exceptionnelles d'hypotension symptomatique.

## 2. Examens biologiques

#### a. 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/24 heures).
- L'analyse du **sédiment urinaire** permet de rechercher l'association à une **hématurie microscopique**.
- L'examen du culot urinaire recherche des **cylindres hématiques**, qui signent l'origine glomérulaire de l'hématurie.

#### b. Dans le sang

- Il existe une **hypoalbuminémie** < 30 g/L.
- L'analyse de l'électrophorèse des protéines montre une modification de la répartition des globulines avec :
  - une élévation des  $\alpha$ 2-globulines, des  $\beta$ -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 par diminution de la fraction du calcium lié à l'albumine.
- La créatininémie varie en fonction de la cause du syndrome néphrotique et de l'association possible à une insuffisance rénale organique ou fonctionnelle.

### 3. Diagnostic différentiel

- Il faut distinguer le syndrome néphrotique des autres causes d'œdèmes généralisés sans protéinurie :
  - avec rétention sodée (cirrhose, insuffisance cardiaque, péricardite constrictive); dans un faible nombre de cas, l'insuffisance cardiaque droite sévère ou la cirrhose peuvent être associées à une protéinurie;
  - des autres causes d'hypoprotidémie ou le mécanisme des œdèmes est incertain : malabsorption, dénutrition...

### 4. Conduite à tenir

- 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...



## D. Complications du syndrome néphrotique

- +** ++ En plus des œdèmes (révélateurs du SN), on distingue les complications aiguës et chroniques.

### 1. Les complications aiguës

#### a. Insuffisance rénale aiguë

- **Insuffisance rénale fonctionnelle**, par hypovolémie relative, banale 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 de l'enfant ou du sujet âgé, dans les situations associées à une hypovolémie sévère et prolongée.
- **Thrombose uni ou bilatérale** des veines rénales : notamment au cours 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.

#### b. Thromboses vasculaires et anomalies de la coagulation

- Mécanismes :
  - Les pertes urinaires de facteurs anticoagulants (antithrombine III, Protéine S...) et la synthèse accrue des facteurs procoagulant (facteur V, VIII, fibrinogène...) provoque un état **d'hypercoagulabilité**.
- Clinique :
  - Les thromboses vasculaires concernent **tous les territoires, veineux surtout et artériels**. Elles sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant.
  - Les thromboses veineuses peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire.
  - Deux variétés de thrombose veineuse méritent une mention particulière :
    - la rare thrombose d'un sinus veineux cérébral,
    - la thrombose d'une ou des deux veines rénales.
- Traitement et prévention :
  - traitement curatif d'une thrombose veineuse ou d'une embolie pulmonaire :
    - selon les modalités habituelles (HBPM en l'absence d'insuffisance rénale ou héparine, puis AVK) ; prolongé aussi longtemps que le syndrome néphrotique persiste ; avec un objectif d'INR entre 2 et 3,
    - équilibration du traitement par anti-vitamine K difficile en raison d'anomalies pharmacocinétiques (liaison à l'albumine, et donc augmentation de la forme libre),
    - traitement curatif d'une thrombose artérielle : embolectomie ou héparine + aspirine.
  - Traitement préventif des thromboses veineuses :
    - éviter l'immobilisation prolongée, bas de contention...,
    - éviter la déplétion hydrosodée brutale (> 1 à 2 kg/j),
    - prescrire un traitement anticoagulant si l'hypoalbuminémie est profonde (< 20 g/L) et durable.

### c. Complications infectieuses

Elles sont favorisées par l'hypogammaglobulinémie, notamment pour les bactéries encapsulées (*Pneumocoque*, *Haemophilus*, *Klebsielle*).

- Les tableaux cliniques sont :
  - une **infection cutanée** (érysipèle) qui peut prendre très vite l'aspect de cellulite accompagnée d'un sepsis grave, notamment chez les patients ayant un syndrome œdémateux majeur. Les érosions cutanées spontanées ou les points de ponction veineuse sont les portes d'entrée usuelles;
  - la **péritonite primitive** qui s'observe chez les enfants atteints de syndrome néphrotique :
    - douleur abdominale aiguë fébrile,
    - le diagnostic repose sur la ponction d'ascite.

Les autres complications infectieuses sont également possibles.

- Les vaccinations anti-grippales et anti-pneumococciques doivent être réalisées, l'antibioprophylaxie n'est pas indiquée. Corticothérapie et immunosuppresseurs contre-indiquent les vaccins vivants.

## 2. Les complications chroniques

### a. Hyperlipidémie

- Elle est de type mixte le plus souvent.
- L'hypercholestérolémie peut être très importante (> 10 mmol/L-). Elle est athérogène avec élévation du LDL-C.
- Elle est liée à une augmentation de la production des lipoprotéines au niveau du foie (VLDL et LDL) et à une diminution de leur catabolisme.
- Elle est corrélée à la sévérité du syndrome néphrotique.
- 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 (hyalinose segmentaire et focale, glomérulopathie extramembraneuse). Il fait appel à l'utilisation des statines sous contrôle des CPK (risque accru de rhabdomyolyse) et à posologie progressivement croissante.

### b. Hypertension artérielle

- Elle est très fréquente au cours des glomérulonéphrites chroniques.
- L'objectif est de ramener la pression artérielle en dessous de 130/80 mmHg.
- Elle nécessite un traitement incluant en première ligne un IEC ou un ARA2, puis un diurétique.

### c. 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.
- Traitement « néphroprotecteur » non spécifique (voir chapitre insuffisance rénale chronique) :
  - **objectifs PA < 130/80 mmHg et protéinurie < 0,5 g/j;**

- **moyens :**
  - régime limité en sel < 6 g/j,
  - utilisation de bloqueurs du système rénine angiotensine : la mise en route d'un traitement néphroprotecteur (IEC/ARA2) se conçoit en cas de syndrome néphrotique durable n'entrant pas en rémission rapidement sous traitement spécifique (pas d'indication par exemple au cours du SNLGM corticosensible en quelques jours ou semaines).

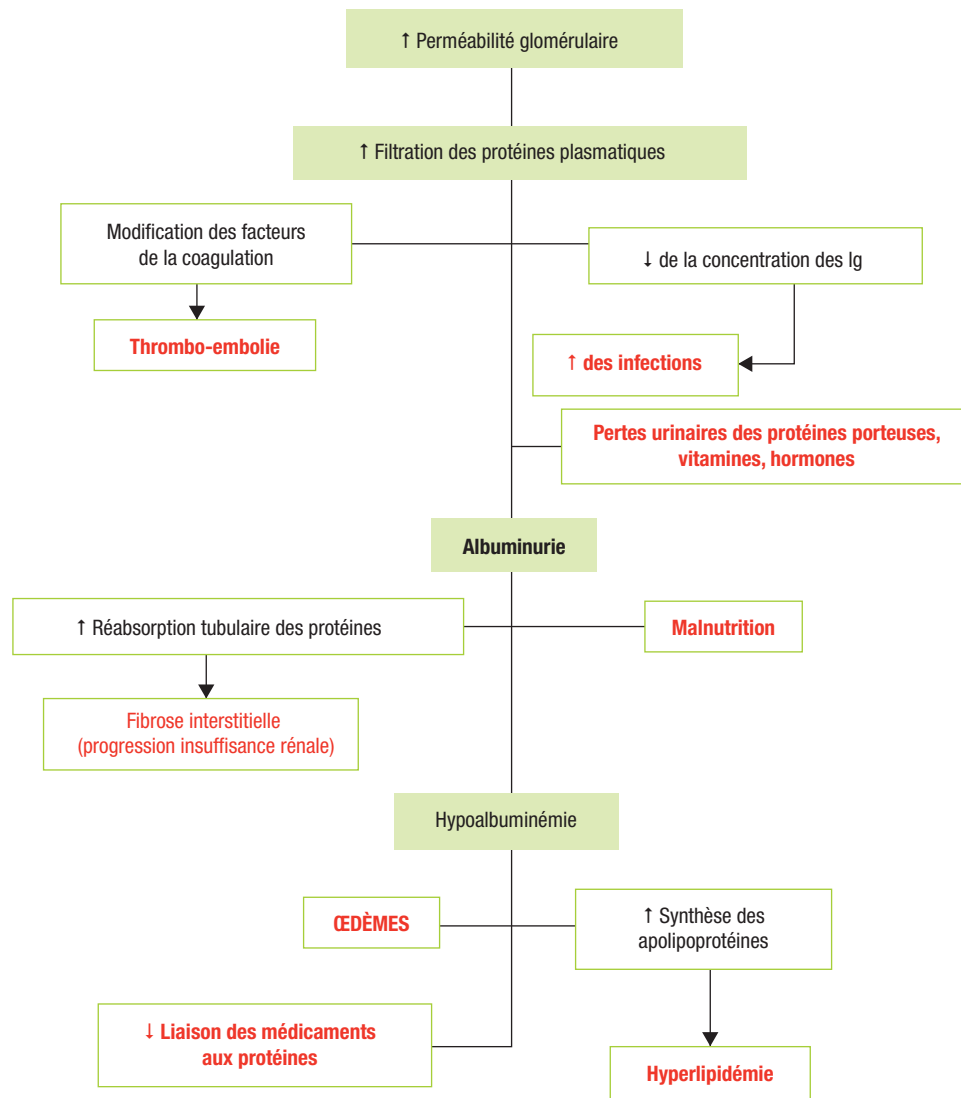


Figure 2. **Mécanismes physiopathologiques des complications du syndrome néphrotique**

#### d. 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 immuno-suppresseurs doivent être discutés durant cette période.

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

- La baisse de l'albumine sérique 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.

f. Autres anomalies métaboliques (syndrome néphrotique prolongé)

- Baisse de métaux éléments (fer, cuivre, zinc), de protéines porteuses (*Vitamin-D binding protein*, *thyroxin binding globulin* céruléoplasmine, transferrine) entraînant par exemple une carence en vitamine D ou une hypothyroïdie.

Les mécanismes impliqués dans la physiopathologie des complications du syndrome néphrotique sont résumés dans la figure 2.

## E. Diagnostic étiologique : éléments d'orientation

### ■ Quand faut-il proposer une biopsie rénale en présence d'un syndrome néphrotique ? En pratique, la biopsie rénale est **toujours indispensable 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 lipoïdique) ;
- 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...).

### ■ 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 deux causes les plus fréquentes de syndrome néphrotique primitif sont la **glomérulopathie extra-membraneuse** et le syndrome néphrotique idiopathique (qui inclut le SNLGM et les hyalinoses segmentaires et focales primitives),
- un syndrome néphrotique est **secondaire** si la néphropathie glomérulaire est la conséquence d'une maladie générale (diabète, lupus, amylose...), infectieuse, toxique ou tumorale.

### ■ Les causes de syndromes néphrotiques secondaires sont nombreuses (tableau 2).

Tableau 2 : Principales causes des syndromes néphrotiques secondaires

<b>Maladie générale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabète</li> <li>• Lupus érythémateux disséminé</li> <li>• Cryoglobulinémie</li> <li>• Amylose AL primitive, ou au cours d'un myélome</li> <li>• Amylose AA secondaire à une maladie inflammatoire chronique</li> </ul>
<b>Infections</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C</li> <li>• VIH</li> <li>• Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse (streptocoque, pneumocoque)</li> <li>• Infection d'un shunt atrio-ventriculaire</li> <li>• Autres : paludisme, syphilis, bilharziose</li> </ul>
<b>Cancers et hémopathies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs solides (cancer pulmonaire)</li> <li>• Hémopathies (myélome multiple, lymphome non-hodgkinien)</li> <li>• Gammapathie monoclonale isolée</li> <li>• Cryoglobulinémie</li> </ul>
<b>Médicaments</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-inflammatoires non stéroïdiens</li> <li>• Lithium</li> <li>• D-pénicillamine</li> <li>• Traitements anti-VEGF</li> </ul>
<b>Autres causes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré-éclampsie</li> </ul>

## POUR EN SAVOIR PLUS...

Les glomérules sont quasiment imperméables à l'albumine (PM 70 kD) et aux protéines de poids supérieur, alors que les protéines plus petites comme les chaînes légères d'immunoglobulines (PM 25 kD) ou le lysozyme (PM 15 kD) traversent plus facilement la membrane. Ces protéines filtrées sont en majorité réabsorbées puis dégradées dans le tubule proximal. Les principales protéines présentes dans l'urine normale sont :

- les protéines d'origine plasmatique : l'albumine (10 à 20 mg), des globulines de faible masse moléculaire, de nombreuses hormones peptidiques ;
- les protéines originaires du rein et des voies urinaires : la protéine de Tamm-Horsfall ou uromoduline (environ 80 mg/j) qui est synthétisée par la branche ascendante de l'anse de Henlé et dont le rôle est encore inconnu, l'IgA sécrétoire, l'urokinase...

### 1. Structure de la paroi glomérulaire

La paroi du capillaire glomérulaire est constituée de trois structures successives depuis la lumière du capillaire :

- Les cellules endothéliales limitent le capillaire ; elles constituent une structure fenêtrée à travers laquelle le plasma peut directement venir au contact de la membrane basale glomérulaire.
- La membrane basale du capillaire glomérulaire (MBG) est issue de l'assemblage de molécules sécrétées par les cellules endothéliales et les podocytes situés sur l'une ou l'autre de ses deux faces. Le collagène de type IV, la laminine et les protéoglycannes sont les constituants majeurs de la MBG. L'un des protéoglycannes, l'agrine, est spécifique du versant externe de la MBG et compte des chaînes glycosylées qui supportent des charges électronégatives. En microscopie électronique, la MBG a un aspect central électron-dense (lamina densa) bordé de couches périphériques plus claires (lamina rara interna et lamina rara externa).
- Les podocytes sont des cellules épithéliales qui reposent sur la face externe de la MBG par des prolongements dénommés pédicelles ou pieds des podocytes. L'une des protéines membranaires des podocytes, la podocalyxine, est riche en acide sialique chargé négativement. L'ultrafiltrat qui vient au contact des podocytes s'infiltre entre eux à travers les diaphragmes de fente, puis forme dans la chambre urinaire l'urine primitive qui s'écoule dans le tubule.

Deux barrières de nature différentes font normalement obstacle à la filtration des molécules plasmatiques dont le poids moléculaire est élevé : d'une part la structure même de la membrane basale s'oppose à leur passage ; d'autre part l'électronégativité de la MBG et du revêtement podocytaire restreignent encore la filtration des protéines plasmatiques porteuses d'une charge anionique, comme l'albumine.

### 2. Lésions histologiques élémentaires glomérulaires

On distingue :

- Les modifications des cellules, bien caractérisées par la microscopie optique :
  - prolifération des cellules résidentes, mésangiales, endothéliales ou épithéliales pariétales (les podocytes ne se divisent pratiquement pas) ;
  - infiltration par des cellules circulantes (macrophages ou polynucléaires).
- Les dépôts, caractérisés par l'étude en immunofluorescence indirecte à l'aide d'anticorps dirigés contre :
  - les immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et leurs chaînes légères (kappa et lambda) ;
  - les fractions du complément (C3, C4, C1q) ;

- le fibrinogène ;
  - parfois d'autres substances (dépôts d'amylose) ou chaînes  $\alpha 3$  et  $\alpha 5$  du collagène IV.
- Les remaniements de la matrice extracellulaire (fibrose).

### 3. Mécanismes des œdèmes du syndrome néphrotique (voir aussi chapitre 9)

Les œdèmes du syndrome néphrotique reflètent deux anomalies fondamentales : une rétention de sodium et un déséquilibre de répartition des volumes entre secteur interstitiel et secteur plasmatique dans le compartiment extracellulaire.

#### Deux théories sont retenues pour les expliquer :

- **1<sup>re</sup> hypothèse :** La théorie du déficit de remplissage (fréquente dans le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, notamment chez l'enfant) : L'hypoalbuminémie a pour conséquence une baisse de la pression oncotique favorisant le passage transcapillaire d'eau et de sodium vers l'espace interstitiel (selon le principe des forces de Starling). Ce phénomène est responsable d'une hypovolémie relative et d'une stimulation du système rénine angiotensine aldostérone qui entretient la rétention hydrosodée et aggrave les œdèmes si le sujet ne suit pas un régime restreint en sodium.
  - **2<sup>e</sup> hypothèse :** La rétention rénale de sodium s'opère dans les cellules principales du tube collecteur cortical. Dans ces cellules, il est établi que le syndrome néphrotique s'accompagne d'une activation de la NaK-ATPase localisées au pôle basal. Au pôle apical le canal sodium épithélial sensible à l'amiloride (Epithelial Na channel, ENaC) favorise la réabsorption dans le sens du gradient de concentration des ions sodium circulant dans la lumière tubulaire. Cette réabsorption est indépendante de l'aldostérone et de la vasopressine qui sont les acteurs classiques de la régulation de sodium dans le tube collecteur. Le facteur responsable de la rétention sodée n'est pas identifié.
- L'asymétrie de distribution du volume extracellulaire est frappante : le volume du secteur interstitiel est massivement augmenté, alors que le volume plasmatique est normal ou discrètement élevé, voire contracté dans certains cas.
- À l'appui de cette hypothèse : le volume interstitiel est déterminé par des phénomènes passifs : les échanges transcapillaires d'eau et de solutés avec le secteur plasmatique et le drainage lymphatique. Le débit transcapillaire de fluide suit la loi de Starling. Or, ni le gradient de pression oncotique, ni le gradient de pression hydrostatique ne sont modifiés. En particulier, l'abaissement de la pression oncotique plasmatique n'est pas un facteur déterminant car elle s'accompagne d'une baisse parallèle de la pression oncotique du secteur interstitiel.
- Par contre, la perméabilité capillaire est anormale : d'une part, la conductivité hydraulique des cellules endothéliales est accrue comme l'attestent les données expérimentales et cliniques. Au plan moléculaire, ce sont les jonctions intercellulaires de l'endothélium (jonctions occlusives ou jonctions adhésives) qui pourraient être les cibles d'un facteur lié à l'état néphrotique. D'autre part, l'extravasation de l'albumine est excessive dans le syndrome néphrotique, notamment dans la néphrose idiopathique. Enfin, les mécanismes de compensation sont insuffisants : la synthèse hépatique d'albumine est accrue mais ne compense pas la fuite urinaire. Elle est associée à une synthèse hépatocytaire excessive d'un grand nombre de protéines et de lipoprotéines.

# Fiche flash

## 1. Protéinurie physiologique (100 à 150 mg, soit < 0,2 g/j)

## 2. Définitions de l'albuminurie et de la protéinurie

	Urines des 24 h (mg/24 h)	RAC (mg/mmol)	RAC (mg/g)
Albuminurie normale	< 30	< 3	< 30
Microalbuminurie (ou albuminurie modérément augmentée)	30-300	3-30	30-300
Albuminurie (ou albuminurie très augmentée)	> 300	> 30	> 300
Protéinurie (RPC)	> 500	> 50	> 500

RAC = Rapport Albumine/créatinine urinaire

RPC = Rapport Protéines/créatinine urinaire

## 3. Définition du syndrome néphrotique

- Protéinurie > 3 g/j (50 mg/kg/j chez l'enfant) et albuminémie < 30 g/L

## 4. Complications du syndrome néphrotique et leur traitement

### a. Aiguës

1. La **rétenction hydrosodée**, caractérisée par une prise de poids, des œdèmes déclives, éventuellement une anasarque

- Traitement : régime restreint en sodium (< 2 g/j), diurétique de l'anse

### 2. L'insuffisance rénale aiguë :

- Fonctionnelle par hypovolémie :
  - due à la baisse de la volémie par fuite d'albumine vers le secteur interstitiel (rare);
  - ou déplétion hydrosodée brutale par diurétique.
- Organique :
  - par nécrose tubulaire aiguë;
  - par thrombose veineuse rénale.

### 3. Les thromboses vasculaires :

- Thrombose veineuse ou artérielle chez l'enfant
- Maladie thromboembolique veineuse chez l'adulte
- Thrombose de veine rénale au cours de la glomérulopathie extra-membraneuse
  - traitement curatif :
    - anticoagulant en cas de thrombose veineuse, prolongé aussi longtemps que le SN persiste, avec un objectif d'INR entre 2 et 3
    - anticoagulant et/ou aspirine si thrombose artérielle



- prophylaxie:
  - éviter l'immobilisation prolongée;
  - éviter la déplétion hydrosodée brutale;
  - prescrire un AVK si hypoalbuminémie profonde < 20 g/L et durable.

4. Les **infections bactériennes** à germes encapsulés (pneumocoques, streptocoques ou BGN): pneumopathie, péritonite, érysipèle; pas d'indication à une antibioprophylaxie.

#### b. Chroniques

1. **L'insuffisance rénale chronique**, favorisée par l'hypertension artérielle et une protéinurie massive persistante par échec ou absence de traitement spécifique

- Traitement « néphroprotecteur »:
  - objectif tensionnel: PA < 130/80 mmHg; moyens: IEC ou ARA2 + diurétique;
  - réduire la protéinurie: objectif < 0,5 g/j; moyens: abaisser la PA + IEC (ou ARA2) + régime peu salé + diurétique.

2. La **dyslipidémie athérogène** (LDL-C élevé, hyperTG):

- Traitement par régime (peu efficace) et statine si SN durable (> 6 mois).

3. **Retard de croissance**: chez l'enfant si SN chronique ou si corticothérapie autour du pic de croissance pubertaire:

- Prévention:
  - régime normal en protéine: 1-1,5 g/kg/j;
  - réduire la corticothérapie en lui substituant un immunosuppresseur autour de la puberté.

## PROTÉINURIE ET SYNDROME NÉPHROTIQUE – ITEM 259

- ▶ **Q1.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) peut (peuvent) être observée(s) au cours d'un syndrome néphrotique pur ?
  - A. Rapport protéinurie sur créatininurie = 400 mg/mmol
  - B. Présence de 50 hématies / mm<sup>3</sup>
  - C. Créatininémie à 120 µmol/L
  - D. Pression artérielle à 145/87 mmHg
  - E. Albuminémie à 28 g/L
  
- ▶ **Q2.** Une femme de 26 ans a des œdèmes des membres inférieurs rapportés à un syndrome néphrotique. Elle a pris 4 kg depuis 1 mois. Sa natrémie est normale. Quelle(s) mesure(s) thérapeutique(s) prescrivez-vous ?
  - A. Restriction hydrique à 500 ml par jour
  - B. Restriction sodée apportant 6 à 8 g de NaCl par jour
  - C. Restriction sodée apportant 2 à 4 g de NaCl par jour
  - D. Diurétiques de l'anse
  - E. Perfusion d'albumine 20 %
  
- ▶ **Q3.** Parmi les facteurs suivants, quelle(s) est (sont) la (les) complication(s) possibles du syndrome néphrotique ?
  - A. Thromboses artérielles
  - B. Hyperthyroïdie
  - C. Hyperaldostérionisme secondaire
  - D. Augmentation de synthèse du LDL
  - E. Infections à germes encapsulés
  
- ▶ **Q4.** Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant la protéinurie ?
  - A. La présence d'une protéinurie à 1 + à la bandelette correspond environ à une protéinurie de 1 g/L
  - B. Une protéinurie est dite sélective quand elle est composée de plus de 60 % d'albumine
  - C. Une protéinurie sélective est compatible avec le diagnostic de syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales
  - D. La micro-albuminurie est pathologique quand elle est supérieure à 30 mg/g de créatininurie
  - E. La présence de chaînes légères d'immunoglobulines dans les urines traduit l'existence de lésions glomérulaires
  
- ▶ **Q5.** Parmi les pathologies suivantes, laquelle (lesquelles) peut (peuvent) se compliquer d'un syndrome néphrotique ?
  - A. Lupus érythémateux disséminé
  - B. Péri-artérite noueuse
  - C. Cancer du poumon
  - D. Diabète
  - E. Polykystose rénale