

## **Item 328 : PROTEINURIE ET SYNDROME NEPHROTIQUE CHEZ L'ENFANT (et l'adulte\*)**

### **OBJECTIFS PEDAGOGIQUES :**

- **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 principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents**

**Auteur et référent : Docteur François BOUISSOU (bouissou.f@chu-toulouse.fr)**

**Version 2008**

### **Points importants :**

#### **La protéinurie**

- peut être la conséquence d'une pathologie des reins ou des voies urinaires
- souvent épiphénomène transitoire, elle nécessite toujours une confirmation
- permanente, ou importante (>1gr/l) elle impose une enquête étiologique le plus souvent d'origine glomérulaire, ou plus rarement tubulaire.
- en cas d'insuffisance rénale, elle est un signe d'évolutivité et de gravité,

#### **Le SN**

- l'association d'oedème et d'une protéinurie massive doit évoquer un SN
- la plus fréquente des pathologies glomérulaires de l'enfant
- le plus souvent « idiopathique » et accessible à la corticothérapie
- plus rarement secondaire à une pathologie acquise ou constitutionnelle de la MBG\*
- nécessite le recours à un centre spécialisé (maladie rénale rare)
- 2 complications redoutables à prévenir : l'infection, les thromboses

\* MBG : membrane basale glomérulaire

\*Ce chapitre ne traite que ce qui concerne l'enfant

## PROTEINURIE DE L'ENFANT

### Définition de la protéinurie

Il existe une élimination physiologique de protéines dans les urines, pour moitié par filtration glomérulaire (composée essentiellement d'albumine, 30mg/j), et pour moitié de protéines d'origine tubulaire (protéine de Tamm-Horsfall). Par contre la plupart des protéines de bas poids moléculaires (< 70 000 kd) filtrées sont réabsorbées dans le tube proximal (processus actif endocytose, transporteurs) et ne sont pas retrouvées dans les urines.

On parle de protéinurie lorsque l'élimination dans les urines excède 150 mg/24h

La protéinurie est influencée par la position, l'activité physique, l'alimentation. Elle n'est pas influencée par l'âge ou le gabarit. Les valeurs varient selon qu'elle est calculée sur 24 heures (toujours aléatoire chez l'enfant), en concentration (gr/l) ou rapportée à la créatinine urinaire (le plus simple et le plus comparatif, en mg/gr de créatinine le plus souvent).

Le tableau ci dessous résume les valeurs physiologiques et les seuils pathologiques.

	Méthode de recueil urine	normale	pathologique
<b>Protéine totale</b>	<b>par 24h (élimination/j)</b>	<b>&lt; 150mg/j</b>	<b>&gt; 150mg/j</b>
	<b>« spot » (concentration)</b>	<b>&lt; 300mg/l</b>	<b>&gt;300mg/l</b>
	<b>mg/créat (rapporté à la créatinine <math>\mu</math>l)</b>	<b>&lt; 200mg/g</b>	<b>&gt;200mg/g</b>
<b>Albumine</b>	<b>24h</b>	<b>&lt; 30 mg/j</b>	<b>&gt;30 mg/j</b>
	<b>« spot »</b>	<b>&lt; 20mg/l</b>	<b>&gt;30 mg/l</b>
	<b>mg/créat</b>	<b>&lt; 20mg/g</b>	<b>&gt;30 mg/g</b>

### Le dépistage de la protéinurie

Il se fait au lit du patient par des bandelettes urinaires réactives( bleu de tétrabromophénol) *Labstix®*, *Multistix®* (Ames); *Combstix®*, (Boehringer)...: la coloration passe du jaune au vert puis bleu en fonction de la présence de protéines, surtout d'albumine. La méthode est très sensible, permettant de détecter une protéinurie entre autour de 200 mg/l. Il existe des faux positifs, en cas d'urines très concentrées, de pH urinaire alcalin, de présence de désinfectant (chlorexidine, ammonium quaternaire).

Le dosage quantitatif est fait par des méthodes colorimétriques (Bleu de Coomassie ou Rouge de pyrogallol).

## **Les différents types de protéinuries**

### Glomérulaire (trouble de la perméabilité de la barrière de filtration)

#### - Fonctionnelle

Toujours <1gr/24h, jamais accompagnées d'œdème .

- d'effort (effort intense), bénigne , disparaissant en moins de 48h
- épiphénomène lors de fièvre
- orthostatique

#### - Organique

Par atteinte directe de la barrière de filtration (podocyte, diaphragme de fente) de causes diverses, pouvant être intense, et accompagnées d'œdème. La protéinurie est le reflet du protéinogramme plasmatique, et selon l'intensité de l'atteinte , la protéinurie est dite sélective (composée essentiellement d' albumine et de protéines de faible poids moléculaire) , ou non sélective (contenant albumine et immunoglobulines de PM élevé)

Tubulaire, par défaut de réabsorption proximale des protéines filtrées de bas poids moléculaire.

Urologique, par exsudation inflammatoire de n'importe quel processus pathologique des voies urinaires

## **Quand rechercher une protéinurie chez l'enfant ?**

Dans un contexte pathologique

- en présence d'œdème, d'HTA, de maladies générales pouvant donner une atteinte rénale (purpura rhumatoïde, diabète, suivi de traitement néphrotoxique....)
- et pour toutes pathologies sévères de l'enfant.

La recherche systématique dans un but de dépistage est aujourd'hui limitée

- elle n'est plus obligatoire en pré vaccination
- recommandée lors de l'examen systématique à un an, dans les visites scolaires et les collectivités d'enfants.

## **Démarche diagnostique devant une protéinurie de l'enfant**

Elle est méthodique et doit préciser ,

- le contexte , les antécédents, l'examen clinique
- les caractéristiques de la protéinurie : sa permanence ?son intensité ?

### Antécédents

- antécédents personnels : HTA, œdème, maladie générale (purpura rhumatoïde), prise de médicaments néphrotoxiques.
- antécédents familiaux : pathologie héréditaire (Alport, Polykystose) ,insuffisance rénale.

Examen clinique :

Signes fonctionnels : syndrome polyuro-polydyspsique, (trouble de concentration par insuffisance rénale), profil mictionnel

Signes physiques : œdème (signe du godet), HTA,

Signes généraux : retard statural (insuffisance rénale)

### Caractériser la protéinurie

**Sa durée** (la découverte d'une protéinurie nécessite une confirmation et un suivi):

- protéinuries "fugaces", "transitoires" (quelques jours, quelques semaines)
- protéinuries "durables", "chroniques", plus significatives (quelques mois, quelques années).

**Sa permanence sur le nycthémère :**

- protéinuries "permanentes",
- protéinuries "intermittentes" en principe de caractère orthostatique : la protéinurie présente en orthostatisme est absente en clinostatisme.

*Pour distinguer ces deux types, un protocole simple recherche la protéinurie sur 3 à 4 échantillons répartis entre le matin au lever (en ayant pris soin de faire évacuer la vessie la veille au soir, 2 heures environ après le coucher) et la fin de l'après-midi, sans modifier l'activité de l'enfant : l'échantillon du matin au lever doit être indemne de protéinurie en cas de protéinurie orthostatique.*

**Son intensité**

- minime < 2gr/l
- massive > 2gr/l qui peut être « néphrotique» (dépassant la capacité de synthèse hépatique) si son excrétion est > 3gr/24h chez l'adulte et 50 mg/kg/24h chez l'enfant

**Son caractère isolé ou associé** à une anomalie du sédiments urinaire : hématurie ? leucocyturie ?

.

### **Diagnostic étiologique**

Il existe une multiplicité de causes

L'algorithme (page suivante) basé sur le contexte et les caractéristiques de la protéinurie permet un fil conducteur, et de s'orienter vers des groupes de diagnostic.

La démarche du diagnostic étiologique d'une protéinurie est particulière chez l'enfant par l'influence de l'âge et la fréquence des pathologies constitutionnelles découvertes dans cette période de la vie.

Si l'on suit le fil conducteur de l'âge, les causes les plus fréquentes et les plus caractéristiques seront schématiquement :

- chez le nourrisson : l'infection urinaire et les uropathies sous-jacentes
- chez l'enfant de 2 à 5 ans : la néphrose.
- entre 5 et 10 ans : les glomérulonéphrites
- au-delà de 10 ans : la protéinurie orthostatique.

## SYNDROME NEPHROTIQUE DE L'ENFANT

Le syndrome néphrotique se définit par une fuite urinaire massive de protéines (>3gr/l, ou >50 mg/kg/jour), entraînant la baisse des protéines plasmatiques (protidémie < 60gr/l, albuminémie < 30gr/l). Le tableau clinique est stéréotypé chez l'enfant et dominé par la présence d'œdème (œdème néphrotique par baisse pression oncotique, et rétention sodée). Lors des poussées 2 complications sont à craindre : l'infection et les thromboses.

Il s'agit d'un trouble de la perméabilité de la barrière de filtration qui peut avoir différentes causes

- un facteur circulant lié à une dysfonction immunitaire des lymphocytes : c'est le **syndrome néphrotique idiopathique**, ou néphrose. Entité la plus fréquente chez l'enfant mais dont le mécanisme est encore inconnu, accessible à un traitement corticoïde et qui guérit dans la majorité des cas après une évolution plus ou moins longue.
- une **anomalie constitutionnelle** d'un composant **de la barrière de filtration** : c'est un syndrome néphrotique congénital, ou syndromique, mais dont le début peut être différé et apparaître plus tard, voir à l'âge adulte. Plusieurs entités sont bien identifiées. Leur évolution est le plus souvent sévère.
- une **pathologie glomérulaire** de cause variée, **immunologique** ou **infectieuse** (glomérulonéphrites), ou **dégénérative** (diabète), ou par déposition (amylose), plus rares chez l'enfant.

### Diagnostic positif du syndrome néphrotique idiopathique

90% des SN de l'enfant sont rattachés au syndrome néphrotique idiopathique ou néphrose.

#### Signes cliniques

Le début est le plus souvent brutal par l'apparition d'œdème, au décours d'un épisode infectieux viral (ORL surtout), mais pas toujours. Le pic de fréquence est autour de 3 ans, avec une proportion plus importante de garçons. L'état général est conservé, la TA normale, la diurèse peut être rare. Les œdèmes sont blancs, mous, indolores, déclives (le matin au visage, le soir dans les chevilles), prenant le godet. Ils peuvent atteindre les séreuses lorsque l'albuminémie est très basse (<15gr/l). La TA est normale, la diurèse normale ou diminuée.

La biologie est caractéristique : hypoprotidémie, hypoalbuminémie, protéinurie isolée (culot normal) massive, sélective (majorité d'albumine), sodium urinaire verrouillé. Fonction rénale normale. Les signes secondaires : hyperlipémie, fibrinogène augmenté, hypocalcémie (baisse du calcium lié à l'albumine, avec un calcium ionisé normal), thrombocytose. Pas de signe inflammatoire (CRP normale en dehors d'une infection).

### Diagnostic différentiel

œdème inflammatoire, œdème allergique, de sémiologie différente (localisé). L'erreur la plus fréquente est de poser le diagnostic d'œdème conjonctival allergique, mais facilement rattaché au SN si l'on fait une bandelette urinaire montrant une protéinurie positive ++++

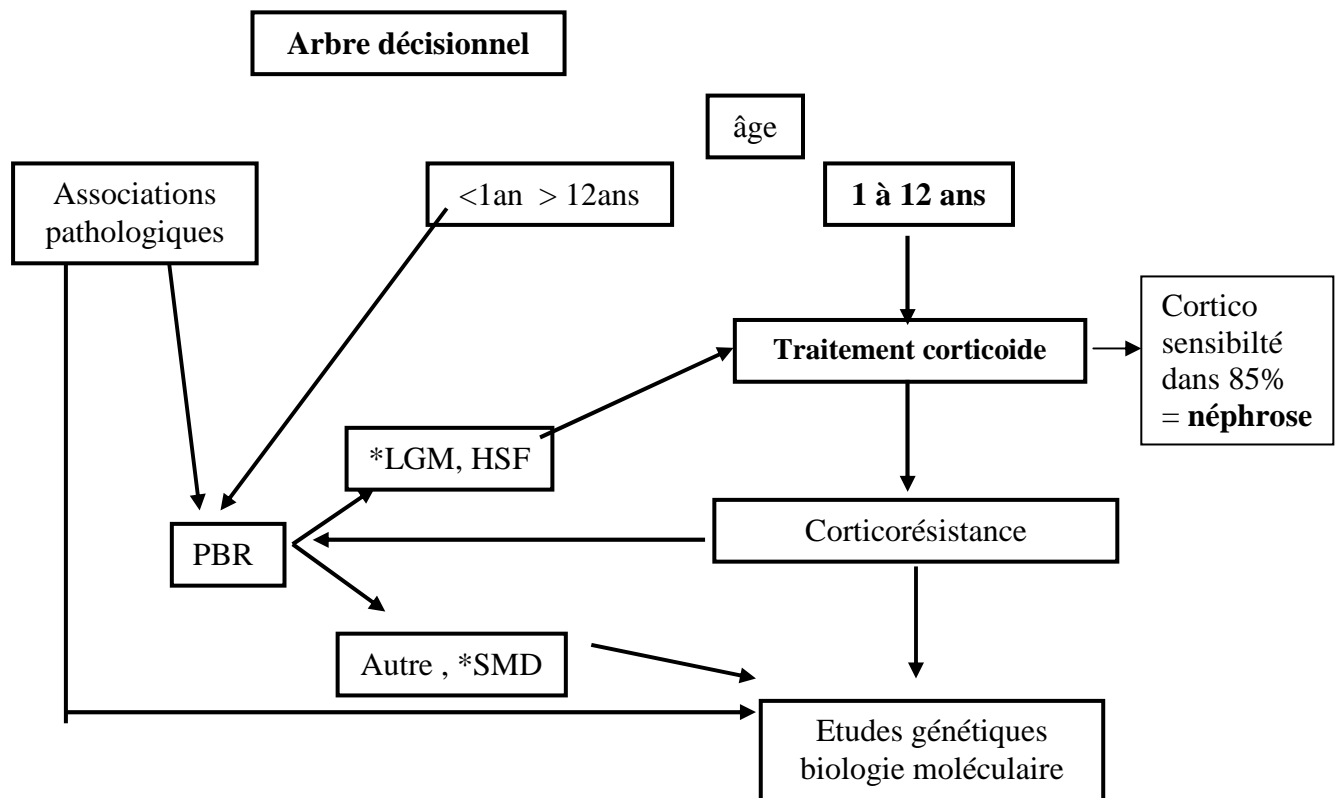
### Diagnostic étiologique

-Syndrome néphrotique idiopathique ou néphrose : début le plus souvent entre 2 ans et 12 ans, prédominance masculine, « syndrome néphrotique pur » (pas d'hématurie, TA normale, fonction rénale normale) et sensibilité à la corticothérapie, ce dernier critère est le plus spécifique.

- syndrome néphrotique constitutionnel par anomalie génétique : possibles antécédents familiaux, début précoce (congénital, première année de vie), absence de corticosensibilité, parfois syndromes associés (anomalies neurologiques, osseuses...).

- syndrome néphrotique secondaire , associé à une glomérulonéphrite immunologique (glomérulonéphrite extra membraneuse , membrano proliférative ), une maladie générale (Purpura rumatoïde, lupus...). Le SN est souvent « impur » : hématurie, HTA, et/ou fonction rénale altérée , âge variable , de survenu plus tardive.

- en pratique : test de corticosensibilité si SN pur débutant entre 2 et 12ans. Dans les autres cas démarche s'appuyant sur la biopsie rénale (recherche de lésions glomérulaires spécifique) et des études génétiques. Il n'est pas toujours possible de faire un diagnostic formel, il existe des formes de néphrose corticorésistantes (défini par absence de rémission et protéinurie persistante après 1 mois de corticothérapie intensive « d'attaque ») .



\* PBR : LGM lésions glomérulaires minimales (Microscopie optique normale, pas de dépôts en IF)  
 HSF , lésions de hyalinose segmentaire et focale des glomérules  
 SM sclérose mésangiale diffuse

## Evolution

Le syndrome néphrotique idiopathique corticosensible évolue favorablement dans 80% des cas . La guérison spontanée peut être tardive , et la maladie persister plusieurs années avec des poussées néphrotiques itératives malgré un traitement immunosuppresseur (corticodépendance dans ¾ des cas). Les autres formes ont une évolution péjorative avec insuffisance rénale progressive.

Des complications peuvent survenir lors des poussées. L'état de SN est associé :

- à un risque infectieux (déficit immunité cellulaire et humorale, IgG effondrées) , avec surinfection bactérienne à pneumocoque ou surinfection virales.
- à un risque thrombotique (fuite urinaire de facteurs de coagulation, anti thrombine 3), pouvant entraîner des thrombose vasculaires in situ, artérielles ou veineuses.

## Prise en charge

Traitement symptomatique pendant les poussées :

- régime sans sel et restriction hydrique si œdème,
- prévention des complications thrombotiques (éviter l'alitement, les ponctions veineuses profondes, pas de diurétiques car aggravation de l'hypo volémie). Anticoagulation si SN sévère (albuminémie < 20gr/l) et signes d'activation thrombotique (D dimères augmentés), héparine si thrombose avérée
- prévention des risques infectieux : vaccination anti pneumococcique, AB si surinfection

Traitement spécifique dans les SN idiopathiques : corticothérapie (pour la première poussée schéma stéréotypé : prednisone 2mg/kg/jour 1 mois, puis un jour sur 2 les 2 mois suivants, et sevrage progressif les 6 semaines suivantes) . En cas d'intolérance dans les formes dépendantes introduction d'autres classes d'immunosuppresseurs.

C'est une maladie chronique, ALD reconnue, qui nécessite la collaboration des parents, et un suivi spécialisé ( Maladie rare qui doit être répertoriée). Le traitement est ambulatoire en dehors des complications. Le rôle du médecin traitant est important dans l'accompagnement , la surveillance des risques et de la tolérance des traitements.

# Algorithme Protéinurie de l'enfant

