

PROTEINURIE : DIAGNOSTIC ET SIGNIFICATION

EPU AZ

29 avril 2009

Cas clinique

- Homme 60 ans
- Apparition oedèmes des membres inférieurs intermittents (soir , disparition le matin)
- Consulte pour Céphalées
- TA = 160 / 100
- Conduite à tenir : quels examens réaliser ?

Cas clinique

- Bandelette U : +++ protéines
- Quel bilan et quels examens réaliser en complément ?
- **Bandelette urinaire lors de la consultation permet la recherche :**
 - d'une hématurie ;
 - d'une protéinurie ;
 - d'une leucocyturie ;
 - de nitrites, en faveur d'une infection des urines à germes à Gram négatif.

Cas clinique

- **Rechercher à l'interrogatoire :**
 - **Des antécédents familiaux de néphropathie,**
 - **Des antécédents personnels :**
 - de diabète, d'hypertension artérielle, de maladie athéromateuse ;
 - d'infections urinaires hautes récidivantes, d'uropathie, de lithiase ;
 - de maladie systémique ou de maladie autoimmune
 - de goutte ;
 - de protéinurie, d'hématurie.
 - **La prise chronique ou intermittente de médicaments potentiellement néphrotoxiques :**
 - anti-inflammatoires non stéroïdiens, antalgiques
 - lithium, anti-calcineurines (ciclosporine, tacrolimus),
 - sels d'or, D-pénicillamine, certaines chimiothérapies,
 - certains antiviraux...
 - **L'exposition à des toxiques professionnels : plomb, cadmium.**
- **Examen clinique**

Examens complémentaires

- **Examens biologiques sanguins :**
 - **Électrophorèse des protéines sériques**
 - **Glycémie à jeûn :** le diabète est défini par une glycémie à jeun (au moins 8 h de jeûne) ³ 1,26 g/l (7 mmol/l) vérifiée sur un deuxième prélèvement.
- **Examens biologiques urinaires :**
 - **Protéinurie des 24 h** (associée à un dosage de la créatininurie des 24 h, qui permet de valider la qualité du recueil urinaire des 24 h) ou rapport protéinurie/créatininurie sur un échantillon d'urine si le recueil des urines de 24 h n'est pas possible.
 - **Cytologie urinaire quantitative sur urines fraîches :** pour rechercher et quantifier
 - une hématurie (numération des globules rouges par ml) ;
 - une leucocyturie (numération des leucocytes par ml) ;
 - pour rechercher des cylindres.
- **Imagerie :**
 - **L'échographie rénale :** taille des reins, asymétrie, des contours bosselés, gros reins polykystiques, néphrocalcinose, calculs, hydronéphrose, kyste(s), tumeur(s).
 - **L'échographie vésicale :** pathologie du bas appareil, résidu postmictionnel.
- **L'abdomen sans préparation :** calculs, calcifications artérielles.

Résultats

- Protéinurie : 2,6 grammes / jour
- Electrophorèse proteines :
 - Albuminémie 15 g/l
 - Hyper alpha 2
- Fonction rénale normale
- Bilan complémentaire négative
- Auto-immunité normale

CAT ?

Quelle stratégie adopter sur l'HTA?

Quelle stratégie adopter vis-à-vis de la protéinurie ?

Résultats

- PBR : GEM
- Objectif tensionnel : TA < 13/7
- Utilisation IEC , ARA 2
- Réduire la protéinurie < 0.5 g/ jour

RECHERCHE ET SUIVI DE LA PROTEINURIE OBJECTIF PRIORITAIRE

- Permet le diagnostic nosologique de la néphropathie
- Evaluation de la progression et de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique
- L'appréciation du risque cardio-vasculaire

Définitions

	Recueil de 24 h, mg/24 h	Echantillon urinaire					
		mg/l	µg/min	mesure simultanée de la Cr urinaire			
				mg/g		mg/mmol	
				Homme	Femme	Homme	Femme
Normoalbuminurie	< 30	< 20	< 20	< 17	< 25	< 2,5	< 3,5
Microalbuminurie	30 - 300	20 - 200	20 - 200	> 17	> 25	2,5 - 25	3,5 - 35
Protéinurie	> 300	> 200	> 200	> 250	> 350	> 25	> 35

EUA : Excrétion Urinaire d'Albumine; **CV** : Cardiovasculaire

- Yuyun MF et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14(3): 271-6.
- Hillege HL et al. *Circulation* 2002; 106(14): 1777-82.
- Mattix HJ et al. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(4): 1034-9.

Méthodes instantanées

Sans appareillages

- Bandelette urinaire:
 - urines non centrifugées
 - Vérifier le pH urinaire (faux positifs si pH alcalin) et le ramener si nécessaire à pH acide voisin de 4.
 - Faux positifs avec la bilirubine, menstruations, IU
- Limites
 - Faible sensibilité (150 mg/l)
 - Affectée par la composition protéique: très faible réactivité avec les chaînes légères
 - Bandelettes spécifiques albumine (Ac)

RESULTATS BANDELETTE

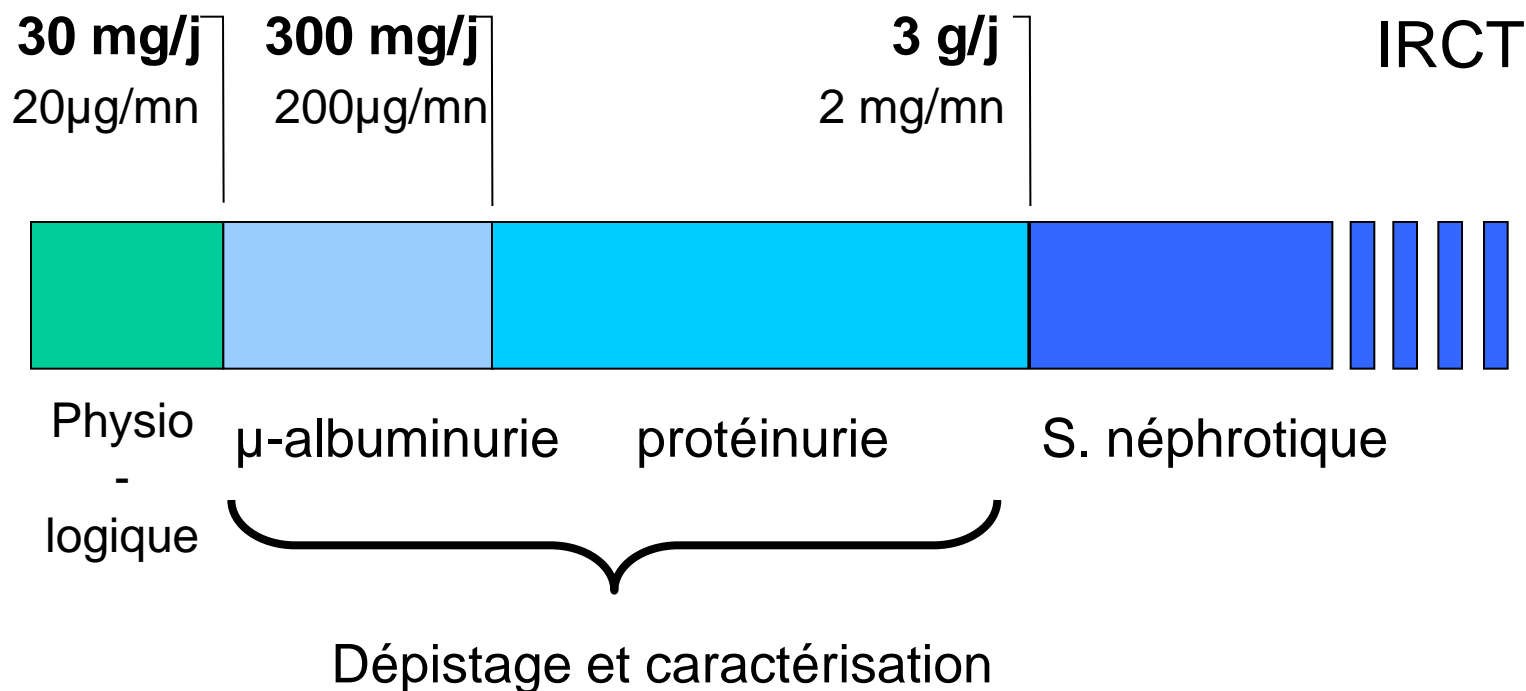
- Négatif 0 mg/l
- Traces <150mg/l
- 1+ < 300mg/l
- 2+ < 1 g/l
- 3+ < 3 g/l
- 4+ > 3 g/l

CLASSIFICATION

- Par caractère transitoire ou permanent
- Isolée ou associée à autre anomalie uro-néphrologiques
- Abondance
- Composition
- Sélectivité

Protéinurie :

histoire naturelle – situations cliniques



Analyse qualitative de la protéinurie

- Méthodes Electrophorétiques :
 - Electrophorèse simple :
 - » sélectivité (>90% albumine) ?
 - » Suspicion de paraprotéines
 - Immunoélectrophorèse, gammapathie monoclonale, chaînes légères
- Détermination individuelle de chaque protéine :
 - b2M, a1microglobuline, albumine
 - Enzymes : N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG)
- Méthode globale (protéomique urinaire) :

Quand rechercher une protéinurie?

- **Une recherche de microalbuminurie est recommandée chez les sujets diabétiques de type 1 et 2** une fois par an si la recherche de protéinurie est négative à la bandelette urinaire.
- **Une recherche de protéinurie à la bandelette urinaire est recommandée chez les diabétiques** une fois par an et les **hypertendus** une fois tous les 5 ans lorsque la première recherche est négative, complétée par un dosage de la protéinurie des 24 heures en cas de positivité.
- **Une recherche de protéinurie et d'hématurie est recommandée en présence d'oedèmes**, lors de la suspicion d'une **gammopathie monoclonale**, dans le suivi des **maladies inflammatoires chroniques**, et lors de la découverte d'un **DFG** inférieur à 90 ml/min/1,73 m².

Diagnostic étiologique

- Protéinurie transitoire :
 - Insuffisance cardiaque
 - Fièvre
- Protéinurie orthostatique : adolescence

Orientation du diagnostic étiologique devant une protéinurie

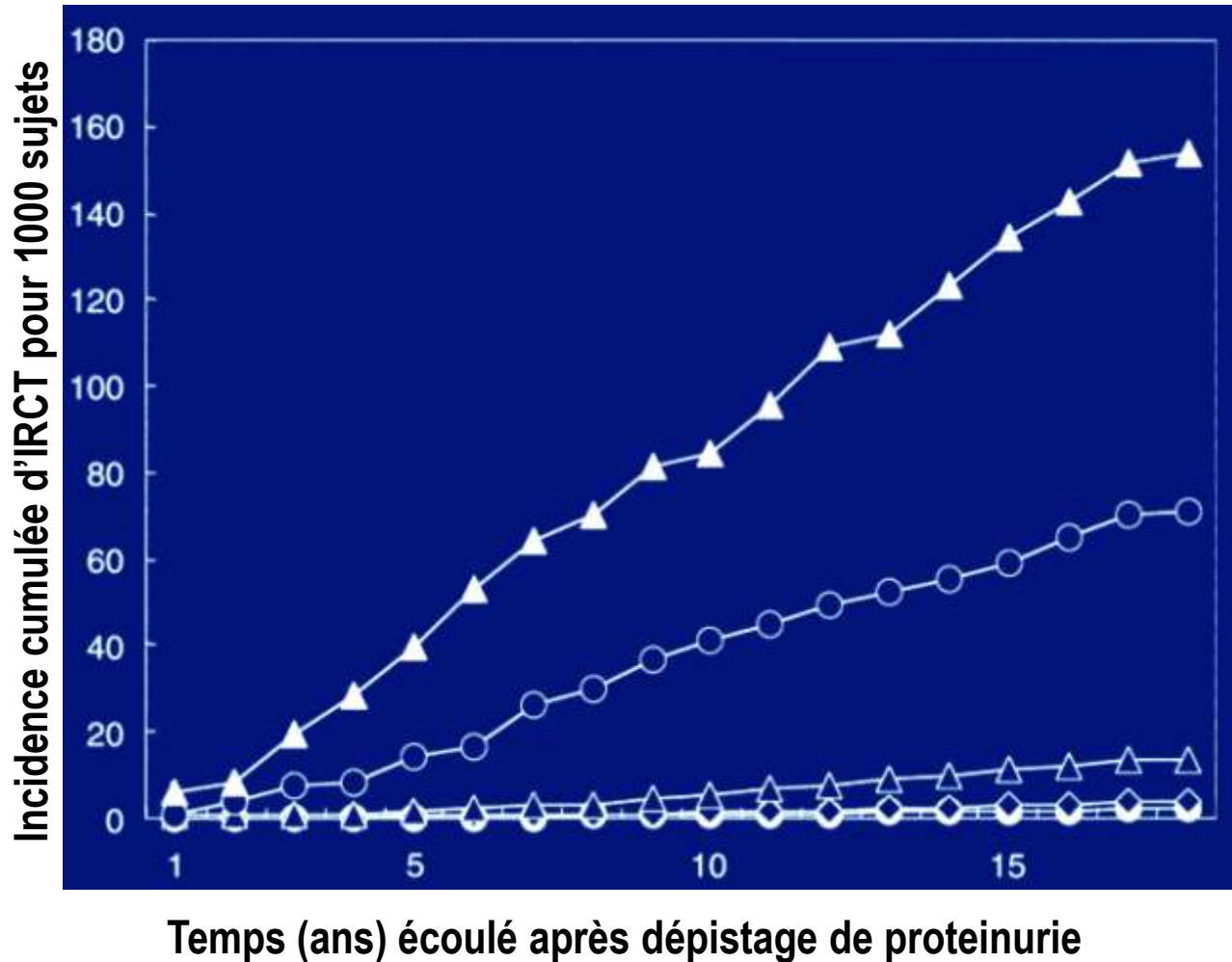
	Arguments cliniques	Arguments paracliniques
Néphropathie glomérulaire	HTA Oedèmes ATCD de protéinurie, d'hématurie	Protéinurie >3 g/24h ou > 300 mg/mmol de créatinine Protéinurie associée à une hématurie et/ou cylindres hématiques Reins symétriques, contours réguliers Atrophie harmonieuse à un stade évolué
Néphropathie tubulo-interstitielle	HTA absente ou modérée et tardive ATCD d'infections urinaires récidivantes, uropathie, goutte, maladie métabolique	Protéinurie de faible débit (souvent < 1g/24h) Leucocyturie sans germes Cylindres leucocytaires Atrophie rénale asymétrique, contours bosselés
Atteinte vasculaire parenchymateuse	HTA ancienne Facteurs de risque cardiovasculaire	Protéinurie faible Reins de taille symétrique
Atteinte rénovasculaire	HTA sévère résistant à une bithérapie synergique Souffle Facteurs de risque cardiovasculaire	Protéinurie faible Reins de taille asymétrique (petit rein du côté de la sténose)
HTA : hypertension artérielle	ATCD : antécédent	

TOXICITE PROTEINURIE

- Facteur de progression des Néphropathies chroniques
- Transferrine, protéines du complément et lipoprotéines ont une toxicité directe sur les structures rénales et génèrent lésions inflammatoires indépendamment du type de la Néphropathie
- Donc pronostic défavorable si protéinurie abondante et effet bénéfique de la baisse sous traitement

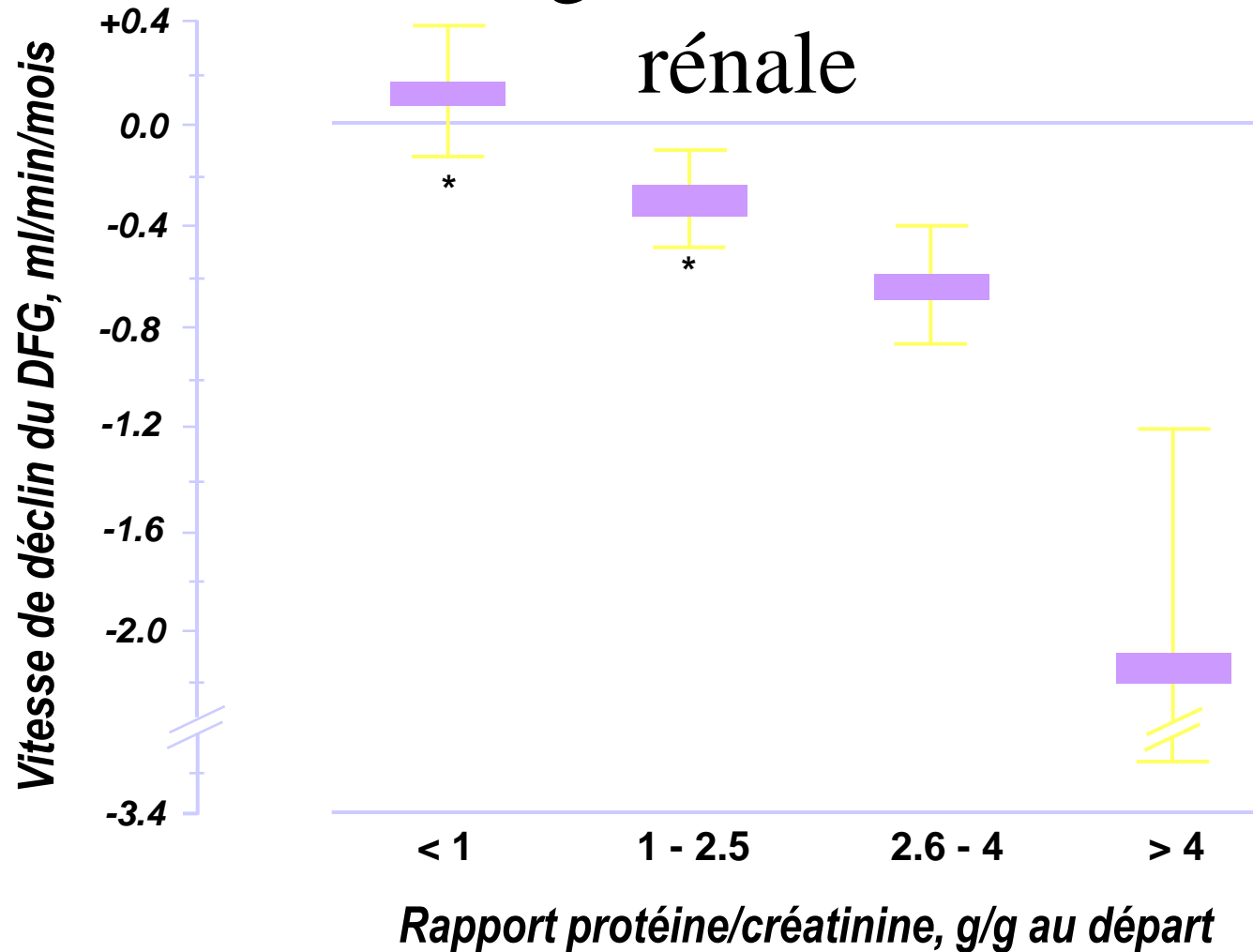
Protéinurie = facteur risque
évolutif des néphropathies

Dans la population générale, une protéinurie avérée est un prédicteur d'insuffisance rénale

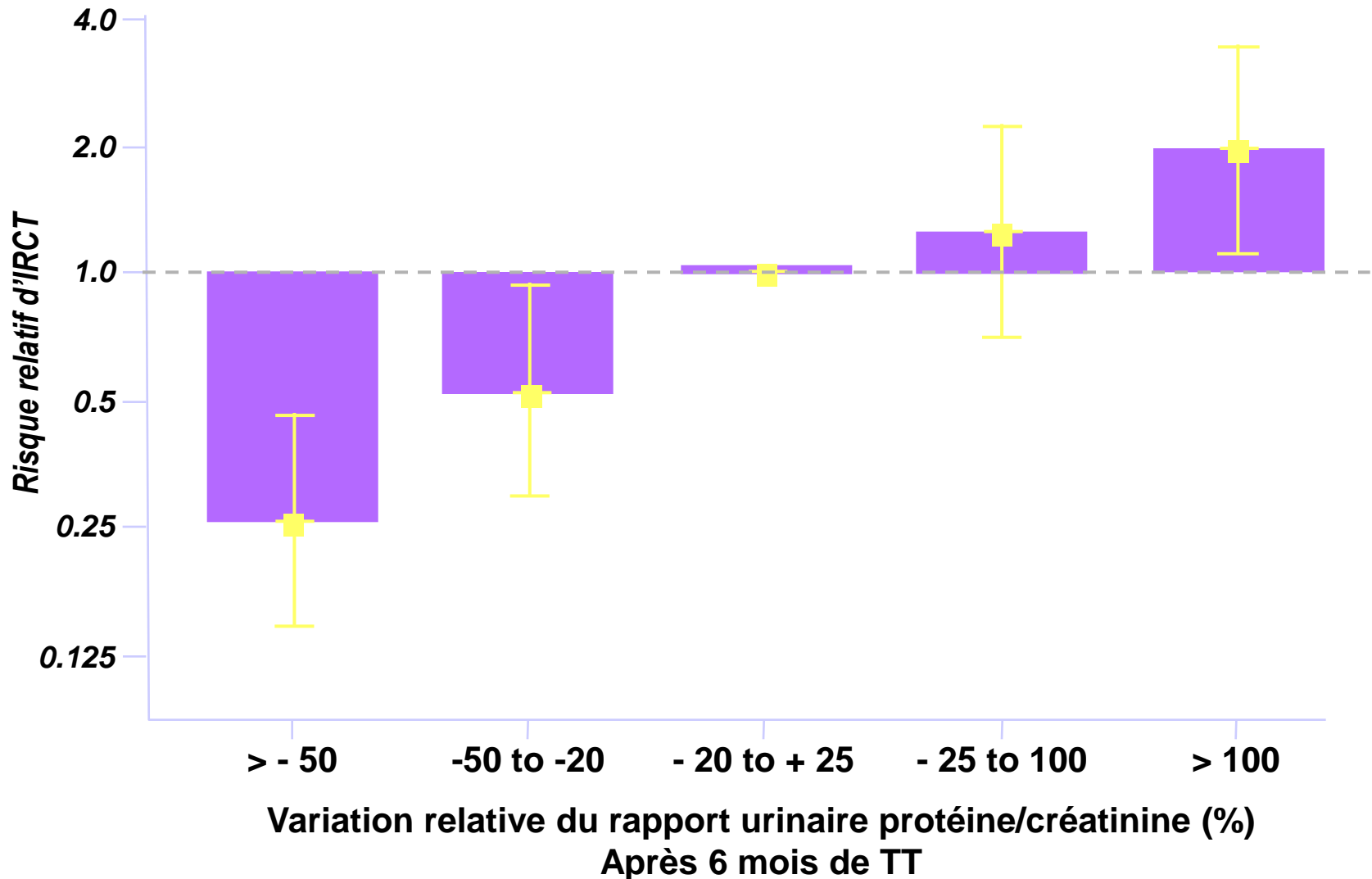


Proteinurie bandelette	nb IRCT / nb dépistés
>+++	1 / 6
++	1 / 14
+	1 / 73
±	1 / 263
-	1 / 466

La protéinurie initiale prédit la vitesse de dégradation de la fonction rénale

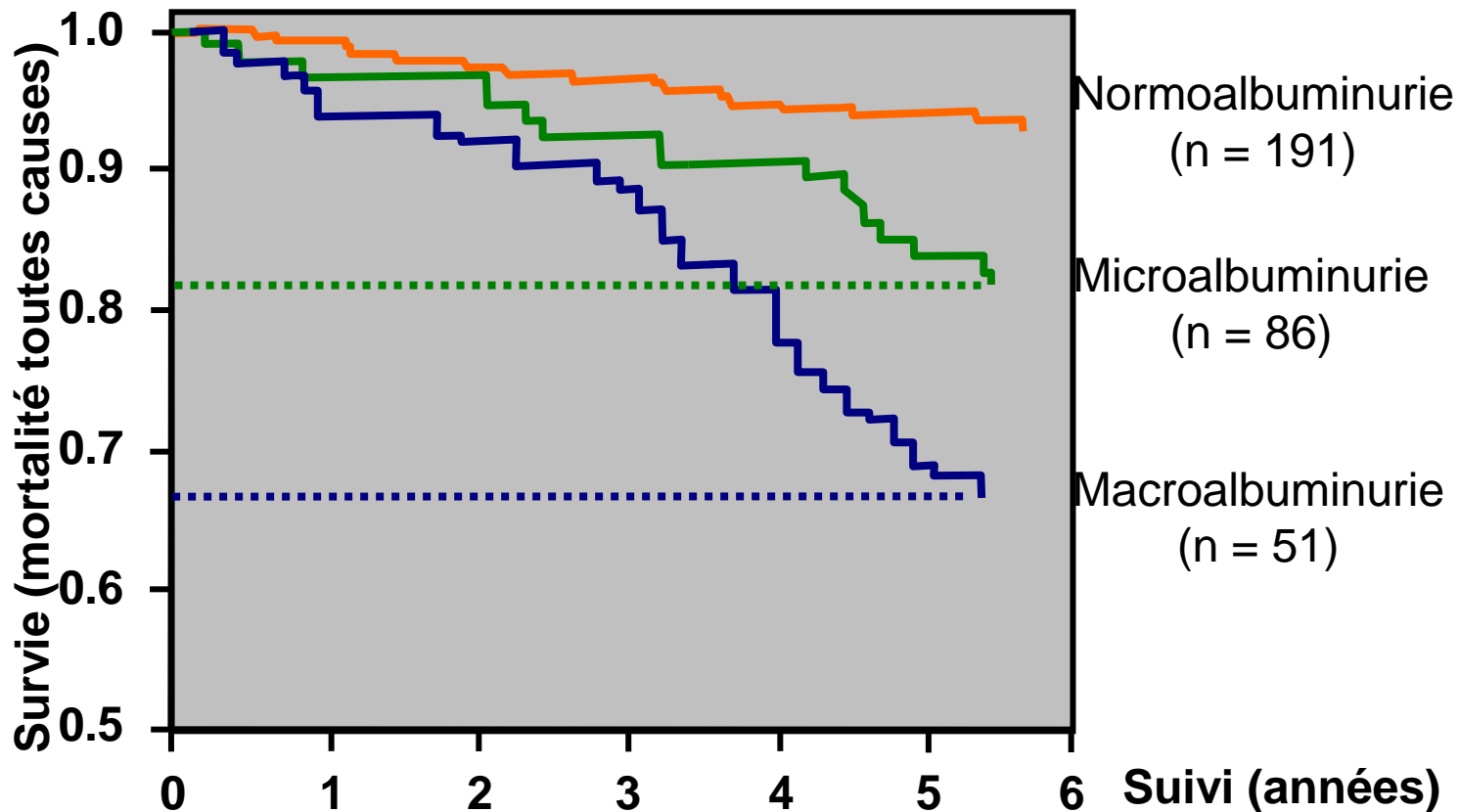


L'évolution de la protéinurie sous traitement est directement liée au risque d'IRCT



Protéinurie = facteur de risque
cardio-vasculaire

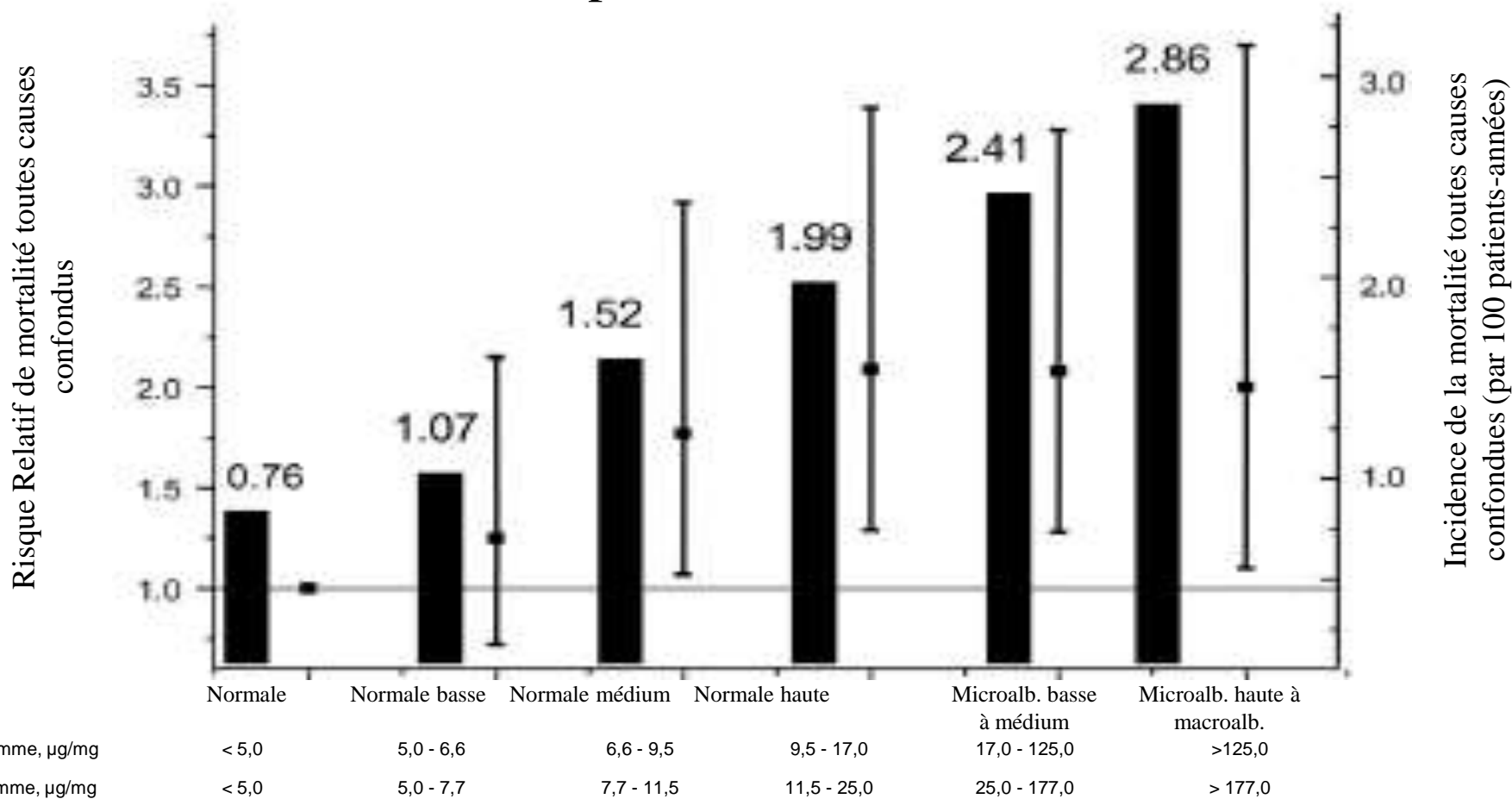
La protéinurie, un facteur de risque cardiovasculaire chez les diabétiques 2



$P < 0.01$ normo- vs microalbuminurie;
 $P < 0.001$ normo- vs macroalbuminurie;
 $P < 0.05$ micro- vs macroalbuminurie.

Gall et al. Diabetes. 1995;44:1303-1309.

Etude PEACE : 2977 patients



Protéinurie : conclusions

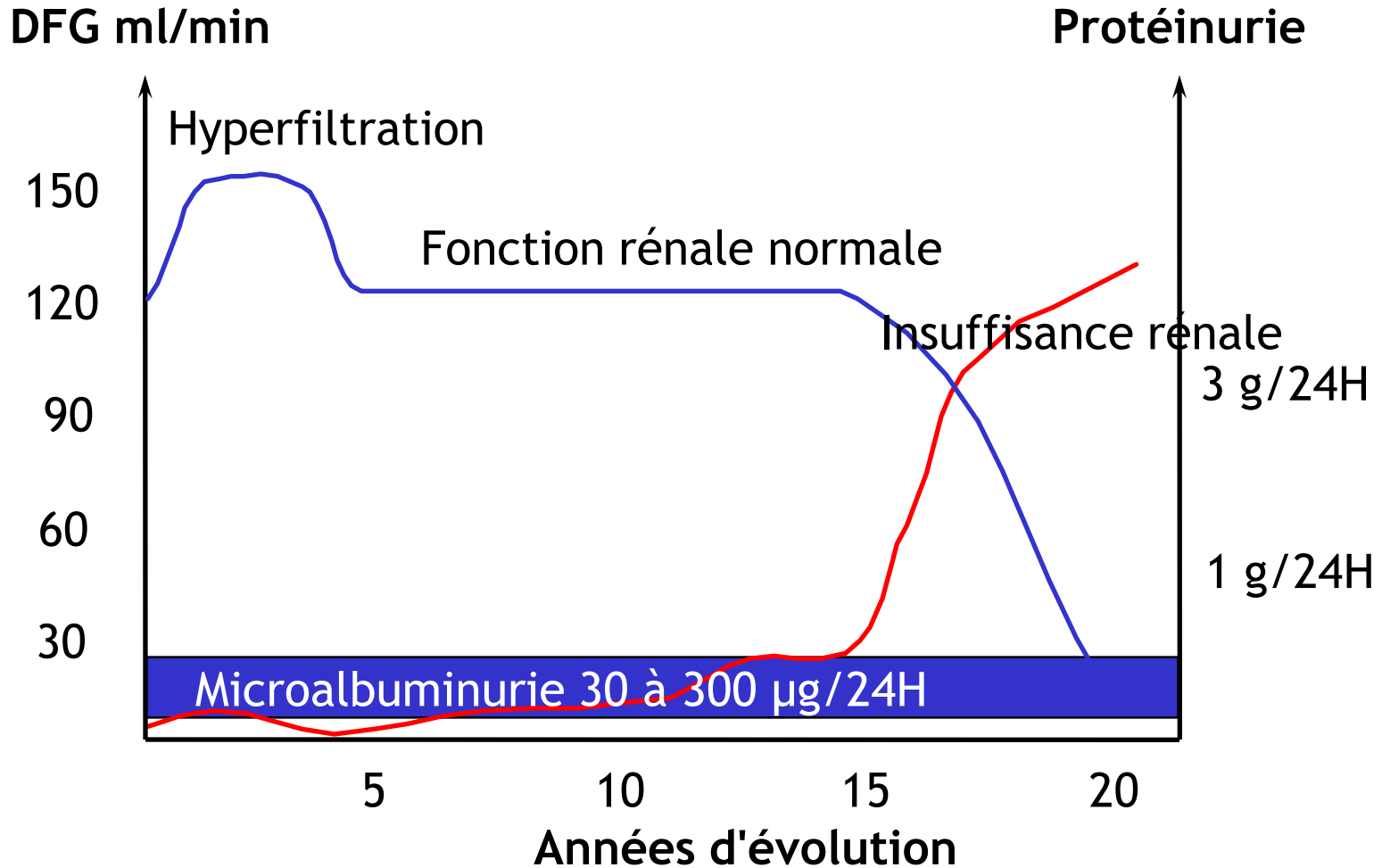
- Marqueur maladie rénale
- Marqueur d'évolution des maladies rénales
- Marqueur de risque cardio-vasculaire et de morbi-mortalité

LA DÉTECTION DE LA
MALADIE RÉNALE CHRONIQUE
La MICROALBUMINURIE

PHYSIOPATHOLOGIE

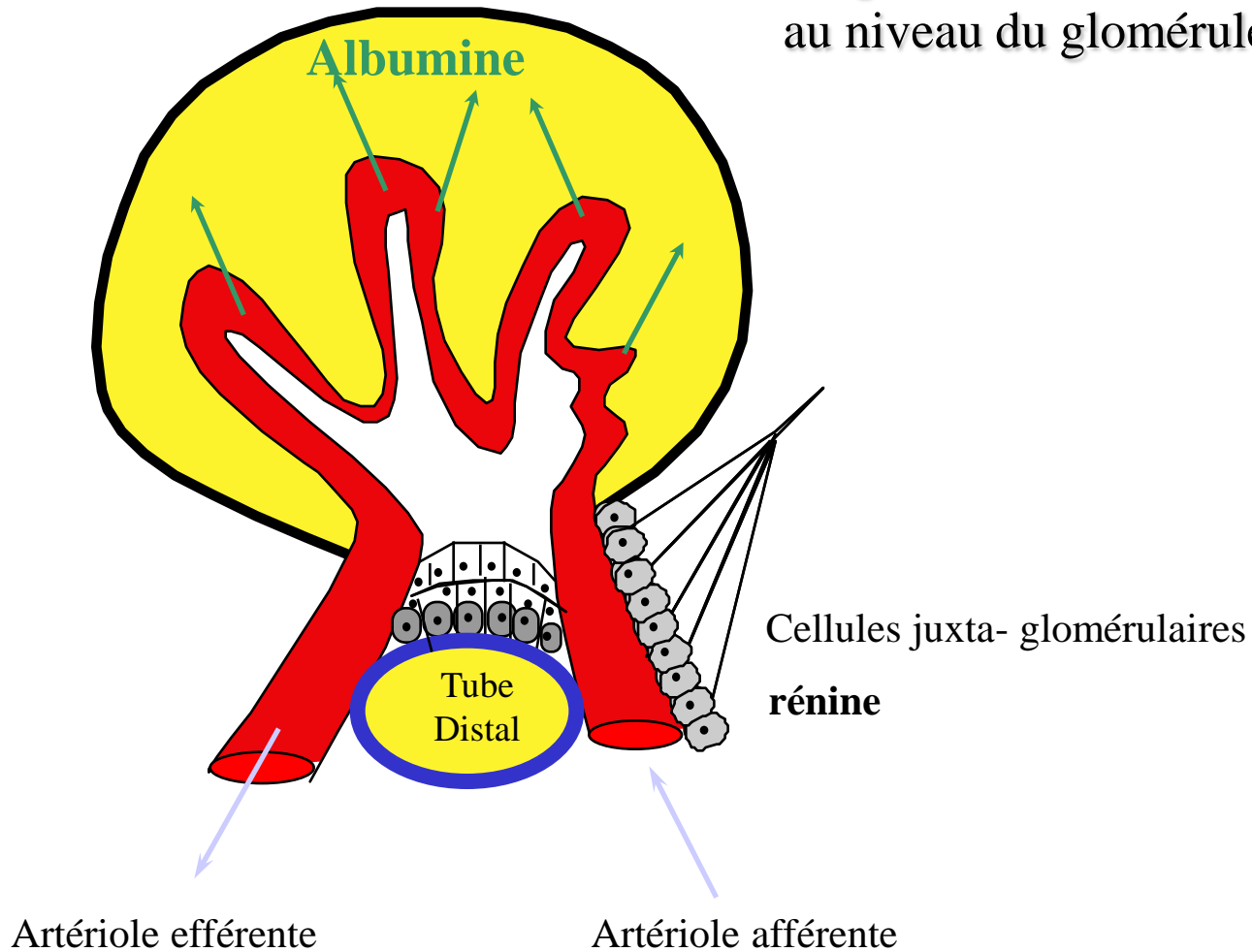
- Le niveau d'excrétion urinaire d'albumine est modulé par le niveau de Pression Artérielle
- La microalbuminurie est considérée comme un marqueur d'atteinte d'organe cible dans HTA

Néphropathie diabétique

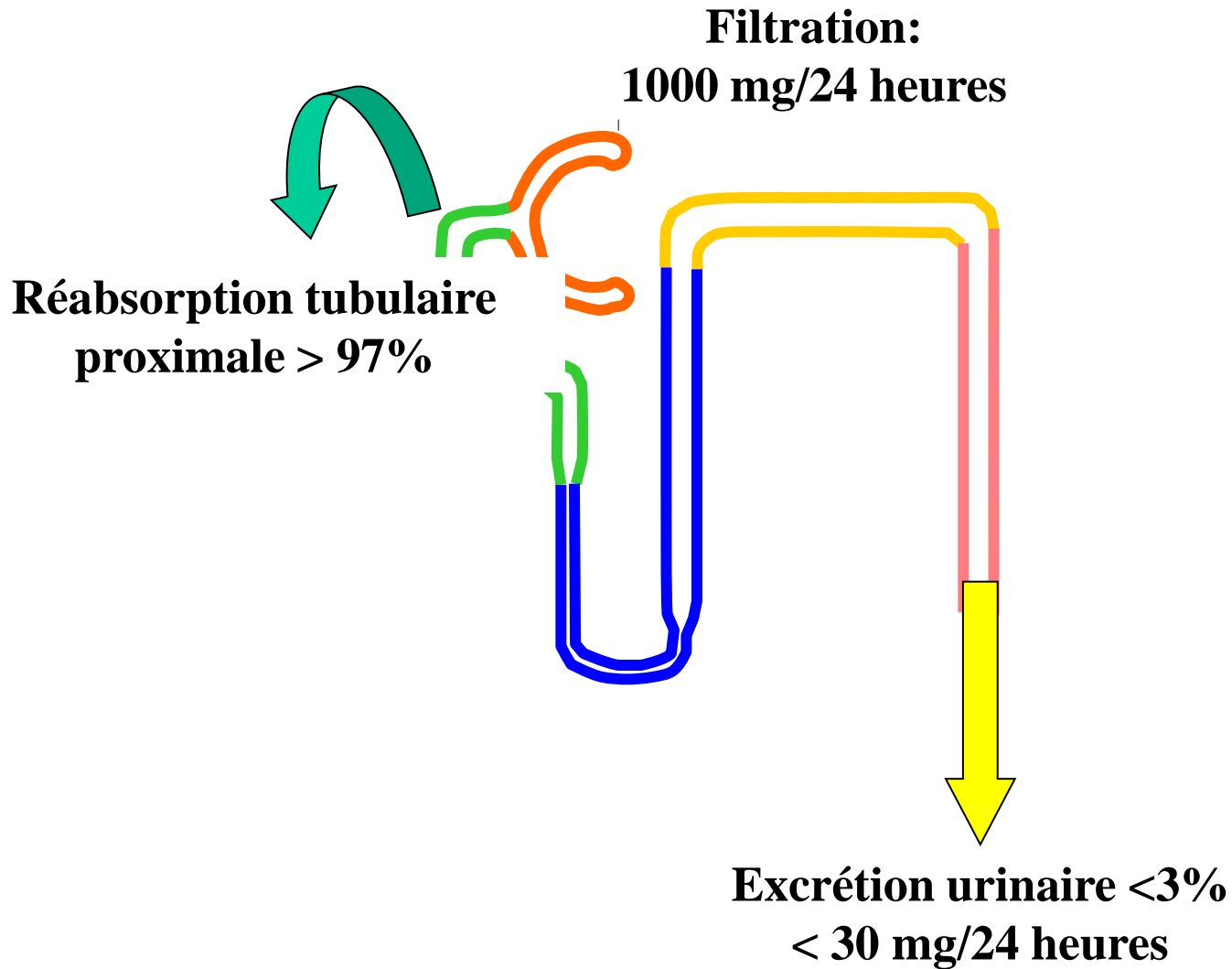


Filtration urinaire d'albumine

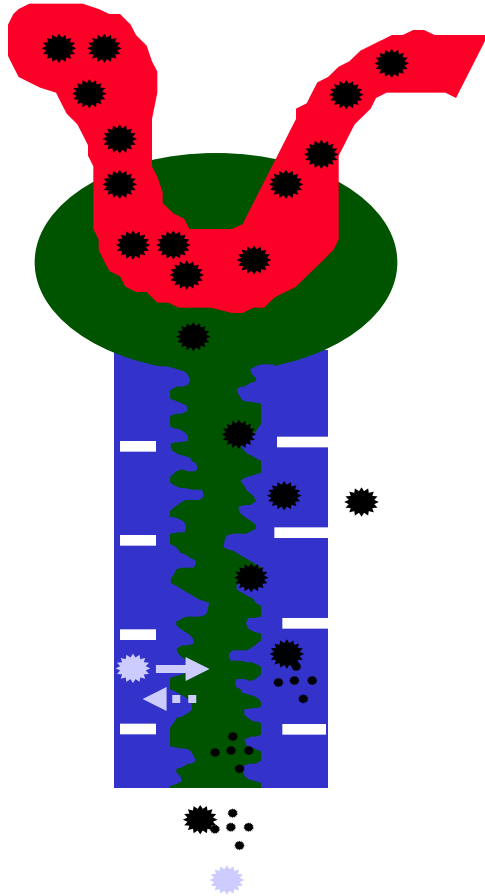
Environ 1 g d'albumine est filtré/jour
au niveau du glomérule



Excrétion d'albumine



Filtration / Réabsorption de l'albumine

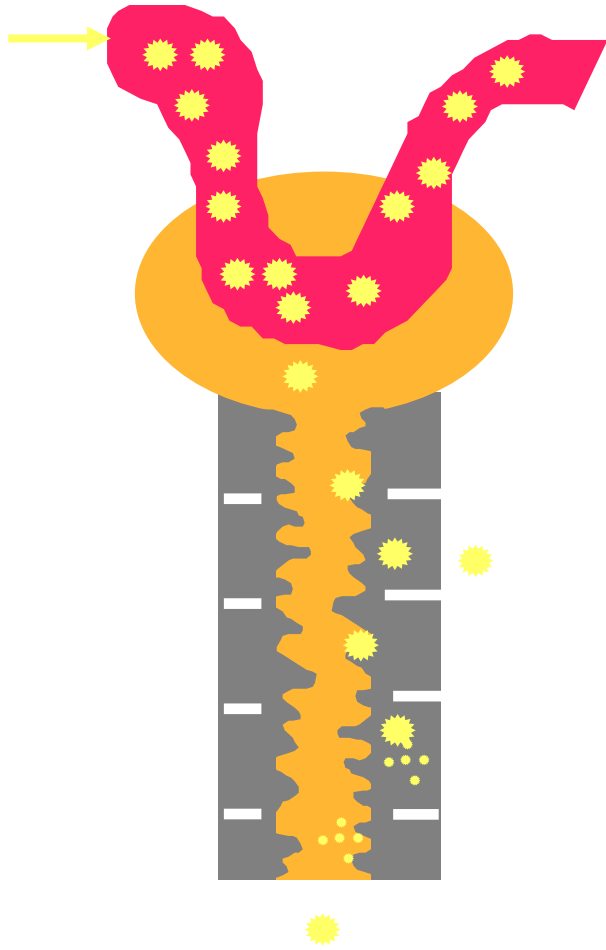


Protéinurie

Liaison à un récepteur et
transport transtubulaire
Par Endocytose absorptive
Puis dissociation lysosomiale
Et régurgitation de fragments
Excretion : moins de 30 mg/j
~ 1/100 de l'albumine filtrée

Protéines tubulaires (~ 20 mg/j)

Une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine traduit une anomalie glomérulaire ou tubulaire



- ▶ **Chez le sujet normal, il passe dans l'urine primitive un peu d'albumine plasmatique (10 à $30 \mu\text{g/ml}$?) soit pour un débit de filtration de 120 ml/min , probablement plus 1 mg/min**
- ▶ **L'excrétion usuelle est inférieure à 30 mg/j ($\sim 1/100$ de l'albumine filtrée)**

Expression des résultats

	Échantillon urinaire	Urines de 24 h
Normo albuminurie	< 20 mg/l	< 30 mg/24h
Micro albuminurie	< 20 – 200 m/l	30 – 300 mg/24 h
Macro albuminurie	> 200 mg/l	> 300 mg/24h

Valeur prédictive de la microalbuminurie

- Associée aux principaux facteurs de risque
 - HTA, BMI, âge, tabac, dyslipidémie, diabète...
 - Intégrateur de tous les facteurs de risque?
- Prédictive de
 - Mortalité cardiovasculaire
 - Mortalité toute cause
- Marqueur d'une atteinte de la microcirculation
 - Rénale, glomérulaire
 - De toutes les micro-circulations ?
- Stade réversible de néphropathie

Recommandations pour la pratique clinique

Mesure systématique de l'EUA ?

- OUI :
 - Chez tout patient diabétique, annuellement
 - microalbuminurie indique un risque CV élevé et un risque rénal
 - Chez patient hypertendu ayant 1 ou 2 facteurs de risque CV associés, dont le risque CV semble mal évalué à l'issue du bilan initial ou ayant une HTA réfractaire
 - microalbuminurie indique un risque CV élevé et incite à modifier la prise en charge thérapeutique :
 - décision rapide (< 1 mois) de traitement médicamenteux de l'HTA
 - contrôle tensionnel strict chez le patient recevant un traitement antihypertenseur
- NON :
 - Chez le sujet âgé non diabétique, non hypertendu, sans ATCD de maladie rénale
 - Chez le sujet obèse, non diabétique, non hypertendu, sans ATCD de maladie rénale
- Non précisé :
 - Chez le sujet dyslipidémique sans autre facteur de risque CV

HTA : Hypertension Artérielle; ATCD : Antécédents; CV : Cardiovasculaire

Microalbuminurie : un facteur de risque en population générale (Framingham study)

(n=1568 non diabétiques, non hypertendus)

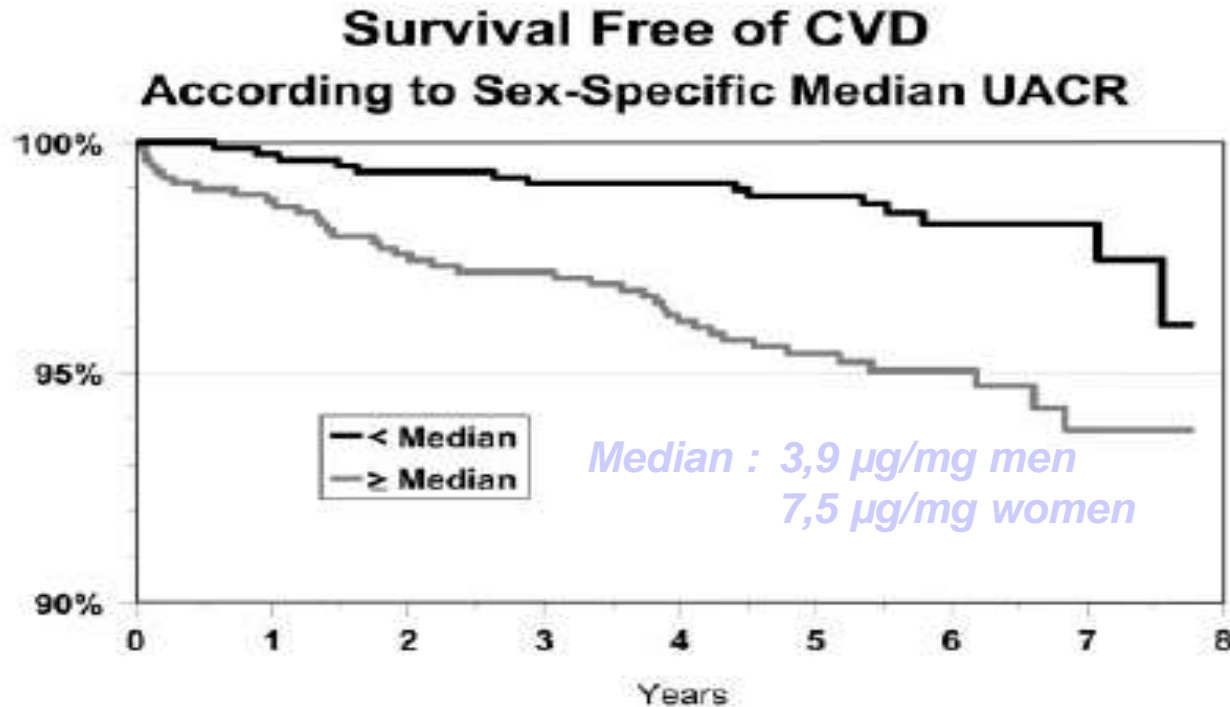
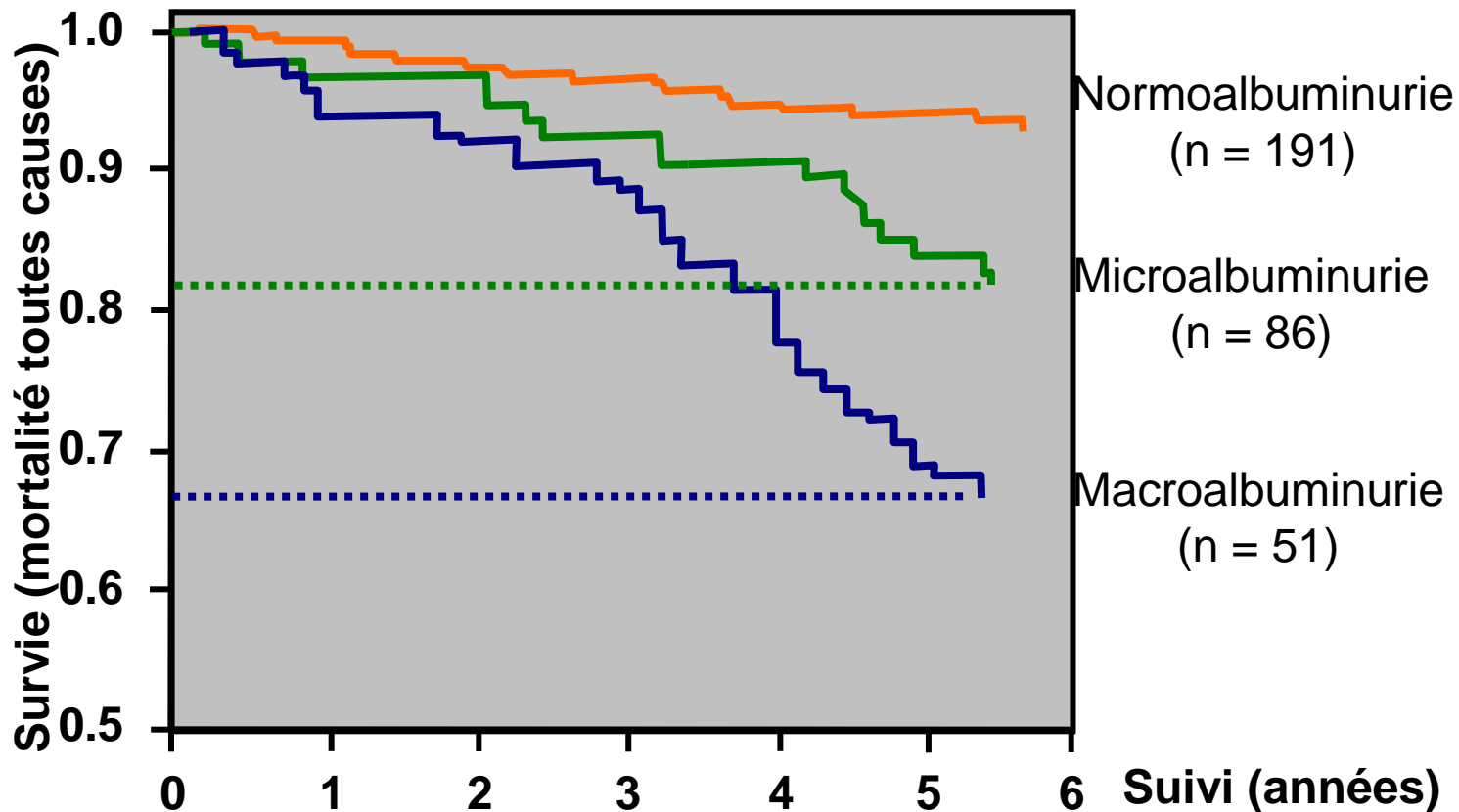


Figure 1. Kaplan-Meier curves showing survival free of CVD over follow-up period in individuals above vs those below sex-specific median of UACR.

Arnlov et al, Circulation 2005

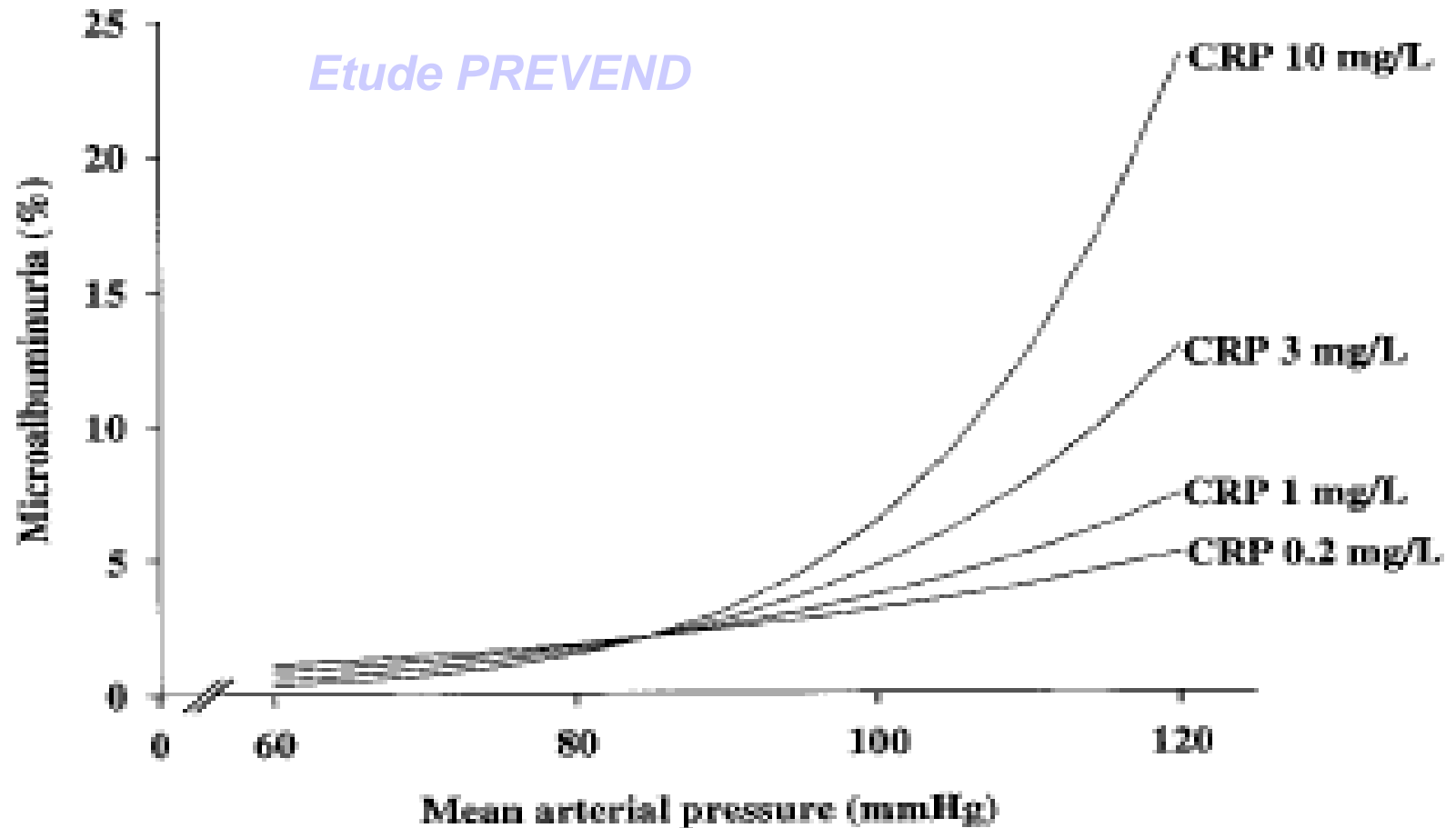
La protéinurie, un facteur de risque cardiovasculaire chez les diabétiques 2



$P < 0.01$ normo- vs microalbuminurie;
 $P < 0.001$ normo- vs macroalbuminurie;
 $P < 0.05$ micro- vs macroalbuminurie.

Gall et al. Diabetes. 1995;44:1303-1309.

L'inflammation amplifie la microalbuminurie



Stuveling EM et al. Hypertension. 2004.