



Protéinurie

1^{re} partie. Physiopathologie, détection et quantification

Vincent Bourquin^a, Marc Giovannini^b

^a Département de Médecine interne, Hôpital de La Chaux-de-Fonds, ^b Service de Néphrologie, Hôpital de la Providence, Neuchâtel

Quintessence

- La mise en évidence d'une protéinurie chez l'adulte est une découverte fréquente en médecine de premier recours. Une approche systématique permet de différencier une cause bénigne d'une cause plus rare et plus sérieuse.
- Les causes bénignes comprennent l'état fébrile, l'activité physique intense, la déshydratation, un stress émotionnel et les maladies aiguës.
- Les causes plus sérieuses incluent les glomérulonéphrites et le myélome multiple.
- Des trois mécanismes physiopathologiques (glomérulaire, tubulaire et surcharge) qui produisent une protéinurie, l'atteinte glomérulaire est la plus fréquente et correspond généralement à une excrétion de protéines de plus de 2 g par 24 heures.
- Quand une mesure quantitative des protéines urinaires est nécessaire, elle se fait sur une récolte des urines de 24 heures. Il faut savoir que le rapport protéine/créatinine sur un spot urinaire est plus facile à réaliser et tout aussi fiable.

Summary

Proteinuria

Part 1. Physiopathology, detection and quantification

- *Proteinuria is a common finding in adults in primary care practice. A systematic approach can be used to differentiate benign causes of proteinuria from rarer, more serious disorders.*
- *Benign causes of proteinuria include fever, intense physical activity, dehydration, emotional stress and acute illness.*
- *More serious causes include glomerulonephritis and multiple myeloma.*
- *Of the three pathophysiologic mechanisms (glomerular, tubular and overflow) that produce proteinuria, glomerular disease is the most common and usually corresponds to a urinary protein excretion of more than 2 g per 24 hours.*
- *When a quantitative measurement of urinary protein is needed, it is done with a 24-hour urine specimen. It should be known that the urine protein-to-creatinine ratio performed on a random specimen is easier to realize and quite as reliable.*

Introduction

La découverte d'une protéinurie sur un examen de routine tel que la bandelette urinaire est fréquente. Sa présence peut être l'indicateur précoce d'une pathologie rénale et révèle un risque

augmenté de développer une insuffisance rénale, une hypertension artérielle et/ou une maladie cardiovasculaire. Dans la population générale, ce sont moins de 2% des patients avec une protéinurie qui ont une pathologie grave du système urinaire [1]. C'est pourquoi il est important d'avoir une stratégie diagnostique claire quant à la prise en charge d'une protéinurie, pour distinguer entre une cause relativement bénigne (par ex. protéinurie orthostatique), les causes fréquentes de protéinurie (par ex. diabète sucré) et les causes rares (glomérulonéphrites, gammopathies monoclonales).

La première partie de cet article est consacrée à la définition d'une protéinurie, à ses mécanismes physiopathologiques ainsi qu'aux différentes méthodes pour la quantifier.

Définition

Il y a 2400 ans, Hippocrate (460–370 avant J.-C.) notait l'association entre «de la mousse à la surface de l'urine» et la maladie rénale. De nos jours, la protéinurie est définie comme une excrétion urinaire de protéines supérieure à 150 mg par jour [2]. L'excrétion urinaire de protéines chez la personne en bonne santé varie considérablement et peut atteindre la valeur d'une protéinurie pathologique dans de nombreuses circonstances physiologiques; par ex. lors d'un état fébrile, d'une activité physique intense, d'une déshydratation, d'un stress émotionnel ou d'une maladie aiguë. Elle peut aussi apparaître dans de nombreuses situations pathologiques énumérées dans le tableau 1 ↩.

Environ 20% des protéines normalement excrétées dans l'urine sont des molécules de bas poids moléculaires (PM) comme les chaînes légères des immunoglobulines (PM d'environ 20 kilodalton [kDa]), 40% sont de haut PM comme l'albumine (65 kDa) et 40% sont faits de mucoprotéine de Tamm-Horsfall, protéine synthétisée et sécrétée spécifiquement dans la branche ascendante large de l'anse de Henle et ajoutée à l'urine après la filtration glomérulaire. Cette protéine constitue aussi la matrice de la plupart des cylindres urinaires.


Tableau 1. Causes de protéinurie transitoire et persistante [6].

Protéinurie transitoire	Protéinurie persistante
Infection urinaire	Maladie rénale primaire
Déshydratation	Glomérulaire
Stress émotionnel	Tubulaire
Brûlure	Maladie rénale secondaire
Processus inflammatoire	Diabète sucré
La plupart des maladies aiguës	Connectivites
Fièvre	Vasculites
Exercice intense	Amyloïdoses (primaire et secondaire)
Protéinurie orthostatique (se retrouve quand le patient est debout pendant un certain temps et n'est pas retrouvée dans les urines du matin), rarement après l'âge de 30 ans	Gammopathies monoclonales
Grossesse	Insuffisance cardiaque
	Hypertension artérielle

Mécanismes de la protéinurie

La barrière de filtration glomérulaire (BFG) a comme fonction essentielle d'assurer à la fois une haute perméabilité à l'eau et aux solutés de faible PM ainsi qu'une restriction sélective au passage des molécules de PM plus important (au-delà de 60 kDa) et aux éléments figurés du sang [3]. Sur le plan fonctionnel et anatomique, la BFG entre la lumière capillaire et l'urine primitive dans la capsule de Bowman est définie par trois couches successives. La première est formée par l'endothélium capillaire glomérulaire, largement fenêtré, qui n'assure aucune restriction au passage des protéines. La seconde est composée par la membrane basale glomérulaire (MBG), assemblage complexe de glycoprotéines, perforé de pores d'environ 40 nanomètres de rayon. Alors que cette membrane assure environ 30% de la restriction au passage de taille, sa composition chimique, riche en glycoprotéines anioniques, garantit une partie importante de la restriction au passage de charge. La troisième couche est formée par des cellules épithéliales (podocytes) qui recouvrent le versant externe de la MBG. Ces cellules hautement différenciées ont des prolongements ou pédicelles, eux-mêmes à l'origine d'interdigitations extrêmement fines, entrecroisées entre elles et recouvrant entièrement la MBG. Chaque interdigitation est recouverte d'un diaphragme de fente, lui-même perforé par des pores rectangulaires d'environ 60 sur 40 nanomètres. Cette couche épithéliale assure l'essentiel de la restriction au passage de taille, empêchant notamment le passage des protéines de PM supérieur à 60 kDa. Les pédicelles sont également recouverts de glycoprotéines polyanioniques qui assurent une restriction au passage de charge. Ceci fait que les protéines traversent la BFG de manière inversement proportionnelle à leur taille et à leur charge négative. Les protéines avec un PM de moins de

20 kDa passent facilement la BFG. A l'inverse, l'albumine avec un PM de 65 kDa et chargée négativement ne passe pas dans des conditions normales. Les plus petites protéines sont largement réabsorbées au niveau du tubule proximal, et seule une petite quantité est excrétée.

Dans un certain nombre de situations pathologiques, la BFG est altérée et va laisser passer dans l'urine des quantités importantes de macromolécules dont notamment des protéines. Les mécanismes physiopathologiques de la protéinurie peuvent être classifiés comme étant glomérulaires, tubulaires ou de surcharge (tab. 2 ) . L'atteinte glomérulaire est la cause la plus fréquente de protéinurie pathologique. Un certain nombre d'anomalies glomérulaires modifie la perméabilité de la MBG, causant une perte urinaire d'albumine et d'immunoglobulines. Celle-ci provoque d'importantes pertes protéiques; une excrétion urinaire de plus de 2 g par jour est généralement le résultat d'une maladie du glomérule. L'atteinte tubulaire se produit quand une maladie tubulo-interstitielle empêche le tubule proximal de réabsorber normalement les protéines de bas PM. Il s'agit habituellement d'une protéinurie de faible importance, inférieure à 1 g par jour. Dans la protéinurie de surcharge, il s'agit de protéines de bas PM entre 20 et 30 kDa, libérées en quantité massive dans la circulation sanguine, librement filtrées par le glomérule mais insuffisamment réabsorbées, car le processus est saturé au niveau du tubule proximal. Les principaux exemples sont les chaînes légères d'immunoglobulines kappa ou lambda au cours des myélomes à chaînes légères et la myoglobine au cours des rhabdomyolyses.

Enfin, il faut mentionner la protéinurie «hémodynamique», physiologique, qui est d'importance variable, souvent transitoire ou intermittente. Elle s'observe au cours de certaines circonstances s'accompagnant d'une hypersécrétion d'angiotensine II ou de noradrénaline et/ou d'une aug-

Tableau 2. Quelques étiologies de protéinurie en fonction de l'atteinte rénale [6].

I Atteinte glomérulaire	
Ia Glomérulopathie primaire	
	Lésions glomérulaires minimales («minimal change disease»)
	Glomérulonéphrite extramembraneuse
	Hyalinose segmentaire et focale
	Glomérulonéphrite membrano-proliférative
	Néphropathie à IgA (maladie de Berger)
Ib Glomérulopathie secondaire	
	Diabète sucré
	Connectivites (par ex. Lupus érythémateux disséminé)
	Amyloïdoses (AL ou AA)
	Prééclampsie
	Infection (VIH, hépatite B et C, post-streptococcique, syphilis, malaria et endocardite)
	Cancer gastro-intestinal, pulmonaire, rénal
	Lymphomes
Ic Glomérulopathie associée à des médicaments	
	Héroïne
	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
	Pénicillamine
	Lithium
	Métaux lourds
II Atteinte tubulaire	
Maladie tubulo-interstitielle	
	Médicaments (antibiotiques, AINS, antiépileptiques, diurétiques)
	Infections
	Idiopathique
	Syndrome TINU (néphrite tubulo-interstitielle aiguë et uvéite)
	Sarcoïdose
	Sjögren
III Surcharge	
Hémoglobinurie	
Myoglobinurie	
Gammopathies monoclonales (myélome multiple et maladie de Waldenström)	

mentation de la pression veineuse rénale, telles que l'insuffisance cardiaque, la fièvre, les convulsions, l'exercice physique intense et la protéinurie orthostatique (étirement du pédicule rénal à l'orthostatisme).

Détection et quantification de la protéinurie (tab. 3 ↩)

L'analyse de l'urine par une bandelette réactive se fait facilement chez la plupart des patients, permettant une mesure semi-quantitative de la

concentration des protéines. En présence de protéines anioniques, il y a un virage de couleur de l'indicateur, passant du jaune-vert au bleu. Le seuil de détection est de 300 mg par litre pour les bandelettes utilisées couramment. Des résultats faussement positifs sont possibles s'il reste des traces d'antiseptique à groupement ammonium quaternaire ou de chlorhexidine dans le récipient de recueil de l'urine; avec une urine très alcaline (pH >8); quand la bandelette est immergée trop longtemps; avec une urine très concentrée; lors d'une macro-hématurie et en présence de pus, de sperme ou de sécrétions vaginales. Des résultats faussement négatifs sont le fait d'une urine diluée (poids spécifique <1015).

Les résultats sont donnés de façon semi-quantitative: négatif (<0,1 g/l); traces (0,15 g/l); 1+ (0,3 g/l); 2+ (1 g/l); 3+ (3 g/l) ou 4+ (20-30 g/l).

Toutefois cette méthode donne une estimation trompeuse de la protéinurie qui est mal corrélée avec la protéinurie exacte, par défaut de correction pour la concentration urinaire. C'est pourquoi, en présence d'une protéinurie persistante à la bandelette, une mesure quantitative doit être réalisée. Celle-ci se fait sur une récolte urinaire de 24 heures. On demande au patient de jeter la première urine du matin en notant l'heure et de récolter toutes les suivantes, y compris celle du matin du deuxième jour à la même heure. La mesure de la concentration de la créatinine urinaire doit également être réalisée pour pouvoir juger de la qualité de la récolte. La créatinine est excrétée dans l'urine proportionnellement à la masse musculaire et de façon relativement constante tout au long de la journée. Un homme excrète environ 176 à 221 $\mu\text{mol/kg/jour}$ de créatinine et une femme environ 132 à 176 $\mu\text{mol/kg/jour}$. Pour un homme de 70 kg, la créatinine urinaire journalière devrait se situer entre 12000 et 15500 $\mu\text{mol/L}$. Si cette valeur est inférieure, la collecte est probablement incomplète. Une valeur supérieure à 15500 $\mu\text{mol/L}$ indique une récolte surestimée (ajout d'une miction hors des 24 h par ex.). A relever que la masse maigre diminue régulièrement après l'âge de quarante ans, réduisant de ce fait la génération de créatinine (moins cinquante pour cent à l'âge de quatre-vingt ans). Une alternative à la récolte urinaire sur 24 heures est de faire le rapport protéine urinaire sur créatinine urinaire (Uprot/créat) sur un «spot», à l'exception de la première urine matinale [4]. La corrélation entre le rapport Uprot/créat et la récolte de 24 heures a été démontrée dans différentes maladies comme le diabète sucré, la prééclampsie et les maladies rhumatologiques. Les évidences récentes tendent même à démontrer que ce rapport Uprot/créat serait plus adéquat qu'une récolte sur 24 heures [5]. Heureusement, ce rapport s'exprime numériquement de façon identique au nombre de g de protéines excrétées dans les urines par jour. Ce qui fait

Tableau 3. Recherche d'une protéinurie ou albuminurie: Indications, méthodes et valeurs normales [2].

Indication	Méthode	Valeurs normales	Commentaire
Dépistage de routine pour protéinurie	Bandelette urinaire	Traces ($\leq 0,1$ g/L) sur une urine concentrée (poids spécifique ≥ 1020)	Faux-positif si urine très alcaline (pH > 8) ou très concentrée (> 1025), présence d'antiseptique, de pus, de sperme ou mucus vaginal
Quantification de la protéinurie (ainsi que clairance de la créatinine)	Récolte urinaire de 24 h pour protéine, albumine et créatinine	Excrétion protéine < 150 mg/24 h ¹ Excrétion albumine < 30 mg/24 h	Plus exact que l'analyse d'un spot urinaire; permet de calculer également le débit de filtration glomérulaire; plus difficile à réaliser
Quantification de la protéinurie	Spot urinaire avec rapport protéine/créatinine	$< 0,2$ (mg/mg)	Méthode la plus simple pour quantifier la protéinurie; moins exacte qu'une récolte sur 24 h
Risque néphropathie chez diabétique	Spot urinaire avec rapport albumine/créatinine	$< 3,4$ (mg/mmol)	Le traitement doit être intensifié chez le patient diabétique et/ou hypertendu avec une micro-albuminurie persistante.
Risque cardiovasculaire chez HTA			

¹ Sur une récolte urinaire de 24 h, la concentration de la créatinine doit être également demandée pour en évaluer l'exactitude. Chez une personne de moins de 60 ans, la quantité de créatinine attendue sur une récolte urinaire de 24 h peut être estimée comme suit: chez la femme 132 à 176 $\mu\text{mol/kg/j}$ (15–20 mg/kg/j) et chez l'homme 176 à 221 $\mu\text{mol/kg/j}$ (20–25 mg/kg/j); chez un patient(e) de plus de 80 ans celle-ci est de 88 $\mu\text{mol/kg/j}$ (10 mg/kg/j).

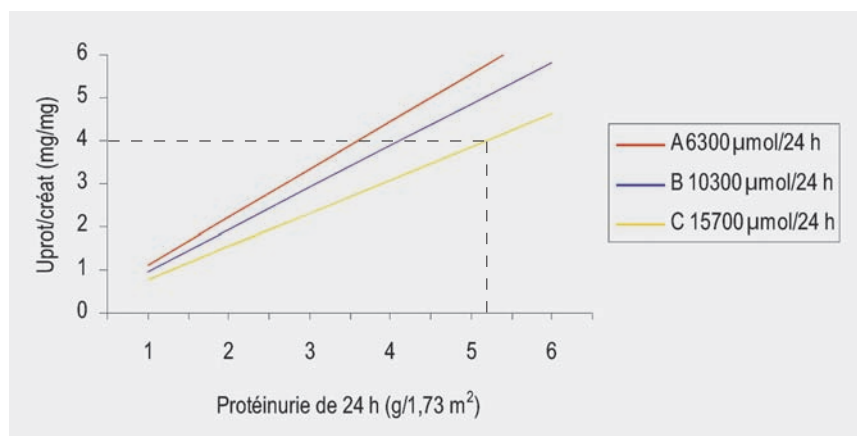


Figure 1
Relation entre rapport Uprot/créat sur un spot et protéinurie de 24 h en fonction de l'excrétion urinaire journalière de créatinine (modifié d'après Ginsberg et al. [4]).

Si l'on considère qu'un homme adulte sécrète quotidiennement environ 200 μmol (entre 176 et 221 μmol) de créatinine par kg de poids corporel: la courbe A correspond à une personne de 31,5 kg (6300/200); la courbe B à une personne de 51,5 kg et la courbe C à une personne de 78,5 kg. Ce qui fait qu'un homme de 78,5 kg avec un rapport Uprot/créat de 4, aura en fait une protéinurie de 24 h de plus de 5 g (trait tireté).

qu'un rapport de moins de 0,2 est équivalent à moins de 0,2 g de protéines par jour et est considéré comme normal, alors qu'un rapport de 3,5 correspond à une protéinurie d'ordre néphrotique de 3,5 g par jour. Ce pour autant que l'on prenne les valeurs de protéine en mg/L et de créatinine en mg/L (1 mg/L de créatinine = 8,84 $\mu\text{mol/L}$).

Soit rapport Uprot/créat = (Uprot [mg/L] \times 8,84)/Ucréat [$\mu\text{mol/L}$].

Il faut reconnaître qu'une interprétation correcte de la valeur du rapport Uprot/créat sur un «spot» doit tenir compte du fait que ce rapport dépend non seulement de l'excrétion urinaire de protéines, mais également de celle de créatinine. Or cette dernière varie selon l'âge et la masse musculaire du patient. L'influence de l'excrétion de créatinine est le mieux illustrée par des exemples extrêmes: un jeune adulte athlétique – pour qui l'excrétion urinaire de créatinine peut aller jusqu'à 17700 μmol (2 g) par 24 heures – avec un rapport Uprot/créat à 4, a une excrétion urinaire de protéines de 8 g par jour; le même rapport chez une patiente maigre et âgée (ou un patient avec une masse musculaire diminuée) qui excrète seulement 4400 μmol (0,5 g) de créatinine par 24 heures, correspond à une excrétion urinaire de protéines journalière de seulement 2 g. Cette relation est illustrée par la figure 1. Si ce rapport souffre d'une certaine inexactitude quantitative, il a le mérite d'être bien reproductible chez chaque patient individuellement, ce qui en fait un outil très précieux de suivi de la protéinurie.

La 2^e partie de cet article «Protéinurie: Approche diagnostique et prise en charge. Signification d'une microalbuminurie» sera publiée dans le prochain numéro du Forum Médical Suisse.

Références

- 1 Woolhandler S, Pels RJ, Bor DH, Himmelstein DU, Lawrence RS. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. I. Hematuria and proteinuria. *JAMA*. 1989;262:1214-9.
- 2 Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33(5):1004-10.
- 3 Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med*. 2006;354(13):1387-401.
- 4 Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*. 1983;309(25):1543-6.
- 5 Ruggenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ*. 1998;316:504-9.
- 6 Carroll MF, Temte JL. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician*. 2000;62(6):1333-40.

D'autres références sont disponibles chez l'auteur.

Correspondance:
Dr Vincent Bourquin
Rue du Chasseral 20
CH-2300 La Chaux-de-Fonds
vincent.bourquin2@ne.ch

Protéinurie

2^e partie. Approche diagnostique et prise en charge. Signification d'une microalbuminurie

Vincent Bourquin^a, Marc Giovannini^b

^a Département de Médecine interne, Hôpital de La Chaux-de-Fonds, ^b Service de Néphrologie, Hôpital de la Providence, Neuchâtel



Quintessence

- Une approche diagnostique systématique et relativement simple permet de distinguer plusieurs formes de protéinurie dont l'importance clinique et le traitement diffèrent considérablement.
- Les patients avec une protéinurie de plus de 2 g par jour ou chez qui une étiologie reste inconnue après une évaluation extensive devraient être référés à un néphrologue.
- Une petite quantité d'albumine dans les urines est un signe précoce important de maladie rénale et un important prédicteur de risque augmenté de mortalité et de morbidité cardiovasculaire chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire. La détection précoce de la microalbuminurie (MAU) et l'instauration d'un traitement approprié permettent de ralentir la progression vers une maladie rénale.

Summary

Proteinuria. Part 2. Diagnostic approach and care. Significance of microalbuminuria

- *A systematic and relatively simple diagnostic approach permits to distinguish between various forms of proteinuria with quite different clinical importance and treatment.*
- *Patients with proteinuria greater than 2 g per day or in whom the underlying aetiology remains unclear after an extensive evaluation should be referred to a nephrologist.*
- *A small quantity of albumin in the urine is an important early sign of kidney disease and a strong predictor of an increased risk of cardiovascular mortality and morbidity among patients presenting cardiovascular risk factors. The early detection of microalbuminuria (MAU) and the institution of appropriate therapy make it possible to slow down the progression of kidney disease.*

Introduction

Nous allons revoir au travers de cette deuxième partie la manière d'investiguer une protéinurie afin d'établir un diagnostic et de définir une attitude thérapeutique optimale. Enfin, dans la der-

Abréviations

TA	tension artérielle
HTA	hypertension artérielle
GN	glomérulonéphrite
LED	lupus érythémateux disséminé
IRC	insuffisance rénale chronique
ADN	acide désoxyribonucléique

nière partie de cet article, nous parlerons rapidement de la quantification de la microalbuminurie (MAU) et de son rôle en tant que facteur de risque cardiovasculaire.

Evaluation diagnostique de la protéinurie (figure 1)


Sédiment urinaire

Quand une protéinurie est découverte à la bandelette urinaire, un examen microscopique des urines en contraste de phase doit être réalisé. Celui-ci permet de détecter la présence de cylindres hématiques pathognomoniques d'une atteinte glomérulaire ou des érythrocytes dysmorphiques de même orientation diagnostique. Une macrohématurie peut provoquer une protéinurie à la bandelette, ce que ne fera pas une microhématurie. Des éléments suggérant une infection urinaire (leucocytes, cylindres leucocytaires) pousseront à proposer un traitement antibiotique pour voir si la protéinurie s'amende. Si le sédiment urinaire indique une maladie rénale avec la présence d'hématies glomérulaires ou de cylindres d'hématies («sédiment actif»), un avis néphrologique doit être demandé.

Protéinurie transitoire

Si l'examen microscopique est non conclusif et la bandelette positive, un spot urinaire avec un rapport Uprot/créat (mg/mg) est réalisé. Le patient a une protéinurie transitoire si celui-ci montre un rapport inférieur à 0,2. Cette condition n'est pas associée à une augmentation de la morbidité ou de la mortalité, et un suivi n'est pas nécessaire.

Protéinurie persistante

Quand un diagnostic de protéinurie persistante est établi, une anamnèse détaillée (tableau 1 ) et un examen clinique sont effectués, en recherchant des signes pour une maladie de système avec atteinte rénale [1-2]. Une anamnèse de la prise médicamenteuse est particulièrement importante. Une protéinurie sur une récolte urinaire de 24 heures est obtenue. Un patient avec une protéinurie de plus de 2 g par jour nécessite une prise en charge immédiate. Si le débit de filtration glomérulaire (calculé selon la formule

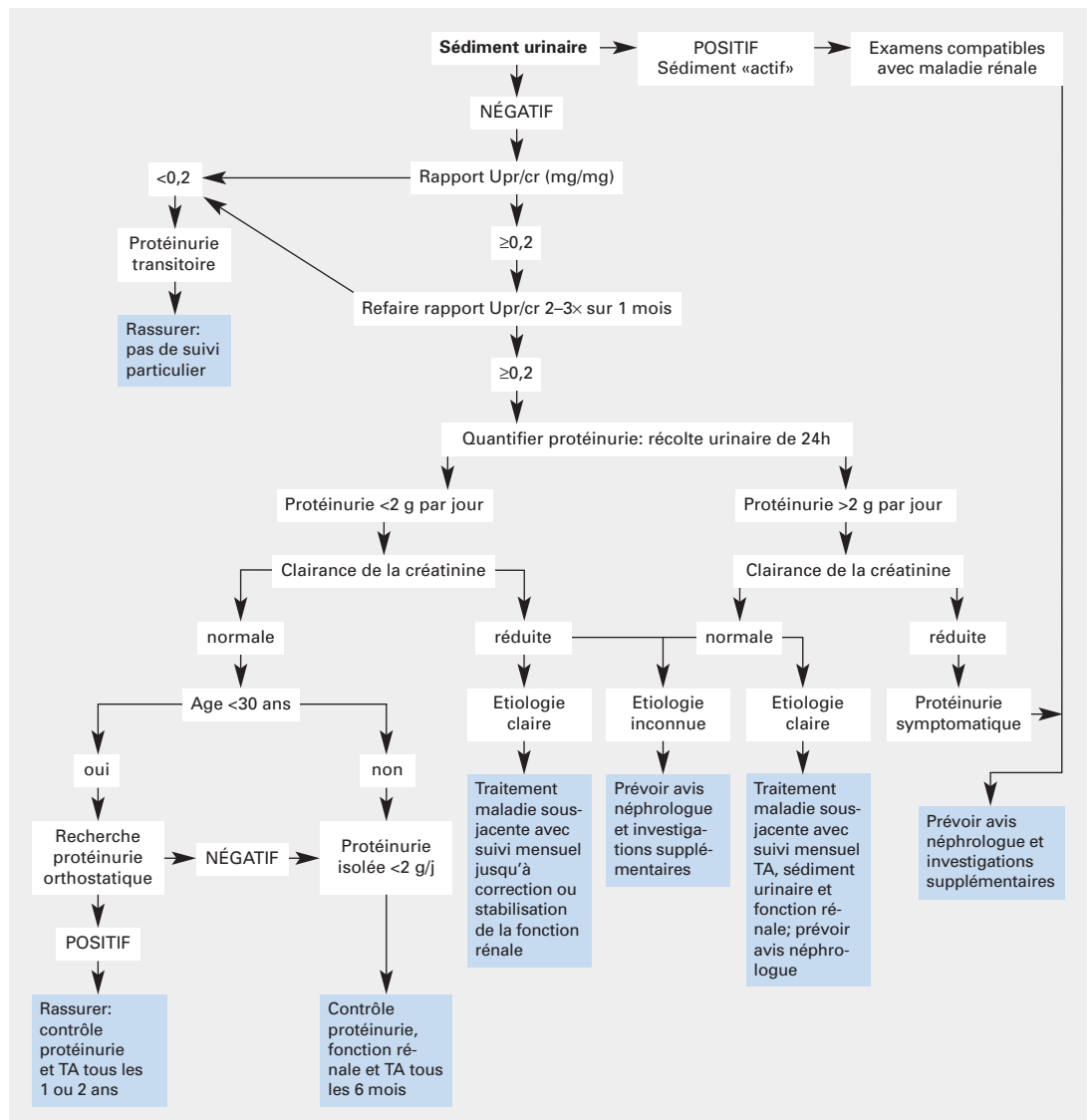


Figure 1
Prise en charge protéinurie [1].

MDRD, www.kdoqi.org [GFR calculator]) est normale et si le patient a un diagnostic clair comme un diabète sucré ou une insuffisance cardiaque compensée, la pathologie sous-jacente doit être prise en charge avec un suivi minutieux de la protéinurie et du débit de filtration glomérulaire (cf. paragraphe microalbuminurie et risque cardiovasculaire). Si le patient a une protéinurie modérée à sévère et/ou une diminution du débit de filtration glomérulaire ou une étiologie non définie, des investigations supplémentaires (tableau 2) sont effectuées après avis auprès du néphrologue. A noter qu'une «macro»-albuminurie isolée chez le patient diabétique suggère l'existence d'une néphropathie diabétique de stade 4.

Protéinurie orthostatique

Les personnes de moins de 30 ans qui ont une protéinurie de moins de 2 g par jour avec une fonction rénale normale doivent être investiguées pour une protéinurie orthostatique ou post-

urale. Cette pathologie bénigne se retrouve chez 3 à 5% des adolescents et des jeunes adultes. Elle est caractérisée par l'augmentation de l'excrétion urinaire de protéines en position debout, qui disparaît en position couchée. Pour faire le diagnostic de cette affection, il faut faire une récolte urinaire en deux temps. Une première récolte commence le matin (les premières urines du matin ne sont pas gardées) et se fait sur la journée (environ 16 heures), le patient effectuant ses activités habituelles. La seconde se fait sur la nuit (environ 8 heures). Typiquement, la récolte diurne aura une concentration en protéines augmentée, ce que n'aura pas la récolte nocturne (moins de 50 mg sur 8 heures). Les patients avec une atteinte glomérulaire ont également une diminution de la protéinurie nocturne, mais celle-ci n'atteint pas des valeurs normales.

La protéinurie orthostatique est une affection bénigne avec une fonction rénale qui reste normale sur des suivis de 20 à 50 ans [4-5]. Un contrôle

Tableau 1. Clés pour le diagnostic étiologique d'une protéinurie basées sur l'anamnèse.

Clés	Diagnostics potentiels
<i>Anamnèse systématique</i>	
Symptôme durant la miction	Pathologie du tractus urinaire, comme une infection, une obstruction ou une lithiase
Infection récente	GN postinfectieuse ou néphropathie liée au HIV
Rash cutané ou arthrite	Maladie auto-immune, comme LED ou cryoglobulinémie
Facteur de risque pour maladie à transmission parentérale	HIV, hépatite B ou C et maladie rénale associée
Prise de médicaments	Néphropathie médicamenteuse
<i>Comorbidités</i>	
Insuffisance cardiaque, cirrhose ou fuites intestinales de liquides	Réduction perfusion rénale («pré-rénal»)
Diabète*	Comme étiologie de l'IRC; commence par micro-albuminurie, puis protéinurie, puis HTA et diminution de la GFR
Hypertension*	Comme étiologie de l'IRC; la néphroangiosclérose hypertensive est associée à une TA élevée sur une longue période et d'autres atteintes d'organes; la péjoration récente de la TA, avec des signes d'athérosclérose, suggère une atteinte des gros vaisseaux; une HTA sévère chez une jeune femme suggère une atteinte des gros vaisseaux sur dysplasie fibromusculaire.
<i>Antécédents</i>	
Découverte lors d'anciens examens de «routine»	Histoire d'hypertension ou de protéinurie durant l'enfance, la grossesse ou lors d'examen à l'école, au service militaire ou pour une assurance
Evaluation urologique ancienne	Anomalie radiologique associée à une maladie rénale
<i>Anamnèse familiale</i>	
Chaque génération; chaque genre	Maladie autosomique dominante, comme maladie polykystique rénale
Chaque génération; prédominance masculine	Maladie lié au X, comme maladie d'Alport
Chez plusieurs membres d'une même génération sans maladie des ascendants	Maladie autosomique récessive, comme néphronophtisis juvénile familiale ou maladie polykystique rénale autosomique récessive

* Très fréquent chez personnes âgées, et souvent non spécifique.

Tableau 2. Investigations complémentaires possibles en cas de protéinurie (à discuter avec néphrologue) [1].

Test	Interprétation
Hémoglobine et hématocrite	Diminuée en cas d'IRC
Electrolytes (sodium, potassium, chlore, bicarbonate, calcium et phosphate)	Bilan pour patient avec IRC
Glucose à jeun/HbA _{1c}	Augmenté dans le diabète sucré
Albumine et bilan lipidique	Diminution de l'albumine et augmentation du cholestérol en cas de syndrome néphrotique
Vitesse de sédimentation (VS), protéine C-réactive (CRP)	Si normal, aide pour exclure une cause infectieuse ou inflammatoire
Electrophorèse des protéines plasmatiques et urinaires	Anormale en cas de gammopathie monoclonale
Acide urique	Peut induire des lithiases; un taux élevé peut provoquer une maladie tubulo-interstitielle
HIV, VDRL et sérologies hépatites	HIV, hépatite B et C, ainsi que syphilis associée à protéinurie glomérulaire
Fraction C3, C4 du complément	Abaissé en cas de GN poststreptococcique/postinfectieuse, de LED ou de GN membrano-proliférative
Anticorps antistreptolysine O (ASLO)	Augmenté en cas de GN poststreptococcique
Facteur antinucléaire (FAN) et anti-ADN-natif	Augmenté en cas de LED
Echographie rénale	Maladie structurelle du rein (polykystose, maladie de reflux, maladie réno-vasculaire, appréciation atrophie et appréciation pronostic fonctionnel)
Radiographie du thorax	Maladie systémique (par ex. sarcoidose)
Ponction biopsie rénale	Pour diagnostic anatomo-pathologique

annuel de la tension artérielle avec un sédiment urinaire est recommandé pour ces patients.

Protéinurie isolée

Un patient avec une protéinurie, une fonction rénale normale, pas d'évidence d'une maladie systémique qui pourrait causer une maladie rénale, un sédiment urinaire normal et une tension artérielle normale est considéré comme ayant une protéinurie isolée. Ces patients ont un risque de 20% de développer une insuffisance rénale à 10 ans [1]. Si la protéinurie est de moins de 2 g par jour, un contrôle de la tension artérielle, du sédiment urinaire et de la fonction rénale tous les 6 mois est recommandé pour ces patients. Une protéinurie isolée de plus de 2 g par jour est rare et signifie généralement une atteinte glomérulaire. De plus amples investigations doivent être entreprises, après avis auprès d'un néphrologue. Il n'est pas inutile de rappeler que la protéinurie est elle-même néphrotoxique de façon grossièrement «dose-dépendante».

Syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique avec protéinurie d'ordre néphrotique localise la pathologie au niveau du glomérule [3]. Les critères diagnostiques du syndrome néphrotiques sont: une protéinurie de plus de 3,5 g par 1,73 m² de surface corporelle par jour, une hypoalbuminémie de moins de 30 g par litre, des œdèmes, une hyperlipidémie et une lipidurie. L'atteinte glomérulaire peut être primaire ou secondaire. Les causes fréquentes sont la néphropathie diabétique et certaines glomérulonéphrites (hyalinose segmentaire et focale, lésions glomérulaires minimes, glomérulonéphrite extra-membraneuse). Dans les pays tropicaux, la glomérulopathie due à la malaria est un diagnostic fréquent. Il faut y penser devant un patient originaire d'une région endémique.

Microalbuminurie (MAU) et risque cardiovasculaire

La MAU peut être définie en fonction de son excrétion quotidienne sur une récolte urinaire de 24 heures (30-300 mg/j). Elle peut également être exprimée par le rapport albumine/créatinine urinaire (30-300 mg/g ou 0,03-0,3 mg/mg) ou enfin par la concentration d'albumine des urines du matin, voire sur un échantillon recueilli au hasard (30-300 mg/l), (voir aussi tableau 3, 1^{re} partie).

MAU et néphropathie diabétique

Dans un certain nombre de situations cliniques, où la prévalence attendue d'une atteinte rénale est très importante comme c'est le cas au cours du diabète où 30% des patients développent une atteinte rénale après 15 ans d'évolution, la recherche d'une MAU doit être systématique. Cette

recherche doit être effectuée une fois par an chez tous les patients diabétiques de type 2 et tous les ans à partir de la cinquième année d'évolution chez tous les diabétiques de type 1. Dans ce cas, le dépistage de l'atteinte rénale est fait par une quantification de l'excrétion urinaire d'albumine sur un «spot» urinaire. Une élévation du rapport albumine/créatinine urinaire au-dessus de 0,03 (soit environ 30 mg d'albumine par 24h) sur deux examens consécutifs (MAU permanente) définit la néphropathie diabétique et correspond déjà à ce stade à des lésions histologiques établies [6]. Les patients diabétiques qui évoluent de la normoalbuminurie à la MAU, voire à la protéinurie ont une hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) plus haute, une tension artérielle plus élevée et un moins bon profil lipidique. Ces constatations ne prouvent pas une relation causale, mais sont compatibles avec un rôle central du contrôle glycémique, tensionnel et lipidique sur l'évolution de la MAU. A noter également que la présence d'une MAU semble représenter un stade de néphropathie diabétique où le traitement peut éviter la progression vers l'insuffisance rénale chronique.

C'est pourquoi un contrôle glycémique strict (but: HbA_{1c} <7%), un traitement intensif de la tension artérielle (but: TA <130/80) avec l'introduction d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) en premier choix et probablement le traitement d'une dyslipidémie (but: LDL-cholestérol <2,6 mmol/l) sont recommandés [7-12].

MAU et hypertension artérielle essentielle

Dans plusieurs études avec des patients hypertendus, la présence d'une MAU semble corrélée avec une augmentation des événements cardiovasculaires. Ce risque augmente d'autant plus que la MAU est importante [13]. Ces différentes observations amènent à la conclusion que la MAU est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Il n'y a pas actuellement de consensus clair par rapport à la recherche systématique d'une MAU chez les patients hypertendus qui n'ont ni diabète, ni insuffisance rénale chronique. Si toutefois une MAU est mise en évidence, la tension artérielle doit être strictement contrôlée (but: TA <140/90) et un IECA, qui a des propriétés intrinsèques favorables sur l'hémodynamique rénale, doit être préférentiellement introduit. La MAU doit être suivie régulièrement [14-15].

Conclusion

La signification clinique d'une protéinurie peut tout aussi bien être simplement physiologique dans un contexte donné, ou indiquer une pathologie grave. C'est pourquoi il est important d'être

rigoureux dans l'approche diagnostique. Nous avons revu les principales étiologies auxquelles penser devant une telle découverte, ainsi qu'un algorithme de prise en charge.

Le rapport Uprot/créat permet de simplifier les investigations en évitant le recours à la récolte urinaire de 24 heures. Il faut cependant en connaître les limites.

Enfin, la microalbuminurie est un signe précoce d'atteinte rénale pouvant témoigner d'une pathologie rénale et doit être considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire à part entière. Son suivi permet de constater l'efficacité des traitements instaurés.

Références

- 1 Carroll MF, Temte JL. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician*. 2000;62(6):1333-40.
- 2 Haynes J, Haynes R. Proteinuria. *BMJ*. 2006;332:284.
- 3 Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(17):1202-11.
- 4 Springberg PD, Garrett LE Jr, Thompson AL Jr, Collins NF, Lordon RE, Robinson. Fixed and reproducible orthostatic proteinuria: results of a 20-year follow-up study. *Ann Intern Med*. 1982;97(4):516-9.
- 5 Rytand DA, Spreiter S. Prognosis in postural (orthostatic) proteinuria: forty to fifty-year follow-up of six patients after diagnosis by Thomas Addis. *N Engl J Med*. 1981;305(11):618-21.
- 6 Fioretto P, Steffes MW, Mauer M. Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes*. 1994;43(11):1358-64.
- 7 Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ, Rao SV, Kumor K, Hebert LA. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(12):3217-32.
- 8 Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2106-11.
- 9 Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med*. 2006;145(2):117-24.
- 10 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.
- 11 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
- 12 Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-8.
- 13 Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):947-53.
- 14 Ritz E. Heart and Kidney: Fatal Twins? *Am J Med*. 2006;119(5A):31S-39S.
- 15 Levy J. Proteinuria, renal impairment, and death. *BMJ*. 2006;332:1402-3.

D'autres références sont disponibles chez l'auteur.

Correspondance:
Dr Vincent Bourquin
Rue du Chasseral 20
CH-2300 La Chaux-de-Fonds
vincent.bourquin2@ne.ch