

Pièges diagnostiques d'une protéinurie chez un patient diabétique

Tarik Sqalli Houssaini

Service de Néphrologie, CHU Hassan II. Fès
Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès. Maroc
tarik.sqalli@usmba.ac.ma

La maladie rénale diabétique (MRD) est la principale cause d'insuffisance rénale dans le monde. Sa prévalence continue à augmenter, au Maroc et dans le monde, proportionnellement à celle du diabète. La survenue, cliniquement silencieuse, de l'insuffisance rénale chronique chez les patients diabétiques est associée à une augmentation significative de la morbidité, de la mortalité et des coûts des soins [1].

L'histoire naturelle de la maladie rénale diabétique est complexe et influencée par de multiples facteurs métaboliques, hémodynamiques, inflammatoires et génétiques. Environ 30 à 40 % des personnes diabétiques développeront une néphropathie diabétique, caractérisée le plus souvent par l'apparition d'une micro-albuminurie, qui évolue vers une protéinurie et un déclin progressif de la fonction rénale. Dans un cas sur quatre, le déclin de la fonction rénale est observé en l'absence de protéinurie, en particulier chez les personnes sous traitement

bloqueur du système rénine-angiotensine. Pour cette raison, une évaluation, tant de la protéinurie que de la filtration glomérulaire, est recommandée afin de bien identifier les trajectoires individuelles de la fonction rénale des sujets diabétiques. Pour une filtration glomérulaire donnée, la sévérité de l'atteinte rénale et le risque de complications cardiovasculaires sont aggravés par le degré de protéinurie.

Ainsi, le diagnostic clinique de MRD repose sur la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) et de l'albuminurie, ainsi que sur les caractéristiques cliniques telles que la durée du diabète et la présence de rétinopathie diabétique. La MRD est identifiée par un rapport albumine sur créatinine urinaire ≥ 30 mg/jour et/ou une réduction soutenue du DFG en dessous de $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Le dépistage de la MRD doit être effectué tous les ans dès le diagnostic du diabète de type 2 et cinq ans après le diagnostic dans le diabète de type 1 (Figure 1).

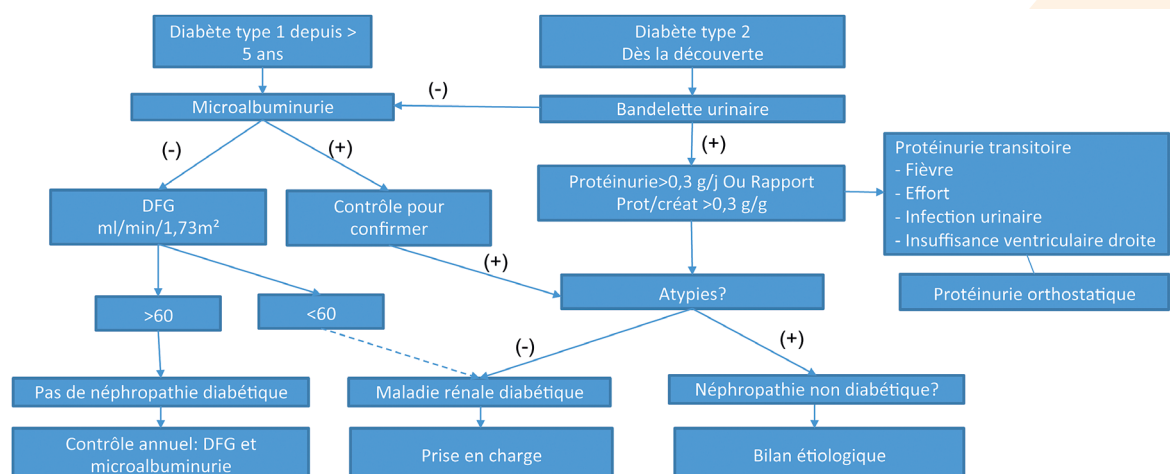


Figure 1 : Arbre décisionnel de dépistage de la maladie rénale diabétique

Si ces recommandations chez le diabétique sont claires et unanimes, il n'en demeure pas moins que leur application est sujette à de possibles erreurs ou pièges que tout médecin doit connaître.

Pièges liés au dosage de la protéinurie

Chaque jour, 10 à 15 kg de protéines sériques traversent la barrière de filtration glomérulaire, mais seulement 100 à 150 mg sont excrétés dans l'urine des 24 heures (principalement des protéines de faible poids moléculaire et des protéines secrétées par le tubule). 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). Dans les conditions physiologiques, la quantité d'albumine présente dans l'urine est inférieure à 15-30 mg/j d'où la définition de l'excrétion urinaire d'albumine pathologique au-dessus du seuil de 30 mg/j (Tableau I).

Tableau I : Albuminurie (stades et unités)

Stades	Commentaires	Ratio albuminurie/ créatininurie	Albuminurie/24h
A1	normal	< 3 mg/mmol < 30mg/g	< 30 mg/24h
A2	Modéré	3 à 30 mg/mmol 30 à 300 mg/g	30 à 300 mg/24h
A3	élevé	30 mg/mmol > 300 mg/g	> 300 mg/24h

La bandelette urinaire est la technique la plus simple et la plus utilisée pour le dépistage d'une protéinurie chez le diabétique de type 2. 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. Si la bandelette réactive urinaire note une absence d'albuminurie, des traces ou 1+, ce résultat est interprété comme normal. Les résultats anormaux donnent une approximation semi-quantitative

de l'excrétion urinaire d'albumine : 2+ (environ 1g/l) ou 3+ (environ 3 g/l) [2].

Encadré 1 : Pièges dans le cas de l'utilisation de la bandelette urinaire

- Bandelettes urinaires périmées ou mal conservées
- Faux positifs si pH urinaire alcalin ou présence de bilirubine
- Une bandelette urinaire normale n'élimine pas une MRD. Elle doit être suivie d'un dosage pondéral de la micro-albuminurie.

La récolte d'urine de 24 heures est théoriquement un moyen précis pour quantifier l'excrétion urinaire d'albumine. Elle permet le dosage de la protéinurie par méthode colorimétrique ou la microalbuminurie par des techniques d'immunoanalyse (néphélométrie, turbidimétrie). Elle est cependant fastidieuse et comporte des risques d'erreur [2, 3]. Elle n'est donc pas totalement fiable de routine.

Encadré 2 : Pièges dans le cas de la récolte d'urines de 24 heures

- La récolte incomplète des urines de 24 heures expose à une sous-estimation de l'excrétion urinaire d'albumine
- La protéinurie négative n'élimine pas une MRD
- 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
- Le débit de la protéinurie diminue souvent quand le débit de filtration glomérulaire devient inférieur à 50 ml/min.

Depuis quelques années, la mesure de l'albuminurie repose de plus en plus sur le rapport protéinurie/créatininurie ou albuminurie/créatininurie à partir d'un spot ou échantillon d'urines. Le recueil peut théoriquement être réalisé n'importe quand dans la journée. Cependant, la première urine du matin a la meilleure corrélation avec la récolte des urines de 24 heures et permet d'éviter les faux-positifs dus à une protéinurie orthostatique.

Encadré 3 : Pièges dans le cas de l'utilisation d'échantillon d'urines

- 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
- Certaines circonstances physiologiques ou pathologiques peuvent être associées à une protéinurie intermittente ou transitoire. La confirmation d'une micro-albuminurie ou d'une protéinurie nécessite toujours deux mesures anormales à au moins 3 mois d'intervalle
- Attention aux unités : le rapport albumine/créatinine est exprimé en mg/mmol ou en g/g. Un mg/l de créatinine équivaut à 8,8 mmol/l

Encadré 4 : Circonstances physiologiques ou pathologiques associées à une protéinurie intermittente ou transitoire

- Protéinurie orthostatique
- Protéinurie d'effort, observée au décours d'un exercice physique intense et prolongé
- Fièvre élevée
- Infections de l'appareil urinaire
- Insuffisance ventriculaire droite
- Polyglobulie

Pièges liés à l'interprétation de la micro-albuminurie/protéinurie

La micro-albuminurie peut parfois ne pas être un marqueur d'atteinte rénale irréversible dans le cadre d'une maladie rénale diabétique mais, plutôt le témoin d'une agression rénale aiguë. De ce fait, une régression de la micro-albuminurie n'est pas rare. Ainsi, après six ans de suivi, un patient sur cinq progresse de la micro-albuminurie à la macro-albuminurie et trois patients sur cinq présentent un retour à une excrétion urinaire d'albumine normale [4, 5]. Ceci suggère la possibilité d'une augmentation

transitoire de l'albuminurie, en particulier chez les patients sans contrôle optimal du diabète et/ou de l'hypertension artérielle.

Chez ces patients, la micro-albuminurie diminue ou même se normalise avec l'amélioration du contrôle du diabète et de l'hypertension, mais là encore, cela n'est pas évident chez tous les patients. Les patients qui ne semblent pas améliorer la micro-albuminurie malgré le contrôle du diabète pourraient être des personnes atteintes d'une maladie plus athéroscléreuse, c'est-à-dire des fumeurs, des hypertendus chroniques et des patients présentant une hyperlipidémie de longue date, où la micro-albuminurie pourrait éventuellement refléter une maladie endothéliale vasculaire généralisée [6].

Par conséquent, l'évaluation de la micro-albuminurie en tant que marqueur d'insuffisance rénale chez les diabétiques de type 2 devrait avoir comme préalable un bon contrôle du diabète, de la pression artérielle et des lipides pendant une période raisonnable, de manière à exclure le caractère transitoire de la micro-albuminurie [7]. Par ailleurs, la fonction rénale et le statut albuminurique ne sont pas toujours parfaitement couplés, ce qui suggère que des mécanismes distincts pourraient expliquer la perte de la fonction rénale et le développement de l'albuminurie [8]. De même, bien que la micro-albuminurie reflète de manière fiable la MRD à l'échelle de la population, cela n'est pas nécessairement vrai à l'échelle individuelle. Cela devrait être pris en compte dans la pratique clinique quotidienne.

Enfin, si des caractéristiques atypiques par rapport au mode habituel de présentation ou d'évolution de la maladie rénale diabétique sont présentes, il faut alors envisager d'autres causes d'atteinte rénale. Les caractéristiques atypiques comprennent la découverte soudaine d'un DFG bas ou une baisse rapide du DFG, une augmentation soudaine de l'albuminurie, ou le développement d'un syndrome néphrotique ou néphritique, d'une hypertension réfractaire, des signes ou symptômes d'une autre maladie systémique et la baisse de plus de 30 % du DFG dans les 2 à 3 mois suivant l'initiation d'un traitement inhibiteur du système rénine-angiotensine [9]. En cas d'albuminurie, la présence d'une rétinopathie diabétique est fortement évocatrice d'une MRD.

Encadré 4 : Pièges liés à l'interprétation

- La micro-albuminurie est spécifique d'une atteinte glomérulaire chez le diabétique alors que dans la population générale, la micro-albuminurie est également un marqueur indépendant de risque cardiovasculaire élevé, notamment chez les patients hypertendus. Elle témoigne chez ces patients d'une dysfonction endothéliale
- Les chances de rémission d'une micro-albuminurie chez un diabétique sont supérieures à celles de la progression vers une protéinurie
- Une protéinurie négative associée à une insuffisance rénale chez le diabétique n'exclut pas une maladie rénale diabétique
- En cas de caractères atypiques de l'atteinte rénale chez un diabétique, il faut évoquer une néphropathie non diabétique et l'explorer comme chez le non diabétique
- L'absence de syndrome néphrotique malgré une protéinurie abondante peut résulter d'une protéinurie constituée essentiellement de chaînes légères d'immunoglobulines, ou d'une néphropathie glomérulaire d'installation très récente

Conclusion

Les limites et les pièges énumérés ci-dessus exigent que l'on mette l'accent sur la recherche de meilleurs biomarqueurs permettant d'identifier les personnes à risque de MRD avant son développement. Pour cela, il faudrait remplacer les marqueurs conventionnels de la néphropathie précoce (micro-albuminurie, créatinine sérique) ou les inclure dans un outil d'évaluation à variables multiples. Les domaines de recherche actuels incluent la protéomique urinaire, les mesures de la fonction tubulaire et l'identification de gènes associés à un risque accru ou réduit de développement de néphropathie diabétique.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

1. Thomas B. The Global Burden of Diabetic Kidney Disease: Time Trends and Gender Gaps. *Curr Diab Rep.* 2019;19(4):18.
2. Ioannou K. Diabetic nephropathy: is it always there? Assumptions, weaknesses and pitfalls in the diagnosis. *Hormones (Athens).* 2017;16(4):351-61.
3. Titan S. Biomarkers in diabetic kidney disease: good use and pitfalls. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(2):92-4.
4. Giugliano D et al. Type 2 diabetes and the kidney: insights from cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Apr 10. [Epub ahead of print].
5. Perkins BA et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2007;18:1353-61.
6. Bailey RA et al. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC research notes.* 2014;7:415.
7. De Boer IH et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Archives of internal medicine.* 2011;171:412-20.
8. Caramori ML et al. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes.* 2003;52:1036-40.
9. Zajjari Y et al. La néphropathie non diabétique chez les patients diabétiques de type 2 à l'hôpital militaire Mohammed V de Rabat (Maroc). *Eastern Mediterranean Health Journal.* 2012;18(6):620-3.