

Protéinurie en médecine générale : dépistage et prise en charge

par le Dr Grégory VAN INGELGEM*

* Néphrologue CHR Sambre
et Meuse (site Meuse)
5000 Namur
gregory.vanvingelgem@chrsm.be

L'intérêt du dépistage et du suivi de la protéinurie est d'une importance capitale en médecine générale, et a fortiori bien entendu en néphrologie, tant cette anomalie est un marqueur diagnostique, pronostique et thérapeutique des néphropathies, en particulier des atteintes glomérulaires. Le but de cet article est de passer en revue les mécanismes physiopathologiques de la protéinurie, afin de mieux en comprendre les causes, les conséquences et l'interprétation qu'il faut en retenir.

ABSTRACT

Screening for chronic kidney disease, whatever the cause, is important for the prognosis of patients in terms of quality of life and morbidity/mortality. In this context, the search for pathological proteinuria is an integral part of the management, both from a diagnostic point of view and from a therapeutic target.

Keywords : renal insufficiency, proteinuria.

RÉSUMÉ

Le dépistage de la maladie rénale chronique, quelle qu'en soit la cause, est important pour le pronostic des patients en termes de qualité de vie et de morbi-mortalité. Dans ce cadre, la recherche d'une protéinurie pathologique fait partie intégrante de la prise en charge, tant d'un point de vue diagnostique que comme cible thérapeutique.

Mots-clés : insuffisance rénale, protéinurie.

Prétest

- | | Vrai | Faux |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. La présence d'une protéinurie est un facteur de risque important de morbi-mortalité cardiovasculaire. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Le calcul du rapport protéinurie/créatinurie sur les urines du matin remplace la collecte urinaire de 24 h. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Le dépistage à la bandelette doit se faire chez tous les patients âgés de plus de 60 ans. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Réponses en page 27.

Chaque jour, plus de 10 kg de protéines sériques traversent le rein, qui n'en élimine in fine que 150 mg/24 h voire moins. Ceci est rendu possible par le filtre que représentent les capillaires glomérulaires – qui ne laissent passer qu'une part des protéines –, et par le rôle des tubules (essentiellement la partie proximale), qui réabsorbent la majorité des protéines ainsi filtrées.

L'analyse d'urines avec dépistage de la protéinurie peut être un examen de routine (mettant parfois fortuitement en évidence une anomalie chez un enfant), ou, de façon plus orientée, faire partie du suivi d'un patient diabétique, par exemple.

La protéinurie a en effet émergé depuis quelques années comme un des principaux facteurs de risque de progression de la maladie rénale¹⁰ (elle intervient d'ailleurs dans la classification de la maladie rénale chronique, MRC) et de morbi-mortalité cardiovasculaire. Il est donc logique d'en effectuer un dépistage, à tout le moins chez tous les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire.

Comment rechercher une protéinurie ?

Il faut bien distinguer les deux méthodes de mesure que sont d'une part la tigelette (ou bandelette) urinaire, et d'autre part le dosage pondéral, avec typage par (immuno-) électrophorèse le cas échéant. Ces méthodes apportent des informations distinctes et bien souvent complémentaires.

En médecine générale, la tigelette urinaire sur un simple échantillon sera le dépistage de 1^{re} intention, en raison de sa facilité d'utilisation et de son faible **coût**⁽¹⁾.



La **tigette ou bandelette urinaire** permet d'objectiver la présence ou non d'une protéinurie, en donnant une estimation – assez vague, il faut le reconnaître – de la quantification (absence à + équivaut globalement à une protéinurie inférieure à 300 mg/L ; ++ à +++ témoigne d'une protéinurie « significative » de 1 à 3 g/L), mais il faut surtout bien garder à l'esprit que ces tigettes ne détectent pratiquement que l'albumine urinaire (témoin d'une atteinte glomérulaire), pour un seuil minimum de 50 à 100 mg/L.

La tigette, à effectuer à mi-jet après une toilette locale à l'eau, est donc une méthode semi-quantitative, et ne permet malheureusement pas de dépister les chaînes légères d'un myélome multiple, par exemple. Elle reste par contre utile à écarter dans le même temps une leucocyturie et/ou hématurie concomitante, qui pourrait d'ailleurs représenter un facteur confondant (dépistage de protéines provenant de la lyse des globules blancs ou rouges).

En cas de positivité de la tigette urinaire et/ou de suspicion de protéinurie autre que de l'albumine (par exemple une hémopathie avec hyperproduction de gammaglobulines de type maladie de Waldenström ou de Kahler, ou dans le cadre du suivi d'une néphropathie protéinurique documentée), un dosage quantitatif (dosage pondéral) et qualitatif (électrophorèse) de la protéinurie est utile, voire indispensable. Il existe en effet des faux négatifs et des faux positifs à la tigette urinaire, repris dans le tableau 1^[2]

Tableau 1 : Dépistage de la protéinurie à la bandelette urinaire^[1].

| Faux négatifs | Faux positifs |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Urines diluées (densité > 1015) • Protéines autres que albumine ou de faible poids moléculaire | <ul style="list-style-type: none"> • Urines concentrées (densité < 1010) • Urines alcalines (pH > 8) • Macrohématurie / leucocyturie • Immersion longue de la bandelette • Présence d'antiseptique - chlorhexidine dans le récipient • Prise de pénicilline / sulfamidés |

Le **dosage pondéral** est quant à lui historiquement effectué sur une collecte urinaire de 24h. Néanmoins, un échantillon d'urines du matin (de préférence au lever), sur lequel le rapport protéine/créatinine est calculé, permet d'obtenir des informations similaires^[3], avec l'avantage d'éviter au patient une récolte fastidieuse, dont la fiabilité laisse d'ailleurs parfois à désirer (collecte incomplète ou supra-nyctémérale, pot renversé...). Ce dosage s'exprime, selon la technique de récolte utilisée, en g/24h ou mg/24h sur une collecte complète, ou en gramme de protéine/gramme de créatinine sur échantillon urinaire. Les valeurs normales sont donc sensiblement comparables (< 150 mg/24h ou rapport protéine/créatinine < 0.150), sauf en cas d'insuffisance rénale aigüe concomitante (qui fausse le dosage de la créatinurie essentiellement).

Outre ce dosage pondéral, **une analyse qualitative de la protéinurie** (électrophorèse et immunoélectrophorèse) permet de déterminer la nature des protéines éliminées et, de ce fait, d'en connaître l'origine :

- hyperproduction (myoglobine, hémoglobine, immunoglobuline) ;
- glomérulaire (albuminurie quasi exclusive en cas de protéinurie glomérulaire sélective, l'albumine ayant un poids moléculaire de 65 kD) ou
- tubulaire (essentiellement la bêta-2 microglobuline, parfois masquée en cas de protéinurie glomérulaire non-sélective).

On retiendra donc essentiellement **les indications** à réaliser une bandelette ou tigette urinaire, à savoir :

1. dans le cadre de dépistage primaire d'une glomérulonéphrite voire d'un vrai syndrome néphrotique ;
2. de dépistage secondaire / suivi d'une maladie susceptible d'**entraîner** une néphropathie albuminurique (**cf. infra** : syndrome néphrotique et principales glomérulopathies).

Il est également intéressant de garder à l'esprit que l'hypertension artérielle en tant que telle ne donne que peu voire pas de protéinurie (sauf en cas d'HTA maligne accompagnée ou non de lésions de microangiopathie thrombotique).

Quels patients tester ?

Le dépistage annuel généralisé de la protéinurie ne semble pas très « rentable » auprès des moins de 60 ans réputés en bonne santé^[4]

En revanche, il s'indique donc chez tous les patients à risque de développer une maladie rénale chronique, à savoir chez tout patient ayant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, en ce compris au sein de la population gériatrique^[4,5].

L'intérêt d'une recherche plus générale d'une protéinurie pathologique est à la fois diagnostique (orienter la cause de la néphropathie – bilan d'insuffisance rénale lors d'une biologie « routinière », par exemple), mais également pronostique. C'est en effet aussi une cible thérapeutique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans et diurétiques^[6], le maintien du débit de protéinurie sous le seuil de 1 g/24h étant a priori un gage de stabilité de la fonction rénale à moyen et long terme^[7].

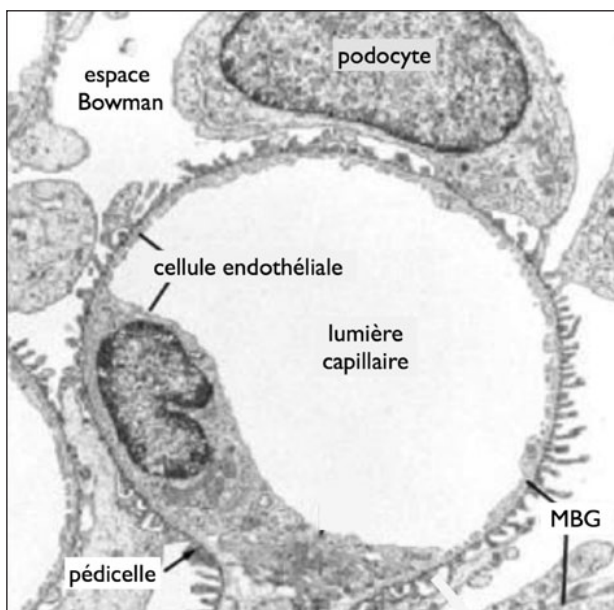
À l'inverse, une protéinurie persistante au-delà du gramme par 24h entraîne une toxicité tubulaire progressive par activation de phénomènes pro-inflammatoires, conduisant à un état de fibrose.



Rappels physiologiques : la protéinurie est-elle pathologique ou non ?

Le glomérule laisse filtrer librement des protéines de bas poids moléculaire (chaines légères kappa et lambda, lysozyme, B2- μ globuline...) au travers de ses structures (figure 1). Le reste de la protéinurie est physiologiquement composé de la sécrétion tubulaire de protéine de Tamm-Horsfall (ou) uromoduline et de la présence de protéines de l'urothélium des voies urinaires. L'uromoduline jouerait entre autre un rôle protecteur contre les mécanismes infectieux et lithiasiques.

Figure 1 : la structure glomérulaire comprend un espace capillaire et un espace urinaire, ou espace de Bowman, séparés par une membrane basale glomérulaire (MBG), tapissée de cellules podocytaires avec leurs pédicelles.
Source : Haraldsson et coll. *Physiol Rev* 2008.



L'albumine (poids moléculaire de 65 kDa, synthétisée au niveau hépatique) est partiellement filtrée par les glomérules (peu perméables à des molécules dépassant 60 kDa) avant d'être réabsorbée au niveau tubulaire proximal pour n'être retrouvée qu'en quantité minime dans les urines de sujets normaux. Sa présence témoigne donc d'une altération de la barrière de filtration glomérulaire ou d'un défaut de réabsorption tubulaire.

La quantité de protéines éliminées ne dépasse physiologiquement pas 150 mg/24 h. À côté de cette situation physiologique, il existe des circonstances où la protéinurie dépasse ce seuil de 150 mg quotidiennement.

On distinguera donc bien dans un premier temps une protéinurie rigoureusement physiologique, des situations intermédiaires ensuite, et enfin des situations pathologiques.

Les situations intermédiaires sont reconnues par leur caractère transitoire et ne sont en général pas accompagnées d'œdème clinique (apparaissant possiblement dès que le taux de protéinurie dépasse 1 g/24 h). Peuvent donc être reprises dans cette catégorie les protéinuries apparaissant lors d'états fébriles, après effort physique intense, suite à la prise de certains médicaments (AINS, lithium, sels, d'or, D-Pénicillamine...), ainsi que la grossesse et la protéinurie orthostatique du sujet jeune.

Ces deux dernières situations méritent quelques précisions :

- **durant la grossesse**, le débit sanguin cardiaque, et donc rénal également, est augmenté, entraînant une hyperfiltration glomérulaire et partant, une majoration du débit de protéinurie. Il faut être particulièrement attentif au devenir de la protéinurie au décours du troisième trimestre, durant lequel le suivi tensionnel devra également être rigoureux afin de dépister les éventuels signes précoces de (pré-)éclampsie ;
- **la protéinurie orthostatique du sujet jeune** est une entité concernant, comme son nom l'indique, des sujets de moins de 25 ans, en l'absence d'anomalie du sédiment et de dysfonction rénale par ailleurs. Elle n'apparaît alors qu'en position debout, le test diagnostique comportant un recueil d'échantillon d'urine au lever, la vessie devant être bien vidée la veille (au coucher) : dans ce cas, la protéinurie doit retomber dans des valeurs physiologiques. Cette protéinurie orthostatique du sujet jeune disparaît sans traitement spécifique vers 25-30 ans et n'excède en principe jamais 1,5 g/24 h. Le diagnostic de protéinurie orthostatique reposant aussi sur l'absence d'anomalie à l'échographie, une échographie rénale est généralement indiquée, afin de ne pas méconnaître une éventuelle malformation.

De toute manière, quelle que soit la situation supposément transitoire rencontrée, un contrôle du taux de protéinurie est indispensable afin de s'assurer de la normalisation des valeurs à distance de l'évènement. À défaut, il faut parfois conclure à une protéinurie supra-physiologique permanente et donc pathologique.

Les origines de la protéinurie supra-physiologique peuvent être

- **pré-rénales** par excès de protéines circulantes ou « protéinurie de surcharge » : gammopathie monoclonale p.ex. ;



- **intra-rénales** : atteintes glomérulaires ou tubulaires ;
- **post-rénales** : inflammation du tractus urinaire.

Par ordre de fréquence, **les atteintes glomérulaires** sont les principales causes de protéinurie (alors constituée essentiellement d'albumine), dépassant habituellement 2 g/24h, voire bien plus encore. Cette protéinurie est le reflet d'une fuite de protéines plasmatiques passant anormalement par la barrière de filtration glomérulaire. Les tubules se retrouvent ainsi saturés, incapables de réabsorber cet afflux protéique, qui se retrouve dès lors dans les urines.

Les tubulopathies relèvent quant à elles d'un défaut primaire de réabsorption des protéines de bas poids moléculaire (filtrées librement au niveau glomérulaire). Elles se marquent généralement par un faible débit de protéinurie (moins de 1 g/24h). Si le niveau de protéinurie est donc moindre que dans les atteintes glomérulaires, le nombre d'atteintes tubulaires n'en est pas moins important.

On retrouve une toxicité tubulaire des chaînes légères dans le myélome. Mais de nombreuses autres pathologies donnent une atteinte tubulaire :

- amylose de tout type ;
- Syndrome de Sjögren ;
- certaines maladies autoimmunes ;
- toxicité médicamenteuse comme celle liée à l'ifosfamide, ténofovir, aminosides, valproate, tétracyclines... ;
- toxicité liée aux métaux lourds ;
- certaines maladies génétiques rares comme la cystinose, galactosémie, maladie de Wilson, syndrome de Lowe's, rare syndrome de Fanconi ;
- ...

Par ailleurs, les protéinuries tubulaires accompagnent souvent une protéinurie glomérulaire (qui les masque d'ailleurs volontiers).

La «**protéinurie de surcharge**» fait suite à une libération (ou production) excessive de protéines de faible poids moléculaire (20 à 30 kDa : chaînes légères des myélomes, myoglobine en cas de rhabdomyolyse...) dans la circulation sanguine. Filtrées librement même en l'absence de pathologie glomérulaire, elles saturent le mécanisme de réabsorption tubulaire et se retrouvent donc parfois massivement dans les urines.

Notons encore une dernière entité, la **protéinurie «hémodynamique»**, qui est souvent transitoire. Elle est liée à une hyperproduction d'angiotensine II ou de noradrénaline et lors d'une augmentation de la pression veineuse rénale telle que l'insuffisance cardiaque ou une thrombose de la veine rénale.

Le tableau 2 ^[2] reprend les différentes caractéristiques des protéinuries rencontrées.

Le syndrome néphrotique et les principales glomérulopathies

Comme déjà signalé, les principales causes de protéinurie permanente pathologique sont des atteintes glomérulaires. Sans entrer dans les détails de chaque glomérulopathie, on retiendra qu'en fonction de la vitesse d'installation de l'anomalie objectivée, on parlera de glomérulonéphrite

- **aigüe**
 - infections bactériennes (streptocoque bêta-hémolytique, méningococcémie...), virales (HBV, EBV...);
 - poussée de glomérulonéphrite chronique (cf. infra);

Tableau 2 : caractéristiques des protéinuries^[2].

| Type | Physiopathologie | Étiologie | Caractéristique |
|---------------|--|--|--|
| Glomérulaire | ↗ perméabilité de la barrière glomérulaire aux protéines | Glomérulopathie primaire ou secondaire | Protéines de haut poids moléculaire (> 50% albumine) |
| Tubulaire | ↘ réabsorption tubulaire des protéines librement filtrées | Maladie tubulaire ou interstitielle | Protéines de faible poids moléculaire (< 50% albumine) |
| Surcharge | ↗ production de protéines de bas poids moléculaire | Gammopathie monoclonale Myoglobine | Chaînes légères Non détecté à la bandelette |
| Physiologique | ↗ angiotensine 2 ou noradrénaline ↗ pression veine rénale | Insuffisance cardiaque Fièvre, convulsion Exercice physique, grossesse | Principalement de l'albumine |

- **subaigüe**

- purpura-rhumatoïde d'Hénoch-Schönlein, syndrome de Goodpasture, maladie de Wegener... ;

- **chronique**

- à lésion glomérulaire minime (idiopathie, AINS, lymphome) ;
- hyalinose segmentaire et focale (secondaire à une anomalie urologique, infection VIH...) ;
- extra-membraneuse (HBV, paranéoplasique, lupus, médicaments...) ;
- membrano-proliférative (HCV, endocardite lente, lupus...) ;
- à IgA, également appelée maladie de Berger.

À noter qu'il existe **des formes génétiques** de ces glomérulonéphrites chroniques (forme familiale d'hyalinose segmentaire et focale, atteinte glomérulaire du Syndrome d'Alport...).

Syndrome néphrotique

Lorsque l'atteinte glomérulaire est sévère, on peut assister à une forte élévation du débit de protéinurie, conduisant parfois à un **syndrome néphrotique**. Celui-ci associe l'apparition (généralement rapide) d'œdèmes déclives prenant le godet, d'une hypoalbuminémie et, de facto, d'une protéinurie massive (> 3,5 g/24 h, également appelée « néphrotique »). Sémantiquement, lorsque ce syndrome est associé à des anomalies du sédiment et/ou à une hypertension, on parlera de syndrome néphrotique « impur », tandis que **le syndrome « néphritique »** est défini quant à lui par une protéinurie même in-

férieure à 3,5 g/24 h, mais associée à une dégradation de la fonction rénale et/ou une hématurie et/ou une HTA.

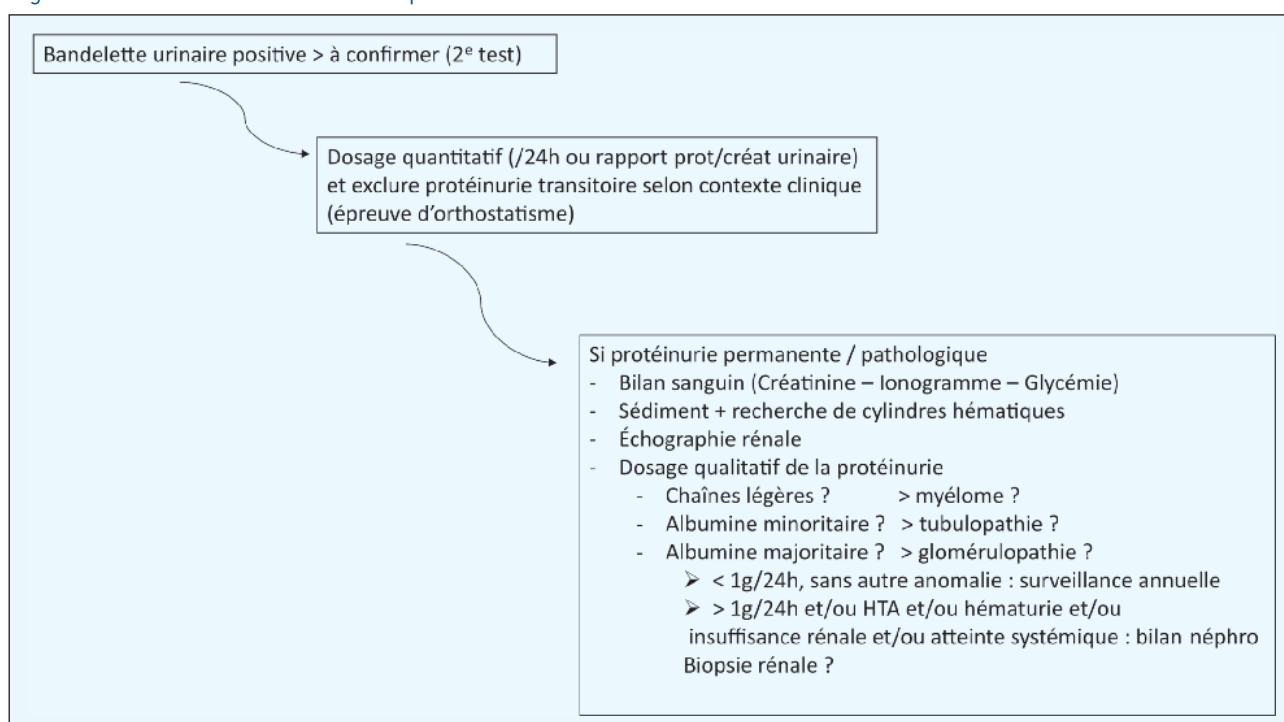
Les principales causes de syndrome néphrotique sont les glomérulonéphrites chroniques primitives (mentionnées ci-avant), ou des atteintes glomérulaires de maladies générales comme le diabète ou une amylose que l'on peut observer dans des maladies inflammatoires chroniques (amylose secondaire de type AA : Crohn, broncheectasies, Fièvre Méditerranéenne familiale), ou des hémopathies (amylose primaire de type AL : myélome et autres gammopathies monoclonales).

Quel impact dans la prise en charge des patients ?

La liste des pathologies occasionnant une protéinurie pathologique est longue, les atteintes glomérulaires (glomérulonéphrites) étant plus typiquement retrouvées parmi les principales hypothèses diagnostiques des protéinuries significatives, bien que comme nous l'avons vu précédemment, les atteintes tubulaires sont aussi source de pertes protéidiques excessives dans les urines.

Il arrive par ailleurs qu'une protéinurie soit découverte de façon totalement fortuite, chez un patient en parfaite santé, au décours de tests effectués à la médecine du travail par exemple. La figure 2, inspirée du CUEN⁽⁸⁾ [Collège Universitaire Enseignants

Figure 2 : conduite à tenir devant une protéinurie décelée à la bandelette urinaire.



| Définition | Collecte urinaire de 24 h | Échantillon (spot) urinaire |
|---------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| | (g/24 h) | Rapport protéine/créatinine (g/L) |
| Protéinurie physiologique | < 0,030 | < 0,02 |
| Microalbuminurie | 0,030 – 0,300 | 0,02 – 0,300 |
| Macroalbuminurie ou protéinurie | > 0,300 | > 0,300 |

Tableau 3 : définition de la protéinurie : Le rapport de la protéinurie par la créatininurie sur échantillon (exprimées en gramme/litre), permet d'obtenir une valeur extrapolée qui aurait été obtenue sur collecte urinaire de 24 h^[1,2].

Néphrologie) propose une conduite à tenir en cas de découverte d'une protéinurie lors d'un dépistage à la bandelette. On se rappellera ici que la bandelette ne détecte pratiquement que l'albumine dans les urines, et risque donc de passer à côté d'une protéinurie de surcharge (comme dans le myérome, par exemple).

Il faut donc tenir compte d'autres éléments, intégrer d'autres données que la protéinurie, tant sur le plan clinique (association avec une hypertension, présence d'œdèmes) que biologique et iconographique pour orienter au mieux le bilan étiologique.

La mise au point de départ en médecine générale comprendra donc au minimum, et selon les investigations cliniques :

- confirmation de la protéinurie, quantifiée si possible ;
- fonction rénale et glycémie ;
- imagerie rénale (échographie).

Microalbuminurie

Il est intéressant de s'arrêter brièvement sur la microalbuminurie. Spécifique d'une atteinte glomérulaire et définie (cf. tableau 3) par une excrétion urinaire d'albumine de 30 à 300 mg/j (ou 0,02 à 0,300 g/g de créatininurie sur échantillon urinaire), son dosage prend tout son sens dans le dépistage d'une néphropathie diabétique débutante.

Cette recherche doit être effectuée 5 ans après le diagnostic de diabète de type 1, mais dès le diagnostic pour le diabète de type 2^[9], mais elle est

également en soi un marqueur de risque cardiovasculaire reconnu depuis longtemps^[7, 10, 11].

Attitude

Un test positif doit toujours, à l'instar d'un dépistage à la bandelette, être confirmé au moins à deux reprises, dans un intervalle de 2 à 3 mois, avant d'en affirmer le caractère réellement pathologique (cf. supra) et de se lancer dans un bilan plus exhaustif comprenant une anamnèse néphrologique fouillée (personnelle et familiale) et un examen clinique complet (recherche d'éventuelles maladies de système, adénopathies, etc.), avant d'éventuels examens complémentaires (sérologies, imagerie...).

Impact de la protéinurie

Étant donné l'impact de la protéinurie sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, ainsi que sur le pronostic rénal il apparaît important de la considérer comme une cible thérapeutique de choix. Le tableau 4 donne un aperçu du niveau de risque de survenue d'évènements tels que la mortalité toute cause, la mortalité cardiovasculaire, l'insuffisance rénale terminale requérant un traitement substitutif, l'insuffisance rénale aigüe et la progression de la maladie rénale chronique (MRC), en fonction du niveau de protéinurie et de débit de filtration glomérulaire (DFG).

Tableau 4^a: Tableau KDIGO : MRC = Maladie Rénale Chronique, DFG = Débit de Filtration Glomérulaire (ml/minute/1,73 m²)

| Stade de | Protéinurie | (mg/g) | A1 | A2 | A3 | (A3) |
|-----------|------------------|--------|---------|-------------|----------|------|
| Stade MRC | | DFG | < 0,029 | (0,03-0,29) | 0,3-1,99 | > 2 |
| G1 | Optimale | > 90 | | | | |
| G2 | Moyenne | 60-89 | | | | |
| G3a | Moyen à modérée | 45-59 | | | | |
| G3b | Modérée à sévère | 30-44 | | | | |
| G4 | Sévère | 15-29 | | | | |
| G5 | Terminale | < 15 | | | | |

a http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/PDF/Semaine2015/Jadoul_cours.pdf



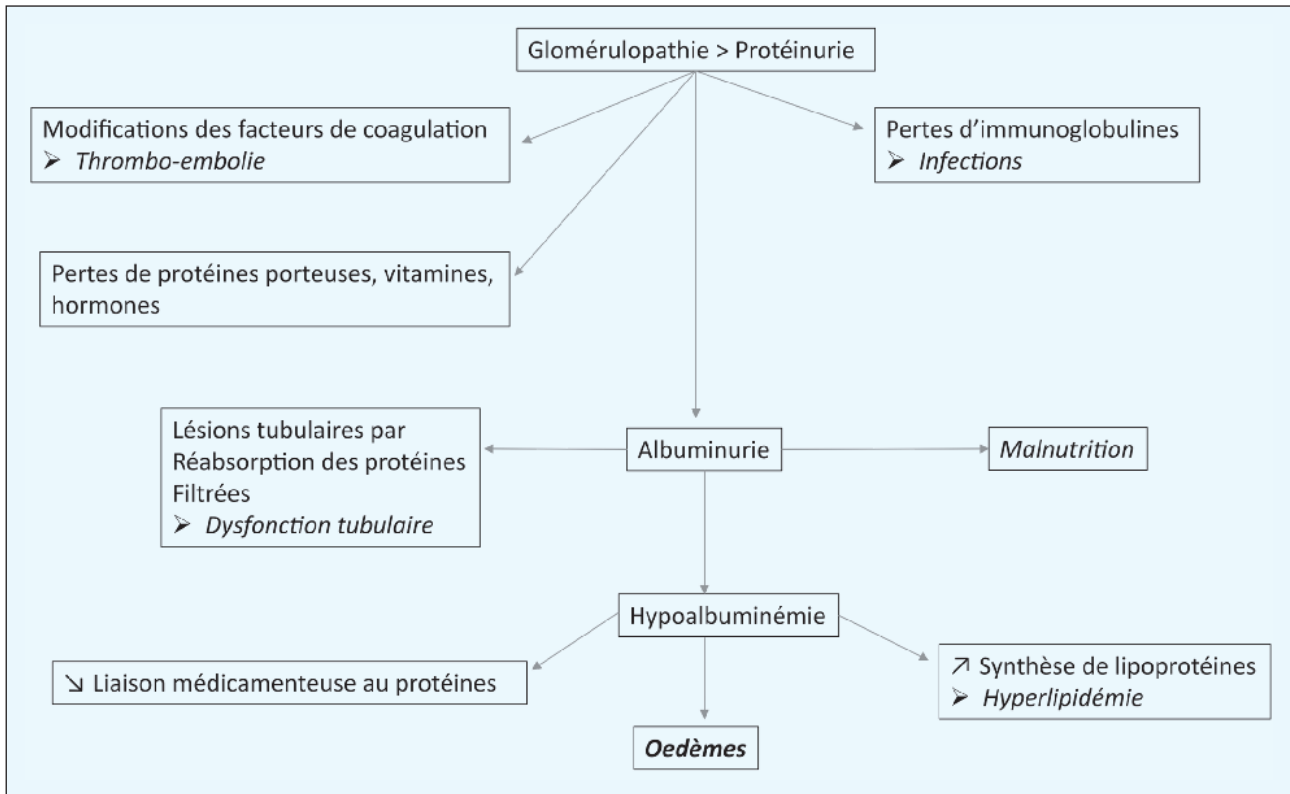


Figure 3: complications de la protéinurie néphrotique [7].

Conséquences physiopathologiques

En effet, la figure 3 reprend, les multiples conséquences physiopathologiques d'une protéinurie insuffisamment contrôlée. On retiendra parmi les complications aiguës potentielles, une insuffisance rénale fonctionnelle (par hypovolémie suite à une hypoalbuminémie marquée), pouvant aller jusqu'à la nécrose tubulaire, et une thrombose vasculaire (tant veineuse qu'artérielle) par perte de facteurs d'anticoagulation (antithrombine III, par exemple).

Par ailleurs, les complications d'une protéinurie chroniques, outre les risques rénal et cardiovasculaire précités, concernent une baisse de l'immunité (pertes d'immunoglobulines par les glomérules lésés), une hypercholestérolémie (stimulation de production des lipoprotéines hépatiques combinée à une baisse de leur catabolisme) et une hypertension artérielle fréquemment retrouvée. On retiendra encore un certain état de malnutrition, une atrophie musculaire, et une modification de la liaison protidique de certains médicaments.

Il est par contre prouvé que l'amélioration des valeurs de protéinurie et microalbuminurie permet d'améliorer le pronostic de patients à risque^[12].

Traitement de la protéinurie

Le traitement d'une protéinurie pathologique, a fortiori néphrotique, associera donc, le cas échéant, un traitement étiologique autant que possible.

À ce traitement étiologique, un traitement spécifique de la protéinurie sera associé :

1. **restriction sodée** à maximum 6 gr de NaCl/jour ;
2. **traitement anti-protéinurique** (viser un taux < 0,5 g/24h) par IEC et/ou sartan, associé à un diurétique pour en potentialiser l'effet. Plusieurs possibilités thérapeutiques :
 - associations fixes : les IEC ou sartans sont alors combinés en un seul comprimé avec un thiazidé ;
 - diurétique de l'anse (furosémide^b, torasémide^c ou bumétanide^d...);
 - diurétique d'épargne potassique pour autant que le fonction rénale le permette encore (risque d'hyperkaliémie !)

b. Lasix®
c. Torrem®
d. Burinex®



3. **traitement anticoagulant** si l'albuminémie passe sous le seuil de 20 g/L (choix de la molécule selon la mesure de fonction rénale). En effet, le syndrome néphrotique représente un état d'hypercoagulabilité. Ceci est lié à la fuite urinaire de facteurs anticoagulants (antithrombine 3, par exemple) et à l'augmentation de la synthèse de facteurs procoagulants comme le facteur VIII₀. Plus l'albuminémie est basse, plus cela signifie que le syndrome néphrotique est sévère, avec un retentissement important sur les facteurs de coagulation ;
4. **traitement hypocholestérolémiant** ⁽¹³⁾ en cas de persistance > 6 mois. En effet, il n'y a pas d'urgence à mettre une statine : bien souvent si l'on arrive à contrôler la protéinurie du syndrome néphrotique, l'hypercholestérolémie se corrigera d'elle-même, sans traitement spécifique par statine ;
5. **traitement plus largement néphroprotecteur** par correction des autres facteurs de risque cardiovasculaire, avec comme objectif tensionnel, une tension artérielle < 130/80 mmHg

Quand référer ?

Un avis néphrologique est généralement conseillé pour une protéinurie permanente dépassant 0,5 g/24 h (tableau 5⁽²⁾).

Tableau 5 : quand référer au néphrologue?⁽¹⁾

Référer au néphrologue si :

- Patient non diabétique avec microalbuminurie ou protéinurie non expliquée.
- Microalbuminurie ou protéinurie chez un patient avec des antécédents familiaux d'insuffisance rénale.
- Débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min ou hypertension artérielle (HTA) et protéinurie de tous niveaux.
- Patient diabétique avec une protéinurie > 1 g ou résistante au traitement.
- Protéinurie néphrotique (> 3 g/24 heures) : urgent !

Le but est multiple : définir au mieux l'étiologie de la protéinurie, déterminer le cas échéant la nécessité de recourir à une biopsie rénale (tableau 6 : indications de biopsie rénale, notamment en cas de protéinurie, et contraindications), en mettant en balance son intérêt et son risque inhérent, évaluer la mise en route d'un traitement de la protéinurie et son impact potentiel sur la fonction rénale (par effet hémodynamique des IEC – sartans et diurétiques), ainsi que sur d'éventuelles adaptations des autres traitements qui pourraient en découler (médicament à élimination rénale⁽¹⁴⁾), et enfin assurer au mieux la prise en charge des complications de la maladie rénale chronique, avec, en ligne de mire, la préparation à un éventuel traitement substitutif du déficit fonctionnel progressif par dialyse ou greffe rénale.

Conclusion

Compte tenu de l'impact de la protéinurie sur le pronostic rénal et cardiovasculaire, l'identification de patients à risque doit conduire à son dépistage orienté en Médecine Générale, comprenant quantification et qualification de la protéinurie. On se rappellera en effet que la protéinurie rentre directement en compte dans la classification de la maladie rénale chronique, dont les retombées en termes de morbi-mortalité ne sont plus à démontrer.

Référer au néphrologue si:

- Patient non diabétique avec microalbuminurie ou protéinurie non expliquée.
- Microalbuminurie ou protéinurie chez un patient avec des antécédents familiaux d'insuffisance rénale.
- Débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min ou hypertension artérielle (HTA) et protéinurie de tous niveaux.
- Patient diabétique avec une protéinurie > 1 g ou résistante au traitement.
- Protéinurie néphrotique (> 3 g/24 heures) : urgent !

Tableau 6 : indication et contrindications de la biopsie rénale.

Cette classification intervient de facto dès lors qu'un médecin, généraliste ou spécialiste, prescrit un médicament dont la dose doit être adaptée au niveau de fonction rénale, ou ayant potentiellement des répercussions sur la fonction rénale et/ou la protéinurie.

Son dépistage doit donc entraîner le Médecin Généraliste, en collaboration avec le néphrologue, à optimiser la prise en charge thérapeutique par la mise en route d'un traitement anti-protéinurique (régime adapté, IEC ou sartan ± diurétiques) en plus des autres complications éventuellement liées à un syndrome néphrotique ou à une insuffisance rénale concomitante (prise en charge de l'anémie, des troubles du métabolisme phosphatocalcique), et de la correction de tous les autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Le dépistage annuel de la protéinurie dans une population à risque est donc clairement indiqué, et fait partie intégrante de la bonne prise en charge des patients hypertendus et/ou diabétiques entre autres.



Bibliographie

1. Beuken G Tigette urinaire in GJ Urologie-Néphrologie Bruxelles 11/2/2012 RMG292: 27-8.
http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/RMG/292/RMG292_23-30.pdf
2. Martin P.-Y, de Seigneux S. Isaza C. Protéinurie: rappel physiologique et applications pratiques Rev Med Suisse 2012; 466-472
3. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. New Engl J Med 1983; 309: 1543-1546.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6656849>
4. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, et al. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. JAMA 2003; 290: 3101.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679273>
5. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation Clinical guidelines practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. Ann Intern Med 2003; 139: 137-47.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12859163>
6. Brenner B, Cooper M, de Zeeuw D, et al. RENAAL: Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy N Engl J Med 2001; 345: 861-869.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11565518>
7. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. Am Heart J 1984; 108: 1347-52.
8. Site du CUEN consulté 15.07.2016.
<http://www.cuen.fr/umvf/spip.php?rubrique69>
9. Borch-Johnsen K, Wenzel H, Viberti GC, Mogensen CE. Is screening and intervention for microalbuminuria worthwhile in patients with insulin dependent diabetes? BMJ 1993; 306: 1722.
<http://pubmedcentralcanada.ca/pmcc/articles/PMC1678304/pdf/bmj00026-0024.pdf>
10. Baines RJ, Brunskill NJ. Tubular toxicity of proteinuria. Nat Rev Nephrol 2011; 3: 177-80.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21151210>
11. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. Kidney Int 2011; 79: 1341-52.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307840>
12. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. J Am Soc Nephrol. 2011 Jul; 22 (7): 1353-64.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21719791>
13. Réunion de consensus du 22 mai 2014: L'usage rationnel des hypolipémiants
http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20140522.pdf
14. De Schuiteneer M. Adaptation posologique des médicaments en cas d'insuffisance rénale chronique RMG 2016; 335: 6-11.
<http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/RMG/335/RMG335.pdf>

EN PRATIQUE, NOUS RETIENDRONS

1. La présence de protéinurie est un facteur de mauvais pronostic rénal et cardiovasculaire
2. Le dépistage de la protéinurie est fondamental dans les populations à risques, dont font partie les hypertendus et les diabétiques.
3. La microalbuminurie est à tester annuellement chez tous les **diabétiques de type 2 dès l'âge du diagnostic** (parce que le diagnostic est quasi toujours en retard par rapport à l'apparition réelle du type 2...). Par contre, ce n'est pas recommandé avant 5 années d'évolution chez les diabétiques de type 1.
4. Une bandelette urinaire positive implique un dosage qualitatif et quantitatif sur des urines de 24 h. (qui ne peut excéder 150 mg/24 h), ou, plus facile, sur un échantillon d'urine sur lequel sera dosé le rapport protéine/créatinine qui ne doit pas dépasser 0,150.
5. La présence de protéinurie impose une prise en charge particulière en terme de prévention (IEC, régime, ± diurétiques) et s'il y a insuffisance rénale surajoutée, l'adaptation des médicaments habituels prescrits et de leur dose...
6. Si la protéinurie dépasse 0.5 g/24 h, le patient sera référé au néphrologue pour mise au point et prise en charge.

La Rédaction