



Protéinurie : rappel physiologique et applications pratiques



Rev Med Suisse 2012; 8: 466-72

**C. Isaza
S. de Seigneux
P.-Y. Martin**

Pr Pierre-Yves Martin
Dr Sophie de Seigneux
Service de néphrologie
Dr Camila Isaza
Service de médecine interne générale
HUG, 1211 Genève 14
pierre-yves.martin@hcuge.ch
sophie.deseigneux@hcuge.ch
camila.isaza@hcuge.ch

Proteinuria: pathophysiology and clinical implications

Pathological proteinuria is a sign of renal disease, either tubular or glomerular. Proteinuria is considered as a major renal and cardiovascular risk factor. Screening, and quantification of proteinuria is part of the care of chronic kidney disease (CKD) patients, but also of high renal risk patients and high cardiovascular risk patients.

CKD is now classified according to estimated GFR and proteinuria to improve prediction of adverse events.

In this article, we summarize the pathophysiology of proteinuria, its clinical qualification and implications.

Une protéinurie supérieure à la norme signe une atteinte rénale, qu'elle soit tubulaire ou glomérulaire. La protéinurie a émergé ces dernières années comme un des facteurs de risque principaux pour la progression de la maladie rénale mais aussi de la mortalité cardiovasculaire.

La recherche de la protéinurie, sa détermination et sa quantification font donc partie du bilan des patients avec insuffisance rénale chronique mais aussi des patients à haut risque de développer une maladie rénale et à haut risque cardiovasculaire. L'insuffisance rénale chronique est maintenant classifiée selon le taux estimé de filtration glomérulaire et l'importance de la protéinurie.

Cet article résume la physiopathologie de l'apparition d'une protéinurie, sa qualification et les implications rénales et cardiovasculaires de sa présence.

INTRODUCTION

La maladie rénale chronique est définie comme une altération de la structure et/ou de la fonction rénale. Elle est subdivisée en cinq stades selon le taux de filtration glomérulaire.

La prévalence de la microalbuminurie et de la macroalbuminurie aux Etats-Unis est respectivement de 7,8% et de 1,3% de la population générale, indépendamment de la filtration glomérulaire selon l'étude NHANES.¹ Depuis les années 1980, l'importance de la protéinurie comme facteur de progression de la maladie rénale et facteur de risque cardiovasculaire est reconnue. Ces dernières années, de grandes études épidémiologiques confirment que la protéinurie est un facteur plus important pour prédire le pronostic rénal et la mortalité cardiovasculaire que le taux de filtration lui-même.

Dans cet article, nous résumons la physiopathologie de la protéinurie, l'importance de son dépistage, de sa description et ses implications cliniques. La prise en charge thérapeutique d'une protéinurie n'est pas abordée ici.

QUELQUES DÉFINITIONS

Une protéinurie significative se définit par une excrétion urinaire de protéines supérieure à 150 mg/jour.² En dessous de cette limite, il s'agit d'une excrétion physiologique de protéines dans les urines. Une grande partie de cette protéinurie physiologique est composée de mucoprotéines de Tamm-Horsfall. Cette protéine, qui constitue la matrice de la plupart des cylindres urinaires, est synthétisée et sécrétée spécifiquement dans la branche ascendante large de l'anse de Henle et ajoutée à l'urine après la filtration glomérulaire. Elle pourrait participer à la défense contre les infections urinaires et les lithiases.

L'albumine est une protéine globulaire hydrosoluble avec un poids moléculaire de 65 kilodaltons (kDa) fabriquée par le foie. La quantité d'albumine filtrée dans des conditions physiologiques est débattue. Elle est ensuite réabsorbée dans le tubule proximal et n'apparaît pas en quantité significative dans les urines.



En présence d'anomalies de la barrière de filtration ou d'anomalies de réabsorption tubulaire, une quantité plus importante d'albumine et de protéines peut être retrouvée dans les urines, ce qui signe un état pathologique. On parle alors de microalbuminurie puis de macroalbuminurie (tableau 1).^{3,4}

Tableau 1. Définitions de la protéinurie^{3,4}

Définition	Urines de 24 heures (mg/24 heures)	Spot urinaire rapport Uprot/créat (mg/mmol)	Spot urinaire rapport Uprot/créat (g/24 heures)
Protéinurie normale	< 30	< 2	< 0,02
Microalbuminurie	30-300	2-30	0,02-0,3
Macroalbuminurie ou protéinurie	> 300	30	> 0,3

Il faut faire la conversion pour la créatinurie, qui est souvent exprimée en mmol/l, voire $\mu\text{mol/l}$ (1 mg/l de créatinurie = 8,84 $\mu\text{mol/l}$). Soit le rapport Uprot/créat: $(\text{Uprot} [\text{mg/l}] \times 8,84 / \text{Ucréat} [\mu\text{mol/l}])$.

Pour les HUG, les unités sont en g/l pour la protéinurie et en mmol/l pour la créatinurie, ce qui fait que le rapport Uprot/créat = $(\text{Uprot} [\text{g/l}] \times 8,84 / \text{Ucréat} [\text{mmol/l}])$.

Pour Unilabs, les unités sont en mg/l pour la protéinurie et en mmol/l pour la créatinurie, ce qui fait que le rapport Uprot/créat = $(\text{Uprot} [\text{mg/l}] \times 8,84) / (\text{Ucréat} [\text{mmol/l}] \times 1000)$.

RAPPEL DE PHYSIOLOGIE

La barrière de filtration glomérulaire (BFG) ne laisse habituellement pas passer les protéines qui sont retenues grâce à leurs taille et charge. Le tubule rénal proximal participe à la réabsorption des protéines de petite taille et à la fraction d'albumine qui passent cette barrière. Des anomalies de la BFG et du tubule peuvent engendrer l'apparition d'une albuminurie et d'une protéinurie.

Barrière de filtration glomérulaire⁵

La BFG sépare le sang qui se trouve dans les capillaires glomérulaires de l'urine filtrée dans l'espace de Bowman. Elle a deux fonctions: d'une part, elle est perméable à l'eau et aux solutés de faible poids moléculaire (PM) et d'autre part, elle restreint le passage des molécules de haut PM (au-delà de 60 kDa) et des éléments figurés du sang. Pour ce faire, elle se compose de trois couches aux caractéristiques spécifiques qui permettent de restreindre le passage aux particules en fonction de leur taille, configuration ou charge: l'endothélium, la membrane basale et les podocytes.

Endothélium capillaire glomérulaire

Il est largement fenestré et ne laisse pas passer les éléments cellulaires. Toutefois, vu la taille des pores (70-100 nm), l'albumine et certaines protéines devraient théoriquement être filtrées. La présence de glycocalyx, chargé négativement à la surface des cellules endothéliales, restreint ce passage puisque l'albumine est aussi chargée négativement. Ceci est démontré dans de nombreuses maladies glomérulaires où l'absence de glycocalyx est concomitante à une fuite protéique. Par ailleurs, dans des modèles de déficience en VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

avec atteinte de l'endothélium, une protéinurie importante est observée. Les cellules endothéliales et leur revêtement participent donc activement à la BFG.

Membrane basale glomérulaire (MBG)

Elle est un assemblage de glycoprotéines anioniques sur lesquelles sont arrimés les cellules endothéliales et les podocytes. Elle est composée d'un réseau de protéines qui sont essentiellement le collagène de type IV, la laminine, les protéoglycanes et le nidogène. Les protéoglycanes confèrent une partie de la charge négative. La laminine est également primordiale puisque son absence amène à une protéinurie massive. Le collagène de type IV, muté dans le syndrome d'Alport, participe à la BFG mais son déficit ne s'accompagne pas forcément d'une protéinurie majeure.

Cellules épithéliales (podocytes)

Elles recouvrent le versant externe de la MBG. Cette couche assure l'essentiel de la restriction au passage de taille, empêchant le passage des protéines de PM supérieur à 60 kDa. Les pédicelles (ramifications des podocytes), qui s'entrelacent et recouvrent entièrement la MBG, sont également recouverts de glycoprotéines polyanioniques et assurent ainsi une restriction au passage de charge. Les pédicelles sont connectés entre eux par des diaphragmes de fente, une jonction cellulaire spécialisée (figure 1).

Les podocytes sont arrimés à la MBG (notamment la laminine) par des intégrines et des récepteurs cellulaires. L'absence de ces molécules entraîne le détachement des podocytes et l'apparition d'une protéinurie. Récemment uPAR, un récepteur à l'urokinase, a été impliqué dans la genèse de certaines protéinuries en interagissant avec les intégrines. Sur leur surface apicale, les podocytes expriment également la podocalyxine, une protéine transmembranaire glycosylée et sialylée qui participe au maintien de la forme des pédicelles.

Le diaphragme de fente est l'élément central de la BFG. Cette structure est spécifique au glomérule et assure la fonction de filtration avec des pores de taille inférieure à celle de l'albumine et restreint donc la filtration des protéines. Le diaphragme de fente est la structure reliant les pédicelles entre eux et est composé de protéines retrouvées dans de nombreuses jonctions cellulaires (cadhérines et caténines) et de protéines spécifiques exprimées uniquement dans le rein. Parmi celles-ci, on retiendra la néphrine, la podocine, le canal TRPC6 et des cadhérines spécifiques (P-cadhérine, FAT). L'absence de chacune de ces protéines est associée à l'apparition de protéinurie, ce qui confirme leurs rôles prépondérants dans la BFG.

Finalement, les pédicelles contiennent un cytosquelette formé d'actine et de synaptopodine qui maintient la structure du pédicelle et interagit avec les protéines du diaphragme de fente. Ces protéines sont indispensables au maintien de la structure du pédicelle et leurs lésions s'associent également à une protéinurie (figure 1).

Les protéines traversent ainsi la BFG de manière inversement proportionnelle à leurs tailles et à leurs charges négatives: les protéines avec un PM de moins de 20 kDa passent facilement la BFG. A l'inverse, les plus grosses protéines avec un PM supérieur à 65 kDa et chargées négati-

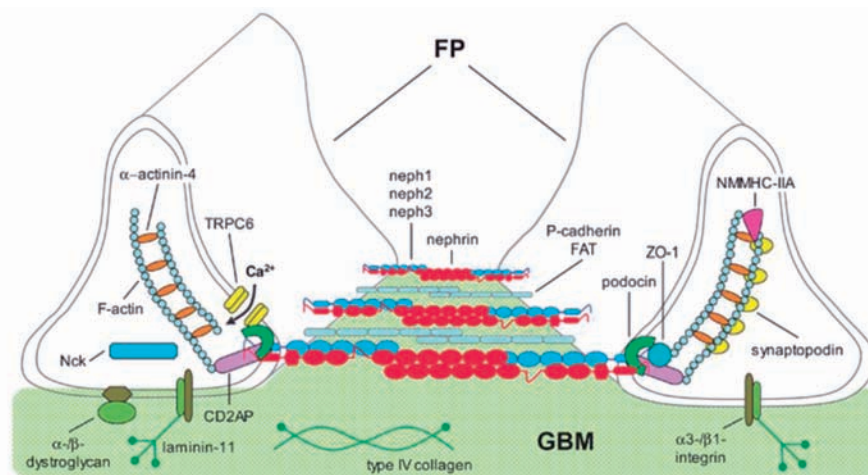


Figure 1. Pédicelles et diaphragme de fente

(Tirée de Brenner et Rector. The kidney. 7^e édition, 2008).

FP: foot processes, extension podocytaire; GBM: glomerular basal membrane, membrane basale glomérulaire.

vement ne passent pas la barrière. L'essentiel de l'albumine est également retenu par cette barrière, mais on pense actuellement qu'une partie est néanmoins filtrée, bien que la quantité exacte reste probablement faible. Les plus petites protéines ainsi que la fraction d'albumine filtrée sont réabsorbées au niveau du tubule proximal.

Réabsorption dans le tubule proximal

Alors que de nombreux gènes codant pour les protéines de la BFG sont altérés dans les syndromes néphrotiques familiaux, des variants de la cubuline, le récepteur principal de l'albumine dans le tubule proximal, sont associés dans la population générale à la présence de microalbuminurie.⁶ Ceci démontre bien que le tubule proximal a un rôle important dans la réabsorption de l'albumine et qu'une certaine quantité d'albumine passe le glomérule. Une altération de la réabsorption tubulaire de l'albumine est donc un facteur important pour l'apparition d'une microalbuminurie, même si on ne sait pas comment les anomalies de la cubuline s'associent aux pronostics cardiovasculaires et rénaux.

Le processus de réabsorption dans le tubule proximal se fait par endocytose des protéines par les cellules proximales à l'aide d'un complexe endocytaire fait de trois protéines (figure 2): 1) la cubuline est une protéine membranaire périphérique (460 kDa). C'est le récepteur principal auquel se lie l'albumine; 2) la mégaline, qui est une grande protéine transmembranaire (600 kDa), qui appartient à la famille du récepteur LDL. Elle aurait plus une fonction d'internalisation du complexe albumine-cubuline que de récepteur en soi, bien qu'elle lie une petite quantité d'albumine et 3) l'amionless (AMN) est une protéine transmembranaire de 50-KD qui interagit avec la cubuline.⁷ L'absence soit de la mégaline, soit de la cubuline, entraîne une albuminurie, mais de façon non additive puisqu'elles ont des rôles différents mais complémentaires dans ce processus. On connaît moins bien le rôle de l'amionless.

DÉTECTION ET QUANTIFICATION DE LA PROTÉINURIE

Afin de détecter une protéinurie, plusieurs moyens sont à disposition.

Bandelette urinaire (BU)⁸

Elle permet une mesure semi-quantitative de la concentration de protéines. Son faible coût et sa facilité de réalisation en font un bon outil de dépistage. Il s'agit d'une tige de plastique sur laquelle sont placés des réactifs qui réagissent aux différents composants présents dans l'urine. Le

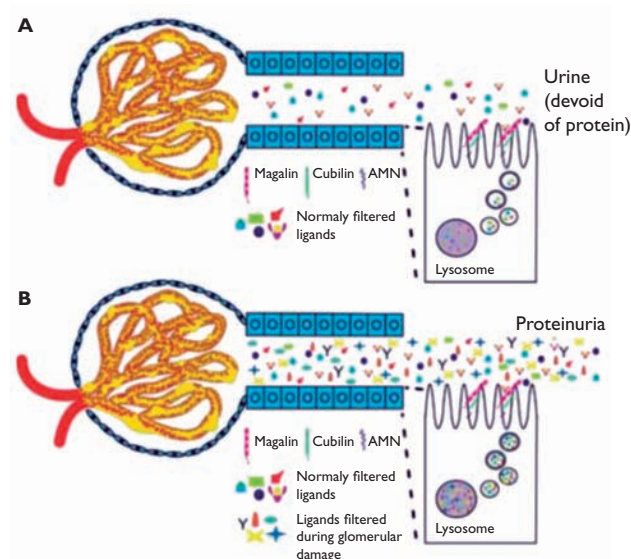


Figure 2. Rôle du tubule proximal en cas de protéinurie

(Tirée de: Nielsen R, Christensen EI. Proteinuria and events beyond the slit. *Pediatr Nephrol* 2010;25:813-22).

AMN: amionless.



réactif sur la bandelette est particulièrement sensible à l'albumine mais réagit de manière très variable aux autres protéines. Le seuil de détection est une concentration de 300 mg/l d'albumine, donc supérieure à la microalbuminurie. Le prélèvement d'urine s'effectue à mi-jet après une toilette génitale à l'eau. La corrélation entre la coloration lue sur la BU et la concentration urinaire de protéines est représentée dans le **tableau 2**, les faux positifs et les faux négatifs dans le **tableau 3**.

Spot urinaire

Dans un échantillon d'urine (au mieux les premières urines du matin, voire un échantillon recueilli au hasard), on mesure le rapport protéines urinaires sur créatinine urinaire (Uprot/créat). Ce rapport corrige la concentration de protéines en fonction de la concentration urinaire de la créatinine et permet d'estimer l'excrétion sur 24 heures en partant du postulat que l'excrétion de créatinine est stable à 1 g/24 heures. Ceci explique pourquoi le rapport est non interprétable en cas d'insuffisance rénale aiguë où l'excrétion de créatinine est diminuée (extrêmes de poids). Ce rapport est considéré comme pathologique dès 0,02 g/jour.²

La corrélation entre le rapport Uprot/créat et la récolte urinaire sur 24 heures a été démontrée dans plusieurs études sur diverses populations et est actuellement considérée comme étant la mesure la plus adéquate pour la quantification de la protéinurie chez tous les patients.⁹ Cette mesure est reproductible, ce qui en fait un outil précieux pour le suivi de la protéinurie. La valeur prédictive d'Uprot/créat est validée malgré la variabilité de l'excrétion de la créatinine liée à l'âge, au sexe, à la race et à la taille.

Les mêmes principes s'appliquent au rapport albumine/créatinine. La différence réside dans le fait que cette mesure est spécifique de l'albumine alors que le rapport protéine/créatinine va mesurer toutes les protéines urinaires. Cette mesure permet de détecter une micro ou une macro-

albuminurie et permet également de déterminer la fraction d'albumine d'une protéinurie chez un patient. Ce rapport peut être utilisé pour exclure la présence d'une albuminurie significative et donc est utilisé pour le dépistage des adultes à risque de développer une albuminurie selon les guidelines. Lorsque les résultats sont au-dessus du seuil définit comme normal, alors d'autres examens sont indiqués. Ce rapport est considéré comme pathologique dès 30 mg/g bien que des valeurs inférieures soient probablement également pronostiques.

A noter que la mesure du rapport protéine/créatinine versus albumine/créatinine est complémentaire et permet de qualifier la protéinurie de façon plus détaillée.¹⁰

Urines de 24 heures

La récolte d'urines sur 24 heures permet une mesure quantitative des protéines. La mesure de la concentration de la créatinine urinaire doit être également réalisée pour pouvoir juger de la qualité de la récolte. Cet examen, encombrant pour les patients, avec de nombreux faux positifs et négatifs liés à des collectes souvent incomplètes, n'est actuellement plus recommandé d'emblée.

DÉTERMINATION DE LA PROTÉINURIE

En présence d'une protéinurie, il est essentiel de déterminer sa composition et sa quantité afin d'avoir une idée des mécanismes qui l'ont engendrée (**tableau 4**). Cette étape permet de suspecter une étiologie plus glomérulaire, tubulaire ou extrarénale à la protéinurie et donc à la maladie rénale. Pour ce faire, il est important d'obtenir simultanément les rapports urinaires protéine/créatinine et albumine/créatinine. Des examens plus poussés peuvent ensuite se discuter (électrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines urinaires).²

L'atteinte glomérulaire est la cause la plus fréquente d'une protéinurie ou albuminurie pathologique. Elle résulte d'une fuite de protéines plasmatiques à travers une BFG lésée. Les mécanismes de réabsorption tubulaires sont saturés et l'albumine et d'autres protéines apparaissent alors dans les urines. On retrouvera donc dans cette protéinurie une majorité d'albumines (et de gammaglobulines lors de lésions du filtre encore plus sévères). Une excrétion urinaire de plus de 2 g/jour est généralement le résultat de ce type d'atteinte.

L'atteinte tubulaire résulte d'un défaut de réabsorption tubulaire de protéines plasmatiques de bas PM qui sont normalement filtrées, puis réabsorbées et métabolisées par les cellules épithéliales tubulaires. Il s'agit habituellement d'une protéinurie de faible importance inférieure à 1 g/jour et composée non majoritairement d'albumine. A noter que la présence d'albumine est normale dans une protéinurie tubulaire, comme expliqué plus haut, mais les protéines de bas PM dominent le profil.

La protéinurie de surcharge est due à des 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

Tableau 2. Corrélation de la protéinurie à la bandelette urinaire

Négatif	< 0,1 g/l
Traces	0,15 g/l
+	0,3 g/l
++	1 g/l
+++	3 g/l

Tableau 3. Bandelette urinaire, faux positifs et faux négatifs

Faux positifs	Faux négatifs
<ul style="list-style-type: none">• Antiseptique/chlorhexidine dans le récipient de recueil d'urine• Urine alcaline (pH > 8)• Immersion longue• Urines concentrées• Macrohématurie/leucocyturie• Pénicilline/sulfamidés +	<ul style="list-style-type: none">• Urine diluée (gravité > 1,015)• Protéinurie ≠ de l'albumine ou de bas poids moléculaire



Tableau 4. Classification de la protéinurie

BFG: barrière de filtration glomérulaire; PM: poids moléculaire.

Type	Physiopathologie	Etiologie	Caractéristiques
Glomérulaire	Augmentation de la perméabilité de la BFG aux protéines	Glomérulopathie primaire ou secondaire	Protéines de haut PM > 50% albumine
Tubulaire	Diminution de la réabsorption tubulaire des protéines librement filtrées	• Maladie tubulaire ou interstitielle	• Protéines de bas PM < 50% albumine
Surcharge	Augmentation de la production de protéines de bas PM	• Gammapathie monoclonale • Myoglobine	• Chaînes légères • Bandelette urinaire
Physiologique	• Augmentation d'angiotensine II ou noradrénaline • Augmentation de la pression veineuse rénale	• Insuffisance cardiaque • Fièvre • Convulsion • Exercice physique intense	Principalement de l'albumine

lambda au cours des myélomes à chaînes légères et la myoglobine au cours de la rhabdomyolyse. Il s'agira donc d'une protéinurie de quantité variable avec un très faible pourcentage d'albumine.

La *protéinurie hémodynamique*, dite physiologique, est d'importance variable et souvent transitoire. Elle s'observe dans des circonstances accompagnant une hypersécrétion 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. Elle peut se voir aussi avec de la fièvre, des convulsions, après un exercice physique intense et être associée à l'orthostatisme (étirement du pédicule rénal).

INDICATIONS AU DÉPISTAGE DE LA PROTÉINURIE

The National Kidney Foundation¹⁰ recommande un dépistage par un rapport albuminurie/créatinine (ou prot/créat chez les enfants) chez tous les patients à risque de développer une insuffisance rénale chronique (IRC): diabète, HTA, antécédents familiaux de maladie rénale, âge > 60 ans. Par ailleurs, vu l'importance de la protéinurie sur la mortalité cardiovasculaire et l'impact de sa correction, il est probablement logique d'étendre ce dépistage à tous les patients avec coronaropathie ou équivalent coronarien. La détection par la bandelette est possible chez les patients à bas risque mais n'identifie pas la microalbuminurie chez les patients à haut risque.

En cas de test positif, celui-ci doit être répété au moins deux fois pour avérer le diagnostic. Un bilan complémentaire doit ensuite être réalisé chez tous les patients: examen clinique et anamnèse pour signes extrarénaux, anamnèse familiale, recherche d'HTA, fonction rénale, recherche de diabète, recherche d'hématurie au sédiment, rapport protéine/créatinine simultané à albumine/créatinine, bilan lipidique. Le **tableau 5** résume les indications à adresser le patient chez le néphrologue.

IMPLICATIONS DE LA PROTÉINURIE: DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES RÉCENTES

Maladie rénale et mortalité cardiovasculaire

La maladie rénale est définie comme une altération de la structure ou de la fonction rénale, illustrée par une baisse

Tableau 5. Quand référer une protéinurie au néphrologue?

- Patient non diabétique avec une microalbuminurie ou protéinurie non expliquée (toute protéinurie est pathologique si elle est persistante)
- 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. Un suivi conjoint est recommandé même en cas de protéinurie peu importante
- Une protéinurie néphrotique (> 3 g/24 heures) requiert un avis néphrologique urgent

du débit de filtration glomérulaire (DFG). Depuis les années 1980, la présence d'une albuminurie et celle d'une protéinurie ont été reconnues comme des facteurs de mauvais pronostic de la maladie rénale. Ceci est relié à une certaine toxicité de l'albumine et des protéines filtrées en grande quantité sur le tubule rénal.¹¹ La toxicité tubulaire de l'albumine semble être initiée par sa phase d'internalisation endocytaire. En effet, la protéinurie induit l'expression des récepteurs tubulaires aux cytokines qui stimulent les voies de signalisation intracellulaires. Ceci aboutit à une transcription de gènes et à la production de cytokines inflammatoires, puis à l'activation du complément, favorisant ainsi l'inflammation de l'interstice et l'apoptose tubulaire. Ce processus peut aboutir à une fibrose rénale.

Par ailleurs, la protéinurie a aussi été reconnue comme facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire, indépendamment de la filtration glomérulaire et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.¹²⁻¹⁵ Le lien physiopathologique entre ces éléments est moins clair que pour la progression de la maladie rénale. Ceci pourrait tenir du fait que la présence d'une albuminurie témoigne d'une atteinte endothéliale diffuse. Alternativement, la protéinurie elle-même pourrait altérer le système cardiovasculaire par des biais encore inconnus.

Récemment, de grandes études épidémiologiques¹²⁻¹⁵ ont confirmé que la protéinurie était un facteur majeur du pronostic rénal et de mortalité, plus important et indépendant du taux de filtration glomérulaire lui-même. Par exemple, une étude canadienne¹² a démontré que les risques



Tableau 6. Risque relatif composé par le taux de filtration glomérulaire et l'albuminurie

(Tiré de réf.¹⁶).

DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; KDIGO: Kidney disease improval global outcomes; IRT: insuffisance rénale terminale.

Evaluation du risque par DFGe et protéinurie (KDIGO 2009)				Stades de protéinurie, description et valeurs (mg/mg)				
				A1		A2	A3	
				Optimal et normal-haut		Haut	Très haut et néphrotique	
				< 0,01	0,01-0,029	0,03-0,29	0,3-1,99	≥ 2
DFGe, stades, description et valeurs	G1	Haut et optimal	> 105					
			90-104					
	G2	Moyen	75-89					
			60-74					
	G3a	Moyen à modéré	45-59					
	G3b	Modéré à sévère	30-44					
	G4	Sévère	15-29					
	G5	IRT	< 15					

de mortalité et de progression de l'IRC étaient dépendants de la protéinurie à un DFG donné. Dans cette étude, les risques de mortalité et de dialyse étaient respectivement de deux et dix fois plus élevés chez un patient avec un DFG à 80 ml/min et un rapport albumine/créatinine > 300 mg/g que chez un patient avec un DFG à 50 ml/min sans protéinurie.

Les analyses de cinq cohortes de population générale obtenant des données similaires ont été méta-analysées¹⁵ et la définition de l'IRC a été revue par les KDIGO (Kidney disease improval global outcomes).¹⁶ Il en ressort une classification de l'IRC basée non seulement sur le DFG estimé, mais aussi sur la présence et la quantification de l'albuminurie. Ceci est représenté dans le **tableau 6** où les couleurs évaluent le risque de survenue de cinq éléments qui sont la mortalité de toutes causes, la mortalité cardiovasculaire, l'insuffisance rénale terminale nécessitant une suppléance, l'insuffisance rénale aiguë et la progression de la maladie rénale. Cette nouvelle classification démontre bien l'importance de la protéinurie dans le pronostic général et rénal des patients.

Il est à noter que le risque d'événements rénaux et vasculaires en fonction de l'albuminurie est un continuum sans seuil défini. Une albuminurie inférieure à la microalbuminurie pourrait dès lors déjà avoir un rôle pronostique tant rénal que cardiovasculaire.

Par ailleurs, une analyse récente chez des patients à haut risque vasculaire a également montré que les modifications de l'albuminurie au cours du temps prédisaient la mortalité et la survenue d'événements rénaux.¹³ Une baisse de l'albuminurie de 50% se traduisait en une baisse de la mortalité de 15%, alors qu'une augmentation de 100% conférait

une mortalité 30% plus élevée. Néanmoins, l'effet des traitements visant à baisser la protéinurie sur la mortalité et la progression de l'IRC est complexe et n'est pas l'objet de cet article.

CONCLUSION

La protéinurie est un facteur de risques cardiovasculaire et rénal majeur. Les patients à risque doivent donc être dépistés. Une protéinurie doit être quantifiée et qualifiée. Un avis néphrologique est souvent nécessaire pour en déterminer l'étiologie. La présence d'une protéinurie et son évolution au cours du temps modifient le pronostic vital et l'évolution rénale. Ce paramètre entre donc en compte dans la classification de l'IRC. ■

Implications pratiques

- > La protéinurie est un facteur majeur et indépendant du débit de filtration glomérulaire (DFG) pour la mortalité cardiovasculaire et la progression de l'insuffisance rénale
- > La protéinurie peut avoir une origine glomérulaire ou tubulaire
- > Les patients à risque d'atteinte rénale et à haut risque cardiovasculaire doivent avoir une mesure du DFG et de l'albuminurie
- > La nouvelle classification de l'insuffisance rénale chronique (IRC) inclut le degré de protéinurie et permet une meilleure évaluation du risque des patients que le DFG seul

Bibliographie

- 1 ** Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. Lancet 2011; epub ahead of print.
- 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;33:1004-10.
- 3 Bourquin V, Giovannini M. Protéinurie. 1^{re} partie. Physiopathologie, détection et quantification. Forum Med Suisse 2007;7:708-12.
- 4 <http://nephrolog.com/2011/11/07/proteinurie-aspects-pratiques>
- 5 * Patrakka J, Tryggvason K. Molecular make-up of



the glomerular filtration barrier. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;396:164-9.

6 Böger CA, Chen MH, Tin A, et al. CUBN is a gene locus for albuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:555-70.

7 Amsellem S, Gburek J, Hamard G, et al. Cubilin is essential for albumin reabsorption in the renal proximal tubule. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1859-67.

8 Latini Keller V, Junod Perron N, Graf JD, Stoermann Choppard C. Analyse d'urines: l'ABC du praticien. *Rev Med Suisse* 2009;5:1870-5.

9 Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1355-60.

10 * Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. Clinical guide-

lines National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.

11 * Baines RJ, Brunskill NJ. Tubular toxicity of proteinuria. *Nat Rev Nephrol* 2011;3:177-80.

12 * Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-9.

13 Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1353-64.

14 ** Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Chronic kidney disease prognosis consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in

general population cohorts: A collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.

15 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.

16 ** Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: A KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.

* à lire

** à lire absolument