

Néphrologie: Protéinurie – «to screen or not to screen»?

Patrice M. Ambühl

Service de Néphrologie, Hôpital universitaire, Zurich

Contrôlez-vous vos patients pour voir s'ils ont des protéines dans leur urine, et si oui, vous êtes-vous déjà posé la question de savoir à quelle fréquence et chez qui vous devez vraiment le faire? Et ne vous semble-t-il pas étonnant qu'avec la découverte d'une microalbuminurie vous pouvez éventuellement en savoir plus sur le risque d'infarctus du myocarde que sur celui d'une néphropathie significative? Si vous avez répondu par «oui» à l'une ou plusieurs de ces questions, vous avez franchement intérêt à lire cet article.

Protéines dans l'urine – de l'«innocent bystander» au témoin principal

La présence de protéines dans l'urine a longtemps été le témoin indirect d'une atteinte glomérulaire. Il y a 15 ans de cela, Remuzzi a été le premier à défendre et à confirmer expérimentalement l'hypothèse que la protéinurie peut

avoir par elle-même un effet néphrotoxique [1]. Il a postulé, et démontré en expérimentation animale, que les protéines filtrées par le glomérule sont réabsorbées par le tube rénal et qu'une partie se dépose dans l'interstitium (voir fig. 1 [6]), ce qui provoque une réaction tissulaire inflammatoire avec migration de macrophages et libération de plusieurs chimiokines et cytokines, avec pour conséquence à plus ou moins long terme une fibrose du tissu conjonctif rénal et secondairement une diminution de la fonction rénale. Ce ne sont donc pas les protéines apparaissant dans l'urine qui seraient inquiétantes, mais celles qui sont réabsorbées et se déposent dans le parenchyme rénal. Nous savons depuis 30 ans déjà que l'albuminurie chez les diabétiques est un facteur prédictif de risque cardiovasculaire et rénal accru, même si elle est présente en très faible quantité. C'est ce qui fut à l'origine du terme «microalbuminurie». Ce ne sont que les grandes études cliniques de ces dernières années qui ont montré ce que cela implique et révélé certaines choses étonnantes.

Protéinurie de mauvais augure pour les organes cardiovasculaires

Il a déjà été démontré qu'il y a une corrélation significative entre albuminurie et mortalité, même chez les non diabétiques, et qu'il peut y avoir une microalbuminurie même en l'absence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire classiques – dont notamment l'hypertension. Une analyse rétrospective des résultats de l'étude LIFE sur la valeur diagnostique de l'albuminurie et son traitement a fourni d'autres éléments importants. Dans la population examinée d'hypertendus ayant une hypertrophie du ventricule gauche, il a pu être démontré que le risque de mort cardiovasculaire, d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde non mortels avait augmenté proportionnellement à l'importance de l'albuminurie, et ceci sur une période d'observation de 4,8 ans [2]. Mais le plus surprenant a été que ce risque pouvait être déjà calculé sur la base de l'albuminurie au départ, en classant les patients en fonction d'un quotient albumine/créatine urinaire de 1,28 mg/mmol. Ceux dont le quotient était $\geq 1,28$ ont eu un risque cardiovasculaire pouvant aller jusqu'à 50% de plus que celui des patients ayant un quotient $< 1,28$

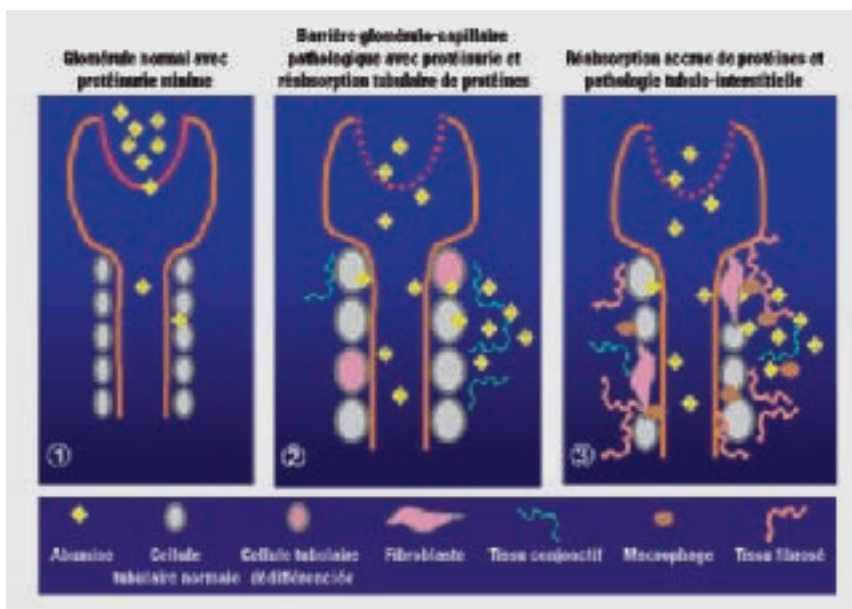


Figure 1

Glomérule avec barrière glomérulo-capillaire intacte et perméabilité minimale pour les protéines, dont une proportion infime est soit réabsorbée dans le tube proximal soit excrétée dans l'urine. Suite à l'atteinte de la barrière glomérulo-capillaire, davantage de protéines, d'albumine surtout, parviennent dans le tube proximal, où elles sont réabsorbées et partiellement déposées dans l'interstitium. Il se produit ensuite une différenciation des cellules tubulaires en fibroblastes, avec production accrue de tissu conjonctif et migration de macrophages. La réaction inflammatoire qui en résulte entraîne une fibrose du tissu. Un mécanisme analogue est postulé pour les structures endothéliales dont la perméabilité pour l'albumine est augmentée.

[3]. Il faut bien remarquer que ce quotient albumine/créatinine de 1,28 mg/mmol est nettement inférieur à celui de la définition de la microalbuminurie (>3,5). Dans l'étude LIFE, le traitement par l'antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARB) losartan a provoqué une diminution de l'albuminurie et des paramètres cardiovasculaires. Ces deux effets ont été plus marqués sous losartan que sous aténolol, indépendamment de la baisse tensionnelle, et ce furent surtout les patients dont le quotient albumine/créatinine était >1,28 qui ont profité du traitement par cet ARB.

Commentaire

Que tirer maintenant de ces résultats? Ces études confirment d'une part pour la première fois que chez les non diabétiques, la microalbuminurie est un marqueur pronostique de risque cardiovasculaire, et que sa correction, surtout par un ARB, peut le diminuer significativement. Nous n'avions jusqu'ici des données fiables que pour les diabétiques de type 2 protéinuriques (avec ou sans insuffisance rénale), qui après diminution de la déperdition rénale de protéines bénéficiaient d'une amélioration de la survie rénale et d'une baisse de la mortalité globale (par ex. étude «RENAAL» [4]). La relation causale entre albuminurie et pathologie cardiovasculaire n'est donc pas encore définitivement prouvée, et c'est la question classique de la poule et de l'œuf. La déperdition de protéines par le rein pourrait être la simple expression d'une lésion endothéliale aspécifique du système vasculaire (dans son ensemble). Mais d'autres théories veulent que l'albuminurie soit le reflet d'une perméabilité vasculaire à l'origine d'un dépôt d'albumine dans le lit vasculaire, avec réaction inflammatoire secondaire, comme cela a été décrit en introduction pour la déposition dans le parenchyme rénal de protéines réabsorbées à partir de l'ultrafiltrat (comme dans la fig. 1). La conséquence en serait une dysfonction endothéliale,

par exemple dans les artères coronaires ou les artères cérébrales, avec les accidents cliniques correspondants tels qu'infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral. Les diabétiques de type 2 ayant une microalbuminurie (mais une fonction rénale pratiquement normale!) ont effectivement davantage de calcium dans leurs coronaires et/ou leurs carotides [5].

La question est toujours de savoir chez qui et quand dépister une microalbuminurie, et à partir de quel moment un traitement est indiqué, que ce soit par un inhibiteur de l'ECA et/ou un ARB. Si nous croyons à la relation pathogénétique entre déperdition rénale de protéines et pathologie cardiovasculaire – et beaucoup d'arguments indiquent qu'elle est bien réelle! – et si nous prenons les résultats des études citées dans cet article, nous devrions dépister et traiter les patients à risque de manière relativement large. Les diabétiques figurent sans aucun doute dans cette catégorie, mais aussi les patients ayant une hypertension artérielle et/ou une cardiopathie (hypertrophique) déjà installée. Un dépistage est certainement aussi à envisager chez tous les patients ayant une anamnèse familiale positive pour l'une de ces conditions, car comme nous l'avons déjà vu une microalbuminurie peut déjà être présente chez des personnes (encore) en bonne santé et sans facteurs de risque cardiovasculaire classiques tels que diabète ou hypertension. Mais son intérêt est actuellement moins bien documenté. Les données actuelles veulent qu'un traitement le plus précoce possible soit entrepris au moins chez les patients à risque ayant une microalbuminurie. Des quantités d'albumine inférieures à celles de la définition de la microalbuminurie semblent déjà être significatives, et le risque de complications cardiovasculaires est en corrélation très étroite avec l'importance de la déperdition rénale d'albumine. Et finalement, pratiquement tout actuellement parle en faveur du recours à un inhibiteur de l'ECA et/ou à un ARB, médicaments de première intention pour abaisser la (micro)albuminurie et prévenir le «syndrome cardiorénal» qui lui est associé.

Références

- 1 Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990;38:384-94.
- 2 Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198-202.
- 3 Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE sub-study. *J Hypertens* 2004;22:1805-11.
- 4 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- 5 Freedman BI, Langefeld CD, Lohman KK, Bowden DW, Carr JJ, Rich SS, et al. Relationship between albuminuria and cardiovascular disease in Type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2156-61.

Correspondance:
PD Patrice M. Ambühl
Service de Néphrologie
Hôpital universitaire
Rämistrasse 100
CH-8091 Zurich
patrice.ambuehl@usz.ch