

Urodiagnostic dans les néphropathies¹

Axel Regeniter^a, André Scholer^a, Werner H. Siede^b

^a Labormédecin, Universitätsspital Basel

^b Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Klinikum Lippe Lemgo, Allemagne



Quintessenz

- L'analyse de protéines spécifiques dans la deuxième urine du matin, en fonction de la concentration de créatinine de l'échantillon, permet actuellement non seulement la confirmation ou l'exclusion, mais en plus la différenciation et le contrôle des néphropathies.
- En fonction de leur profil de marqueurs protéiques, les pathologies peuvent être classées en troubles essentiellement glomérulaires ou tubulaires, mais aussi en d'autres sous-groupes.
- Avec les résultats des bandelettes tests, la source d'une hémorragie peut être précisée par des quotients spécifiques, et les contaminations peuvent être distinguées des protéinuries purement rénales.
- Une vérification de la plausibilité et une interprétation adéquate des résultats sont absolument indispensables. Comme il s'agit de vérifier de très nombreuses règles, il est judicieux de calculer et de donner les résultats à l'aide de systèmes scientifiquement fondés et d'une représentation graphique.

Summary

Proteinuria diagnostics and kidney disease

- *The analysis of specific marker proteins in urine, related to their urinary creatinine content, has led to considerable improvement in the early detection, prevention, prognostic significance and therapeutic monitoring of kidney and urinary tract diseases.*
- *The marker protein profile approach classifies renal diseases of glomerular and tubular origin and their respective subgroups, which are of prognostic significance.*
- *Renal proteinuria can be distinguished from postrenal (contamination) proteinuria using dipstick results and specific marker protein quotients.*
- *The calculation of numerous ratios and formulas and the complex knowledge not available in the general laboratory requires the use of a knowledge-based system in combination with a specific graphic signature pattern.*

Préface

Le développement technique rapide de ces dernières années permet aujourd'hui de doser quantitativement et de manière simple non seulement l'albumine, mais aussi de nombreuses autres protéines dans l'urine, et cela au laboratoire de routine. L'analyse de leur distribution spécifique dans la deuxième urine du matin, en fonction de la concentration de créatinine de l'échantillon, permet de confirmer ou d'exclure certaines néph-

ropathies bien précises. Leur dosage quantitatif à plusieurs reprises permet en outre de documenter l'évolution d'une néphropathie.

Développement de l'urodiagnostic

L'analyse de l'urine est l'examen médicochimique le plus ancien, et se pratique déjà depuis le Moyen Age sur une base scientifique. Les premiers progrès bien connus furent la détection d'albumine dans l'urine par Johann Florian Heller (1813-1871) ou celle de la protéine bizarre décrite en 1848 par Henry Bence-Jones (1813-1875), qui précipite à la chaleur et se redissout au point d'ébullition. C.A. Trommer (1805-1875), chimiste et vétérinaire, las de toujours suivre la maladie de sa fille en goûtant son urine, a mis au point en 1841 déjà la détection du sucre. Les examens d'urine ont ainsi occupé une importante partie des manuels de médecine interne, bien avant les examens de sang [1].

La technique usuelle de laboratoire a consisté, jusqu'à récemment, à pratiquer les tests sur bandelettes pour rechercher protéines, leucocytes et érythrocytes à titre de screening. S'ils étaient positifs, ils étaient suivis de la microscopie urinaire pour examen des cellules et des cylindres. D'autres examens spéciaux tels que clearance, bactériologie et dosage quantitatif des électrolytes et métabolites dans l'urine sont venus s'y ajouter. Parmi les examens nécessitant un certain travail manuel et technique figurent depuis quelques années la séparation des protéines urinaires en fonction de leur poids moléculaire et leur dosage en infimes quantités par électrophorèse en phase gel (SDS-PAGE). En plus de cette analyse compliquée, il s'agit également de juger du profil des protéines visibles dans le gel, raison pour laquelle cet examen n'est que très rarement effectué hors du laboratoire spécialisé en néphrologie.

Dans le laboratoire de routine, il est actuellement possible de doser quantitativement de très nombreuses protéines urinaires. Cela est devenu possible grâce au développement de néphélomètres techniquement sophistiqués et à celui de réactifs

1 Nouvelle version d'un article paru dans «Labmed» en janvier 2003.

à base d'anticorps monoclonaux. C'est ainsi que le dosage de l'albumine par ex. a passé en quelques années d'un examen peu sensible à l'électrophorèse urinaire à un test quantitatif précis, dont le seuil de détection est de quelque 4 mg/l, et le dosage de l'albumine urinaire s'est bien établi dans le contrôle du métabolisme des patients diabétiques. En plus de l'albumine, il y a actuellement de nombreux autres marqueurs protéiques permettant une appréciation différenciée d'une pathologie rénale (aperçu chez Hong [2]).

Physiopathologie du rein

Les protéines excrétées permettent de tirer des conclusions sur certaines néphropathies, ce qui s'explique par la physiologie du rein (fig. 1 [6]). La plus petite unité fonctionnelle du rein est le néphron. C'est dans sa partie glomérulaire que se forme l'urine primitive. La membrane basale du glomérule, à travers laquelle l'urine primitive est filtrée, agit comme un double filtre: d'une part la fenestration est si fine que, dans des conditions physiologiques, elle ne laisse passer que de petites molécules de protéines (fig. 2 [6]), et de l'autre, sa charge négative retient les protéines chargées négativement par effet de rejet (filtre anionique). Il peut déjà y avoir une excrétion de molécules de protéines glomérulaires relativement volumineuses (albumine, transferrine) lors de lésions structurelles, mais aussi fonctionnelles (perte de charge) de la membrane basale. Ces dernières sont réversibles, en partie tout au moins. L'albumine, marqueur protéique glomérulaire de taille relativement grande, est actuellement utilisée pour le contrôle de l'évolution du diabète, car sa concentration permet de tirer des conclusions directes, non seulement sur les lésions rénales diabétiques, mais aussi sur le stade et le pronostic de la pathologie de base [3-6].

Dans la partie tubulaire faisant suite au glomérule se produit la réabsorption des petites molécules de protéines que contient encore en grand nombre l'urine primitive (fig. 3 [6]). Une protéinurie *par débordement*, comme elle se rencontre chez les patients ayant un myélome, peut surcharger ces mécanismes de transport. L'excrétion de chaînes kappa et lambda peut donc être importante, sans néphropathie à la base. Cette protéinurie «prérénale» ne résulte donc pas d'une insuffisance rénale.

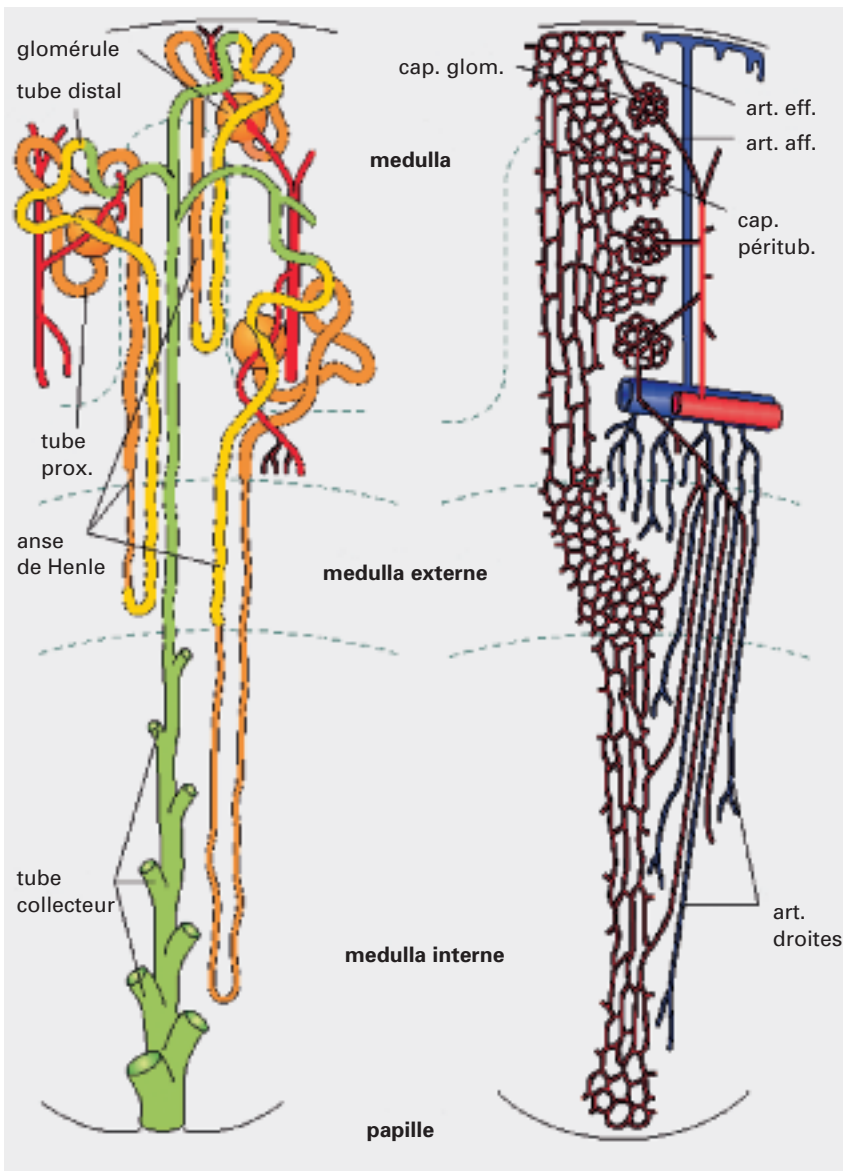


Figure 1

Organisation structurelle du rein: le néphron.

Partie gauche: 3 néphrons sont représentés avec leur système de tubes collecteurs. Les néphrons corticaux ont des anses de Henle courtes, et les profonds (juxtamédullaires) des anses longues, atteignant la médulla interne. Font suite aux glomérules les tubes proximaux, les anses de Henle et les tubes distaux, qui débouchent dans le système des tubes collecteurs. Partie droite: vascularisation du rein: les art. interlobulaires donnent les artérioles afférentes, qui se terminent par le peloton capillaire glomérulaire. Le sang passe ensuite par les artérioles efférentes dans le réseau capillaire péritubulaire. Les capillaires des glomérules juxtamédullaires donnent les artérioles droites allant jusque dans la médulla.

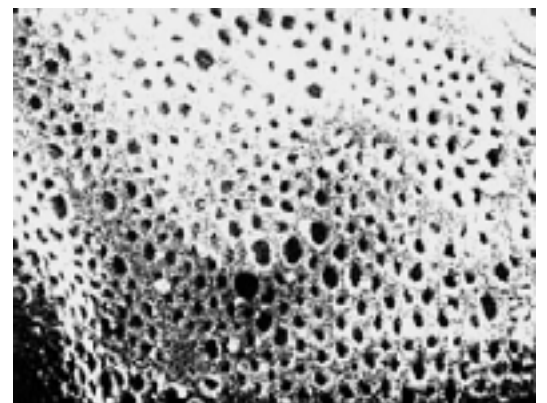


Figure 2

Microscopie électronique d'un glomérule.

(De: Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ. Renal disease. Classification and atlas of glomerular diseases. New York: Igaku-Shoin; 1995. Reproduction avec permission de l'éditeur.)

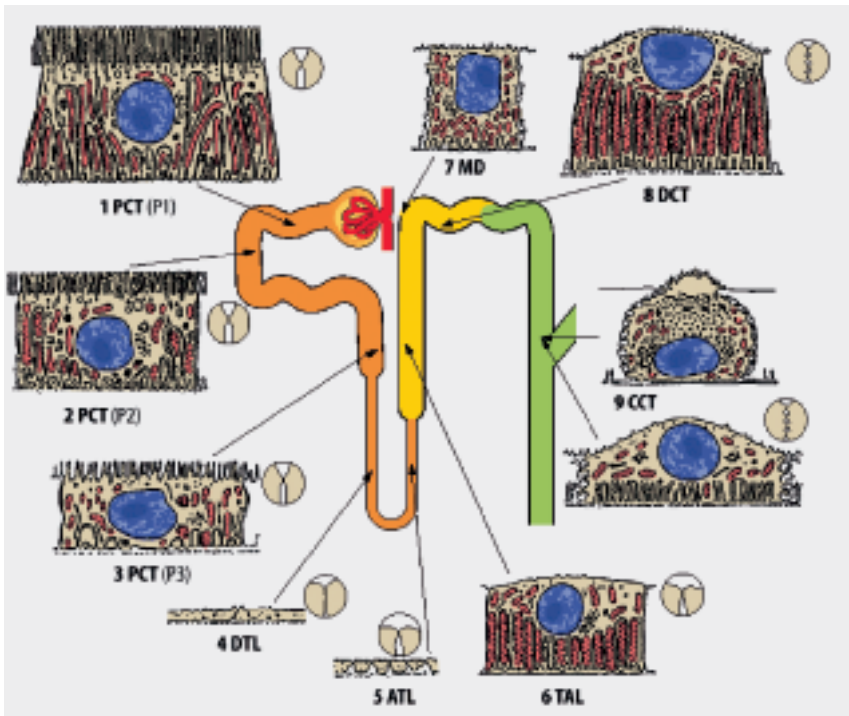


Figure 3

Structure du tube. Les cellules épithéliales sont représentées avec leur face apicale dans la lumière du tube, vers le haut. Les détails circulaires à côté des cellules sont des agrandissements des jonctions étroites (en anglais tight junctions). 1 tube contourné proximal (segment S1), 2 tube contourné proximal (segment S2), 3 tube droit proximal (segment S3), 4 branche descendante fine, 5 branche ascendante fine, 6 branche ascendante large de l'anse de Henle, 7 macula densa, 8 tube contourné distal, 9 partie corticale du tube collecteur; en haut: cellule foncée; en bas: cellule claire. La richesse en mitochondries témoigne d'une importante fonction de transport actif (1-2 et 6-8). Les petites cellules plates ne font preuve d'aucun transport actif mesurable (4-5). Le plissement de la membrane apicale (agrandissement) et les jonctions étroites punctiformes sont typiques d'épithélia «de fuite» très perméables, avec transport important et impossibilité de transporter contre d'importants gradients (1-2): les jonctions étroites en fermeture éclair sont typiques d'épithélia «de fuite modérée» ou «moyennement denses» avec perméabilité moindre, transport moins important et aptitude à transporter contre de forts gradients.

La réabsorption tubulaire de ces petites molécules de protéines réagit par ailleurs de manière très sensible à des influences externes, car elle consomme beaucoup d'énergie. Certaines substances (par ex. le cadmium, exposition chronique chez les travailleurs de l'industrie de préparation des métaux [7]), des maladies systémiques (malaria [8]) ou des médicaments néphrotoxiques (antibiotiques, par ex. aminoglycosides [9]) perturbent l'endocytose dépendant des récepteurs et du même fait diminuent la réabsorption de petites molécules. En fonction de l'importance de la lésion, des marqueurs protéiques tubulaires apparaissent dans l'urine (alpha-1-microglobuline, protéine liant le rétinol, bêta-2-microglobuline).

Certaines néphropathies chroniques évolutives peuvent également se développer à partir de lésions tubulaires ou tubulo-interstitielles difficiles à reconnaître. L'étiologie de telles anomalies n'est pas toujours définissable.

Marche à suivre pratique

Pour mesurer l'excrétion de protéines, c'est souvent encore la collecte d'urine sur 24 heures qui est pratiquée, avec dosage des protéines totales. Son inconvénient est la difficulté de sa réalisation, rarement correcte en ambulatoire, et généralement effectuée lors d'une hospitalisation. A la recherche d'une alternative plus simple, le dosage de la concentration en protéines de la seconde urine du matin s'est établi. S'il est associé à la concentration de créatinine de l'échantillon, les chiffres sont comparables à ceux de l'urine de 24 heures, ce qui est maintenant documenté dans de très nombreuses publications [10-13]. Dans le sérum, c'est la méthode selon Biuret qui s'est solidement établie pour le dosage des protéines totales. Mais vu les méthodes actuelles beaucoup plus sensibles de dosage des différentes protéines et nos connaissances de la physiologie rénale, elle n'est plus assez sensible pour le dosage des protéines urinaires [14]. Une alternative est, par exemple, les méthodes au chlorure de benzéthonium [15] ou au rouge de pyrogallol [16], pouvant être adaptées à la plupart des automates. Un inconvénient particulier de toutes les méthodes de dosage des protéines est que celles-ci ne parviennent que très mal à détecter les petites protéines (= réabsorbées dans les tubes). Leur concentration mesurée, par exemple celle des chaînes légères libres, n'atteint que quelque 40-70% de leur concentration effective [16]. Le dosage des protéines totales à lui seul n'est donc pas indiqué pour exclure une *protéinurie de Bence-Jones* ou une atteinte tubulaire.

Diagnostic des néphropathies

Pour pouvoir juger de la filtration glomérulaire, et donc de la fonction rénale, mieux qu'avec la créatinine sérique, le dosage de la cystatine C a été proposé. Contrairement à la créatinine, cette protéine ne dépend pas de la masse musculaire, mais cette technique n'est pas parvenue à s'imposer universellement, ne serait-ce que pour des questions de coûts [17, 18].

De nombreuses organisations recommandent actuellement la formule MDRD pour estimer la filtration glomérulaire chez les adultes souffrant de néphropathies chroniques et les patients à risque [19]. Elle présente l'avantage de ne se référer qu'à l'âge, au sexe et à la race (Africain/non-Africain), et non au poids corporel. Mais il faut se méfier de l'utiliser à la légère [20], car cette formule a jusqu'ici peu été évaluée dans d'autres populations, elle ne tient pas compte de la rigidité des stades fixés pour les variations physiologiques en fonction de l'âge, ni de la clearance chez les patients ayant un poids corporel très élevé ou faible qui est très différente de celle calculée selon la formule de Cockcroft et Gault bien

établie. La clearance selon Cockcroft et Gault (Dettli pour le dosage enzymatique de la créatinine) s'est avérée au moins équivalente à celle de l'inuline, selon les comparaisons faites par la néphrologie de Bâle (D. Tsinalis et G. Thiel, communication personnelle). Ces deux formules sont confrontées pour ce qui est de la protéinurie (fig. 4 [6]). La clearance MDRD n'est pas utilisable chez les enfants de moins de 18 ans, et elle est remplacée par celle estimée selon Schwartz ou Counahan-Barrat, qui imposent en plus du poids corporel, la taille de l'individu. Des informations détaillées se trouvent dans [21].

Le dosage des différentes protéines dans l'urine a commencé au milieu des années 1970 avec une méthode pratiquement entièrement automatisée de séparation des protéines urinaires en fonction de leur poids moléculaire (SDS-PAGE). Les protéines identifiées ont pu être classées en protéines essentiellement glomérulaires ou tubulaires, et différenciées. Si par exemple il y a de l'IgG (PM 150 kD) en plus de l'albumine (PM 67 kD) et de la transferrine (PM 90 kD), nous parlons de protéinurie *glomérulaire* «non sélective», comprenant toutes les protéines. Dans un problème glomérulaire «sélectif», la membrane basale du glomérule est par contre encore fonctionnelle, en partie tout au moins. L'IgG, de poids moléculaire élevé, est conservée dans l'organisme et ne se trouve donc pas dans l'urine, ou en quantité minime seulement. Une telle distribution des protéines excrétées est ainsi généralement d'un meilleur pronostic pour les patients. Dans la partie tubulaire, nous faisons également la distinction entre lésions *tubulaires* «complètes» et «incomplètes». Boesken fut le premier à mettre en relation différentes protéines glomérulaires et tubulaires avec différentes pathologies rénales [22-24], et les résultats de biopsies rénales [25], et la liste été complétée avec le temps [8].

Les anomalies visibles à la SDS-PAGE tiennent essentiellement compte des protéines spécifiques et peu ou pas de l'importance quantitative des perturbations.

Les profils de protéines observés par Boesken [22] peuvent être reproduits sans problème et plus simplement par l'analyse quantitative des différentes protéines [26-28]. Hoffmann et Guder ont rassemblé les résultats des bandelettes pour les leucocytes et érythrocytes et le dosage de certaines protéines urinaires. Avec les quotients (IgG/albumine) et (alpha-2-macroglobuline/albumine), ils ont réussi à faire la distinction entre les sources d'hémorragie rénale et post-rénale [29, 30]. Il est possible de différencier une *hématurie tubulo-interstitielle* d'une hématurie d'origine *glomérulaire* grâce au quotient alpha-1-microglobuline/albumine [11]. Un diagnostic quantitatif des protéines doit tenir compte de ces quotients pour faire la distinction entre excrétion locale d'IgG dans les voies urinaires lors d'une hématurie ou d'une infection urinaire, et celle d'IgG excrétée par le glomérule par exemple. Il est ainsi maintenant possible de faire la différence entre protéinuries et contaminations, très semblables entre elles («contamination post-rénale»).

Une protéinurie pré-rénale peut se diagnostiquer sur la base d'une discordance marquée entre protéines totales et somme des principaux marqueurs protéiques [28]. Il y a souvent, dans une telle constellation, une «protéinurie de Bence-Jones», confirmée ou exclue avec le quotient des chaînes légères libres kappa et lambda, ou par électrophorèse et immunofixation. Le dosage des

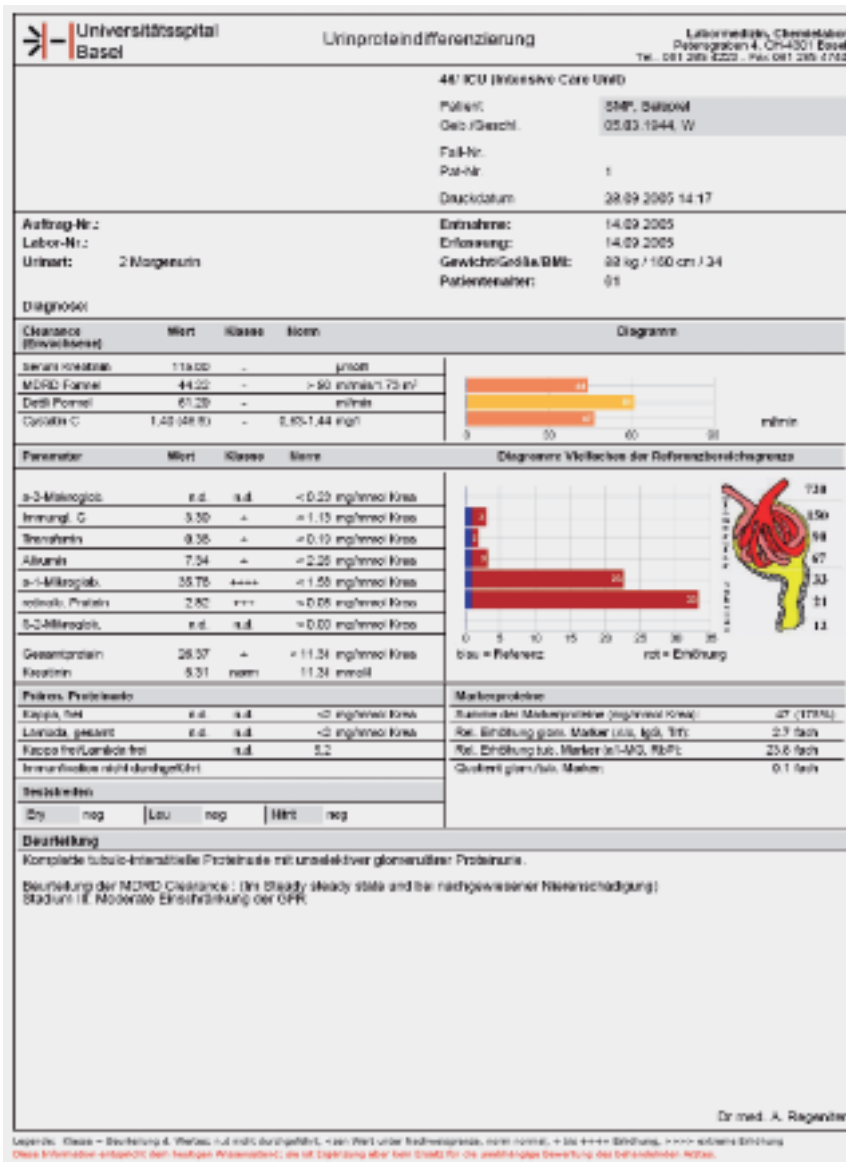



Figure 4 Reproduction d'un résultat de protéinurie. Commentaire de la figure 4: Pour pouvoir comparer des valeurs de référence différentes, c'est un multiple de la norme supérieure (ratio) qui est utilisé. Les valeurs ≤1 sont dans les normes (en bleu dans le graphique et les valeurs >1 sont pathologiques (en rouge). Toutes les valeurs sont en plus classifiées en 9 groupes, de normales à extrêmement pathologiques (n, +, ++, +++, >>>). En plus des résultats, de nombreuses formules sont données et interprétées. La classification que cela donne est comparée aux données (interprétations) d'une banque de données pour la rédaction des textes d'interprétation. Dans la partie du haut, la filtration glomérulaire est appréciée de différentes manières.

chaînes légères libres est généralement un test de screening – qu'il soit fait indépendamment ou en plus lors de l'investigation d'une protéinurie – si la question d'une protéine de Bence-Jones se pose, car nous avons des méthodes néphéométriques suffisamment spécifiques et sensibles (seuil de détection env. 2 mg/l). Dans une urine normale, les concentrations de ces chaînes légères libres sont autour ou en dessous du seuil de détection, et si elles sont élevées, sauf s'il s'agit d'une protéinurie de Bence-Jones, c'est qu'il s'agit d'un problème tubulaire. Lors d'une atteinte tubulaire, ces deux chaînes légères sont excrétées en proportions physiologiques dans l'urine; le quotient kappa/lambda est conservé. La *protéinurie de Bence-Jones* par contre est une *protéinurie par débordement*, avec surproduc-

tion d'une seule chaîne légère monoclonale, et le quotient kappa/lambda est déplacé d'un côté ou de l'autre (<1 ou >3,7 [31]). Une électrophorèse avec immunofixation peut la confirmer, mais il faut tenir compte de la mauvaise sensibilité de cet examen (seuil de détection entre 20 et 50 mg/l). Une concentration de l'urine n'est pas recommandée vu l'apparition d'artefacts [32, 33]. Un quotient kappa/lambda entre 1 et 3,7 exclut pratiquement une protéinurie de Bence-Jones [31], ce qui fait qu'il est possible de renoncer à une électrophorèse dans une grande majorité de ces cas, examen cher et exigeant beaucoup de travail. Les possibilités du diagnostic des protéines sont actuellement généralement reconnues. La définition d'une protéinurie a tout son sens dans de très nombreuses pathologies (tab. 1 et 2 ) . Mais jusqu'ici, ce n'est la plupart du temps que le dosage de l'albumine qui est généralement demandé de routine. Le dosage de l'alpha-1-microglobuline comme marqueur relativement récent de la fonction tubulaire ne s'est pas encore établi partout. L'association de plusieurs marqueurs protéiques avec différentes normes, en fonction de la créatinine, du calcul de quotients, et des résultats des bandelettes, n'est plus réalisable manuellement avec le temps qui est compté. Fait également partie du diagnostic des protéines urinaires la représentation et l'interprétation des résultats. Des systèmes d'experts tels que le «MDI LabLink» de Beckman Coulter sont donc indispensables [34-37].

Pour la représentation graphique des marqueurs protéiques, il est nécessaire d'avoir une valeur de référence unanimement admise. Or les résultats de laboratoire varient selon leurs unités et leurs valeurs de référence, malgré le fait qu'ils concernent le même système d'organes. Les valeurs deviennent comparables en les classifiant selon leur norme supérieure (p 97, 5) et leur multiple. Les protéines urinaires sont ensuite classées selon la progression de leur poids moléculaire en fonction de la concentration de créatinine, à côté d'un néphron schématisé. Les protéines dont les taux sont dans les normes sont indiquées dans une colonne bleue et celles qui sont augmentées dans une colonne rouge. Les protéines forment donc un ensemble caractéristique d'anomalies pathobiochimiques typiques. La représentation graphique permet de reconnaître presque instantanément le type de protéinurie («diagnostic éclair»), ce qui se voit le mieux sur l'extrait de l'original en couleurs (figure 4). Les chiffres sont en outre indiqués numériquement et le problème pathobiochimique de base est précisé avec un texte d'interprétation.

Ces textes proviennent de la banque de données de «MDI LabLink». L'échantillon à examiner est comparé à ceux stockés dans la banque de données, préalablement définis. La banque de données est librement accessible, ce qui fait que l'utilisateur peut adapter le programme et

Tableau 1. Marqueurs protéiques dans l'urine:indications médicales (d'après Scherberich).

Protéinurie
Microhématurie
Leucocyturie avec ou sans bactéries
Glycosurie normoglycémique
Insuffisance rénale d'étiologie indéterminée avec ou sans protéinurie; créatinémie >115 µmol/l (>1,4 mg/dl)
Hypertension; œdèmes d'étiologie indéterminée
Maladies systémiques souvent accompagnées d'une atteinte rénale
Diabète
Médicaments néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'ECA, antibiotiques, cytostatiques, cyclosporine A, produits de contraste)
Infections (streptocoques, VHB, VIH, malaria, ...)
Lithiases; hypokaliémie; hypercalcémie; hypophosphatémie
Gestose EPH
Transplantation rénale

Tableau 2. Différenciation et dépistage.

Protéinuries glomérulaires (<i>microalbuminurie</i>)
Diabète
Hypertension
Maladies rhumatismales systémiques
Gestose EPH
Protéinuries tubulaires
Néphropathies tubulaires
Médicaments néphrotoxiques
Protéinuries pré-rénales
Chaînes légères monoclonales (<i>protéine de Bence-Jones</i>)
Contrôle de l'évolution
Stéroïdes / inhibiteurs de l'ECA (protéinurie non <i>sélective</i> / <i>sélective</i>)
Protéinuries glomérulaires («syndrome néphrotique»)
Après transplantation rénale
Importance pronostique
Protéine liant le rétinol (<i>protéinurie tubulaire complète</i>) [42]
Alpha-1-microglobuline (cut-off 3,2 mg/mmol de créatinine) [46]
IgG (cut-off 12,5 mg/mmol de créatinine)

l'impression selon ses désirs. La définition de l'échantillon interprété et le texte d'interprétation peuvent eux aussi être modifiés, supprimés ou complétés [35]. La longueur de l'interprétation peut être adaptée et configurée à volonté. La validité des résultats est toujours vérifiée par des algorithmes de contrôle de plausibilité incorporés, et commentée (par ex. échantillons avec concentrations de créatinine extrêmes, d'IgG anormales, contamination par érythrocytes ou leucocytes). Le texte comprend la classification pathobiochimique de la protéinurie. Il peut en outre être configuré pour proposer des dosages complémentaires en vue d'une classification complète de la protéinurie («test réflexe»). Ce texte peut être complété sur demande par la présentation, à titre d'exemples, de pathologies typiques de la protéinurie obtenue.

Un exemplaire à part sert au contrôle de l'évolution (fig. 5 [6]). Sont représentées ici, dans des tableaux et graphiques, les variations quantitatives des marqueurs protéiques, avec un commentaire. Il est ainsi facile de suivre l'évolution de la maladie et/ou les effets du traitement.

Indications et mise en œuvre

Les nombreuses indications de la différenciation des protéines urinaires sont présentées au tableau 1 (d'après Scherberich). Il s'agit de diffé-

rentes constellations de résultats de laboratoire, états cliniques, symptômes et maladies dans lesquels une implication rénale est courante et typique, surtout chez les patients traités par des médicaments potentiellement néphrotoxiques.

Le tableau 2 complète la présentation et donne un aperçu des indications les plus importantes à la différenciation des protéines urinaires. Le diagnostic précoce des néphropathies à leur début, lorsqu'elles sont souvent encore réversibles, est particulièrement important. L'exemple le plus connu est la «microalbuminurie glomérulaire» souvent présente chez les patients à risque, diabétiques et hypertendus.

Comme la progression des néphropathies se passe la plupart du temps dans le système tubulo-interstitiel, le dépistage des protéinuries tubulaires, souvent sous-estimées ou même non diagnostiquées, a une importance toute particulière. L'importance pronostique des marqueurs protéiques est abondamment documentée, notamment pour l'alpha-1-microglobuline, l'IgG [38] et la protéine liant le rétinol, comme marqueurs de la «protéinurie tubulo-interstitielle complète», et donc attestant d'une atteinte tubulaire sévère [39, 40], surtout chez les transplantés rénaux [41-43].

Les protéines totales sont un paramètre éprouvé mais peu sensible pour une néphropathie. Chez un très grand nombre de patients ayant des facteurs de risque (par ex. diabète, hypertension

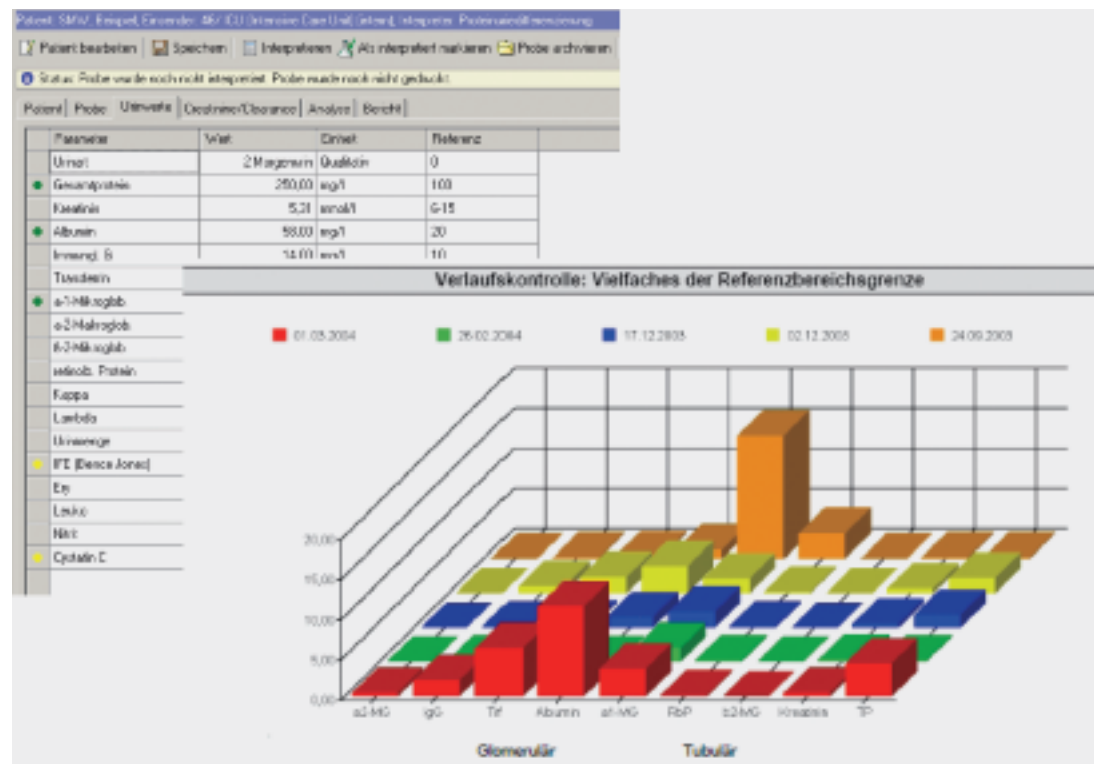


Figure 5

Evolution. Reproduction graphique de résultats de laboratoire consécutifs (multiples de la norme supérieure) d'un patient après transplantation rénale: après la transplantation, la protéinurie tubulaire se corrige typiquement en l'espace des 3 premiers mois. La protéinurie glomérulaire apparaissant en dernier lieu a été considérée comme une réaction de rejet vasculaire à la biopsie (Banff 2).

artérielle), les protéines totales sont normales mais les concentrations d'albumine ou d'alpha-1-microglobuline sont augmentées. Pour un screening aussi rationnel qu'efficace au cabinet médical, voici la marche à suivre qui a fait ses preuves: ce sont d'abord les bandelettes pour érythrocytes/hémoglobine et leucocytes qu'il faut utiliser, et ensuite seulement doser les protéines totales, l'albumine et l'alpha-1-microglobuline comme marqueurs de la fonction glomérulaire et tubulaire, avant d'examiner les résultats en fonction de la concentration de créatinine de l'échantillon. Ce n'est que si l'une de ces protéines est augmentée qu'il est nécessaire de demander d'autres marqueurs pour pouvoir faire la diffé-

renciation complète de la protéinurie. Les coûts de ce screening interprété et qualifié des fonctions rénales tubulaire et glomérulaire sont du même ordre de grandeur que ceux du dosage séparé des protéines totales, de l'albumine et de la créatinine dans l'urine.

Mais le dosage quantitatif des marqueurs protéiques glomérulaires et tubulaires dans l'urine a également toute sa valeur dans le suivi du traitement des néphropathies [44]. Une analyse de la stratégie que nous proposons et de nos expériences de plusieurs années a été récemment publiée [34], de même qu'un aperçu de nos expériences avec les résultats orientés sur des graphiques [45].

Références

- Colombo JP. Die Urinanalyse. In: Colombo JP, editor. Klinisch-chemische Urindiagnostik. Arbeitsgruppe «Urin» der Schweizerischen Gesellschaft für klinische Chemie. CH 6343 Rotkreuz: LABOLIFE Verlagsgemeinschaft, 1994: 19-22.
- Hong CY, Chia KS. Markers of diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 1998;12:43-60.
- Mogensen CE, Schmitz O. The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. *Med Clin North Am* 1988;72:1465-92.
- Mogensen CE. The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus. Second Edition ed. 3300 All Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Press, 1994.
- Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria [see comments]. *Lancet* 1995;346:1080-4.
- Mogensen CE. Preventing end-stage renal disease. *Diabet Med* 1998;15(Suppl 4):S51-S56.
- Roels HA, Van Assche FJ, Oversteyns M, De Groof M, Lauwerys RR, Lison D. Reversibility of microproteinuria in cadmium workers with incipient tubular dysfunction after reduction of exposure. *Am J Ind Med* 1997;31:645-52.
- Scherberich JE. Proteinurie bei Systemerkrankungen. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin* 1987;93:481-93.
- Woo KT, Lau YK. Pattern of proteinuria in tubular injury and glomerular hyperfiltration. *Ann Acad Med Singapore* 1997;26:465-70.
- Bisaz E, Bianchetti MG, Donati R, Peheim E, Colombo JP, Oetliker OH. Vereinfachte Proteinuriebestimmung bei Kindern aus einer einzelnen Urinprobe. Simplified determination of proteinuria in children using a single urine sample. *Klin Padiatr* 1994;206:387-91.
- Hofmann W, Rossmüller B, Guder WG, Edel HH. A new strategy for characterizing proteinuria and haematuria from a single pattern of defined proteins in urine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:707-12.
- Mitchell SC, Sheldon TA, Shaw AB. Quantification of proteinuria: a re-evaluation of the protein/creatinine ratio for elderly subjects. *Age Ageing* 1993;22:443-9.
- Steinhauslin F, Wauters JP. Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Nephrol* 1995;43:110-5.
- Zehnder R, Köchli HP. Proteine im Urin. In: Colombo JP, editor. Klinisch-chemische Urindiagnostik. Arbeitsgruppe «Urin» der Schweizerischen Gesellschaft für klinische Chemie. CH 6343 Rotkreuz: LABOLIFE Verlagsgemeinschaft, 1994:197-222.
- Iwata J, Nishikaze O. New micro-turbidimetric method for determination of protein in cerebrospinal fluid and urine. *Clin Chem* 1979;25:1317-9.
- Orsonneau JL, Douet P, Massoubre C, Lustenberger P, Bernard S. An improved pyrogallol red-molybdate method for determining total urinary protein. *Clin Chem* 1989;35:2233-6.
- Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-21.
- Harmoinen A, Lehtimäki T, Korpela M, Turjanmaa V, Saha H. Diagnostic Accuracies of Plasma Creatinine, Cystatin C, and Glomerular Filtration Rate Calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) Formulas. *Clin Chem* 2003;49:1223.
- National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Advisory Board: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Guideline 4. Estimation of GFR. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 2):S93-S102.
- Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, De ZD, Curhan GC, de Jong PE. Drawbacks of the use of indirect estimates of renal function to evaluate the effect of risk factors on renal function. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1316-22.
- Hofmann W. MDRD formula and cystatin C. Improvements in the assessment of the glomerular filtration rate? MDRD-Formel und Cystatin C. Verbesserungen zur Erfassung der glomerulären Filtrationsrate? MDRD formula and cystatin C. *J Lab Med (Laboratoriumsmedizin)* 2005;29:139-45.
- Boesken WH, Kopf K, Schollmeyer P. Differentiation of proteinuric diseases by disclectrophoretic molecular weight analysis of urinary proteins. *Clin Nephrol* 1973;1:311-8.
- Boesken WH, Rohrbach R, Schollmeyer P. Vergleich von Histologie und Urinproteinanalyse (SDS-PAA-Disselektrophorese) bei Nierenerkrankungen. *Nieren und Hochdruckkrh* 1978;5:206-14.
- Boesken WH. Diagnostic significance of SDS-PAA-electrophoresis of urinary proteins: different forms of proteinuria and their correlation to renal diseases. *Curr Probl Clin Biochem* 1979;9:235-48.
- Boesken WH, Rohrbach H, Schollmeyer P. Comparison of Histology and Analysis of Proteinuria in Nephropathies. Vergleich von Histologie und Urinproteinanalyse (SDS-PAA-Disselektrophorese) bei Nierenerkrankungen. *Nieren und Hochdruckkrankheiten* 1978;5:206-14.
- Maachi M, Fellahi S, Regeniter A, et al. Patterns of Proteinuria: Urinary Sodium Dodecyl Sulfate Electrophoresis Versus Immunonephelometric Protein Marker Measurement Followed by Interpretation with the Knowledge-Based System MDI-LabLink. *Clin Chem* 2004;50:1834-37.
- Hofmann W, Guder WG. Moderne Methoden zur Protein-differenzierung im Urin. *Lab med* 1999;13:336-44.
- Boege F, Koehler B, Liebermann F. Identification and quantification of Bence-Jones proteinuria by automated nephelometric screening. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990;28:37-42.
- Hofmann W, Schmidt D, Guder WG, Edel HH. Differentiation of hematuria by quantitative determination of urinary marker proteins. *Klin Wochenschr* 1991;69:68-75.
- Guder WG, Hofmann W. Differentiation of proteinuria and haematuria by single protein analysis in urine. *Clin Biochem* 1993;26:277-82.
- Regeniter A, Siede WH, Scholer A. Free Light chain measurement as a screening test for Bence-Jones proteinuria. (prepared for publication) 2002.

- 32 Harrison HH. The "ladder light chain" or "pseudo-oligoclonal" pattern in urinary immunofixation electrophoresis (IFE) studies: a distinctive IFE pattern and an explanatory hypothesis relating it to free polyclonal light chains. *Clin Chem* 1991;37:1559-64.
- 33 MacNamara EM, Aguzzi F, Petrini C, et al. Restricted electrophoretic heterogeneity of immunoglobulin light chains in urine: a cause for confusion with Bence Jones protein. *Clin Chem* 1991;37:1570-4.
- 34 Regeniter A, Siede WH, Scholer A, Huber P, Frischmuth N, Steiger JU. Interpreting complex urinary patterns with MDI LABLINK: a statistical evaluation. *Clin Chim Acta* 2000;297:261-73.
- 35 Regeniter A, Siede WH, Seiffert UB. Computer assisted interpretation of laboratory test data with "MDI- LabLink". *Clin Chim Acta* 1996;248:107-18.
- 36 Hofmann W, Sedlmeir-Hofmann C, Ivandic M, Schmidt D, Guder WG, Edel HH. Befundung von Urin-Protein-Mustern auf der Basis klinisch gesicherter Patientenkollektive. Typische Beispiele mit Textbefunden. Assessment of urinary-protein patterns on the basis of clinically characterized patients. Typical examples with reports. *Lab med* 1993;17:502-12.
- 37 Ivandic M, Hofmann W, Guder WG. Development and evaluation of a urine protein expert system. *Clin Chem* 1996;42:1214-22.
- 38 Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, D'Amico G. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000;58:1732-41.
- 39 Camara NO, Matos AC, Rodrigues DA, Pereira AB, Pacheco-Silva A. Early detection of heart transplant patients with increased risk of ciclosporin nephrotoxicity. *Lancet* 2001;357:856-7.
- 40 Mastroianni KG, Nishida SK, Silva MS, Ajzen H, Pereira AB. Urinary retinol-binding protein as a prognostic marker in the treatment of nephrotic syndrome. *Nephron* 2000;86:109-14.
- 41 Teppo AM, Honkanen E, Finne P, Tornroth T, Gronhagen-Riska C. Increased urinary excretion of alpha1-microglobulin at 6 months after transplantation is associated with urinary excretion of transforming growth factor-beta1 and indicates poor long-term renal outcome. *Transplantation* 2004;78:719-24.
- 42 Camara NO, Silva MS, Nishida S, Pereira AB, Pacheco-Silva A. Proximal tubular dysfunction is associated with chronic allograft nephropathy and decreased long-term renal-graft survival. *Transplantation* 2004;78:269-75.
- 43 Hosaka B, Park SI, Felipe CR, et al. Predictive value of urinary retinol binding protein for graft dysfunction after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 2003;35:1341-3.
- 44 National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Advisory Board: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Guideline 5. Assessment of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 2):S1-246.
- 45 Regeniter A, Steiger JU, Scholer A, Huber PR, Siede WH. Windows to the ward: graphically oriented report forms. Presentation of complex, interrelated laboratory data for electrophoresis/immunofixation, cerebrospinal fluid, and urinary protein profiles. *Clin Chem* 2003;49:41-50.
- 46 Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. Urinary excretion of IgG and alpha(1)-microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:240-8.

Correspondance:

Dr Axel Regeniter

Departement Zentrallaboratorium

Universitätsspital Basel

Petersgraben 4

CH-4031 Basel

aregeniter@uhbs.ch