



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



EXPERTISE MÉDICALE CONTINUE EN NÉPHROLOGIE

## Protéinurie

## Proteinuria

Jean-Pierre Fauvel <sup>\*</sup>, Maurice Laville

Service de néphrologie et hypertension artérielle, hôpital Édouard-Herriot, pavillon P, Lyon et EA 645 université Claude-Bernard-Lyon-I, 69437 Lyon cedex 03, France

### MOTS CLÉS

Protéinurie ;  
Perméabilité  
glomérulaire ;  
Fonction rénale ;  
Glomérulonéphrite

### KEYWORDS

Proteinuria;  
Glomerular  
permselectivity;  
Renal function;  
Glomerular disease

**Résumé** Le dépistage d'une protéinurie, qui repose sur la bandelette urinaire, impose la recherche d'une étiologie. En premier, il convient de confirmer le caractère permanent ou transitoire (fièvre, orthostatisme) de la protéinurie. La fonction rénale (clairance calculée de la créatinine) et les anomalies du sédiment urinaire déterminent enfin le caractère d'urgence du diagnostic. La connaissance de l'étiologie permet de déterminer les modalités de surveillance, de traitement et de préciser au patient le pronostic de l'atteinte rénale. Une microalbuminurie (diabète, hypertension artérielle) qui traduit une atteinte microvasculaire a une valeur pronostique cardiovasculaire. Une protéinurie supérieure à 3 g par 24 heures est un facteur péjoratif pour l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Plus une protéinurie est dépistée précocement, mieux la thérapeutique sera adaptée et meilleur sera le pronostic rénal.

© 2006 Publié par Elsevier SAS.

**Abstract** Several health organizations recommend that people be regularly checked for proteinuria to detect and treat kidney disease before it progresses. Proteinuria detected by a simple dipstick test should be confirmed by a quantitative measurement to assess persistent proteinuria. Most proteins are too big to pass through the kidneys' filters into the urine unless the kidneys are damaged. Markers of kidney damage in addition to proteinuria include abnormalities in the urine sediment, ultrasound of the kidneys and estimation of kidney function (creatinemia to calculate glomerular filtration rate). These assessments provide clues to the type (diagnosis) of chronic kidney disease and will the risk for developing progressive kidney failure. Thus, early detection of kidney disease will result in a more timely introduction of therapy that may slow the course of kidney disease. Microalbuminuria (albumin excretion above the normal range) that a marker of microvascular lesions in diabetes and hypertension is associated with a worth cardiovascular prognosis. Level of proteinuria in excess of 3,0 g/d in glomerular disease strongly determines the extent of kidney damage and renal prognosis.

© 2006 Publié par Elsevier SAS.

<sup>\*</sup> Cet article est paru initialement dans l'Encyclopédie EMC-Néphrologie, IV-2001, Volume 1, 18-026-C-30, 6 pages. Nous remercions la rédaction de EMC-Néphrologie pour son aimable autorisation de reproduction.

<sup>\*</sup> Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [jean-pierre.fauvel@chu-lyon.fr](mailto:jean-pierre.fauvel@chu-lyon.fr) (J.-P. Fauvel).

## Introduction

Une protéinurie peut être isolée, ou témoigner d'une atteinte rénale (primitive ou secondaire). Les critères qui vont permettre de classer une protéinurie sont : son caractère transitoire ou permanent, son abondance, sa composition et sa sélectivité c'est-à-dire la présence de protéines plus petites que l'albumine, la fonction rénale, l'association à des anomalies du sédiment urinaire (hématurie, leucocyturie).

Le dépistage d'une protéinurie, qui repose sur la bandelette urinaire, impose la recherche d'une étiologie [2]. La connaissance de l'étiologie permettra de déterminer les modalités de surveillance, de traitement et de préciser au patient le pronostic de l'atteinte rénale (Tableau 1). L'albumine n'est qu'un des constituants des protéines urinaires mais sa présence à faible taux, appelée microalbuminurie a une valeur pronostique dans le diabète et l'hypertension artérielle. Il est maintenant bien établi que dans les atteintes glomérulaires, le taux de protéinurie lors de la découverte puis de l'évolution ultérieure de la néphropathie a une valeur pronostique [3-14]. Enfin, de plus en plus d'arguments expérimentaux et cliniques suggèrent que réduire la protéinurie est un objectif thérapeutique à part entière [15-20].

**Tableau 1** Classification des protéinuries

<i>Protéinuries isolées (sans hématurie et fonction rénale normale)</i>	
Bénignes	Fonctionnelle Idiopathique transitoire Orthostatique
Persistante (pronostic variable)	
<i>Protéinuries témoignant d'une atteinte rénale</i>	
Non néphrotique	Tubulo-interstitielle Néphroangiosclérose Atteinte glomérulaire
Néphrotique	Atteinte glomérulaire

**Tableau 2** Résultats de la bandelette urinaire

Négatif	0 mg/L
Trace	≤ 100 mg/L
1+	≤ 300 mg/L
2+	≤ 1 g/L
3+	≤ 3 g/L
4+	≥ 3 g/L

## Diagnostic biologique

Il convient de séparer les modalités de dépistage, de quantification, d'analyse de composition d'une protéinurie. L'albumine n'est qu'un des constituants des protéines urinaires. Depuis une dizaine d'années, se sont développées des techniques de dosage de l'albumine dans les urines pour des concentrations de l'ordre du microgramme par millilitre, appelées microalbuminuries.

### Dépistage

En termes de dépistage, deux éléments sont essentiels à prendre en compte : le coût et la facilité d'emploi. Le dépistage d'une protéinurie fait appel aux bandelettes urinaires Albustix® ou Multistix® qui sont très sensibles. Leur principe repose sur la liaison des protéines chargées négativement avec le colorant bleu de bromophénol dont la coloration varie en fonction du pH. Le résultat visuel ou automatisé va de zéro à quatre croix (Tableau 2). Il existe d'exceptionnels faux négatifs caractérisés par la présence exclusive de chaînes légères (chargées positivement) des immunoglobulines. Les faux positifs plus fréquents sont retrouvés si les urines sont alcalines (pH > 7), trop concentrées, ou contaminées (infection urinaire, menstruations).

Des traces d'albumine sont détectables dans les urines des sujets sains mais à des taux n'excédant pas 20 mg/L. Une microalbuminurie comprise entre 20 et 200 mg/L, n'est habituellement pas détectée par les bandelettes réactives, dont la sensibilité est de 100 mg/L (traces) à 300 mg/L (+). « Three-drop® » et « Albutest® » sont des tests d'agglutination à l'aide d'anticorps anti-albumine humaine. Ils permettent de détecter les concentrations d'albumine de l'ordre de 25 à 170 mg/L. Les tests colorimétriques sur des comprimés réactifs qui ne sont pas spécifiques de l'albumine sont à proscrire [21,22].

### Quantification

#### Modalités de recueil urinaire

Seul le recueil des urines des 24 heures permet la quantification de la protéinurie-albuminurie (Tableau 3). En effet, les dosages sont effectués en milligramme par litre et dépendent de la dilution des urines (et donc de la diurèse des 24 heures). Pour s'assurer d'un bon recueil urinaire, il faut vérifier que l'excrétion urinaire de créatinine, qui dépend de la masse musculaire, est comprise entre 8 et 12 mmol/24 h chez la femme et entre 10 à 16 mmol/24 h chez l'homme.

Cependant, aussi simple soit-il en théorie, le recueil des urines des 24 heures est rarement bien effectué. Dans un but plus pragmatique, il est possible soit de minuter la durée de recueil urinaire entre deux mictions (résultat exprimé alors en microgramme par minute), soit d'effec-

**Tableau 3** Quantification d'une protéinurie/albuminurie

Urines	Urines 24 heures		Prélèvement minuté		Échantillon matinal
Normoalbuminurie	< 30 mg/24 h	ou	< 20 µg/min	ou	< 2 mg/mmol créatinine
Microalbuminurie	30-300 mg/24 h	ou	20-200 µg/min	ou	2-30 mg/mmol créatinine
Protéinurie	> 300 mg/24 h	ou	> 200 µg/min	ou	> 30 mg/mmol créatinine

tuer le recueil le matin au lever ou lors de la consultation (résultat exprimé alors en milligramme par litre). Une précision et une meilleure reproductibilité sont optimisées par l'expression des résultats rapportés à la concentration de créatinine (exprimés alors en milligramme d'albumine par millimole de créatinine) [7,12].

### Méthodes de mesure

La protéinurie totale est habituellement dosée par une méthode colorimétrique utilisant le rouge de pyrogallol, dont le seuil de sensibilité est voisin de 100 mg/L.

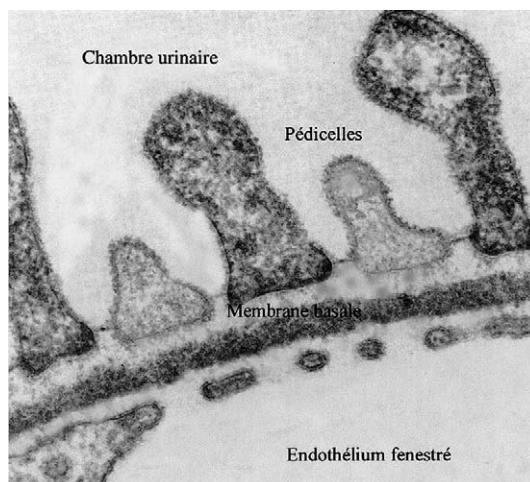
La quantification de la microalbuminurie fait appel à des méthodes de dosage immunologiques, mesurant spécifiquement l'albumine, dont la sensibilité est voisine de 1 mg/L et la reproductibilité supérieure à 95 % [23-25]. La méthode radio-immunologique est considérée comme la méthode de référence. Tout aussi sensible est le dosage effectué par immunonéphélométrie ou par Elisa [26] (*enzyme linked immunosorbent assay*). L'immunoturbidimétrie, moins onéreuse pour le laboratoire, est tout aussi spécifique mais légèrement moins sensible (5 mg/L) [27]. Par définition, la microalbuminurie est permanente. Toute microalbuminurie doit donc être confirmée à deux reprises sur une période de trois mois [3]. La variabilité intra-individuelle de la microalbuminurie est importante, variant de 25 à 60 % [28].

### Étude qualitative

#### Physiologie de la sélectivité de la perméabilité glomérulaire

La barrière de filtration glomérulaire (BFG) comporte au plan anatomique trois structures (Fig. 1) :

- l'endothélium fenestré du capillaire glomérulaire ;
- la membrane basale glomérulaire (MBG) qui est un réseau de glycoprotéines dont le maillage est inférieur à 4 nm [29,30] ;
- les podocytes, cellules épithéliales de la chambre urinaire qui reposent sur la MBG par l'intermédiaire de pédicelles reliés entre eux par une « slit membrane »



**Figure 1** Photo en microscopie électronique de la barrière de filtration glomérulaire.

qui assure une grande partie de la sélectivité de la membrane [31-33].

Cette barrière de filtration permet de filtrer librement toutes les molécules dont le rayon est inférieur à 2,6 nm. Au-delà, le passage des grosses molécules, en particulier des protéines, est fortement gêné. De plus, la charge négative des glycoprotéines de la BFG s'oppose au passage de la majorité des protéines chargées elles aussi négativement. Les structures impliquées s'opposent donc efficacement à la filtration des protéines plasmatiques qui sont des macromolécules de rayon supérieur à 2,6 nm. Moins de 1 % de l'albumine plasmatique (40 g/L, rayon voisin de 3,6 nm) traverse la BFG puis se retrouve dans l'urine primitive (5 mg/L). Ensuite, avant d'être excrétée, 99 % de l'albumine filtrée seront réabsorbés dans les structures tubulaires essentiellement proximales. L'albuminurie ne reflète donc que partiellement un trouble de la perméabilité glomérulaire.

Physiologiquement, les protéines urinaires sont composées de moins de 20 mg/L d'albumine, moins de 50 mg/L de protéine de Tamm-Horsfall (mucoprotéine synthétisée dans la branche large ascendante de Henle) et moins de 20 mg/L de fragments d'immunoglobulines.

Il est possible de modéliser le fonctionnement de la barrière de filtration glomérulaire en l'assimilant à une membrane semi-perméable dont le fonctionnement, régi par des forces physiques, est résumé sur la Fig. 2 et dans le Tableau 4.

#### Électrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines urinaires

L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse permettent de quantifier les protéinuries séparées en fonction de leur poids moléculaire et/ou de leur charge, responsables d'une mobilité différenciée en gel de polyacrylamide [34]. Un immun-sérum permet la précipitation des complexes, puis un automate en assure la quantification. En fonction de leur taille et de leur importance pondérale, on peut différencier les protéinuries glomérulaires et tubulaires.

Une protéinurie peut provenir de quatre mécanismes :

- augmentation de la perméabilité glomérulaire ;
- défaut de réabsorption tubulaire ;
- augmentation de la synthèse tubulaire de protéines ;
- filtration de petites protéines en quantité anormale.

Une augmentation de la perméabilité glomérulaire engendre une protéinurie constituée de protéines plasmatiques passant à travers les pores de la BFG. Si les pores ont un rayon ne laissant passer que les molécules de rayon inférieur ou égal à l'albumine (Alb, 3,6 nm), la protéinurie sera dite sélective. Si l'on retrouve des protéines de grande taille (comme les immunoglobulines [Ig]) en raison d'existence de pores de grande taille ou de shunts non sélectifs, la protéinurie sera dite non sélective. En première approximation, un rapport IgG/Alb inférieur à 0,10 traduit la sélectivité et oriente vers une glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimales. À l'inverse, un ratio IgG/Alb supérieur à 0,5 traduit une protéinurie non sélective retrouvée dans

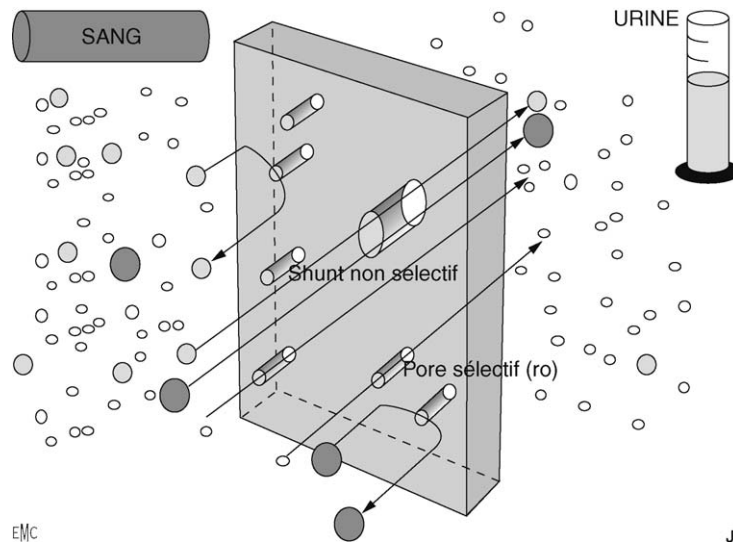


Figure 2 Schéma de la perméabilité d'une membrane semi-perméable.

**Tableau 4** Paramètres physiques intervenant dans la perméabilité d'une membrane semi-perméable

Le coefficient d'ultrafiltration de la membrane ( $K_f$ )
La différence de pression hydrostatique de chaque côté de la membrane ( $\Delta P_p = 35-40$ mmHg)
La différence de pression oncotique de chaque côté de la membrane ( $\Delta \pi$ ), qui tend à retenir les protéines
La taille moyenne des pores de la membrane ( $r_o$ ) et la distribution (normale ou lognormale) de la taille des pores ( $r_o \pm SD$ )
Enfin, l'existence éventuelle de shunts (pores de grande taille non sélectifs pour les macromolécules)

la majorité des glomérulonéphrites mais aussi dans la néphroangiosclérose.

Physiologiquement, les petites protéines sont librement filtrées puis réabsorbées par le tube proximal. Une atteinte tubulaire se traduit par la présence de protéines de petit poids moléculaire en particulier, la bêta-2-microglobuline et les chaînes légères des immunoglobulines. Une protéinurie tubulaire est habituellement voisine de 1 g/24 h et dépasse rarement 2 g/24 h.

La filtration de petites protéines en quantité anormale dans le plasma est rencontrée principalement dans le myélome. Des chaînes légères libres (non associées aux chaînes lourdes) monoclonales ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ) sont produites en forte quantité au cours du myélome. De petite taille, elles sont librement filtrées puis excrétées dans les urines, constituant la protéinurie de Bence-Jones. Malheureusement, les chaînes légères ne sont pas détectées par les bandelettes réactives et, en l'absence d'albuminurie associée (par atteinte du filtre rénal), la protéinurie peut être faussement négative. Plus rarement, ce mécanisme est impliqué dans les myoglobulinuries posttraumatiques et dans les hémoglobinuries posthémolyse intravasculaires (anémies hémolytiques).

Enfin, une sécrétion tubulaire de protéines, en particulier de protéines de Tamm-Horsfall, est exceptionnellement retrouvée.

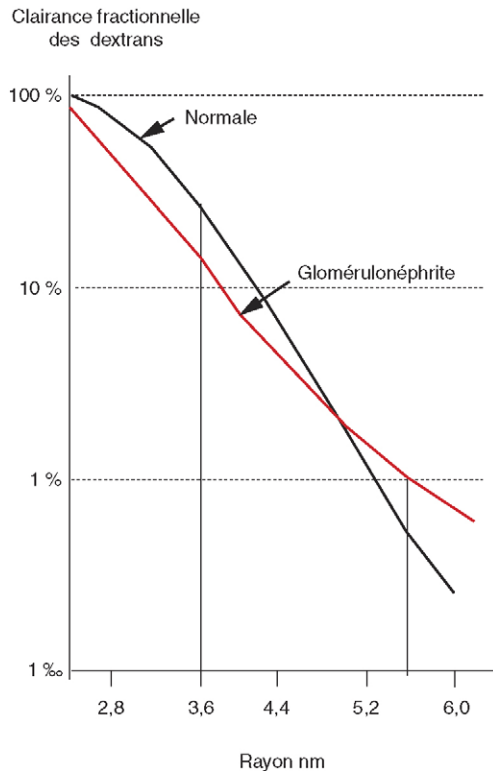
#### Mesure de la courbe de sélectivité de la barrière de filtration glomérulaire

Des lésions de la BFG d'origines multiples se traduisent par une protéinurie. Cependant, la quantité de protéines dans les urines ne reflète qu'imparfaitement l'importance du trouble de la perméabilité glomérulaire. En effet, la charge négative des protéines s'oppose à leur filtration par la MBG, elle-même chargée négativement. De plus, les protéines, après avoir été filtrées, sont réabsorbées par le tube proximal à plus de 90 % pour l'albumine par exemple. La protéinurie n'est qu'un reflet imparfait d'une augmentation de la perméabilité glomérulaire aux macromolécules.

La mesure de la perméabilité glomérulaire à des macromolécules neutres électriquement (dextrans ou ficolls) permet de mieux quantifier le trouble de la perméabilité glomérulaire (Fig. 3) [35-39]. La méthode de référence pour l'étude de la perméabilité glomérulaire chez l'homme est la mesure de la clairance des dextrans, qui sont des traceurs exogènes, électriquement neutres, qui ne sont ni réabsorbés ni sécrétés par les structures tubulaires. La quantité filtrée de dextrans est donc exactement égale à la quantité de dextrans excrétée dans les urines. Les dextrans, contenus par exemple dans le Rhéomacrodex®, ont des rayons compris entre 2,6 et 6 nm. Leur administration à l'homme permet, après recueil d'échantillons plasmatiques et urinaires, de calculer des clairances (rapport entre la quantité excrétée par unité de temps et la concentration plasmatique) en fonction de la taille du dextran [40,41]. Pour cela, dans chaque échantillon obtenu (plasmatique et urinaire), les dextrans sont séparés en fonction de leur poids moléculaire par une méthode de gel d'exclusion de taille. On peut ainsi tracer la courbe de tamisage des urines pour chaque patient et la comparer à celle de sujets sains.

L'intérêt de cette technique est triple :

- en physiopathologie, elle permet de quantifier le trouble de la perméabilité glomérulaire [42-52] ;
- en thérapeutique, elle permet d'observer les modifications de la perméabilité glomérulaire en réponse aux différentes thérapeutiques [1, 53-55] ;



**Figure 3** Courbe de tamisage d'un sujet sain et d'un sujet porteur d'une glomérulopathie (adaptée de [1]). Les petites molécules de rayon 2,6 nm passent librement la barrière de filtration glomérulaire (BFG) (100 %), la BFG reste sélective pour les molécules de taille voisine de l'albumine (3,6 nm) et des shunts laissent passer des grosses molécules, en comparaison aux volontaires sains. Clairance fractionnelle = clairance de la macromolécule/clairance de l'inuline.

- en recherche, elle permet d'avoir accès aux paramètres qui régissent la perméabilité glomérulaire à des macromolécules électriquement neutres ou chargées négativement [56-59].

### Toxicité rénale de la protéinurie

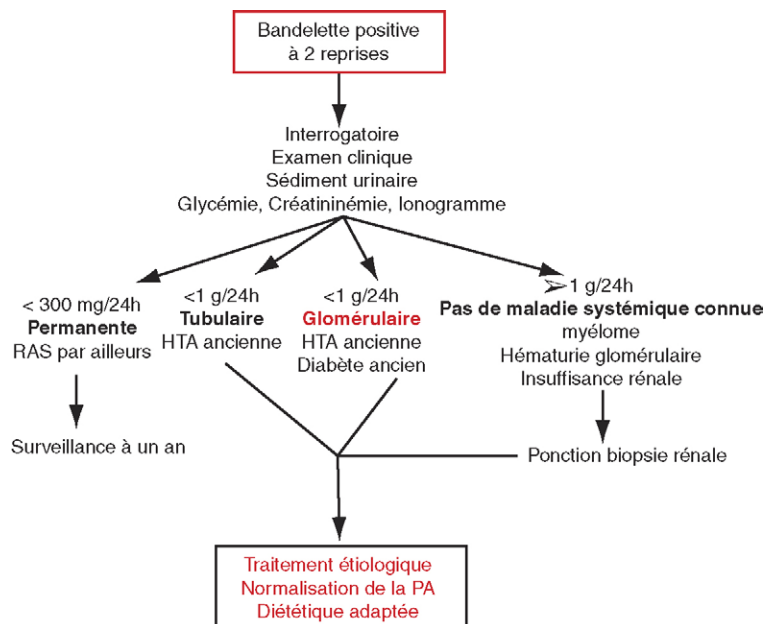
Une protéinurie traduit une atteinte rénale, mais à l'inverse, elle peut aussi jouer un rôle dans la progression de l'atteinte rénale [60-64]. Le passage anormal de protéines à travers la BFG et le tissu mésangial peut induire une atteinte glomérulaire. Ainsi, il a été montré que la transferrine, les protéines du complément et les lipoprotéines avaient une toxicité directe. Il en résulte la production de facteurs de croissance, de produits vasoactifs et plus généralement de protéines inflammatoires. Ce mécanisme de toxicité propre explique peut-être en partie, le caractère pronostique défavorable de la protéinurie supérieure à 3 g/24 h, indépendamment de l'étiologie et de la pression artérielle [4,6,7,12]. Réduire une protéinurie par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion a même été montré bénéfique, à pression artérielle identique [20].

### Signification clinique (Fig. 4)

#### Protéinurie bénigne isolée

##### Protéinurie fonctionnelle

Elle est très habituelle et se rencontre au décours d'une fièvre, d'un exercice physique intense, d'un stress psychologique, d'une exposition au froid. Son évolution est transitoire et la protéinurie disparaît à 48 heures de l'événement. Le pronostic rénal est excellent. Dans la



**Figure 4** Arbre de décision devant une protéinurie détectée puis confirmée à la bandelette chez l'adulte. HTA : hypertension artérielle ; PA : pression artérielle.



physiopathologie, ont été incriminées une augmentation de la perméabilité glomérulaire et/ou une diminution de la réabsorption tubulaire.

### Protéinurie idiopathique transitoire

Cette forme est fréquemment rencontrée chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. Le dépistage est fait en médecine scolaire, au service militaire ou en visite médicale d'embauche. Il n'y a aucune anomalie du sédiment urinaire (ni hématurie, ni leucocyturie). Avant d'entreprendre un bilan plus approfondi et forcément plus coûteux, il convient de s'assurer de la non-disparition de la protéinurie à distance.

Parfois, la protéinurie est variable sur plusieurs échantillons, pouvant être alternativement positive ou négative. Les biopsies rénales effectuées ont retrouvé des lésions de fibrose et/ou une augmentation de la cellularité. Chez ces sujets jeunes, la protéinurie peut disparaître définitivement, ou persister ce qui doit conduire à une surveillance de la fonction rénale.

La protéinurie orthostatique disparaît, par définition, en position couchée. Elle est habituellement observée avant 30 ans et dépasse exceptionnellement 2 g/L. Les biopsies rénales, pratiquées dans le cadre d'études, ont montré des glomérules strictement normaux où siègent de très légères modifications en microscopie électronique. La protéinurie orthostatique diminue avec l'âge et souvent disparaît à l'âge adulte. Le pronostic rénal est excellent.

### Protéinurie persistante isolée

La découverte d'une protéinurie persistante (indépendante de la position et retrouvée sur plusieurs échantillons) isolée (sans anomalie du sédiment urinaire ni pathologie systémique) correspond à une entité nosologique disparate. Dans les rares études longitudinales, l'évolution se fait rarement vers l'insuffisance rénale. Les biopsies rénales pratiquées à titre systématique retrouvent le plus souvent des reins normaux, mais parfois une tendance à l'hypercellularité mésangiale et/ou à une augmentation de la matrice mésangiale. Tant que la protéinurie reste modérée inférieure à 1 g/24 h, on peut se dispenser d'une ponction biopsie rénale sous couvert d'une surveillance au moins annuelle de la fonction rénale et de la protéinurie [2,15,14].

### Protéinurie non néphrotique associée à une atteinte rénale

#### Microalbuminurie

La prévalence de la microalbuminurie dans la population générale est de l'ordre de 5 à 8 % [65]. Au cours de l'évolution d'un diabète de type I ou II, une microalbuminurie traduit une atteinte glomérulaire précoce [66-68]. En l'absence de diabète, la présence d'une microalbuminurie a été retrouvée associée avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire [28,69].

Facteurs de risque cardiovasculaire associés à une microalbuminurie [70-81] :

- résistance à l'insuline, obésité androïde ;
- diabète de type I ou II ;
- antécédent familial d'hypertension artérielle ;
- pression artérielle plus élevée, systolique et/ou diastolique ;
- absence de baisse nocturne de la pression artérielle : non« Dippers » ;
- hypertension sensible au sel ;
- hypertrophie ventriculaire gauche ;
- rétinopathie hypertensive ;
- dyslipidémie, hypercholestérolémie, LDL (*low density lipoprotein*) élevées, HDL (*high density lipoprotein*) abaissées ;
- dysfonctionnement endothélial, facteur Willebrand élevé ;
- vasodilatation artériolaire glomérulaire altérée ;
- hyperuricémie ;
- hyperhomocystéinémie ;
- apport alimentaire riche en protéines, urée urinaire élevée ;
- tabagisme.

Certains auteurs voient dans la microalbuminurie le témoin d'une souffrance vasculaire qui serait le reflet d'un risque cardiovasculaire accru [82,3,83-86].

### Protéinurie tubulaire

Une protéinurie tubulaire est habituellement voisine de 1 g/24 h et dépasse rarement 2 g/24 h. La protéinurie est constituée essentiellement de bêta-2-microglobuline et de chaînes légères. Une leucocyturie amicrobienne est souvent associée. Une telle protéinurie de type tubulaire est rencontrée dans les néphropathies toxiques (métaux lourds, analgésiques), la néphropathie endémique des Balkans, les pyélonéphrites chroniques, les rejets de greffe rénale mais parfois aussi dans la néphroangiosclérose.

### Protéinurie glomérulaire

Une protéinurie inférieure à 3 g/24 h peut se rencontrer dans la majorité des glomérulonéphrites primitives ou secondaires. Elle est habituellement non sélective. En France, elle se retrouve par ordre de fréquence dans l'évolution de la glomérulosclérose diabétique, la néphroangiosclérose, la maladie de Berger. Une protéinurie supérieure à 1 g/24 h est un élément de mauvais pronostic indépendant (de la pression artérielle et de l'étiologie) avec une évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

On peut retrouver aussi une protéinurie glomérulaire, rarement supérieure à 3 g/24 h au cours d'une grossesse (caractérisant la prééclampsie), d'une insuffisance cardiaque, d'une sténose d'une artère rénale (protéinurie rénine dépendante).

### Protéinurie néphrotique

Le syndrome néphrotique comporte l'association d'œdèmes, de protéinurie supérieure à 3 g/24 h et d'hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L.

Une protéinurie néphrotique (supérieure à 3 g/24 h) peut se rencontrer dans la majorité des atteintes glomérulaires. Le caractère sélectif ou non de la protéinurie, la fonction rénale, et l'existence d'une pathologie associée (lupus, diabète, iatrogénie), ainsi que l'âge du patient, l'hérédité (syndrome d'Alport) et la taille des reins pourront conduire à la pratique d'une ponction biopsie rénale (PBR) pour établir le diagnostic histologique et la thérapeutique. Indépendamment de l'étiologie, une protéinurie supérieure à 3 g/24 h est un facteur de mauvais pronostic pour l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

### Protéinurie sélective

Une protéinurie néphrotique sélective dans le cadre d'un syndrome néphrotique pur n'est pratiquement observée qu'au cours des lésions glomérulaires minimales avec ou sans hyalinose segmentaire et focale. Chez l'enfant entre un et dix ans, le diagnostic est quasi certain et une corticothérapie sera effectuée en première intention sans pratiquer une PBR. Chez l'adulte, une PBR sera effectuée pour affirmer le diagnostic avant de débuter une thérapeutique adaptée.

### Protéinurie non sélective

La très grande majorité des glomérulonéphrites primitives ou secondaires peuvent s'accompagner d'une protéinurie néphrotique non sélective. Les atteintes glomérulaires le plus fréquemment rencontrées sont la glomérulosclérose diabétique, la glomérulonéphrite extramembraneuse, la hyalinose segmentaire et focale, la glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique, l'amylose rénale, la glomérulonéphrite membranoproliférative et la glomérulonéphrite extracapillaire. Plus rarement, on pourra retrouver une protéinurie néphrotique dans la néphropathie à IgA (maladie de Berger, purpura rhumatoïde), l'intoxication aux métaux lourds (plomb), une infection à VIH, la néphroangiosclérose, et la sténose de l'artère rénale.

### Conclusion

Une protéinurie dépistée à la bandelette (supérieure à 200 mg/L) est un motif fréquent de consultation en médecine de ville. Au plan diagnostique, une protéinurie modeste (inférieure 1 g/24 h) devra être caractérisée avant de conduire à des explorations lourdes et coûteuses. En premier, il convient de confirmer le caractère permanent ou transitoire (fièvre, orthostatisme) de la protéinurie. La fonction rénale (clairance calculée de la créatinine) et les anomalies du sédiment urinaire détermineront enfin le caractère d'urgence du diagnostic.

Si la protéinurie est permanente, l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des protéines urinaires permettront de connaître l'origine tubulaire (néphropathie tubulaire) ou glomérulaire (glomérulonéphrite primitive ou secondaire) de la protéinurie ainsi que sa sélectivité. Un défaut de réabsorption par le tube proximal des petites protéines librement filtrées (bêta-2-microglobuline) traduit une atteinte tubulaire, tandis qu'une protéinurie riche en albumine traduit une augmentation de la perméabilité glomérulaire.

Une protéinurie néphrotique supérieure à 3 g/24 h traduit une atteinte glomérulaire, qui conduira habituellement à une PBR (en dehors du diabète et du syndrome néphrotique pur chez l'enfant) pour effectuer un diagnostic histologique et adapter une thérapeutique appropriée.

En termes de pronostic, une microalbuminurie (albuminurie comprise entre 30 et 300 mg/24 h) est un facteur de risque cardiovasculaire au cours d'un diabète ou d'une hypertension, traduisant une atteinte microvasculaire systémique à expression rénale. Une protéinurie plus abondante traduira un pronostic rénal plus péjoratif. On a montré que la réduction de la protéinurie était à elle seule un objectif thérapeutique.

Enfin, plus une protéinurie est dépistée précocement, mieux la thérapeutique sera adaptée et meilleur sera le pronostic rénal.

### Références

- [1] Ambalavanan S, Fauvel JP, Sibley RK, Myers BD. Mechanism of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:290-8.
- [2] Bergstein JM. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol* 1999;13:697-700.
- [3] Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R. Is microalbuminuria a predictor of cardiovascular and renal disease in patients with essential hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9: 143-7.
- [4] Grimm RH, Svendsen KH, Kasiske B, Keane WF, Wahi MM. Proteinuria is a risk factor for mortality over 10 years of follow-up. MRFIT Research Group. Multiple risk factor intervention trial. *Kidney Int* 1997;63:S10-4 [suppl].
- [5] Hohage H, Kleyer U, Bruckner D, August C, Zidek W, Spieker C. Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Nephron* 1997;75:160-5.
- [6] Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the modification of diet in renal disease study. *Kidney Int* 1997;51:1908-19.
- [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] Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study group. *N Engl J Med* 1994;330:877-84.
- [9] Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The collaborative study group. *N Engl J Med* 1993;329: 1456-62.
- [10] Locatelli F, Carbarns IR, Maschio G, Mann JF, Ponticelli C, Ritz E, et al. Long-term progression of chronic renal insufficiency in the AIPRI Extension Study. The angiotensin-converting-enzyme inhibition in progressive renal insufficiency study group. *Kidney Int* 1997;63:S63-6 [suppl].
- [11] Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346:1080-4.
- [12] Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-62.

- [13] Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000; 57:1803-17.
- [14] Wingo CS, Clapp WL. Proteinuria: potential causes and approach to evaluation. *Am J Med Sci* 2000;320:188-94.
- [15] Keane WF. Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;35(suppl 1):S97-S105.
- [16] Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE. Effect of ACE inhibitors in diabetic and non-diabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomised placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000;35:695-707.
- [17] Lazarus JM, Bourgoignie JJ, Buckalew VM, Greene T, Levey AS, Milas NC, et al. Achievement and safety of a low blood pressure goal in chronic renal disease. The modification of diet in renal disease study group. *Hypertension* 1997;29:641-50.
- [18] Marre M. Microalbuminuria. Signification and value. *Presse Med* 1993;22:1098-103.
- [19] Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The angiotensin-converting-enzyme inhibition in progressive renal insufficiency study group. *N Engl J Med* 1996; 334:939-45.
- [20] The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-63.
- [21] Slama G, Boillot J, Desplanque N, Letanoux M. Bedside estimation of microalbuminuria. *Lancet* 1985;1:1338-9.
- [22] Viberti GC, Vergani D. Detection of potentially reversible diabetic albuminuria. A three-drop agglutination test for urinary albumin at low concentration. *Diabetes* 1982;31:973-5.
- [23] Miles DW, Mogensen CE, Gundersen HJ. Radio-immunoassay for urinary albumin using a single antibody. *Scand J Clin Lab Invest* 1970;26:5-11.
- [24] Neuman RG, Bonomini LV, Braunstein SN. Evaluation of new rapid office test for microalbuminuria and its comparison to fully quantitative radio-immunoassay. *Diabetes Care* 1990;13: 1069-73.
- [25] Osberg I, Chase HP, Garg SK, DeAndrea A, Harris S, Hamilton R, et al. Effects of storage time and temperature on measurement of small concentrations of albumin in urine. *Clin Chem* 1990;36:1428-30.
- [26] Feldt-Rasmussen B, Dinesen B, Deckert M. Enzyme immunoassay: an improved determination of urinary albumin in diabetics with incipient nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45:539-44.
- [27] Teppo AM. Immunoturbidimetry of albumin and immunoglobulin G in urine. *Clin Chem* 1982;28:1359-61.
- [28] Hornisch A, Marre M, Mimram A, Chaignon M, Asmar R, Fauvel JP. La microalbuminurie dans l'hypertension artérielle. Mesure, variations, interprétations, recommandations. *Arch. Mal. Cœur* 2001; (sous presse).
- [29] Kanwar YS, Liu ZZ, Kashiwara N, Wallner EI. Current status of the structural and functional basis of glomerular filtration and proteinuria. *Semin Nephrol* 1991;11:390-413.
- [30] Raats CJ, Van DenBorn J, Berden JH. Glomerular heparan sulfate alterations: mechanisms and relevance for proteinuria. *Kidney Int* 2000;57:385-400.
- [31] Brenner BM, Bohrer MP, Baylis C, Deen WM. Determinants of glomerular permselectivity: insights derived from observations in vivo. *Kidney Int* 1977;12:229-37.
- [32] Fogo A. Nephrotic syndrome: molecular and genetic basis. *Nephron* 2000;85:8-13.
- [33] Pavenstadt H. Roles of the podocyte in glomerular function. *Am J Physiol* 2000;278:F173-F179.
- [34] Blessum C, Jeppsson JO, Aguzzi F, Bernon H, Biennu J. Capillary electrophoresis: principles and practice in clinical laboratory. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999;57:643-57.
- [35] Blouch K, Deen WM, Fauvel JP, Bialek J, Derby G, Myers BD. Molecular configuration and glomerular size selectivity in healthy and nephrotic humans. *Am J Physiol* 1997;273:F430-F437.
- [36] Chang RL, Deen WM, Robertson CR, Bennett CM, Glasscock RJ, Brenner BM, et al. Permselectivity of the glomerular capillary wall. Studies of experimental glomerulonephritis in the rat using neutral dextran. *J Clin Invest* 1976;57:1272-86.
- [37] Chang RL, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. Permselectivity of the glomerular capillary wall: III. Restricted transport of polyanions. *Kidney Int* 1975;8:212-8.
- [38] Deen WM, Bridges CR, Brenner BM, Myers BD. Heteroporous model of glomerular size selectivity: application to normal and nephrotic humans. *Am J Physiol* 1985;249:F374-F389.
- [39] Petitjean P, Chantrel F, Hannedouche T. Selective permeability of the glomerular filtration barrier in man. *Nephrologie* 1996;17:113-6.
- [40] Bohrer MP, Baylis C, Humes HD, Glasscock RJ, Robertson CR, Brenner BM. Permselectivity of the glomerular capillary wall. Facilitated filtration of circulating polycations. *J Clin Invest* 1978;61:72-8.
- [41] Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD. Glomerular permselectivity: barrier function based on discrimination of molecular size and charge. *Am J Physiol* 1978;234:F455-F460.
- [42] Andersen S, Blouch K, Bialek J, Deckert M, Parving HH, Myers BD. Glomerular permselectivity in early stages of overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000;58:2129-37.
- [43] Carrie BJ, Hilberman M, Schroeder JS, Myers BD. Albuminuria and the permselective properties of the glomerulus in cardiac failure. *Kidney Int* 1980;17:507-14.
- [44] Guasch A, Sibley RK, Huie P, Myers BD. Extent and course of glomerular injury in human membranous glomerulopathy. *Am J Physiol* 1992;263:F1034-F1043.
- [45] Hannedouche T, Schmitt F, Ikeni A, Marques LP, Natov S, Dechaux M, et al. Renal response to angiotensin after short-term angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1993;21:261-6.
- [46] Lemley KV, Blouch K, Abdullah I, Boothroyd DB, Bennett PH, Myers BD, et al. Glomerular permselectivity at the onset of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2095-105.
- [47] Myers BD, Nelson RG, Williams GW, Bennett PH, Hardy SA, Berg RL, et al. Glomerular function in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset. *J Clin Invest* 1991;88:524-30.
- [48] Myers BD, Okarma TB, Friedman S, Bridges C, Ross J, Asseff S, et al. Mechanisms of proteinuria in human glomerulonephritis. *J Clin Invest* 1982;70:732-46.
- [49] Roberts M, Lindheimer MD, Davison JM. Altered glomerular permselectivity to neutral dextrans and heteroporous membrane modelling in human pregnancy. *Am J Physiol* 1996;270: F338-F343.
- [50] Scandling JD, Myers BD. Glomerular size-selectivity and microalbuminuria in early diabetic glomerular disease. *Kidney Int* 1992;41:840-6.
- [51] Thomas DM, Coles GA, Griffiths DF, Williams JD. Permselectivity in thin membrane nephropathy. *J Clin Invest* 1994;93: 1881-4.
- [52] Ting RH, Kristal B, Myers BD. The biophysical basis of hypofiltration in nephrotic humans with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994;45:390-7.
- [53] Remuzzi A, Puntorieri S, Battaglia C, Bertani T, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat. *J Clin Invest* 1990;85:541-9.



- [54] Smith AC, Toto R, Bakris GL. Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Kidney Int* 1998;54:889-96.
- [55] Thomas DM, Hillis AN, Coles GA, Davies M, Williams JD. Enalapril can treat the proteinuria of membranous glomerulonephritis without detriment to systemic or renal hemodynamics. *Am J Kidney Dis* 1991;18:38-43.
- [56] Bennett CM, Glasscock RJ, Chang RL, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM, et al. Permeability of the glomerular capillary wall. Studies of experimental glomerulonephritis in the rat using dextran sulfate. *J Clin Invest* 1976;57:1287-94.
- [57] Guasch A, Deen WM, Myers BD. Charge selectivity of the glomerular filtration barrier in healthy and nephrotic humans. *J Clin Invest* 1993;92:2274-82.
- [58] Ikegaya N, Nagase M, Honda N, Kumagai H, Hishida A. Correlation between histologic features and glomerular permeability in membranous nephropathy and immunoglobulin A nephropathy. *J Lab Clin Med* 1994;123:94-101.
- [59] Loon N, Shemesh O, Morelli E, Myers BD. Effect of angiotensin II infusion on the human glomerular filtration barrier. *Am J Physiol* 1989;257:F608-F614.
- [60] Abbate M, Remuzzi G. Proteinuria as a mediator of tubulointerstitial injury. *Kidney Blood Press Res* 1999;22:37-46.
- [61] Joles JA, Stroes ES, Rabelink TJ. Endothelial function in proteinuric renal disease. *Kidney Int* 1999;71:S57-61 [suppl].
- [62] Ruggenti P, Remuzzi G. The role of protein traffic in the progression of renal diseases. *Annu Rev Med* 2000;51:315-27.
- [63] Sheerin NS, Sacks SH. Chronic interstitial damage in proteinuria. Does complement mediate tubulointerstitial injury? *Kidney Blood Press Res* 1999;22:47-52.
- [64] Zoja C, Benigni A, Remuzzi G. Protein overload activates proximal tubular cells to release vasoactive and inflammatory mediators. *Exp Nephrol* 1999;7:420-8.
- [65] Goetz FC, Jacobs DR, Chavers B, Roel J, Yelle M, Sprafka JM. Risk factors for kidney damage in the adult population of Wadena, Minnesota. A prospective study. *Am J Epidemiol* 1997;145:91-102.
- [66] Bouhanick B, Berrut G, Chameau AM, Hallar M, Bled F, Chevet B, et al. Predictive value of testing random urine sample to detect microalbuminuria in diabetic subjects during outpatient visit. *Diabetes Metab* 1992;18:54-8.
- [67] Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-60.
- [68] Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1:1430-2.
- [69] Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin PE. Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974;1:1190-2.
- [70] Berrut G, Bouhanick B, Fabbri P, Guilloteau G, Lalanne P, Marre M, et al. Loss of the nocturnal decline in blood pressure in subjects with essential hypertension and microalbuminuria. *Blood Press Monit* 1996;1:469-73.
- [71] Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:23-9.
- [72] Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Altered circadian blood pressure profile and renal damage. *Blood Press Monit* 1997;2:339-45.
- [73] Bianchi S, Bigazzi R, Quinones Galvan A, Muscelli E, Baldari G, Pecori N, et al. Insulin resistance in microalbuminuric hypertension. Sites and mechanisms. *Hypertension* 1995;26:789-95.
- [74] Biesenbach G, Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 1994;41:211-8.
- [75] Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Sgherri G, Baldari G, Campese VM. Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 1994;23:195-9.
- [76] Fauvel JP, Hadj-Aissa A, Laville M, Fadat G, Labeeuw M, Zech P, et al. Microalbuminuria in normotensives with genetic risk of hypertension. *Nephron* 1991;57:375-6.
- [77] Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS, Nielsen JW, Holm J. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension, and normotension. *Hypertension* 1994;24:101-5.
- [78] Jager A, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Microalbuminuria is strongly associated with NIDDM and hypertension, but not with the insulin resistance syndrome: the Horn Study. *Diabetologia* 1998;41:694-700.
- [79] James MA, Fotherby MD, Potter JF. Microalbuminuria in elderly hypertensives: reproducibility and relation to clinic and ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 1994;12:309-14.
- [80] Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:430-8.
- [81] Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, Nicoletta C, Viazzi F, Tirota A, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study. Microalbuminuria: A Genoa investigation on complications. *Hypertension* 1997;30:1135-43.
- [82] Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Herlitz H, Fagerberg B. Does microalbuminuria predict cardiovascular events in non-diabetic men with treated hypertension? Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Hypertens* 1995;8:337-42.
- [83] Marre M. Microalbuminuria and prevention of renal insufficiency and cardiovascular diseases. *Am J Hypertens* 1998;11:884-6.
- [84] Mimran A, Ribstein J, DuCailar G. Is microalbuminuria a marker of early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension? *Hypertension* 1994;23:1018-21.
- [85] Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell'Omo G, Catapano G, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994;344:14-8.
- [86] Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington diabetes survey. *Lancet* 1988;2:530-3.