



# Microalbuminurie et atteinte rénale

Docteur Valérie CAUDWELL

Néphrologue

CHSF

10 octobre 2017



# Pourquoi est ce important ?

- ▶ Corrélation directe entre le débit de protéinurie et la progression de l'IRC (quelle que soit la néphropathie)
- ▶ La microalbuminurie et la macroprotéinurie sont des variables indépendantes de mortalité CV (diabète ou non)
- ▶ La microalbuminurie est un facteur prédictif de macroprotéinurie et de mortalité précoce
  - ▶ *Mogensen CE et al, New Engl. J. Med. 1984; 310: 356-60*
- ▶ La microalbuminurie traduit une altération rénale fonctionnelle
- ▶ La microalbuminurie est un marqueur de perméabilité capillaire glomérulaire



# La néphropathie diabétique c'est ...

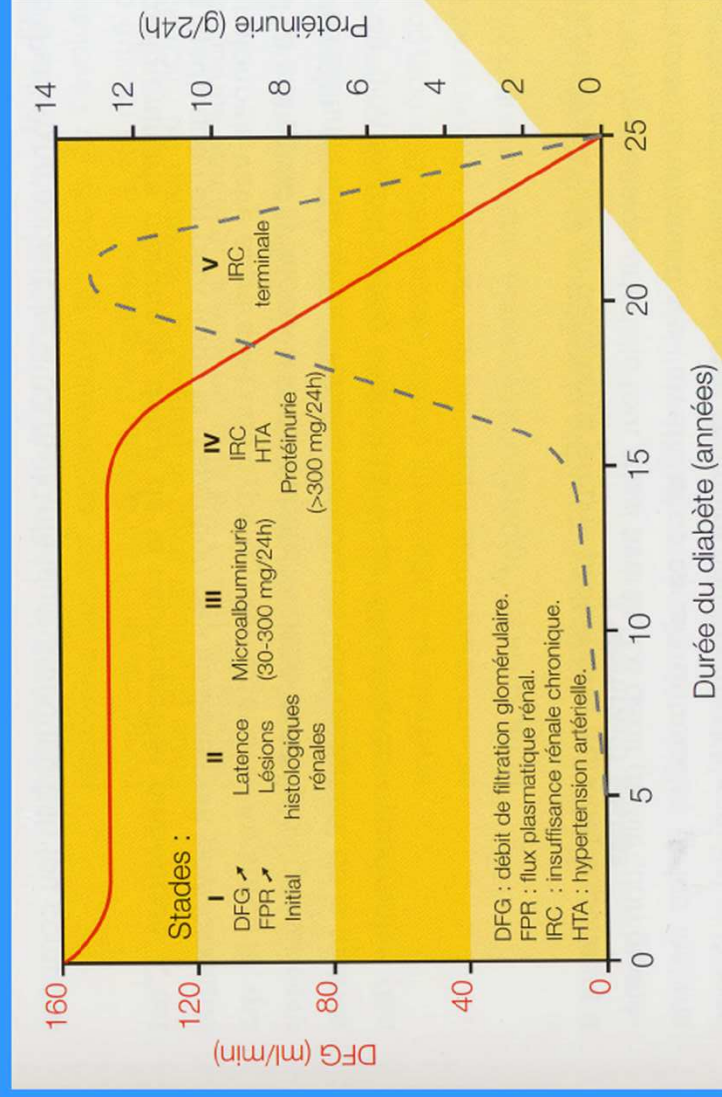
- ▶ 21% des néphropathies chroniques en France (420 000 patients)
- ▶ 1<sup>ère</sup> cause de recours à la dialyse en occident:
  - ▶ >30% des dialysés aux USA
  - ▶ 15 à 20% des dialysés en France  
mais 30% dans le Nord et l'Est



# Evolution naturelle de la néphropathie diabétique

- Glycosylation des protéines circulantes puis déposition sur les basales glomérulaires et lésions microvasculaires
- Période d 'hyperfiltration (amincissement des basales glomérulaires)
- apparition d 'une microalbuminurie
- Majoration de la protéinurie parfois néphrotique (environ 5 ans d 'évolution)
- Déclin de la fonction rénale, baisse de clearance de 1 ml / mois (environ 5 à 10 ans d'évolution)

## MICROALBUMINURIE ET DIABETE DE TYPE 2 PHYSIOPATHOLOGIE



# Critères de néphropathie

- ▶ Protéinurie :
  - ❑ Physiologique : < 30 mg /24h
  - ❑ Microalbuminurie : entre 30 et 300 mg /24h,
    - ❑ significatif chez le patient diabétique, mesuré à 2 reprises
  - ❑ Macroprotéinurie : > 300 mg/24h
- ▶ KDIGO 2010 : ces 3 stades sont directement corrélés
  - ❑ Au niveau de risque de mortalité
  - ❑ Au niveau de risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, IRCT
  - ❑ Au niveau de risque de survenue de complications cardiovasculaires

[http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)



# Critères de néphropathie

- ▶ Insuffisance rénale :
  - ▶  $\text{DFG} < 80\text{ml/mn} = 60\%$  des néphrons détruits
- ▶ HTA surajoutée :
  - ▶ Très souvent associée aux néphropathies
  - ▶ Majore : le débit de protéinurie, l'IRC
  - ▶ D'autant plus sévère que la protéinurie est élevée
- ▶ Hématurie



# Recommandations HAS – décembre 2011

- ▶ Utilisation du rapport protéinurie/ créatininurie (PU/CU) ou albuminurie / créatininurie ( AU/CU)
- ▶ Ne nécessite pas de recueil des urines de 24h
- ▶ Peut être fait sur échantillon à tout moment de la journée
- ▶ Fiable et sensible
- ▶ Chez le diabétique : utiliser AU/CU, en mg/mmol
- ▶ Confirmer le dosage à 2 reprises



# Clairances et DFG

- ▶ Une seule valeur absolue : DFG mesuré
  - ❑ par la clairance d'un marqueur exogène : EDTA Ch\*, Inuline, iohexol  
= techniques peu utilisées car nécessitant un laboratoire spécialisé

- ❑ Par le recueil des urines de 24 h :

$$\frac{U \text{ (mmol/l)} \times V \text{ (ml/24h)} \times 1000}{P \text{ (}\mu\text{mol/l)} \times 1440} = \text{ml/mn}$$

$$P \text{ (}\mu\text{mol/l)} \times 1440$$

- ❑ Nécessite un recueil précis des urines de 24h

# Clairances et DFG

## ➤ Plusieurs méthodes d'estimation :

### ❑ Cockroft et Gault :

- ❑ hommes  $1,23 \times P \text{ (kg)} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$
- ❑ Femmes  $1,04 \times P \text{ (kg)} \times (140 - \text{âge}) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$
- ❑ elle sous-estime la fonction rénale du sujet âgé ;
- ❑ elle surestime la fonction rénale du sujet obèse ;
- ❑ elle surestime la fonction rénale du sujet jeune ayant une diminution du DFG ;
- ❑ elle donne une valeur qui n'est pas indexée sur la surface corporelle.

→ Valable entre 20 et 75 ans, en l'absence d'obésité ou de dénutrition, de grossesse ...

# Clairances et DFG

- ▶ MDRD :
  - ▶ Formule complète :
    - ▶ complexe poids, urée, albumine ...
  - ▶ Formule simplifiée :
    - ▶  $186 \times [\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113] \times \text{âge}$
    - ▶ Ne nécessite ni urée ni albuminémie
  - ▶ Facteurs de corrections :
    - ▶  $\times 1,21$  pour les sujets africain ou afro-américain
    - ▶  $\times 0,742$  pour les femmes



# Où trouver les calculateurs en ligne :

- ▶ **Site de la Société de Néphrologie :**

- ❑ Calculateur clairance des urines de 24h :  
<http://www.sfndt.org/sn/eservice/calcul/clairance.htm>
- ❑ MDRD, Cockcroft, CKD-EPI :  
<http://www.sfndt.org/sn/eservice/calcul/eDFG.htm>



## Et l'urée ??

- ▶ Produit du catabolisme azoté
- ▶ Évolue en parallèle avec la créatinine
- ▶ Peu d'intérêt .... mais :
  - ▶ Responsable des signes urémiques
    - ▶ IRC pré-terminale ou terminale
  - ▶ Augmente de façon disproportionnée :
    - ▶ En cas d'insuffisance rénale fonctionnelle
    - ▶ En cas d'hémorragie digestive



## Chez qui rechercher des signes d'atteinte rénale ?

- ▶ ANAES : l'estimation du DFG et une recherche de marqueurs d'atteinte rénale est recommandée chez les patients à risque de maladie rénale chronique et d'IRC.
- ▶ la protéinurie doit être recherchée lors du bilan étiologique de la maladie rénale, lors du suivi et pour l'estimation du risque cardiovasculaire.
- ▶ La microalbuminurie peut également être recherchée pour le diagnostic étiologique ou pour l'évaluation de la sévérité de l'atteinte rénale

# Patients à risque de maladie rénale chronique

- ▶ La recherche de protéinurie par **bandelette urinaire** est recommandée :
    - chez le diabétique : 1 fois par an
    - chez l'hypertendu : 1 fois tous les 3 ans si la 1<sup>ère</sup> recherche est négative
  - ▶ recherche de protéinurie et d'hématurie par **bandelette urinaire** en cas :
    - ▶ d'œdèmes
    - ▶ de suspicion de gammopathie monoclonale,
    - ▶ de suivi de maladie inflammatoire chronique,
    - ▶ de découverte d'un DFG < 90ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- La recherche par bandelette est à compléter par un dosage de la protéinurie des 24H en cas de positivité.



# Patients à risque de maladie rénale chronique

- ▶ Chez les patients hypertendus :
  - ▶ BU lors de la prise en charge initiale
  - ▶ Mesure protéinurie ou PU/CU
  - ▶ Mesure de la microalbuminurie pour évaluer le risque cardiovasculaire
- ▶ Chez les patients diabétiques :
  - ▶ Microalbuminurie ou AU/CU
  - ▶ Lors de la prise en charge initiale, 2 résultats positifs sur 3 dosages
  - ▶ Pour le suivi, au moins une fois par an





# Patients à risque de maladie rénale chronique

- ▶ Les autres patients ...
  - ▶ Insuffisance rénale avérée
  - ▶ Prise de médicaments néphrotoxiques (AINS +++)
  - ▶ ATCD urologiques obstructifs, infectieux ou malformatifs
  
- ▶ Attention à **ne pas doser** la microalbuminurie :
  - ▶ en cas de BU positive
  - ▶ si macro-protéinurie déjà connue
  - ▶ Pour l'exploration d'OMI ...



# Quand adresser au néphrologue ?

- ▶ Cela va dépendre de l'expérience de chacun
- ▶ Du suivi existant des patients
- ▶ De la concomitance d'autres complications ou d'autres facteurs de risque ...
- ▶ Pour les patients diabétiques :
  - ▶ Microalbuminurie confirmée
  - ▶ Dès l'apparition d'une IRC
  - ▶ En cas d'OMI, HTA difficile à contrôler ...



# Quand adresser au néphrologue ?

- ▶ Pour les patients hypertendus :
  - ▶ Dès l'apparition d'une IRC
  - ▶ En cas de protéinurie
  - ▶ En cas d'OMI, HTA difficile à contrôler ...
  
- ▶ Pour les autres patients :
  - ▶ Dès la constatation d'une macro-protéinurie
  - ▶ en cas d'IRC
  - ▶ Association avec hématurie ...



# Comment traiter la protéinurie ?

## ► Prévention +++

- Dépistage du diabète de type 2, de l'HTA
- Prise en charge précoce : améliore la survie et diminue les hospitalisations
- Prise en charge globale :
  - Diététique : glycémie, dyslipidémie, réduction pondérale, RSS
  - Arrêt du tabac
  - Activité physique et sportive : pour le DB, l'HTA et la réduction du risque d'ACV



# Prévention

- ▶ **L'équilibre glycémique :**

- ▶ L'hyperglycémie est une condition « sine qua non » de développement de la ND (rôle primordial dans la formation des micro-anévrismes artériolaires glomérulaires et la constitution des dépôts membranaires)
- ▶ Risque majeur pour des glycémies post-prandiales > 2g/l et/ou HbA1c > 7,5 à 8%

! UKPDS: une diminution de 1% de l'HbA1c diminue de 37% l'incidence de la microalbuminurie



# Prévention

## ► L'équilibre tensionnel :

- Pour prévenir les accidents cardio-vasculaires : majoration du risque ++
- Pour éviter d'accélérer la constitution des lésions rénales : largement identifiée comme un facteur principal de constitution puis d'évolution des néphropathies
- Pour éviter les lésions surajoutées de néphroangiosclérose
- Majore la protéinurie



# Prévention :

## ► Traiter la dyslipidémie :

- Augmentation du cholestérol total, du LDL cholestérol, des triglycérides, diminution du HDL cholestérol
- La dyslipidémie contribue en elle même au déclin de la fonction rénale
- La réabsorption tubulaire des lipides filtrés en excès entraîne des lésions tubulo-interstitielles chroniques et donc la fibrose
- Les **Statines** corrigent une grande partie des anomalies : baisse du cholestérol total, du LDL cholestérol, de l'apolipoprotéine B, des triglycérides, augmentation du HDL cholestérol
- Elles ont un rôle anti-inflammatoire (fonctions pléiotropes)
- Elles ont un rôle stabilisateur des plaques d'athérome
- La cible communément reconnue est d'abaisser **le LDL cholestérol < 1g /l**

# Comment lutter contre la protéinurie ?

## ► Traiter l'HTA: pourquoi ?

- Plus la TA est élevée, plus le débit de protéinurie est important
- Largement identifiée comme un facteur principal de constitution puis d'évolution des néphropathies
- Majore la protéinurie
- Majore le risque cardio-vasculaire
- La cible recommandée (KDOQI) est une **PA < 130/80 mmHg** pour tous les patients
- Chez les patients diabétiques, cible = **PA < 125/75 mmHg** ...





# Comment traiter l'HTA ?

- ▶ En première intention IEC ou ARA II à dose progressive
- ▶ En favorisant les spécialités en prise unique
- ▶ Bithérapie d'emblée si la TA dépasse de 20mm Hg la cible
- ▶ Utilisation de combinaisons possible seulement après une première phase d'équilibration du traitement
  
- ▶ Associé à :
  - ▶ Régime peu salé, hypoprotidique modéré
  - ▶ Activité
  - ▶ Réduction pondérale ...

# IEC ou ARA 2, that is the question ...

## ► **Diabète de type 1:**

- Efficacité des IEC démontrée depuis 1993 dans la prévention de l'aggravation de la ND (captopril 75 mg/j)
- Méta-analyse de 11 grandes études n=11860 + protU + IRC IEC vs placebo
  - Réduction de 37% du RR de mise en dialyse
  - Réduction de 35% du RR de créatinine x 2
- *Lewis et al, N Engl J Med 1993;329:1456-1462*
- *Jafar et al, Ann Inter Med 2001;135:73-87*

# IEC ou ARA 2, that is the question ...

## ► Diabète de type 2

- IRMA : **Irbésartan** 150 ou 300 mg/j n=590+ HTA +  $\mu$ albU :  
Apparition d'une macroprotéinurie
  - 5,2% (300); 9,7% (150); 14,9% (placebo)
- IDNT : **Irbésartan** 300mg/j vs **Amlodipine** 10mg/j n=1715 + HTA + néphropathie
  - Diminution de 33% du RR de créat x 2
  - Diminution de 37% du RR d'entrée en dialyse
- RENAAL : **Losartan** 50 ou 100mg/j n=1513 + HTA + ND
  - Diminution de 25% du RR de créat x 2
  - Réduction de 32% de la protéinurie

# IEC ou ARA 2, that is the question ...

## ► Mortalité cardio-vasculaire :

► LIFE : **Losartan** vs **Aténolol**      n=9193 HTA +HVG

- Réduction de 13,2% de la mortalité + Losartan
- Réduction de 24,9% des AVC + Losartan
- Efficacité renforcée dans le groupe diabétique

- *Parving et al, N Engl J Med 2001; 345:870-878*
- *Lewis et al, N Engl J Med 2001;345:851-860*
- *Brenner et al, N Engl J Med 2001; 345:861-869*

# Les autres anti-hypertenseurs ...

- ▶ Du fait de l'inflation hydrosodée très fréquente surtout en cas de protéinurie néphrotique : **Diurétiques** et RSS
  - ▶ **Thiazidiques** ou **Diurétiques de l'anse** si clearance > 30 ml/mn
  - ▶ Sinon : **Diurétiques de l'anse**
  - ▶ Rarement : **spironolactone** (25 mg /j) dans les cas d'échappement au blocage de l'aldostérone malgré IEC ou ARA II ou ICG
- ▶ Le choix est guidé par :
  - ▶ les pathologies associées en particulier cardio-vasculaires en réservant une place de choix aux **inhibiteurs calciques** (non hydroxypyridine) et **Béta-bloquants**
  - ▶ Le désir de prévenir le risque CV chez ces patients à risque



# Mais ...

- ▶ **Il est facile de parler mais difficile de faire:**
  - ▶ Les patients sont ce qu'ils sont ...
  - ▶ Le régime est souvent difficile à suivre ...
  - ▶ Le praticien est plein de bonne volonté ...
  - ▶ L'HTA est très souvent rebelle ...
  - ▶ Les médicaments prescrits sont parfois achetés et parfois pris ...