

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

PIÈGE DIAGNOSTIQUE D'UNE PROTÉINURIE CHEZ UN PATIENT DIABÉTIQUE

ERNST M (1), SIBILLE A (2), GROSCH S (3), BOVY C (3), PHILIPS JC (4), JOURET F (3)

RÉSUMÉ : La néphropathie diabétique est une complication qui affecte 25 à 40 % des patients diabétiques. Cette complication est classiquement associée à d'autres atteintes microangiopathiques. Nous rapportons ici l'histoire d'un patient diabétique de type 2 présentant une protéinurie sans signes de rétinopathie. Ce cas permet de discuter des différentes étiologies d'une protéinurie chez les patients diabétiques, en particulier chez les patients sans rétinopathie.

MOTS-CLÉS : *Diabète - Protéinurie - Glomérulopathie - Néphropathie diabétique - Syndrome paranéoplasique*

AN UNUSUAL CAUSE OF KIDNEY DISEASE IN A DIABETIC PATIENT

SUMMARY : Diabetic nephropathy is a complication of diabetes that affects 25-40 % of diabetic patients. This complication is usually associated with other microangiopathic disorders. We describe a case of a patient suffering from type 2 diabetes with proteinuria, and no signs of retinopathy. This case allows us to discuss and review different etiologies of proteinuria in diabetic patients, particularly in patients who don't suffer from retinopathy.

KEYWORDS : *Diabetes - Proteinuria - Glomerulopathy - Diabetic nephropathy - Paraneoplastic syndrom*

INTRODUCTION

La néphropathie diabétique (ND) est une des complications chroniques du diabète de type 1 et du diabète de type 2. Il s'agit de la première cause d'insuffisance rénale chronique dans les pays occidentaux (1). Elle est également associée à une mortalité accrue chez le patient diabétique. Elle est cependant moins fréquente que la rétinopathie, car elle semble dépendante d'une prédisposition génétique (2). Son diagnostic est, avant tout, clinique et dépend de trois critères : la présence d'anomalies biologiques d'ordre néphrologique (microalbuminurie, protéinurie ou insuffisance rénale chronique), l'existence d'autres complications de type micro- ou macroangiopathie et une durée suffisante d'évolution du diabète (3). La ponction/biopsie rénale permet un diagnostic de certitude, mais n'est réalisée en pratique qu'en cas de présentation atypique.

PRÉSENTATION DU CAS CLINIQUE

Le patient, âgé de 70 ans, présente un diabète de type 2 depuis 10 ans traité par metformine, sitagliptine et glibenclamide. Il a également une hypertension artérielle (HTA) traitée par bithéra-

pie (furosémide et éprosartan). Il est fumeur (35 paquets-années) et consomme occasionnellement de l'alcool. Il consulte en néphrologie pour la découverte fortuite d'une protéinurie dans les suites d'une consultation chez son médecin traitant. A l'examen clinique, l'indice de masse corporelle est calculé à 33,6 kg/m². Sa pression artérielle est de 135/70 mmHg et son pouls est régulier à 70 bpm. Il existe des oedèmes bilatéraux au niveau des membres inférieurs prenant le godet jusqu'à mi-mollet, chroniques. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. Les analyses sanguines montrent une créatininémie à 1,33 mg/dl (normes pour un homme : 0,72-1,18), un taux de filtration glomérulaire à 53 ml/min, une hyponatrémie à 133 mmol/l (normes : 136-145), des bicarbonates à 22,2 mmol/l (normes : 24-30) et un trou anionique calculé à 22 mmol/l (normes : 8-18). Les protéines sériques et l'albuminémie sont respectivement dosées à 58 g/l (normes : 60-80) et 34 g/l (normes : 35-50). On note également une altération des tests hépatiques et du bilan lipidique (cholestérol total : 277 mg/dl – normes : <190). L'analyse urinaire confirme la protéinurie mise en évidence au préalable par le médecin traitant et révèle une origine essentiellement glomérulaire. En effet, les protéines urinaires sont dosées à 934 mg/l (normes : < 200), l'albuminurie à 911 mg/l (normes : 0-25) et l' α 1-microglobuline à 12,6 mg/l (normes : < 12). L'analyse urinaire de 24h montre une protéinurie de 2.625 mg/l (normes : 0-150) et de 4.102 mg/g créatinine (normes 0-200).

Dans le cadre de la mise au point, le patient bénéficie d'une échographie rénale qui a montré des reins de taille normale avec une relative hyperéchogénéicité de la corticale, signe indirect d'une néphropathie au long cours non

(1) Etudiante, Liège Université, Belgique.

(2) Chef de Clinique, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

(3) Chef de Clinique, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

(4) Chef de Clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

obstructive. Cet examen permet d'exclure une sténose des artères rénales. Un fond d'œil est réalisé chez le patient, il ne montre pas de rétinopathie diabétique.

Une biopsie rénale est, dès lors, réalisée. Celle-ci montre une glomérulonéphrite extra-membraneuse (GNEM) de stade II avec des glomérules en «pains à cacheter», un aspect enraidé des membranes basales glomérulaires et plusieurs zones de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire. La suite de l'exploration vise à préciser l'étiologie de cette GNEM. Un complément de biologie, avec un dosage négatif des anticorps anti-PLA2R a permis d'exclure une GNEM primitive (4). La GNEM peut être secondaire à une leucémie lymphoïde chronique, un cancer solide (poumon ou tube digestif), un traitement anticancéreux, ou une maladie de système (lupus, sarcoïdose, sida,...) (5). Afin de poursuivre l'exploration, le patient bénéficie d'un PET/CT au ^{18}F FDG et d'une gastro-colonoscopie. Le PET/CT révèle une masse pulmonaire d'allure néoplasique associée à un nodule satellite, ainsi que des adénopathies cervicales et médiastinales hypermétaboliques. Le diagnostic finalement retenu pour cette protéinurie de découverte fortuite est une glomérulonéphrite extra-membraneuse d'origine paranéoplasique. Le patient est décédé rapidement après le diagnostic dans un contexte de néoplasie pulmonaire dépassée. Un carcinome épidermoïde de stade IV a été mis en évidence (cT3N3M1b) par la biopsie. La survie médiane pour ce type de cancer est de 9 mois après le diagnostic.

DISCUSSION

DÉFINITION DES PROTÉINURIES

On définit la protéinurie comme la présence de protéines dans les urines. Elle est considérée physiologique jusqu'à 150 mg/24h. On distingue plusieurs types de protéinuries selon leur étiologie et le type de protéines majoritairement retrouvé. La protéinurie glomérulaire est composée principalement d'albumine et résulte de lésions de la membrane glomérulaire qui ne remplit plus correctement son rôle de filtration. La protéinurie tubulaire, composée de protéines de bas poids moléculaire (par définition < 69kDa), provient d'un déficit de réabsorption des protéines au niveau du tubule rénal. La protéinurie de surcharge est constituée d'une production ou d'une libération excessive de protéines ou paraprotéines. La protéinurie se mesure sur des échantillons urinaires ou sur des collectes de 24h. Elle permet de détecter différents types d'atteintes rénales, et est notamment utilisée de façon systématique dans le dépistage et le suivi des complications rénales du diabète (6).

STADIFICATION DE LA NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE (ND)

La ND est une complication qui comporte plusieurs stades successifs et qui n'est habituellement diagnostiquée qu'après 5 à 10 années de diabète. Le **Tableau I** reprend les différents stades de la ND (3). Dans un premier temps

Tableau I. Evolution et stades de la néphropathie diabétique (3)

| | | |
|---|-------------------------------|--|
| 1 | Diagnostic du diabète | <ul style="list-style-type: none"> Normalité apparente / Hypertrophie rénale Hyperfiltration glomérulaire |
| 2 | 2-5 ans après le diagnostic | <ul style="list-style-type: none"> Période silencieuse Lésions histologiques débutantes : épaissement de la membrane basale, lésions podocytaires |
| 3 | 5-10 ans après le diagnostic | <ul style="list-style-type: none"> Néphropathie débutante Microalbuminurie (30 à 300 mg/24h) Pression artérielle dans les limites de la normale Début d'expansion mésangiale diffuse |
| 4 | 10-20 ans après le diagnostic | <ul style="list-style-type: none"> Néphropathie avérée Protéinurie (microalbuminurie > 300 mg/24h) Progression de l'insuffisance rénale HTA chez 75% des patients Syndrome néphrotique chez 10% des patients Expansion mésangiale, Nodules de Kimmelstiel-Wilson, épaissement de la membrane basale, hyalinose artériolaire |
| 5 | > 20 ans après le diagnostic | <ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale terminale Nécessité de dialyse et/ou transplantation rénale (+- pancréatique) Sclérose glomérulaire et interstitielle avec destruction des glomérules et des tubules |

(stade I), la filtration rénale est augmentée, mais le rein conserve sa morphologie normale. Au stade II, le patient est toujours asymptomatique mais les premières lésions histologiques s'installent : la membrane basale s'épaissit et les podocytes sont lésés. Au cours de ces deux stades, on note une augmentation de la clairance de créatinine (6). Ce n'est qu'à partir du stade III que l'on peut réellement parler de néphropathie. Une microalbuminurie est détectable (normes : 0 à 25 mg/l) et des modifications tensionnelles peuvent être présentes. Au niveau histologique, on note un début d'expansion mésangiale diffuse. Au stade IV, le taux d'albuminurie s'accroît jusqu'à la macroprotéinurie, les patients présentent une hypertension artérielle et le taux de filtration glomérulaire diminue. Au niveau histologique, plusieurs types de lésions sont détectables : l'expansion mésangiale, la constitution de nodules de Kimmelstiel-Wilson (KW), l'épaississement de la membrane basale avec diminution de la surface d'échange et l'hyalinose artériolaire (Figure 1). Au dernier stade (V), la symptomatologie évolue vers un syndrome néphrotique et les lésions rénales sont telles que les patients présentent une insuffisance rénale terminale (à savoir, sclérose glomérulaire et interstitielle avec destruction des glomérules et des tubules), nécessitant une prise en charge en hémodialyse.

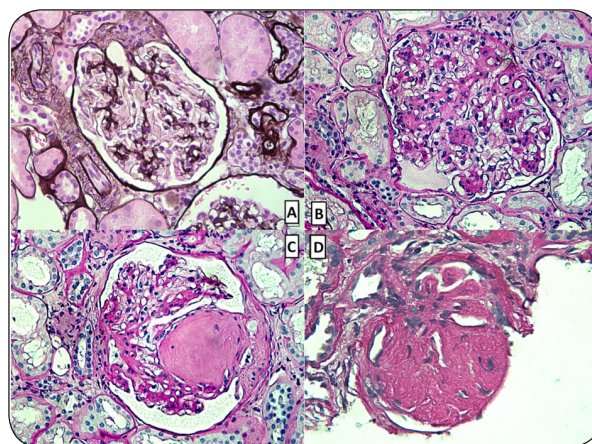
Il est utile de rappeler que l'atteinte rénale peut différer dans le diabète de type 1 et de type 2, aussi bien dans son expression que dans sa signification (7). Dans le diabète de type 1, on peut la considérer comme une complication microangiopathique. Les lésions rénales sont des lésions caractéristiques de glomérulosclérose diabétique (comme les nodules de KW). Cette complication est la première cause de mortalité dans le diabète de type 1 (8). L'atteinte rénale est beaucoup plus hétérogène dans le diabète de type 2, car elle peut aussi traduire la macroangiopathie; les lésions prédominantes sont alors vasculaires et de type néphroangiosclérose (endarterite fibreuse) et représentent un facteur de risque cardiovasculaire.

RELATIONS ENTRE LA RÉTINOPATHIE ET LA NÉPHROPATHIE

La ND représente 70 % des protéinuries chez les patients diabétiques atteints de rétinopathie (9). Le pourcentage de patients atteints de rétinopathie diabétique (RD) augmente avec l'ancienneté du diabète. Après 20 ans d'évolution, 95 % des personnes diabétiques de type 1 présentent des signes divers relatifs à cette complication. Chez les patients diabétiques de type 2,

Figure 1. Différents stades histologiques de la néphropathie diabétique

A. Glomérule normal; B. Légère expansion mésangiale sans nodule avec accolement des tubes sans tissu interstitiel (stade III); C. Nodule de Kimmelstiel-Wilson (sclérose glomérulaire) (stade IV); D. Glomérulosclérose globale (stade V)



on retrouve plus de 60 % de rétinopathie à 15 ans, certaines étant présentes dès le diagnostic (10). Chez les sujets diabétiques de type 1, il existe fréquemment une association significative entre la présence d'une rétinopathie et des anomalies histologiques en faveur d'une ND débutante (11). La protéinurie, lorsqu'elle est présente, est, quant à elle, décelable quelques années après l'arrivée de la rétinopathie (12). Pour les patients diabétiques de type 2, cette chronologie, quoique fréquente, est moins systématique (13). Certains patients, à l'instar de celui dont nous décrivons l'histoire, développent une protéinurie dont l'origine n'est pas liée à leur diabète. Comme il n'existe pas de biomarqueur capable de distinguer une atteinte rénale diabétique d'une atteinte rénale d'un autre type (non diabétique ou mixte), les protéinuries chez les patients diabétiques peuvent être prises, à tort, pour des ND. Sans examen histologique, il est impossible de les discerner les uns des autres. Des études rétrospectives réalisées sur les biopsies rénales de nombreux patients diabétiques ont montré que les néphropathies non diabétiques sont associées, de façon significative, avec certains facteurs, à savoir un diabète de courte durée et l'absence de rétinopathie diabétique (14-16). Certaines études montrent également que les protéinuries d'apparition soudaine, l'hématurie microscopique et la présence de moulage au sédiment sont des signes en faveur d'une néphropathie non diabétique (17). Malgré les nombreuses études sur l'intérêt de

Tableau II. Etiologies des glomérulonéphrites extra-membraneuses secondaires (17)

| Tumorale | Cancer solide | <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonaire • Mammaire • Colique • Mélanome |
|-------------|---|---|
| | Autres | <ul style="list-style-type: none"> • Lymphome non hodgkinien |
| Auto-immune | <ul style="list-style-type: none"> • Lupus Erythémateux Disséminé • Autres : Sjögren, Thyroïdite, Sarcoidose, Cirrhose biliaire primitive | |
| Infectieuse | <ul style="list-style-type: none"> • Hépatites B et C • Autres : Malaria, Lèpre, Filariose | |
| Iatrogène | <ul style="list-style-type: none"> • AINS • D-pénicillamine • Captopril | |

biopsier ou non les patients diabétiques en cas de protéinurie, aucun consensus n'a encore été clairement établi. A l'heure actuelle, la décision est prise par le néphrologue lorsqu'il suspecte une pathologie autre que diabétique sur base de la clinique (18). En effet, porter un diagnostic précis de l'atteinte rénale permet de proposer un traitement ciblé en cas de néphropathie non diabétique et une moindre progression des patients vers l'insuffisance rénale terminale (17). C'est pourquoi, malgré un diabète évoluant depuis 10 ans, l'absence de rétinopathie doit inciter les cliniciens à envisager des étiologies moins fréquentes de protéinurie chez notre patient diabétique, telles qu'un syndrome néphrotique ou une glomérulonéphrite.

NÉPHROPATHIES NON DIABÉTIQUES

On distingue plusieurs entités parmi les glomérulonéphrites : le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, les glomérulonéphrites extra-membraneuses primitive ou secondaire, les néphropathies à IgA et les glomérulonéphrites rapidement prolifératives. Le diagnostic de glomérulonéphrite chronique a été évoqué chez ce patient. Celle-ci se traduit par un syndrome glomérulaire : protéinurie avec ou sans hématurie pouvant être accompagnée d'une HTA, d'oedèmes et d'une insuffisance rénale. Il a fallu caractériser cette glomérulonéphrite. L'absence d'hématurie rend peu probable le diagnostic de néphropathie à IgA et le caractère chronique de l'évolution ne plaiderait pas en faveur d'une glomérulonéphrite rapidement proliférative, dont la cinétique est beaucoup plus aiguë. La biopsie rénale, réalisée dans le cadre de la mise au point, a permis de poser le diagnostic de glomérulonéphrite extra-membraneuse (GNEM).

D'un point de vue épidémiologique, la GNEM représente la première cause de syndrome néphrotique chez l'adulte (40 %). Elle atteint principalement des adultes, avec une prépondérance pour le sexe masculin. Elle peut être primitive ou secondaire (19). Les GNEM primitives sont des pathologies auto-immunes avec dépôt d'anticorps. Ceux-ci sont des IgG et ils ciblent un des antigènes podocytaires : le récepteur de la phospholipase A2 (PLA2-R) (4, 20). La recherche d'anticorps anti PLA2R fait donc partie du bilan et s'est révélée négative pour notre patient. Une cause secondaire a donc été rapidement recherchée et un cancer pulmonaire (carcinome épidermoïde stade IV T3N4M1b) a été mis en évidence par PET/CT au ^{18}F FDG, et confirmé par biopsie. En dehors des tumeurs solides (pulmonaires, et digestives principalement), les GNEM peuvent également être secondaires à une maladie de système, à une infection, ou à certaines médications. Les différentes étiologies des GNEM secondaires sont représentées dans le **Tableau II**. Les GNEM correspondent aux lésions rénales paranéoplasiques les plus fréquentes (21). Comme dans le cas présenté ci-dessus, la glomérulonéphrite peut révéler la tumeur. Elle peut également se présenter au cours de l'évolution d'une néoplasie connue. La physiopathologie du syndrome paranéoplasique n'est pas encore parfaitement comprise, elle pourrait s'expliquer par la formation de complexes immuns à partir des antigènes tumoraux. Ceux-ci, après s'être déposés sur la membrane basale glomérulaire, entraîneraient l'activation d'un complexe d'attaque membranaire, qui serait à l'origine de la dégradation de celle-ci (22).

CONCLUSION

Malgré des complications rénales très fréquentes chez les patients diabétiques, toutes les protéinuries ne sont pas liées au diabète. Il faut rechercher d'autres causes dans certaines situations, en particulier lorsque le patient ne présente pas de rétinopathie, ou lorsque le diabète est de courte durée. L'absence de rétinopathie diabétique est un facteur évoquant une probable néphropathie d'origine non diabétique. Il convient d'envisager une exploration exhaustive, en ce compris une ponction biopsie rénale qui permet d'établir un diagnostic précis.

BIBLIOGRAPHIE

1. Krzesinski JM, Scheen AJ.— La maladie rénale diabétique : prise en charge actuelle et perspectives d'avenir. *Rev Med Suisse*, 2015, **11**, 1534-1542.
2. Jeunemaitre X.— Genetics of diabetic complications nephropathy. *Ann Endocrinol*, 2004, **65**, 110-116.
3. Moulin B, Peraldi M-N.— *Néphropathies diabétiques*, in Ellipses Ed., Néphrologie. Collège universitaire des Enseignants en Néphrologie, Paris, 2016, 165-175.
4. Debiec H, Ronco P.— PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *New Engl J Med*, 2011, **364**, 689-690.
5. Dahan K.— Physiopathologie, démarche diagnostique et avancées thérapeutiques dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses. *Rev Med Interne*, 2016, **37**, 674-679.
6. Résimont G, Gadiisseur R, Lutteri L, et al.— Comment j'explore... une protéinurie. *Rev Med Liege*, 2018, **73**, 519-525.
7. Duron F, Heurtier A.— *Complications chroniques du diabète sucré*, in Faculté de Médecine Pierre & Marie Curie Ed., Endocrinologie. Sorbonne Université, Paris, 2006, 276-280.
8. Ghaderian SB, Hayati F, Shayanooor S, et al.— Diabetes and end-stage renal disease : a review article on new concepts. *J Renal Inj Prev*, 2015, **4**, 28-33.
9. Christensen PK, Larsen S, Horn T, et al.— Causes of albuminuria in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy. *Kidney Int*, 2000, **58**, 1719-1731.
10. Behar-Cohen F, Guex-Croisier Y.— Ophtalmologie. Rétinopathie diabétique : nouvelles possibilités thérapeutiques. *Rev Med Suisse*, 2015, **11**, 101-107.
11. Klein R, Zinman B, Gardinier R, et al.— The relationship of diabetic retinopathy to preclinical diabetic glomerulopathy lesion in type 1 diabetic patients : the renin-angiotensin system study. *Diabetes*, 2005, **54**, 528-533.
12. Koefoed-Enevoldsen A, Jensen T, Borch-Johnsen K, et al.— Incidence of retinopathy in type I (insulin-dependent) diabetes : association with clinical nephropathy. *J Diabetes Complications*, 1987, **1**, 96-99.
13. Penno G, Solini A, Zoppini G, et al.— Rate and determinants of association between advanced retinopathy and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes – The RIACE multicenter study. *Diabetes Care*, 2012, **35**, 2317-2323.
14. Teng J, Dwyer KM, Hill P, et al.— Spectrum of renal disease in diabetes. *Nephrology*, 2014, **19**, 528-536.
15. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, et al.— The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, **8**, 1718-1724.
16. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al.— Renal biopsy in patients with diabetes : a pooled meta-analysis of 48 studies. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, **32**, 97-110.
17. Liang S, Zhang XG, Zhu HY, et al.— Identifying parameters to distinguish non-diabetic renal diseases from diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus : a meta-analysis. *PLoS ONE*, 2013, **8**, e64184.
18. Philips JC, Scheen AJ, Firre E, et al.— Le cas clinique du mois. Une néphropathie galopante chez un patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege*, 1998, **53**, 171-174.
19. Moulin B, Peraldi M-N.— *Néphropathies glomérulaires*, in Ellipses Ed., Néphrologie. Collège universitaire des Enseignants en Néphrologie, Paris, 2016, 141-163.
20. Bourquin V, Ponte B, Zellweger M, et al.— Les glomérulonéphrites primitives en bref. *Rev Med Suisse*, 2013, **9**, 764-769.
21. Menivale F, Deslée G, Garcia V, et al.— Syndrome néphrotique paranéoplasique et cancers broncho-pulmonaires. *Rev Mal Resp*, 2005, **22**, 325-329.
22. Grivaux M, Renault D, Gallois JC, et al.— Carcinome à petite cellules révélé par une glomérulonéphrite extramembraneuse. *Rev Mal Resp*, 2001, **18**, 197-199.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr JC Philips, Service de Diabétologie, CHU Sart Tilman,
4000 Liège, Belgique.
Email : jcphilips@chuliege.be