

# Micro-albuminurie dans l'hypertension artérielle

## Mesure, variations, interprétations, recommandations

### Summary

#### Microalbuminuria in Hypertension: Measurement, Variations, Interpretation and Recommendations.

A. Hornych\*, M. Marre\*\*,  
A. Mimran\*\*\*, M. Chaignon\*\*\*\*,  
R. Asmar<sup>a</sup> et J.-P. Fauvel<sup>b</sup>

Groupe Évaluation de la Société française  
d'hypertension artérielle de la mesure

Permanent hypertension is frequently associated with increased glomerular permeability to albumin at an early stage, indicating renal involvement and endothelial dysfunction. The definition of microalbuminuria is an urinary albumin excretion of 30-300 mg/24 hrs, confirmed on two occasions over a 3 month period. It may also be expressed in  $\mu\text{g}/\text{min}$ ,  $\text{m}/\text{l}$  or  $\text{mg}/\text{mmol}$  of creatinine. Radio-immunological, immunonephelometric methods and Elisa are specific and the most sensitive methods of measurement. There is a large intra-individual variability (25-60%) making it essential to repeat measurements always by the same technique.

The prevalence of microalbuminuria is 5-8% in the general population and 6-24% in hypertensive patients. When present, it is a marker of increased cardiovascular risk. Clinical recommendations suggest adaptation of urinary collection according to the context : screening, diagnosis or clinical research. It is always necessary to start by dip-stick detection of proteinuria, haematuria or urinary infection. Clinical research requires repeated measurement of 24 hour microalbuminuria, sometimes divided into two periods of day and night, often associated with ambulatory blood pressure recordings and renal function tests. Studies of the effects of anti-hypertensive drugs on microalbuminuria could provide better evaluation.

In conclusion, measurement of microalbuminuria remains a tool of clinical research allowing an assessment of cardiovascular and renal risk of hypertensive patients. Arch Mal Cœur 2000 ; 93 : 1304-8.

### Résumé

L'hypertension artérielle permanente est fréquemment associée au stade précoce à l'augmentation de la perméabilité glomérulaire à l'albumine, reflétant une atteinte rénale et un dysfonctionnement endothélial. Une excrétion urinaire d'albumine, comprise entre 30 et 300 mg/24 h, confirmée à 2 reprises sur une période de 3 mois, définit la microalbuminurie. Elle peut être aussi exprimée en  $\mu\text{g}/\text{min}$ ,  $\text{mg}/\text{L}$  ou en  $\text{mg}/\text{mmol}$  de créatinine. Les méthodes de dosages radio-immunologiques, immunonéphéométrique ou par ELISA sont spécifiques et les plus sensibles. La variabilité intra-individuelle est importante (25 à 60 %) ; il est donc essentiel de répéter les mesures et toujours par la même technique.

La prévalence de la microalbuminurie est de 5 à 8 % dans la population générale et de 6 à 24 % chez les hypertendus. Sa présence est le témoin d'un risque cardiovasculaire accru. Les recommandations cliniques prévoient l'adaptation du recueil urinaire selon l'objectif clinique : dépistage, diagnostic ou recherche clinique. Une recherche préalable par une bandelette réactive d'une protéinurie, hématurie ou infection urinaire est toujours nécessaire. La recherche clinique prévoit les mesures répétées de l'albuminurie de 24 h, éventuellement fractionnées en 2 périodes de jour et de nuit, souvent couplées avec la mesure ambulatoire de la pression artérielle et des fonctions rénales. Les études de l'effet des antihypertenseurs sur la microalbuminurie pourraient aider à leur meilleure évaluation.

En conclusion, le dosage de la microalbuminurie reste un outil de recherche clinique permettant d'évaluer le risque cardiovasculaire et rénal des patients hypertendus. Arch Mal Cœur 2000 ; 93 : 1304-8.

(\*) Service de néphrologie, hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75674 Paris Cedex 14.

(\*\*) Service de médecine B, diabétologie-hypertension, CHU d'Angers, 49033 Angers Cedex 01.

(\*\*\*) Service de médecine interne et hypertension artérielle, CHU Montpellier, hôpital Lapeyronie, 34295 Montpellier Cedex 5.

(\*\*\*\*) Service de néphrologie, centre médico-chirurgical Foch, 92151 Suresnes.

(a) Institut cardiovasculaire, 21, boulevard Delessert, 75016 Paris.

(b) Service de néphrologie, Hôpital Édouard Hériot, 69437 Lyon Cedex 3.

(Tirés à part : Dr A. Hornych, 9, avenue Charles-Bras, 77184 Emerainville).

Article reçu en février et accepté en juin 2000.

L'hypertension artérielle permanente est fréquemment associée, même à un stade précoce de la maladie, à une atteinte minime mais mesurable des organes cibles. À ce stade précoce, l'hémodynamique rénale est caractérisée par une filtration glomérulaire conservée, un flux plasmatique diminué et, parfois, une augmentation de la perméabilité glomérulaire à l'albumine ; si cette dernière est inférieure à 300 mg/24 h, elle définit la microalbuminurie [1, 2]. Chez les patients diabétiques, une microalbuminurie reflète une néphropathie, mais est aussi prédictive d'un risque cardiovasculaire accru [3, 4]. Ainsi plus qu'une atteinte rénale, la microalbuminurie pourrait refléter, plus globalement, un dysfonctionnement endothélial. Dans l'hypertension artérielle, la signification pathologique d'une microalbuminurie est moins bien établie [4], mais elle est souvent associée à une sévérité accrue des facteurs de risques cardiovasculaires [5].

En l'absence de consensus national et international, les recommandations du groupe évaluation et mesure émanent de la réflexion d'un groupe d'experts [6], et tentent de faire une mise au point sur la microalbuminurie dans l'hypertension artérielle, sa mesure, ses variations et son interprétation.

## DÉFINITION

Des traces d'albumine sont détectables dans les urines des sujets normaux mais à des taux n'excédant pas 30 mg/24 h. Une excrétion urinaire d'albumine, comprise entre 30 et 300 mg/24 h, définit la microalbuminurie [2]. En général, elle n'est pas détectée par les bandelettes réactives Albustix ou Multistix dont la sensibilité est de 150 mg/L (traces) à 300 mg/L (+). Par définition, la microalbuminurie est caractérisée pas sa permanence ; d'où la nécessité qu'elle soit confirmée à 2 reprises sur une période de 3 mois [6].

Cependant, le recueil des urines de 24 h, aussi simple soit-il en théorie, est rarement bien effectué. Dans un but de simplification, d'autres définitions de la microalbuminurie ont été proposées selon les modalités du recueil urinaire : minuté (exprimé alors en µg/min), ou effectué le matin au lever, ou lors de la consultation (exprimé alors en mg/L) [7]. Une plus grande précision et une meilleure reproductibilité sont obtenues par l'expression des résultats rapportés à la concentration urinaire de créatinine, (exprimés en mg d'albumine/mmol de créatinine) [7-10] (tableau I).

## MÉTHODES DE MESURE

La recherche et le dosage de l'albumine doivent être réalisés sur des urines fraîches, éventuellement conservées moins de 12 h à 4 °C ; un tel dosage sur des urines congelées [11] est à proscrire.

### Méthodes quantitatives

Il s'agit des méthodes de dosages immunologiques, mesurant spécifiquement l'albumine dont la sensibilité est voisine de 1 mg/L et la reproductibilité supérieure à 95 % [12-15].

La méthode radio-immunologique est considérée comme la méthode de référence [12]. Les dosages effectués par immunonéphélométrie [13] ou par ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) [14] sont tout aussi sensibles. L'immuno-turbidimétrie est une méthode moins coûteuse pour le laboratoire et présente une spécificité similaire, mais une moindre sensibilité (5 mg/L).

Quelle que soit la méthode utilisée, le dosage quantitatif de la microalbuminurie est coté actuellement B 40, soit environ 80 F.

### Méthodes semi-quantitatives

Ce sont des méthodes de dosage non spécifiques de l'albumine car basées sur la détection des protéines totales [10]. Ces méthodes moins onéreuses peuvent être utilisées pour un dépistage rapide, en consultation ou au lit de malade.

Microbumintest (comprimés, Ames-Bayer) [7], et Microalbutest (comprimés, Ames Laboratories, Miles Division), ont une sensibilité voisine de 20 mg/L. Leur principe est basé sur la liaison des protéines avec le colorant bleu de bromophénol. Son intensité est proportionnelle à la quantité de protéine, et exprimée de 0 à ++ [7].

### Méthodes qualitatives

Three-drop et Albutest sont des tests d'agglutination à l'aide d'un anticorps anti-albumine humaine qui permettent de détecter les concentrations d'albumine de l'ordre de 25 à 170 mg/L [16].

TABLEAU I - DÉFINITION DE L'ALBUMINURIE

	Urines de 24 h	Prélèvement minuté	Échantillon urinaire
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
Macroalbuminurie	> 300 mg/24 h	ou > 200 µg/min	ou > 30 mg/mmol créatinine

TABLEAU II – VARIABILITÉ INTRA-INDIVIDUELLE DE LA MICROALBUMINURIE

Recueil urinaire	Microalbuminurie	Coeff. de variation	Sujets	Nombre	Référence
Matinal	mg/L	36 ± 7 %	Sains	22	17
Matinal	mg/mg créatinine	22 ± 5 %			17
24 h	mg/L	32 ± 7 %			17
24 h	mg/24 h	36 ± 7 %			17
24 h	mg/mg créatinine	24 ± 5 %			17
24 h/3 jours consécutifs	mg/24 h	44 ± 23 %	Sains	60	13
24 h/3 jours consécutifs	mg/24 h	37 %	HTA essentielle	20	19
24 h	mg/24 h	62 %	Hypertendus âgés	37	20
24 h	mg/mg créatinine	52 %			

Les tests colorimétriques sur les comprimés réactifs qui ne sont pas spécifiques de l'albumine sont à proscrire.

### VARIABILITÉ INTRA-INDIVIDUELLE

La microalbuminurie a une variabilité intra-individuelle importante, de l'ordre de 25 à 60 % selon les auteurs [17-20]. Cependant, il est essentiel de répéter la mesure toujours par la même technique. Cette variabilité de la mesure n'est pas significativement influencée par la méthode de recueil des urines [10, 18]. Le dosage simultané de la créatinine urinaire permet d'exprimer l'excrétion urinaire d'albumine en mg/mmol de créatinine urinaire et réduit modérément le coefficient de variation (tableau II). Malgré cette grande variabilité, la classification d'un patient en «normo-albuminurique» ou «micro-albuminurique» est affectée par cette variabilité à un moindre degré. Le patient normoalbuminurique le restera, en général, en répétant le dosage car les écarts pour les valeurs faibles seront également faibles et la fourchette des valeurs normales est large (0-30 mg/24 h). Par ailleurs, il est à noter aussi l'existence d'un cycle nyctéméral de l'excrétion urinaire de l'albumine voisin de celui de la pression artérielle sur 24 h [13].

### VARIABILITÉ INTERINDIVIDUELLE ET INTÉRÊT EN CLINIQUE

La prévalence de la microalbuminurie est de l'ordre de 5 à 8 % dans la population générale [21] et de 6 à 24 % chez les hypertendus jamais traités selon les auteurs [8, 9, 17, 22]. La prévalence de la microalbuminurie chez les sujets hypertendus serait indépendante de la durée de l'hypertension artérielle [8], mais la présence de la microalbuminurie serait associée à l'existence d'autres facteurs de risque cardiovasculaire et/ou d'atteinte organique tels que les antécédents familiaux [8, 23], l'absence de la baisse nocturne de la pression artérielle [24], une sensibilité accrue au sel [25], une rétinopathie hypertensive [26] ou une résistance à l'insuline [27] ; elle est aussi plus fréquemment associée à l'apport alimentaire riche en protéines et à l'hyperhomocystéinémie [28] (tableau III). Certains auteurs ont décrit la microalbuminurie comme un témoin d'une souffrance vasculaire, reflet d'un risque cardiovasculaire accru.

TABLEAU III – HYPERTENDUS MICROALBUMINURIQUES ET RISQUES CARDIOVASCULAIRES ASSOCIÉS

Antécédent familial d'HTA [8, 23]
Pression artérielle plus élevée, systolique et/ou diastolique [1, 9, 17]
Absence de baisse nocturne de la PA : non-dippers [24]
Hypertension sensible au sel [25]
Hypertrophie ventriculaire gauche [9, 18]
Rétinopathie hypertensive [26]
Dyslipidémie, hypercholestérolémie, LDL élevées, HDL abaissées, Lp(a) élevée [8, 9, 22, 25]
Obésité androïde [8, 9, 27]
Résistance à l'insuline à confirmer [10, 27]
Dysfonctionnement endothélial, facteur von Willebrand élevé [19]
Dysfonctionnement vasculaire rénal, vasodilatation déficiente [22]
Hyperuricémie [9]
Hyperhomocystéinémie [28]
Apport alimentaire riche en protéines, urée urinaire élevée [8, 28]
Tabagisme [8]

### RECOMMANDATIONS CLINIQUES CHEZ L'HYPERTENDU

Le recueil urinaire doit être adapté à l'objectif clinique : dépistage, diagnostic ou recherche clinique. Une recherche préalable par une bandelette réactive (Multistix) d'une protéinurie, hématurie ou infection urinaire est toujours nécessaire. Le recueil doit se faire à distance d'un examen utilisant des produits de contraste.

#### Dépistage

Le recueil d'un échantillon urinaire, qu'il soit minuté ou non, permet un dépistage satisfaisant de la microalbuminurie. Si la concentration d'albumine est supérieure à 20 mg/L (ou > 20 µg/min), il y a une forte probabilité (75 à 85 %) pour que la microalbuminurie soit permanente [7].

#### Diagnostic

Il est inutile de répéter le dosage de la microalbuminurie chez un patient chez qui le dépistage est négatif. Une microalbuminurie positive doit être contrôlée par la même technique à 2 reprises sur une période de



3 mois. En fonction des résultats, on conclura à la permanence ou à l'intermittence de la microalbuminurie. Le diagnostic et la quantification de la microalbuminurie sont réalisés sur un recueil urinaire de 24 h avec mesure d'excrétion urinaire de créatinine qui permet de s'assurer de la bonne qualité du recueil urinaire ; les résultats sont alors exprimés en mg/24 h et/ou en mg/mmol de créatinine.

### Recherche clinique

Compte tenu de la variabilité intra-individuelle, il sera préconisé en recherche clinique de répéter la mesure de la microalbuminurie sur 2 ou 3 recueils de 24 h. Si cette mesure est couplée à la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), il serait intéressant de fractionner le recueil de 24 h en 2 recueils urinaires de jour et de nuit. Le dosage par radio-immunologie, immunonéphélométrie ou ELISA est recommandé. Les mesures simultanées des fonctions rénales, l'évaluation du risque cardiovasculaire et des atteintes organiques sont conseillées. Les dosages effectués dans le cadre des études épidémiologiques devraient permettre de mieux préciser la valeur diagnostique prédictive de la microalbuminurie. Enfin,

les études de l'effet des antihypertenseurs sur la microalbuminurie pourraient aider à leur meilleure évaluation [29-31].

### CONCLUSION

Les recommandations françaises de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), américaines du JNC VI et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ne préconisent pas de mesurer la microalbuminurie en première intention dans le bilan d'une hypertension artérielle essentielle sans diabète sucré. Avant de préconiser la détermination de la microalbuminurie en pratique clinique, il reste à en déterminer la valeur prédictive sur la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Plus qu'une atteinte rénale *stricto sensu*, la microalbuminurie pourrait être un marqueur de souffrance vasculaire associé à un pronostic cardiovasculaire moins favorable dès le stade précoce de la maladie. À l'heure actuelle, le dosage de la microalbuminurie reste un outil de recherche clinique permettant d'évaluer le risque cardiovasculaire et rénal des patients hypertendus.

**MOTS CLÉS :** microalbuminurie, hypertension artérielle, recommandations cliniques.

### Références

1. Parving HH, Jensen HE, Mogensen CE, Evrin PE. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974 ; 1 : 1190-2.
2. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RG, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982 ; 1 : 1430-2.
3. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 356-60.
4. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organisation-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertension* 1999 ; 17 : 151-83.
5. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non diabetic subjects. *Islington diabetes survey. Lancet* 1988 ; 2 : 530-3.
6. Herman W, Hawthorne V, Hamman R. Consensus statement. *Am J Kidney Dis* 1989 ; 13 : 2-6.
7. Bouhanick B, Berrut G, Chameau AM et al. Predictive value of testing random urine sample to detect microalbuminuria in diabetic subjects during outpatient visit. *Diabete Metab (Paris)* 1992 ; 18 : 54-8.
8. Mimran A, Ribstein J, du Cailar G, Halimi JM. Albuminuria in normals and essential hypertension. *J Diabetic Complications* 1994 ; 8 : 150-6.
9. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension. *Hypertension* 1997 ; 30 : 1135-43.
10. Jager A, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA. Microalbuminuria is strongly associated with NIDDM and hypertension, but not with the insulin resistance syndrome: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1998 ; 41 : 694-700.
11. Osberg I, Chase HP, Garg SK et al. Effects of storage time and temperature on measurement of small concentrations of albumin in urine. *Clin Chem* 1990 ; 36 : 1428-30.
12. Miles DW, Mogensen CE, Gundersen HJG. Radioimmunoassay for urinary albumin using a single antibody. *Scand J Clin Lab Invest* 1970 ; 26 : 5-11.
13. Marre M, Claudel JP, Ciret P, Luis N, Suarez L, Passa Ph. Laser immunonephelometry for routine quantification of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 1987 ; 33 : 209-13.
14. Feldt-Rasmussen B, Dinosen 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.
15. Neuman RG, Bonomini LV, Braunstein SN. Evaluation of new rapid office test for microalbuminuria and its comparison to fully quantitative radioimmunoassay. *Diabetes Care* 1990 ; 13 : 1069-73.
16. 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.
17. Høegholm 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.
18. Marre M. Microalbuminurie. Signification et intérêt. *Presse Med* 1993 ; 22 : 1098-103.
19. Pedrinelli R, Giampetro O, Carmassi F et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994 ; 344 : 14-8.
20. James MA, Fotherby MD, Potter JF. Microalbuminuria in elderly hypertensives: reproducibility and relation to clinic and ambulatory blood pressure. *J Hypertension* 1994 ; 12 : 309-14.
21. Goetz FC, Jacobs DR, Chavers B, Roel J, Yelle M, Sprafka JM. Risk factors for kidney damage in the adult population of Wadena, Minnesota. *Am J Epidemiol* 1997 ; 145 : 91-102.
22. Mimran A, Ribstein J, du Cailar G. Is microalbuminuria a marker for early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension? *Hypertension* 1994 ; 23 : 1018-21.
23. Fauvel JP, Hadj-Aïssa A, Laville M et al. Microalbuminuria in normotensives with genetic risk of hypertension. *Nephron* 1991 ; 57 : 375-6.
24. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variation of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994 ; 7 : 23-9. ▶

Références (suite)

25. **Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Sgheri G, Baldari G, Campese VM.** Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 1994 ; 23 : 195-9.
26. **Biesenbach G, Zazgornik J.** High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive therapy. *Clin Nephrol* 1994 ; 41 : 211-8.
27. **Bianchi S, Bigazzi R, Quinones Galvan A.** Insulin resistance in microalbuminuric hypertension. Sites and mechanisms. *Hypertension* 1995 ; 26 : 789-95.
28. **Hogeveen EK, Kostense PJ, Jager A et al.** Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: The Hoorn study. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 203-9.
29. **Marre M, Sassano P, Corvol P, Passa P, Menard J.** Microalbuminuria in uncomplicated essential hypertension and its reduction by antihypertensive treatment. *Diabetes Metab* 1988 ; 14 : 232-4.
30. **Erley CM, Haefele U, Heine N, Braun N, Risler T.** Microalbuminuria in essential hypertension-reduction by different antihypertensive drugs. *Hypertension* 1993 ; 21 : 810-5.
31. **Bianchi S, Bigazzi R, Balari G, Campese VM.** Microalbuminuria in patients with essential hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor and of a calcium channel blocker. *Am J Hypertens* 1991 ; 4 : 291-6.