

## UpDates de Médecine interne générale



# Hématurie

## Quelle prise en charge, bilan et suivi ?

Dr David Fumeaux      néphrologie  
Dr Christophe Luthy      médecine interne

Update de médecine interne générale  
28 avril 2014

### Vignette clinique

- Patiente de 32 ans, bonne santé habituelle
- Contrôle dans le cadre d'un examen pour un contrat d'assurance :
  - bandelette urinaire : sang ++, leuco -, prot -
  - créatininémie 72  $\mu\text{mol/l}$  (GFR 117  $\text{ml/min/1.73m}^2$ )

- Quelle est la définition de l'hématurie microscopique ?
- Quelle est sa prévalence ?
- Comment la diagnostiquer ?

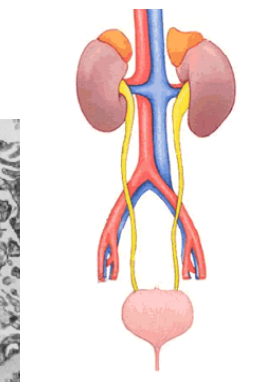
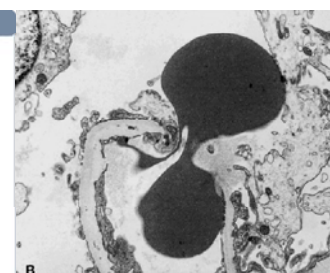
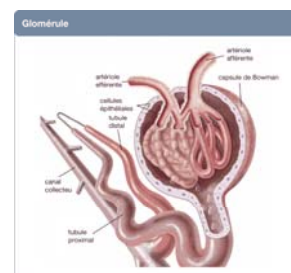
## Définition

- > 26 érythrocytes par microlitre d'urine à la cytométrie de flux
- > 2 hématies/HPF à l'examen microscopique (ancien)
- Son étiologie varie d'une cause physiologique (exercice) à la présence d'une tumeur invasive des voies urinaires, d'où l'importance d'une évaluation correcte

## Elle peut représenter :

Un passage anormal de GR à travers la membrane basale dans le cadre d'une néphropathie glomérulaire

Un saignement à n'importe quel site sur les voies urinaires, du rein jusqu'à l'urètre



## Prévalence

- 0.18 à 16 % !!!
- Etudes populationnelles hétérogènes :
  - bandelette vs sédiment
  - différentes tranches d'âge
  - nombre de tests par patient
  - prévalence réelle probablement plus proche de la norme inférieure
- L'hématurie transitoire est fréquente favorisée par l'exercice intense, microtraumatismes, rapports sexuels ou contamination par les menstruations

Toujours s'assurer que les analyses soient faites dans de bonnes conditions

## Confirmation d'une hématurie

- Prélèvement dans des conditions standards :
  - en milieu de jet
  - en dehors des périodes de menstruation
  - pas d'exercice physique intense
  - pas de rapports sexuels
- Toujours confirmer un examen positif par un 2<sup>ème</sup> voire un 3<sup>ème</sup> prélèvement avant de débuter des investigations coûteuses et anxiogènes

## Diagnostic, confirmation et caractérisation d'une hématurie microscopique



## Bandelette urinaire

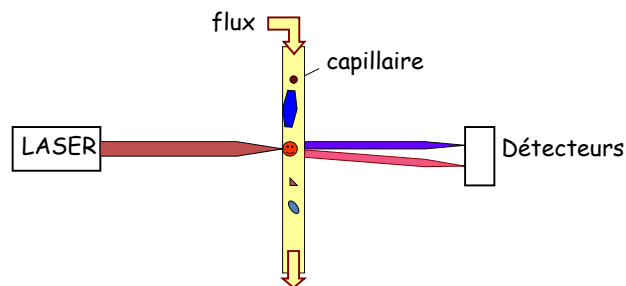
- L'hème a une activité peroxydase  
→ peroxide et agent chromogène sur bandelette
- Avantages :
  - rapide, semi-quantitatif
  - très bonne sensibilité (parfois trop : 1-2 GR)
- Pièges :
  - non spécifique : détection de l'hémoglobine libre (hémolyse) et de la myoglobine (rhabdomyolyse). Certaines bactéries avec activité peroxydase
  - faux négatifs rares (la vitamine C interfère avec la réaction)

Toujours coupler le résultat de la bandelette à un examen microscopique du sédiment

## Cytométrie de flux

Réactif Phenanthridine-carbocyanine + 9µl urine :  
→ coloration de l'ADN et des membranes cellulaires respectivement

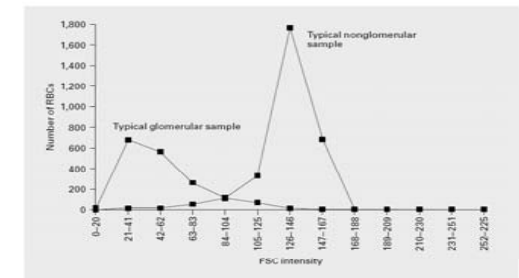
Passage des urines à travers un laser :  
→ éléments figurés traversent le rayon  
→ émission de signaux spécifiques selon volume, longueur, fluorescence



## Cytométrie de flux (résultat)

- Nombre d'hématies (0 - 26 M/L)

- glomérulaires
- non glomérulaires
- Indéterminées
- Mixtes



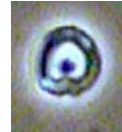
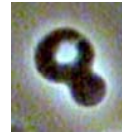
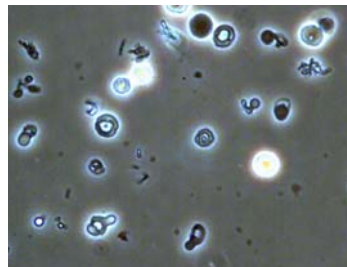
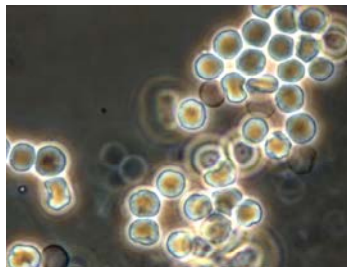
- Nombre de leucocytes (0 - 16 M/L)
- Autres éléments :
  - cristaux
  - cellules urotéliales, pavimenteuses,...

Un résultat anormal entraîne un examen microscopique du sédiment

# Sédiment urinaire

Origine non-glomérulaire

Origine glomérulaire



GR isomorphiques

GR dysmorphiques :

- > 2 types différents
- > 5% d'acanthocytes (sens 52%, spéc 98%)
- cylindres érythrocytaires

Si le laboratoire ne réalise pas spécifiquement la recherche d'hématies glomérulaires...

- A Genève :
  - Certains laboratoires transmettent l'analyse à l'hôpital
  - Possibilité d'envoyer directement le patient au laboratoire des HUG
- Utilisation du rapport albumine / protéine sur un spot urinaire

## Rapport albuminurie / protéinurie

- Protéinurie physiologique :
  - protéinurie < 150 mg/24 h (en majorité Tamm-Horsfall)
  - albuminurie < 30 mg/24 h
- En cas d'atteinte glomérulaire :
  - augmentation du pourcentage d'albumine par rapport à la protéinurie totale
  - Rapport alb/prot > 0.6 mg/mg en faveur d'une origine glomérulaire (spécificité 100%, sensibilité de 97%)

## Rapport albuminurie / protéinurie

Table 2. Laboratory Findings of Patients With Glomerular and Nonglomerular Disease

	Glomerular Disease (n = 329)	Nonglomerular Disease (n = 250)	P
Age (y)	50.1 ± 18.9	60.8 ± 18.6	<0.001
Men/women	160/169	137/113	
Serum urea nitrogen (mg/dL)	20.3 ± 12.5	18.3 ± 11.7	0.1
Serum creatinine (mg/dL)	1.29 ± 1.36	1.08 ± 1.01	0.2
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )*	105.0 ± 69.9	111.9 ± 50.2	0.7
Serum albumin (g/dL)	3.73 ± 0.59	3.74 ± 0.66	0.4
Urinary specific gravity	1.016 ± 0.006	1.016 ± 0.006	0.6
Urinary pH	6.10 ± 0.63	6.12 ± 0.67	
Urinary albumin-creatinine ratio (mg/g)	1,110 ± 1,850	220 ± 54	
Urinary total protein-creatinine ratio (mg/g)	1,600 ± 3,010	480 ± 110	
Urinary albumin-total protein (mg/mg)	0.73 ± 0.11	0.41 ± 0.08	
Urinary protein by dipstick			
– (<10 mg/dL)	62 (18.8)	116 (46.4)	
± (≥10-30 mg/dL)	73 (22.2)	65 (26.0)	
1+ (>30-100 mg/dL)	88 (26.7)	47 (18.8)	
2+-3+ (≥100 mg/dL)	106 (32.2)	22 (8.8)	
Red blood cell cast	161 (48.9)	0 (0)	
>3% Glomerular red cells†	274 (83.3)	62 (24.8)	

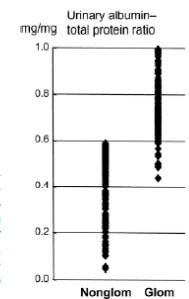


Figure 2. Distribution of urinary albumin-total protein, albumin-creatinine, and total protein-creatinine ratios in patients with glomerular and nonglomerular diseases. Abbreviations: Glom, glomerular disease cases; Nonglom, nonglomerular disease cases.

Etude basée sur 579 patients avec hématurie et diagnostic confirmé avec certitude (biopsie, imagerie,...)

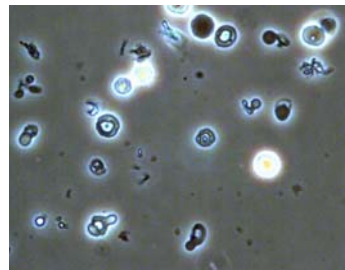
## Vignette clinique 1 (suite)

- Examens urinaires
  - 2<sup>ème</sup> bandelette confirme Hb++
  - cytométrie de flux : 124 GR/microlitre, glomérulaire
  - sédiment : présence d'acanthocytes (7%)
  - spot : prot 0.06 g/l, alb 40 mg/l, créat 6.9 mmol/l
    - protéinurie 0.08 g/24 h (< 0.15)
    - rapport alb/prot 0.66 mg/mg
- Examens sanguins
  - créatininémie 72 umol/l
  - clearance calculée 117 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (CKD-EPI)

- Quels sont les diagnostics possibles chez ce patient ?
- Faut-il poursuivre les investigations et si oui comment ?

## Hématurie glomérulaire isolée

- pas de protéinurie
- pas d'insuffisance rénale
- pas d'hypertension
- pas de signes ou symptômes évoquant une maladie systémique



## Hématurie glomérulaire isolée : causes

- Néphropathie à IgA (> 50% des cas)
- Anomalies du collagène 4 :
  - Syndrome d'Alport (« néphrite héréditaire »)
  - Maladie des membranes basales fines (« Hématurie familiale bénigne »)
- Glomérulonéphrites autres

La première étape consistera en une anamnèse et un examen clinique pouvant évoquer l'un ou l'autre de ces diagnostics

## Eléments anamnestiques et suspicion diagnostique

- Néphropathie à IgA
  - épisodes d'hématurie macroscopique favorisée par les infections, particulièrement ORL
  - épisodes de purpura
- Anomalies du collagène IV :
  - surdité de perception (Alport)
  - anomalies oculaires (Alport)
  - anamnèse familiale d'hématurie et d'insuffisance rénale :
    - sujets de sexe masculin : plutôt Alport car majorité lié au X
    - autosomique dominant (membranes basales fines)
- Maladies systémiques / vasculites :
  - arthralgies/arthritis, lésions cutanées, photosensibilité, Raynaud...)

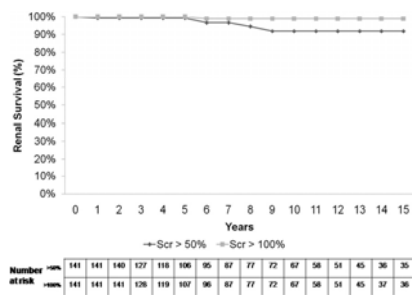
## Hématurie glomérulaire isolée : poursuite des investigations

- Pas de bilan immunologique ou virologique systématique. A évaluer en fonction des suspicions de l'anamnèse
- La biopsie rénale n'est en général pas pratiquée, car elle ne pose pas toujours un diagnostic, et si c'est le cas, elle change peu l'attitude thérapeutique

## Pourquoi ne **PAS** biopsier : exemple de la néphropathie à IgA

141 patients

- âge moyen 24 ans (5 – 71)
- anomalies urinaires mineures
  - hématurie isolée
  - protéinurie < 0.4 g/24h
- diagnostic histologique prouvé de néphropathie à IgA
- suivi rétrospectif de 20 ans sans thérapie immunosuppressive



91.8% ont moins de 50% d'augmentation de la créatininémie à 20 ans

J Am Soc Nephrol 23: 1753–1760, 2012

## Hématurie glomérulaire isolée

- Quel est son pronostic ?
- Quel suivi ?
- Que dire au patient ?

## Hématurie glomérulaire isolée : pronostic bénin ?

Suivi rétrospectif de 1 203 626 jeunes adultes âgés de 16 à 25 ans, dont 60% d'hommes :

- Dépistage systématique pour recrutement au service militaire
- 3690 individus (= 0.3%) avec hématurie microscopique isolée
- incidence IRC « terminale » sur un suivi de 22 ans :
  - 0.7 % dans le groupe hématurie (IgA, Alport, autres)
  - 0.045% dans le groupe sans hématurie
- Risque relatif 18.5

Vivante A and al. Jama 2011; 306(7):729-36

## Suivi d'une hématurie glomérulaire isolée

- Au début biannuel, puis annuel
  - Tension artérielle
  - Albuminurie
  - Créatininémie et clearance calculée (CKD-EPI)
- Avec réévaluation de la biopsie rénale en cas d'anomalie nouvelle pour :
  - Poser un diagnostic spécifique
  - Introduire des traitements ciblés
  - Conseil génétique

## Que dire au patient ?

Don't panic !



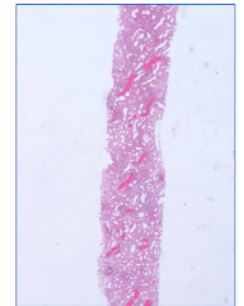
## Vignette clinique 2

- Patient de 48 ans, un épisode d'hématurie macroscopique indolore
- Antécédents :
  - hypertension artérielle traitée
  - tabagisme 30 UPA
  - TVP post-opératoire (fracture tibia) anticoagulée depuis 1 mois
- Traitement : valsartan 160 mg, sintrom
- Examens sanguins et urinaires :
  - Hb 125 g/l, INR 2.7
  - créatininémie 90 umol/l, clearance 89 ml/min/1.73 m2
  - bandelette : Hb++, prot +, leuco +, gluc –
  - Cytométrie de flux : GR 474 M/L, non glomérulaire, leuco 104 M/L
  - Sédiment urinaire : hématies non glomérulaires, leuco, bactéries
  - Culture urinaire : E. Coli 10<sup>5</sup>

# Macro-hématurie

- Quelle est la signification d'une macro- par rapport à une microhématurie ?
- Quelles sont les étapes diagnostiques à effectuer pour ce patient ?

- Les causes sont les mêmes mais :
  - Causes urologiques plus fréquentes (85% des cas)
  - Etiologie tumorale plus fréquente (jusqu'à 20% des cas) → bilan plus invasif
  - Autres : hyperplasie bénigne de la prostate (40%), infections, calculs,...
- Certaines néphropathies :
  - IgA, membranes basales fines, en particulier lors d'épisodes infectieux
  - Glomérulonéphrite para/post-infectieuses...
- Cas particulier des patients sous ACO
  - Une hématurie macroscopique ne peut jamais être banalisée
  - Une nouvelle entité : « warfarin-related nephropathy » : saignement glomérulaire avec insuffisance rénale aiguë chez des patients avec INR supra-thérapeutique



# Causes d'hématurie

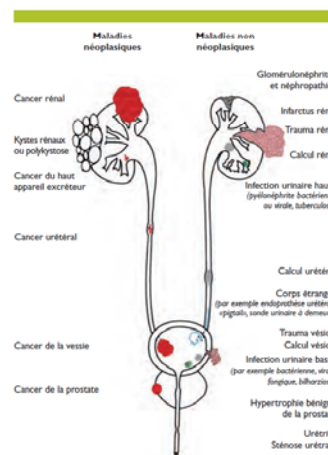
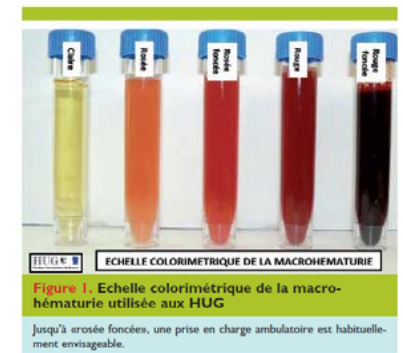


Figure 2. Principales étiologies de l'hématurie

# Prise en charge initiale

- Evaluation ambulatoire vs hospitalière
- Une macro-hématurie entraînera d'emblée un bilan extensif par l'urologue, même en cas de culture positive
- Pour les hématuries microscopiques :
  - Traitement antibiotique
  - Contrôle du sédiment
  - Rapidité des investigations à moduler selon facteurs de risque pour néoplasie





# Rechercher les facteurs de risque pour une néoplasie de voies urinaires

**Table 1:  
Common Risk Factors for Urinary Tract Malignancy in Patients with Microhematuria**

Male gender
Age (> 35 years)
Past or current smoking
Occupational or other exposure to chemicals or dyes (benzenes or aromatic amines)
Analgesic abuse
History of gross hematuria
History of urologic disorder or disease
History of irritative voiding symptoms
History of pelvic irradiation
History of chronic urinary tract infection
History of exposure to known carcinogenic agents or chemotherapy such as alkylating agents
History of chronic indwelling foreign body

RR x 4

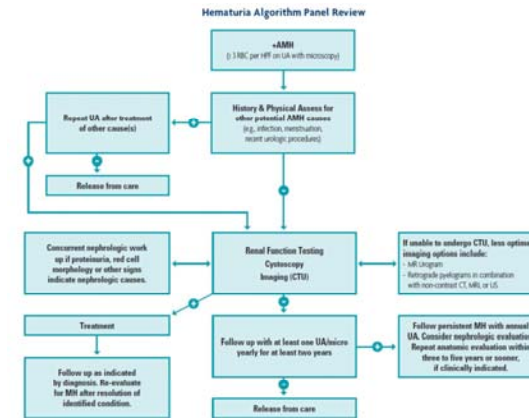
RR x 2-4

RR x 9 pour cyclophosphamide

## Diagnosis, Evaluation and Follow-Up of Asymptomatic Microhematuria (AMH) in Adults: AUA Guideline

Rodney Davis, J. Stephen Jones, Daniel A. Barocas, Erik P. Castle, Erich K. Lang, Raymond J. Leveillee, Edward M. Messing, Scott D. Miller, Andrew C. Peterson, Thomas M.T. Turk and William Weitzel

From the American Urological Association Education and Research, Inc., Linthicum, Maryland



Davis R and al. J Urol 2012; 188(6 Suppl):2473-81

## Imagerie

- CT scan 4 phases (coupes tardives pour évaluer les voies urinaires) → 1<sup>er</sup> choix
- Si contre-indications uro-IRM
- L'échographie reste un bon examen de dépistage mais ne peut pas repérer toutes les lésions

## Cystoscopie

- Avec cytologie

## Vignette clinique 2 (suite)

- CT-scan des voies urinaires

- Kyste rénal simple
- Pas de calcul
- Pas de lésion urétrale ou vésicale

- Cystoscopie :

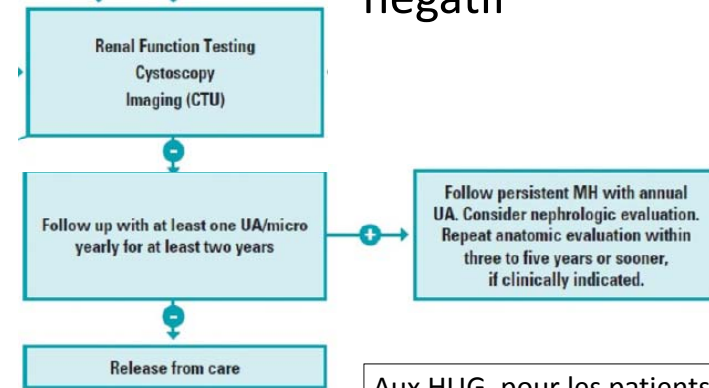
- Une lésion maligne vésicale



## Pièges

- La découverte d'une lésion de haut appareil ne permet pas de stopper les investigations (et inversement)
- Caractère multifocal des néoplasies urotéliales

## Hématurie non glomérulaire et bilan négatif



Aux HUG, pour les patients à risque :

- sédiment, cytologie, créatininémie, TA à 6, 12, 24 et 36 mois
- Répéter le bilan si macrohématurie ou si persistance de la microhématurie à 3 ans

## La prise en charge en équipe...

