



Glucosurie rénale

Rev Med Suisse 2013; 9: 636-40

A. Rohfleisch
G. Nseir
H. Chehade
M. Guidoux
Noverraz
J.-P. Venetz
F. Barbey

Renal glucosuria

The occurrence of glucosuria in the absence of hyperglycemia is distinctive for renal glucosuria. SGLT2 mutations provoke familial renal glucosuria characterized by persistent glucosuria in the absence of any other renal tubular dysfunction. Renal glucosuria associated with others proximal tubular dysfunctions points to Fanconi syndrome. This generalized dysfunction of proximal tubule needs to be treated and may progress regarding its aetiology to chronic renal failure. The development and study of models of Fanconi syndrome has recently contributed to a better knowledge of the mechanisms implicated in the tubular transport of glucose and low-molecular-weight-proteins. This article reviews these recent developments.

La glucosurie d'origine rénale survient dans un contexte de normoglycémie. Les mutations du cotransporteur SGLT2 sont responsables de la glucosurie rénale familiale dans laquelle la glucosurie est permanente et isolée. L'association d'une glucosurie rénale à d'autres manifestations de dysfonction tubulaire proximale oriente vers un syndrome de Fanconi. Cette tubulopathie proximale généralisée nécessite un traitement chronique. Sa principale cause chez l'enfant est la cystinose et chez l'adulte les médicaments et les paraprotéines. Des progrès récents ont été effectués dans la compréhension des mécanismes impliqués dans le transport tubulaire proximal des solutés et des protéines de bas poids moléculaire. Ils sont passés en revue dans cet article.

INTRODUCTION

Le rôle du tubule rénal proximal (TP) est central dans le maintien de l'homéostasie du glucose, principale source énergétique du cerveau et des muscles, en réabsorbant la totalité du glucose filtré. La glucosurie, définie par une excrétion urinaire de glucose supérieure à 2,75 mmol/jour ou 500 mg/jour, est habituellement détectée dans un contexte d'hyperglycémie chez un patient diabétique. A l'opposé, la glucosurie rénale survient dans un contexte de normoglycémie. Un défaut tubulaire proximal de réabsorption du glucose en est la cause. Cette anomalie peut être isolée ou associée à d'autres manifestations de dysfonction tubulaire proximale.

PATIENT 1

Une patiente de 34 ans se plaint depuis l'adolescence de malaises associant faiblesse, sueurs froides et polyurie-polydipsie intermittente. Lors d'une grossesse, une glucosurie (+++++) est découverte à la bandelette et quantifiée à 80 g/24 heures. Suspectant un diabète gestationnel, un test d'hyperglycémie provoquée est effectué. Il s'avère dans la norme. Le bilan sanguin et urinaire complémentaire est sans particularité. Une hypotension orthostatique diurne symptomatique est mise en évidence par l'enregistrement de la TA sur 24 heures (Remler). Le taux plasmatique de rénine/aldostérone se situe à 4,5 fois la norme.

PATIENT 2

Un bambin de quinze mois est hospitalisé pour suspicion de diabète inaugural en raison d'une polyurie-polydipsie, d'une glucosurie à la bandelette et d'une cassure des courbes de croissance. L'anamnèse familiale est sans particularité. Les glycémies à jeun et postprandiale se situent dans la norme. Le bilan sanguin est le suivant: potassium 2,8 mmol/l (3,6-5,4 mmol/l), phosphate



0,73 mmol/l (1,1-2,5 mmol/l), calcium 2,25 mmol/l (2,1-2,5 mmol/l), créatinine 32 µmol/l (21-36 µmol/l), pH 7,32 (7,35-7,45), HCO₃⁻ 12 mmol/l (21-28 mmol/l) et chlore 109 mmol/l (95-111 mmol/l). A la bandelette, protéinurie 1 g/l et glucosurie ≥ 55 mmol/l (13,7 g/l). Au spot urinaire, fraction d'excrétion du phosphate 36% (5-15%) et rapport protéines/créatinine 556 g/mol (n: 9-45). Une amino-acidurie totale est détectée dans les urines de 24 heures. Un rachitisme est découvert à la radiographie des os de la main.

FONCTIONS DU TUBULE RÉNAL PROXIMAL

Réabsorption de l'eau, des solutés et des acides aminés

En situation normale, la **bordure en brosse** des cellules épithéliales du TP (**figure 1**) **réabsorbe la moitié de l'eau et du sodium**, ainsi que la **quasi-totalité du glucose** (environ 180 g/jour), du phosphate, des acides aminés et autres solutés organiques filtrés par les glomérules.

Ce transport actif des solutés et acides aminés est majoritairement couplé à celui du sodium, via des cotransporteurs spécifiques (**figure 2**).¹ L'énergie nécessaire est fournie indirectement par le gradient de concentration du sodium, dépendant de la pompe Na/K-ATPase située à la membrane baso-latérale. La production d'adénosine triphosphate (ATP), source énergétique vitale pour la cellule, requiert l'intégrité de la chaîne respiratoire mitochondriale et une concentration intracellulaire suffisante de phosphates.²

Réabsorption des protéines de bas poids moléculaire

Une certaine quantité de protéines de bas poids moléculaire (PBPM) traverse normalement le filtre glomérulaire.

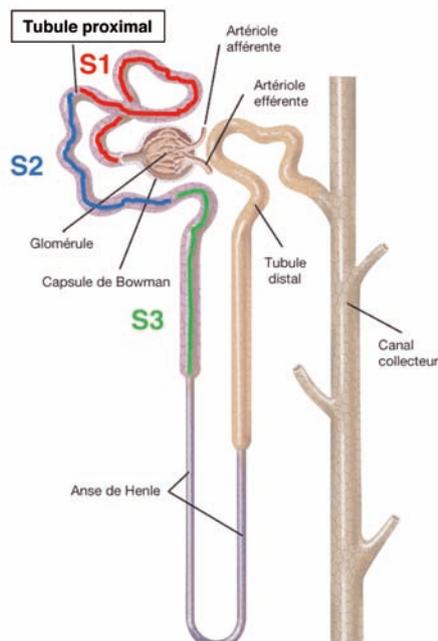


Figure 1. Segmentation du tubule rénal

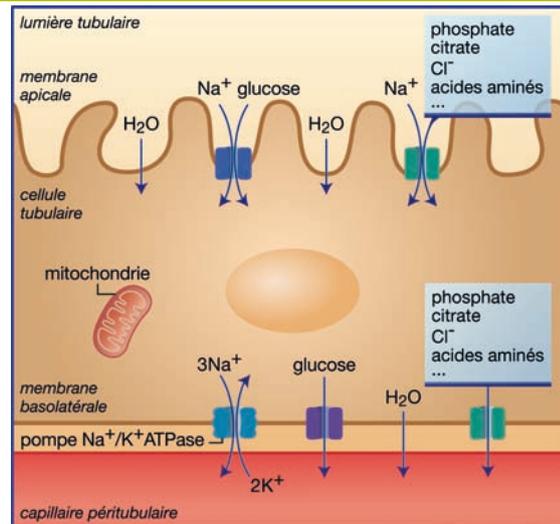


Figure 2. Gradient de concentration du sodium dépendant de la pompe Na/K-ATPase

Située à la membrane baso-latérale, elle fournit l'énergie nécessaire aux cotransporteurs spécifiques sodium/solutés/acides aminés, situés à la membrane apicale.

Elles sont **réabsorbées par endocytose** au niveau des segments 2 et 3 du TP (**figure 3**), après s'être liées aux **récepteurs multiligands mégaline et cubiline** (**tableau 1**). Le complexe ligand/récepteur est internalisé dans des puits à clathrine qui se séparent de la membrane pour former des vésicules de clathrine.³ Elles évoluent ensuite en endoso-

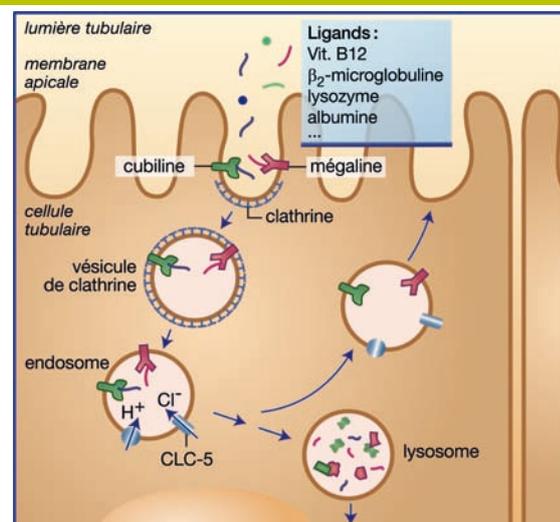


Figure 3. Voie de l'endocytose des protéines de bas poids moléculaire (PBPM)

Une quantité limitée de PBPM est filtrée normalement par les glomérules. Elles sont **réabsorbées par le tubule rénal proximal** après liaison aux récepteurs **mégaline et cubiline**. Le complexe ligand/récepteur est internalisé au niveau des puits à **clathrine**, qui se transforment ensuite en vésicules de clathrine puis **endosomes**. Sous l'effet d'une **acidification** dépendante de l'**échangeur membranaire Cl⁻/H⁺** a lieu, au sein des endosomes, la dissociation ligand/récepteur permettant le recyclage de la mégaline et cubiline à la membrane apicale et le transfert des ligands vers les lysosomes.



Tableau 1. Principaux ligands de la mégaline et de la cubiline

HDL : lipoprotéines de haute densité ; PTH : parathormone ; EGF : facteur de croissance épidermique.

Ligands
• Transcobalamine-vitamine B12, facteur intrinsèque-vitamine B12, vitamin D-binding protein, vitamine A-binding protein
• Albumine, myoglobine, hémoglobine, transferrine
• Apolipoprotéine B/E/H/M, HDL
• PTH, insuline, EGF
• Urokinase, amylase, lysozyme, N-acétyl-β-D-glucosaminidase, α1 et β2 microglobuline
• Chaînes légères
• Aminoglycosides

mes au sein desquels a lieu, sous l'effet d'une acidification dépendante de l'échangeur membranaire Cl⁻/H⁺ électrogénique CIC5, la dissociation ligand/récepteur, permettant le recyclage de la mégaline et de la cubiline à la membrane apicale, et l'envoi des ligands vers les lysosomes.

TRANSPORT TRANSMEMBRANAIRE DU GLUCOSE

Membrane apicale

La majorité du glucose filtré (90%) par les glomérules est réabsorbé via le cotransporteur sodium/glucose SGLT2 (gène *SLC5A2*) à affinité basse/capacité haute, localisé le long des segments S1 et S2 du TP (figure 4). Le glucose restant est réabsorbé en aval par le cotransporteur SGLT1 (gène *SLC5A1*) à affinité haute/capacité basse, situé en aval au niveau du segment S3. L'énergie nécessaire à ce transport est fournie par la pompe Na⁺/K⁺-ATPase située à la membrane baso-latérale.⁴ Ainsi, en conditions normales, la glucosurie est absente. SGLT1 est également le principal trans-

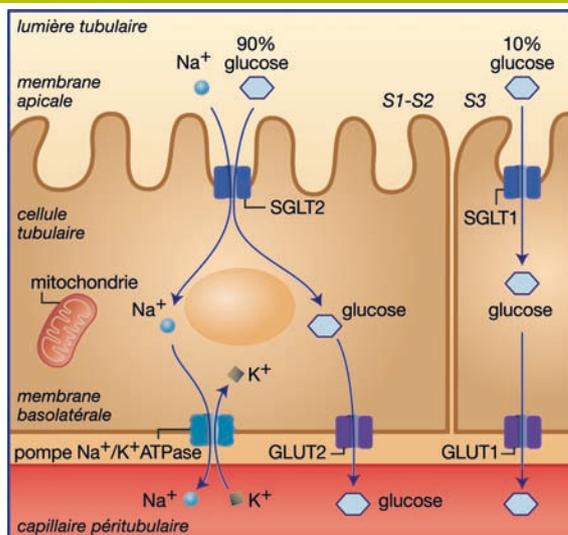


Figure 4. Transport membranaire du glucose

90% du glucose filtré est réabsorbé au niveau de la membrane apicale des segments S1 et S2 du tube proximal par le cotransporteur sodium/glucose SGLT2. Le glucose quitte la cellule par diffusion passive via le transporteur GLUT2. Le glucose restant est réabsorbé le long du segment S3 par le cotransporteur SGLT1, puis diffuse hors de la cellule via le transporteur GLUT1.

Tableau 2. Seuils semi-quantitatifs de glucosurie détectés par la bandelette Multistix 10 SG

Glucosurie	Traces	+	++	+++	++++
mmol/l	5,5	14	28	55	≥ 111
g/l	1	2,5	5	10	≥ 20

porteur intestinal du glucose et du galactose.

Le transport apical du glucose peut s'adapter à une augmentation de la charge filtrée de glucose jusqu'à une glycémie de 11 mmol/l, correspondant au transport maximal du glucose. Au-delà, une glucosurie apparaîtra (tableau 2). Ce seuil peut s'abaisser en cas d'hyperfiltration (rein unique, grossesse) et s'élever en cas d'insuffisance rénale chronique (IRC).

Membrane baso-latérale

Lorsque sa concentration intracellulaire est supérieure à celle de l'interstitium, le glucose diffuse passivement hors de la cellule via le transporteur GLUT2 (gène *SLC2A2*) localisé le long des segments S1 et S2 du TP, et GLUT1 (gène *SLC2A1*) situé au niveau du segment S3. GLUT2, qui transporte également le galactose, est aussi exprimé à la membrane des hépatocytes, des cellules β du pancréas et des entérocytes. GLUT1 est fortement exprimé au niveau de la barrière hémato-encéphalique et à la membrane des érythrocytes.

GLUCOSURIE RÉNALE ISOLÉE

Mutations de SGLT2

Les mutations de SGLT2 sont responsables de la glucosurie rénale familiale (GRF), caractérisée par une glucosurie permanente, isolée, c'est-à-dire sans autre anomalie urinaire associée, dans un contexte de normoglycémie.⁵ Le retentissement des mutations dépend probablement d'une codominance des deux allèles. En cas de mutation hétérozygote, la glucosurie est modérée (< 10 g/1,73 m²/jour), et sévère (> 10 g/1,73 m²/jour) s'il y a mutation des deux allèles. Bien que la charge filtrée de glucose soit de 180 g/jour, la glucosurie n'excède que rarement 130 g/jour chez les porteurs d'une mutation des deux allèles, ce qui suggère l'intervention possible de transporteurs non spécifiques du glucose en cas de GRF.

La GRF est une anomalie bénigne, sans retentissement sur la fonction rénale à long terme.⁶ Des cas d'énurésie, de polyurie-polydipsie ou de polyphagie ont néanmoins été rapportés. Une activation du SRAA (système rénine-angiotensine-aldostérone), secondaire aux natriurèse et diurèse osmotique élevées, est également possible comme l'illustre le patient 1. La GRF est habituellement découverte fortuitement. Son diagnostic est confirmé par le dosage de la glucosurie de 24 heures.

Mutations de SGLT1

Les mutations de SGLT1 provoquent une glucosurie modérée isolée, intermittente ou permanente.⁷ Le tableau clinique est dominé, dès les premières semaines, par la malabsorption intestinale du glucose et du galactose.



Mutations de GLUT2

Les mutations récessives ou syndrome de Fanconi-Bickel sont responsables d'une **glycogénose avec organomégalie hépatorénale**, d'anomalies de l'homéostasie du glucose et d'une intolérance au galactose.⁸ Ces patients présentent une **glucosurie disproportionnée** (> 130 g/1,73 m²/jour) ainsi qu'un **rachitisme hyperphosphaturique**. L'accumulation intracellulaire des monosaccharides et du glycogène perturbe le métabolisme énergétique cellulaire et ainsi certains cotransporteurs apicaux. Dans les formes modérées, seule une glucosurie isolée est mise en évidence.

GLUCOSURIE RÉNALE ASSOCIÉE

Syndrome de Fanconi

Le syndrome de Fanconi (SF) est un **dysfonctionnement partiel ou complet du TP** qui se traduit de manière caractéristique par une **glucosurie** associée à une **polyurie**, une **phosphaturie inadaptée à la phosphatémie**, une **aminoacidurie totale** et une **protéinurie composée de PBPM**.⁹ La découverte simultanée à la bandelette d'une **glucosurie normoglycémique** et d'une protéinurie modérée est très suggestive. Un bilan sanguin et urinaire (spot; urines de 24 heures) complémentaire permettra de confirmer le diagnostic (tableau 3). Les principales étiologies du SF sont présentées dans le **tableau 4**. **La dysfonction tubulaire est contrebalancée par le traitement de KCl, phosphate de potassium, bicarbonate de sodium et vitamine D.**

L'atteinte d'un intervenant-clé du métabolisme énergétique cellulaire (**pompe Na/K-ATPase**; synthèse de l'ATP; chaîne respiratoire mitochondriale) et/ou de la voie de l'endocytose (**mégaline, cubiline, CIC5**) est probablement déterminante dans la survenue du SF.¹⁰

PHYSIOPATHOLOGIE

Atteinte du métabolisme énergétique cellulaire

Toxines

L'administration de cadmium à des rats bloque la pompe Na/K-ATPase et la production du gradient de concentration du sodium, source indirecte d'énergie indispensable au bon fonctionnement des cotransporteurs spécifiques sodium/solutés/acides aminés situés à la membrane apicale.¹¹

Tableau 3. Syndrome de Fanconi: manifestations cliniques et paracliniques

Urine	Sang	Clinique
<ul style="list-style-type: none"> • Polyurie • Excrétion augmentée de <ul style="list-style-type: none"> – Sodium – Potassium – Phosphate – Bicarbonates – Acide urique – Glucose – Acides aminés – protéines de bas poids moléculaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Acidose métabolique hyperchlorémique • Concentration abaissée de <ul style="list-style-type: none"> – Sodium – Potassium – Phosphate – Bicarbonates – Acide urique – Calcium • Concentration élevée de <ul style="list-style-type: none"> – Chlore 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfants <ul style="list-style-type: none"> – Polydipsie – Déshydratation – Rachitisme vitamino-résistant – Retard de croissance • Adultes <ul style="list-style-type: none"> – Ostéomalacie – Ostéoporose – Fractures pathologiques

Fanconi = tubulopathie proximale par bloc Na/K-ATP ase et/ou mégaline/cubiline --> diminution réabs glucose, Na, K, Phosph, HCO₃, aa/protéines, transporteurs de vitamines (A, B12, D), ...

Tableau 4. Syndrome de Fanconi: classification étiologique

SF: syndrome de Fanconi.

Causes héréditaires	Causes acquises
<ul style="list-style-type: none"> • Cystinose • SF familial idiopathique • Maladie de Dent • Syndrome de Lowe • Maladie de Wilson • Mitochondriopathies • Glycogénose de type I • Tyrosinémie de type I • Intolérance au fructose • Galactosémie • Syndrome de Fanconi-Bickel • Maladie kystique de la médullaire 	<p>Associées à</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paraprotéinémies – syndrome néphrotique – amyloïdose primaire transplantation rénale – tumeurs <p>Médicaments</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cidofovir – ténofovir – didanosine – azathioprine – aminoglycosides – tétracyclines – cisplatine – acide valproïque <p>Métaux lourds/toxines</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mercure – cadmium – plomb – platine – abus chronique d'alcool – toluène – paraquat

Aminoglycosides

Après internalisation dans les cellules du TP, les composés cationiques des aminoglycosides se fixent aux phospholipides membranaires chargés négativement. Cette liaison **bloque la génération d'ATP** vitale pour la cellule et en particulier pour le fonctionnement des cotransporteurs apicaux.¹²

ANTIVIRAUX

La toxicité du cidofovir et du ténofovir perturbe la chaîne respiratoire mitochondriale, le métabolisme énergétique cellulaire et, par voie de fait, les fonctions de transport apical.^{9,13}

Atteinte de la voie de l'endocytose

Mutations des récepteurs mégaline et cubiline

Les souris *knockout* pour la mégaline développent une protéinurie composée de PBPM, avec une perte majeure de calcidiol et de vitamine A.^{3,10} L'expression apicale et l'internalisation du cotransporteur sodium-phosphate NPT2, en réponse à l'hormone parathyroïdienne (PTH), sont anormales et se traduisent par une fuite urinaire de phosphates.

Les mutations de la cubiline sont responsables d'une **protéinurie**, composée de PBPM ainsi que d'une **anémie mégaloblastique** héréditaire (maladie de Imerslund-Gräsbeck), par défaut d'internalisation du complexe facteur intrinsèque/cobalamine au niveau intestinal.^{3,10}

Mutations du gène CLCN5

Les mutations de ce gène, situé sur le chromosome X et codant pour l'**échangeur Cl⁻/H⁺** électrogénique CIC5, provoquent la **maladie de Dent**. Il y a **défaut d'acidification de l'endosome**, ce qui empêche la dissociation du complexe ligand/récepteur et le recyclage de la mégaline et de la cubiline à la membrane apicale.¹⁴ Les garçons atteints présentent une **protéinurie composée de PBPM, une hyperphosphaturie**, une hypercalciurie, des calculs, une néphrocalcinose ainsi qu'une IRC progressive.

Maladie des chaînes légères

C'est la cause la plus fréquente de SF chez l'adulte de plus de 50 ans.^{10,15} L'examen de la biopsie rénale révèle la

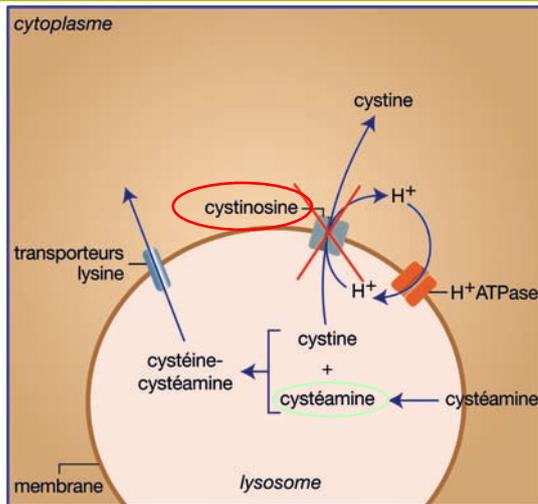


Figure 5. Cystinose

La cystine est normalement transportée hors du lysosome par la protéine membranaire **cystinosine**. Dans la cystinose, la cystinosine n'est pas fonctionnelle, ce qui provoque l'accumulation intralysosomale de cystine. La **cystéamine**, en se liant à la cystine, permet sa sortie du lysosome en empruntant le transporteur de la lysine.

présence d'inclusions intracytoplasmiques fixant sélectivement l'anticorps anti-kappa, et correspondant en ultra-structure à des cristaux situés dans le compartiment endolysosomal. En raison de leur résistance à la protéolyse, **ces chaînes kappa s'accumulent dans le compartiment endolysosomal et perturbent la voie de l'endocytose et le trafic intracellulaire**, provoquant l'apparition d'un SF dont la sévérité est inversement corrélée à celle de l'IRC.

Cystinose infantile

Il s'agit d'une maladie métabolique récessive impliquant le gène *CTNS*. Il code pour la protéine cystinosine située à la membrane des lysosomes et transportant la cystine vers le cytoplasme (figure 5). Sa dysfonction provoque une accumulation intralysosomale ubiquitaire de cystine. La forme néphropathique infantile se manifeste dès les premiers mois de vie par un SF avec glucosurie, une polyurie-

polydipsie, une anorexie ainsi qu'une cassure des courbes de croissance (patient 2). L'accumulation intralysosomale de cystine perturbe la voie de l'endocytose et le trafic intracellulaire des cellules du TP, expliquant le SF et l'IRC. En l'absence de traitement, le stade d'insuffisance rénale terminale est atteint vers l'âge de dix ans. Le traitement par cystéamine permet de retarder les manifestations rénales de la maladie et non de les prévenir.¹⁶

CONCLUSION

La glucosurie doit être interprétée selon son contexte de normo ou d'hyperglycémie. La glucosurie rénale familiale, permanente et isolée, est une anomalie bénigne, contrairement au SF qui peut évoluer selon son étiologie vers une IRC. Ce n'est que par une meilleure connaissance des acteurs et mécanismes impliqués dans le transport tubulaire du glucose, autres solutés et des PBPM que des avancées pourront être réalisées dans la prévention et le traitement du SF.

Implications pratiques

- La découverte d'une glucosurie dans un contexte de normoglycémie oriente vers son origine rénale
- L'association glucosurie normoglycémique/protéinurie modérée à la bandelette est évocatrice d'un syndrome de Fanconi
- Les médicaments et les paraprotéines sont les principales causes de syndrome de Fanconi acquis de l'adulte

Adresse

Drs Anna Rohfleisch, Galeb Nseir, Myriam Guidoux Noverraz, Jean-Pierre Venetz et Frédéric Barbey
Centre de transplantation d'organes
Dr Hassib Chehade
Unité universitaire de néphrologie pédiatrique
CHUV, 1011 Lausanne
 anna.rohfleisch@gmail.com
 galeb.nseir@chuv.ch
 myriam.guidoux@chuv.ch
 jean-pierre.venetz@chuv.ch
 frederic.barbey@chuv.ch
 hassib.chehade@chuv.ch

Bibliographie

- 1 Jacobson HR, Seldin DW. Proximal tubular reabsorption and its regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977;17:623-46.
- 2 Laski ME, Kurtzman NA. The renal adenosine triphosphatases: Functional integration and clinical significance. *Miner Electrolyte Metab* 1996;22:410-22.
- 3 ** Verroust PJ, Kozyraki R, Hammond TG, et al. Rôle physiopathologique de la cubiline et de la mégaline. *Adv Nephrol Necker Hosp* 2000;30:127-45.
- 4 Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int* 2011;(Suppl. 120):S1-6.
- 5 Calado J, Sznajer Y, Metzger D, et al. Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: Absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3874-9.
- 6 * Scholl-Bürgi S, Santer R, Ehrlich JH. Long-term outcome of renal glucosuria type 0: The original patient and his natural history. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2394-6.
- 7 Lam JT, Martin MG, Turk E, et al. Missense mutations in SGLT1 cause glucose-galactose malabsorption by trafficking defects. *Biochim Biophys Acta* 1999;1453:297-303.
- 8 Grünert SC, Schwab KO, Pohl M, et al. Fanconi-Bickel syndrome: GLUT2 mutations associated with a mild phenotype. *Mol Genet Metab* 2012;105:433-7.
- 9 * Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, et al. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;41:292-309.
- 10 ** Sirac C, Bridoux F, Essig M, et al. Toward understanding renal Fanconi syndrome: Step by step advances through experimental models. *Contrib Nephrol* 2011;169:247-61.
- 11 Kramer HJ, Gonick HC, Lu E. In vitro inhibition of Na-K-ATPase by trace metals: Relation to renal and cardiovascular damage. *Nephron* 1986;44:329-36.
- 12 Melnick JZ, Baum M, Thompson JR. Aminoglycoside-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:118-22.
- 13 Ho ES, Lin DC, Mendel DB, et al. Cytotoxicity of antiviral nucleotides adefovir and cidofovir is induced by the expression of human renal organic anion transporter 1. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:383-93.
- 14 Piwon N, Günther W, Schwake M, et al. CIC-5 Cl-channel disruption impairs endocytosis in a mouse model for Dent's disease. *Nature* 2000;408:369-73.
- 15 Ronco PM, Mougenot B, Moulin B, et al. Adult Fanconi syndrome due to monoclonal immunoglobulin light chains. In Touchard PA, Hermine O, Ronco P (eds): *Monoclonal gammopathies and the kidney*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2003:75-86.
- 16 Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults: Natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med* 2007;147:242-50.

* à lire
 ** à lire absolument