



9. Suivi de la maladie rénale chronique

Débit de filtration glomérulaire et microalbuminurie



IBC/LAB

INSTITUT DE BIOLOGIE CLINIQUE
UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES

1. INTRODUCTION

Lien entre baisse du DFG/albuminurie et morbi-mortalité

La maladie rénale chronique (MRC) est définie par la présence d'une atteinte rénale (albuminurie, anomalies morphologiques du parenchyme rénal...) et/ou d'un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 ml/min/1.73 m² durant plus de 3 mois.

Elle est associée à un large éventail de complications conduisant à des conséquences négatives pour la santé. Un grand nombre d'études épidémiologiques établissent un **lien entre la chute du débit de filtration glomérulaire (DFG) et l'albuminurie d'une part et un excès de morbi-mortalité d'autre part.**

Les experts du KDIGO¹ recommandent de classer les patients en fonction de leur DFG **ET** de leur degré d'albuminurie pour un meilleur suivi de la MRC.

Pronostic de progression de la MRC vers une insuffisance rénale terminale en fonction du stade (G _x A _x)				ALBUMINURIE (rapport albuminurie/créatininurie = RAC) (mg albumine/g créatinine)		
				A1	A2	A3
				< 30 mg/g	30 - 300 mg/g	> 300 mg/g
				Optimale à normale haute	Albuminurie modérée	Albuminurie sévère
DFGe (mL/min/1.73m ²)	G1	Normal ou hyperfiltration	≥ 90		Surveiller	Référer
	G2	Légèrement abaissé	60-89		Surveiller	Référer
	G3a	Légèrement à modérément abaissé	45-59	Surveiller	Surveiller	Référer
	G3b	Modérément à sévèrement abaissé	30-44	Surveiller	Surveiller	Référer
	G4	Sévèrement abaissé	15-29	Référer	Référer	Référer
	G5	Insuffisance rénale terminale (IRT)	< 15	Référer	Référer	Référer

KDIGO 2012 and NHANES 1999-2006

Classification de la maladie rénale chronique et estimation du risque relatif de progression vers une insuffisance rénale terminale en fonction du DFG estimé (en ml/min/1.73 m²) et de l'albuminurie (mg albumine/g de créatinine)

Les recommandations de suivi clinique et biologique de la progression sont :

vert, 1 fois par an

jaune, 2 fois par an

orange, 3 fois par an

rouge, minimum 4 fois par an voire une fois par mois (par exemple juste avant la mise en dialyse).

¹ KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes

2. EVALUATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE (DFG ou GFR)

- La GFR réelle précise (ml/min) ne peut être **mesurée** que par des méthodes de références telles que la clairance de l'inuline, la scintigraphie au ^{51}Cr -EDTA... Ces marqueurs sont idéaux mais peu accessibles.
- La mesure de la clairance urinaire de créatinine via la traditionnelle collecte des urines de 24h n'est plus recommandée pour mesurer le DFG (surestimation du DFG lié à la sécrétion tubulaire de créatinine)
- Des formules de 1^{ère} ligne type **Cockcroft, MDRD, CDK-EPI 2009** et plus récemment **CDK-EPI 2021** estiment la GFR (=GFR_e = GFR estimée) dans la population générale en utilisant la **créatinine** comme biomarqueur. Les valeurs de ces formules sont +/- imprécises et sont toujours à replacer dans le contexte global du patient.
- Des équations de 2^{ème} ligne type **CDK-EPI 2012** ont été mises au point pour confirmer une MRC en cas de doutes (sujets jeunes notamment) et d'impossibilité de mesures ; **elles combinent le dosage de la créatinine sérique et le dosage de Cystatine-C (Cys-C)**

2.1 EVOLUTION DES FORMULES DE 1^{ÈRE} LIGNE

Cockcroft et Gault, 1976	N'est plus considérée comme une formule de référence (doit être abandonnée) ! Attention est toujours utilisée pour l'adaptation des posologies de médicaments
MDRD, 1999 Modification of Diet in Renal Disease	Non valable pour les GFR > 60 mL/min/1.73 m²
CDK-EPI 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology	Valable pour les GFR > 60 mL/min/1.73 m² <i>inconvenient : facteur de correction ethnique validé uniquement pour la population afro-américaine, résultat à interpréter avec précaution chez les sujets non caucasiens et non afro-américains</i>
CDK-EPI, 2021 Chronic Kidney Disease Epidemiology	Valable pour les GFR > 60 mL/min/1.73 m² <i>avantage : absence de facteur ethnique</i>

2.2 INTERPRÉTATION DES VALEURS NORMALES :

NOUVEAU

La fonction rénale décline naturellement avec l'âge (environ 0.75 à 1 ml/min/an après 40-50 ans) mais ce déclin est très variable.

Environ 50% des patients testés au laboratoire présentent un DFG < 90 mL/min.

Seuls les patients jeunes présentant un DFG entre 60 et 90 mL/min sont habituellement pris en charge par le néphrologue (dosage de cystatine - équation de 2^{ème} ligne)

Ceci nous a amené à redéfinir les valeurs de GFR sur base de l'âge du patient (étude réalisée en interne sur un échantillon de 15.000 patients) afin de proposer des valeurs de référence adaptées à la réalité.

Valeurs de DFG adaptées (ml/min/1.73m²)

20-29 ans	89-145
30-39 ans	85-143
40-49 ans	75-127
50-59 ans	70-119
60-69 ans	65-115
70-79 ans	60 -113
80-89 ans	60 -96
≥ 90 ans	60-95



Intervalles de référence notifiés sur nos protocoles depuis juillet 2022 (CDK-EPI, 2021)

2.3 LIMITATIONS des formules de 1ère ligne (biomarqueur = créatinine)

LIMITATIONS

Exceptions à l'utilisation des équations MDRD et CDK-EPI (2009 et 2021) pour estimer le DFG

- Extrêmes d'âge
- Patients de poids extrêmes (anorexie/obésité) ou dont la masse musculaire est élevée ou faible
- Extrêmes de taille
- Patients dénutris
- Patients ayant une alimentation pauvre en protéines animales (végétariens/végétaliens)
- Maladies neuro-musculaires, paraplégie ou tétraplégie
- Grossesse
- Variations aiguës de la fonction rénale (IRA) et du volume de distribution (état de choc, infections sévères)
- Posologie de drogues à spectre thérapeutique étroit

3. ALBUMINURIE : CATEGORIES

L'albuminurie (définie par la présence d'albumine dans les urines à une quantité > 30 mg/24h) est un **facteur de risque bien établi de maladie cardiovasculaire et de progression de la MRC**

Catégorie	Albuminurie de 24h (mg/24 h)	Rapport A/C (mg albumine/g créatinine) = microalbuminurie	
A1	< 30	< 30	Optimale ou normale haute
A2	30 - 300	30 - 300	Modérément augmentée
A3	> 300	> 300	Sévèrement augmentée

L'albuminurie peut précéder la survenue d'une baisse du DFG. Elle n'est pas spécifique d'une maladie mais du compartiment atteint. **Chez tout patient avec un DFG réduit, la mesure de l'albuminurie doit être réalisée en simultané avec la protéinurie afin de caractériser la protéinurie : glomérulaire, tubulaire ou de surcharge.**

Protéinurie composée à > 60% d'albumine => **protéinurie d'origine glomérulaire**

Protéinurie composée à moins de 50% d'albumine => **protéinurie d'origine tubulaire ou de surcharge.**

Une protéinurie avec albuminurie minoritaire doit faire rechercher des chaînes légères.



EN PRATIQUE

- Le rapport albuminurie/créatininurie (RAC aussi appelé «microalbuminurie») est réalisé de préférence sur un **échantillon d'urines matinales (préférable à la récolte sur urines de 24h fastidieuse et souvent incorrecte)**
- Le test est remboursé chez les personnes diabétiques (2.2 € chez les patients non diabétiques)
- Délai de réponse : répondu le jour de réception si reçu avant 16h
- Tenir compte de la possibilité de faux positifs
- Il est recommandé d'effectuer un dosage sur 2 ou 3 prélèvements durant une période de 3 à 6 mois avant de conclure à une excrétion anormale

Rapport albuminurie/créatininurie (Microalbuminurie)

FAUX POSITIFS

Elévation transitoire de l'albuminurie

- Contamination par sang menstruel
- Infection urinaire
- Exercice physique endéans les 24h
- Fièvre
- Hyperglycémie importante
- HTA marquée

Réduction de l'excrétion de créatinine (cause non rénale)

- Masse musculaire réduite

A RETENIR

- La maladie rénale chronique (MRC) (y compris la protéinurie isolée) met le patient à haut risque cardio-vasculaire indépendamment des facteurs de risque cardio-vasculaires classiques.
- Le DFG **ET** l'albuminurie sont 2 paramètres essentiels dans le suivi de la MRC
- Les formules de 1^{ère} ligne **MDRD, CDK-EPI 2009** et **CDK-EPI 2021** estiment le DFG. Les valeurs de ces formules sont +/- imprécises et sont toujours à replacer dans le contexte global du patient (limitations liées à l'utilisation de la créatinine comme biomarqueur). La précision globale de ces 3 équations est similaire.
- Les valeurs de DFG notifiées sur nos protocoles sont calculées sur base de l'équation **CDK-EPI 2021**;
les intervalles de référence notifiés ont été redéfinis sur base de l'âge du patient (étude interne réalisée au laboratoire sur un échantillon de 15.000 patients)

NOUVEAU

- **La cystatine-C** est un marqueur endogène de filtration glomérulaire potentiellement plus fiable que la créatinine. Son dosage combiné à celui de la créatinine (équation CDK-EPI,2012) aide à pondérer et à mieux estimer la fonction rénale dans certaines situations (prescription de médicament à excrétion rénale avec intervalle thérapeutique étroit, bilan d'évaluation de donneurs de reins,...) et peut apporter un avantage par rapport à l'usage de la créatinine seule. Cette mesure n'est cependant pas une analyse de routine (surcoût).



Références

National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 39, S1-266 (2002)

Levey, A. S. et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int 80, 17-28, doi:10.1038/ki.2010.483 (2011).

Hougardy J.-M et al. Estimation of the glomerular filtration rate in 2014 by tests and equations : strengths and weaknesses
Rev Med Brux 2014 ; 35 : 250-7

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. volume 3 | issue 1 | JANUARY 2013 <http://www.kidney-international.org>

Kar S, Paglialunga S, Islam R. Cystatin C is a more reliable biomarker for determining eGFR to support drug development studies. J Clin Pharmacol. 2018;58(10):1239-47

Maillard N, Delanaye P, Mariat C. Exploration de la fonction glomérulaire rénale: estimation du débit de filtration glomérulaire. Nephrol Ther. 2015;11(1):54-67.

Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. Lancet. 2017;389(10075):1238-52.