

***Marqueurs de l'atteinte rénale,
classification de l'IRC, conduite à
tenir devant une ascension de la
créatininémie***

Dr Marc Bauwens

***Service de néphrologie-
hémodialyse-
transplantation rénale***

CHU Poitiers

Introduction :

- 50 000 individus souffrent d'IRCT dont 33 000 en EER et 27 000 en Tx.
- Les conséquences sociales sont majeures.
- EER : 2% des dépenses de santé (1 an d'hémodialyse centre = 60 000€, 25 à 35 000€ pour de l'auto-dialyse ou DP).
- 5% de la population adulte européenne présente une IRC contre 13% aux USA → impact ++++ de la prévention.

Définition de l'insuffisance rénale chronique

- C'est une diminution de la filtration glomérulaire en rapport avec une réduction permanente et définitive du nombre de néphrons fonctionnels (# IRA ou IR rapidement progressive).
- Mais grande dispersion des valeurs physiologiques : moins de 2,5% des sujets normaux ont un DFG < 90ml/mn. 1,73m²

Calcul du débit de filtration glomérulaire en 2009

- Méthode de référence : INULINE mais aussi mesures isotopiques. En pratique coûteux et compliqué.
- Clairance au iohexol mais toxicité et allergie.....
- Clairance de la créatinine : difficulté du recueil urinaire
- Clairance selon Cockcroft et Gault : fiable chez l'adulte jeune (<75 ans) et à condition de prendre le poids idéal. On prend en compte le poids, l'âge et le sexe.
- MDRD le plus souvent dit simplifié développé aux USA qui tient compte de l'âge, du sexe, de la créatinine plasmatique et de la race mais pas du poids.
- Cystatine C : protéine basique de 13359 daltons produit par les cellules nucléées.

Formule de Cockcroft et Gault

Clairance créatinine : $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})}$

====> x 1.23 chez l 'homme

====> x 1.04 chez la femme

Il faut corriger la formule par 1,73/Sc

Norme : 120-100 ml/mn/1,73m²

Formule du MDRD

FG = $170 \times \text{créatinémie}^{-0,999}$ (mg/dl) \times $\text{âge}^{-0,176}$ \times
 $\text{urée}^{-0,17}$ (mg/dl) \times $\text{albumine}^{-0,318}$ (g/dl)

Si femme \times 0,762 et \times 1,18 si afro-américain.

Simplifiée :

FG = $186,3 \times \text{créatinine sérique}^{-1,154}$ (mg/dl) \times $\text{âge}^{-0,203}$
(ml/mn/1,73m²)

Si femme \times 0,742 et \times 1,21 si afro-américain.

PROBLÉMATIQUE DU DOSAGE DE LA CRÉATININE PLASMATIQUE

-Dosage de la créatininémie non standardisé avec des techniques variables en fonction des laboratoires : méthodes colorimétriques (Jaffé), enzymatiques (référence).

-variation parfois de 20% → facteur de correction de la créatininémie à appliquer aux formules. Passage facile de stade III à IV.

Situations dans lesquelles le DFG doit être mesuré avec un traceur exogène

- Grand âge, nanisme et gigantisme
- Grossesse
- Dénutrition et obésité
- Myopathies, paraplégie et tétraplégie
- Régime végétarien
- Variation rapide de la fonction rénale
- Avant don du rein
- Recherche clinique

Anomalies urinaires

- Bandelettes urinaires :
 - dosage semi-quantitatif de la protéinurie (protéines anioniques) : nég, traces (0.15g/l), + (0.3g/l), ++ (1g/l), +++ (3g/l) et ++++ .

Pas de corrélation avec la [C]

Si positif et permanent contrôle au laboratoire sur 24 h avec créatininurie (15 mmol/j) et électrophorèse.

Éventuellement spot urinaire (pas d'urines du matin)

$U_{\text{prot}}/U_{\text{créat}} = U_{\text{prot}} \text{ (g/l)} \times 8,84 / U_{\text{créat}} \text{ (mmol/l)}$.

-GR

-Leucocytes et nitrites

Anomalies urinaires (suite)

- Microalbuminurie : Définition : 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ en dehors d'infection ou d'insuffisance cardiaque.... (200 $\mu\text{g}/\text{mn}$ = 300 mg/j).
- Pb : qualité du recueil ==> recueil sur échantillon avec seuil à 20 mg/l ou 22mg/g de Ucréat chez l'homme et 31 chez la femme.
- variabilité intra-individuelle ++ ==> plusieurs recueils (3).
- Signification différente chez diabétique de type I et les autres.....

Atteinte rénale morphologique

- Arbre urinaire sans préparation : taille des reins, contours, calcifications....
- Échographie-doppler : morphologie rénale, aspect des cavités pyélo-calicielles, calcification, analyse des gros troncs et de la vascularisation intra-rénale....
- Uro-scanner : injection iodée souvent utile et possible à condition de bien hydrater les patients même si clairance < 30 ml/mn.
- IRM (pas de gadolinium si Cl < 30ml/mn car risque de fibrose systémique irréversible) DotareM* à discuter.
- Scintigraphie rénale.

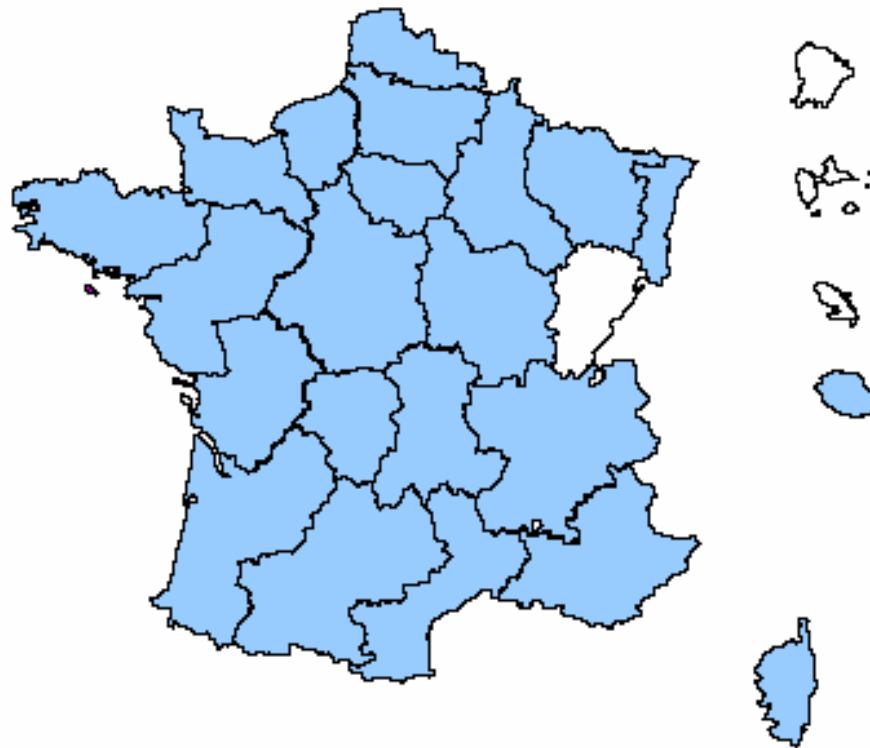
Classification des atteintes rénales (ANAES 2004)

- Cinq stades. On ajoute un T pour le transplanté rénal.
- Stade I : maladies rénales chroniques: anomalies biologiques permanentes urinaires (protéinurie et/ou hématurie μ) et/ou morphologiques (échographie) MAIS FG > 90 ml/mn.
- Stade II : IR latente. Créatinémie normale ou sub-normale MAIS FG entre 60 et 89 ml/mn.

Classification des atteintes rénales (ANAES 2004) suite

- Stade III : IR patente compensée avec FG entre 59 et 30 ml/mn devant rendre prudent dans la prescription de nbreux médicaments (ADO, Iode, AINS, AB.....).
- Stade IV : IR patente décompensée avec FG entre 29 et 15 ml/mn.
Anémie, hyperparathyroïdie secondaire, état inflammatoire++++ → préparation dialyse, greffe.....
- Stade V : FG < 15 ml/mn. EER, TX rénale.

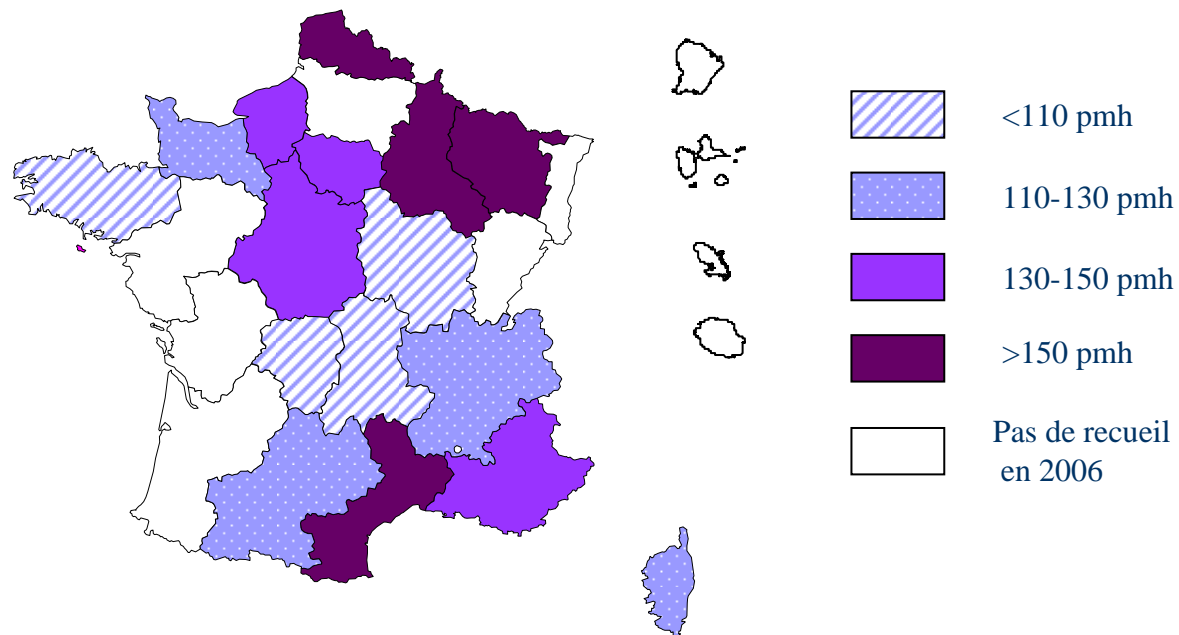
Déploiement du réseau REIN fin 2007: 97% population (60,1 M)



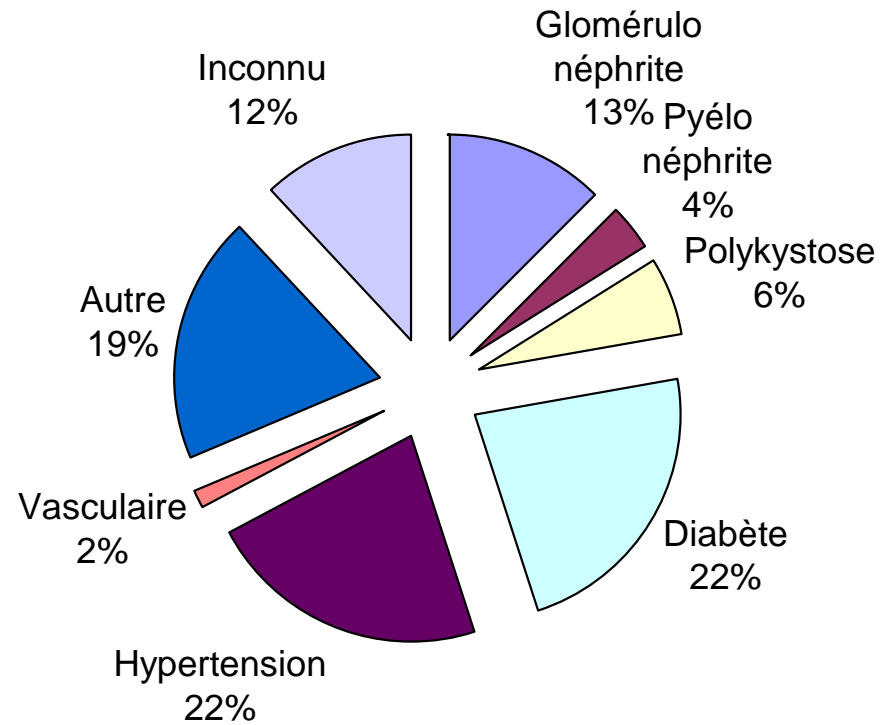
Insuffisance rénale sévère : une épidémie dans les pays riches.

- 31/12/2008 : 33 000 dialysés
- 31007 dialysés dans 20 régions au 31/12/2007
 - age méd 69,6 ans (prévalence 564/ million d'hab)
- 27000 Tx en 2008
 - age méd 53,5 ans (prévalence 466/ million d'hab)
- Incidence : 7195 dialysés (19 régions) et 2530 Tx (5661 patients en attente)

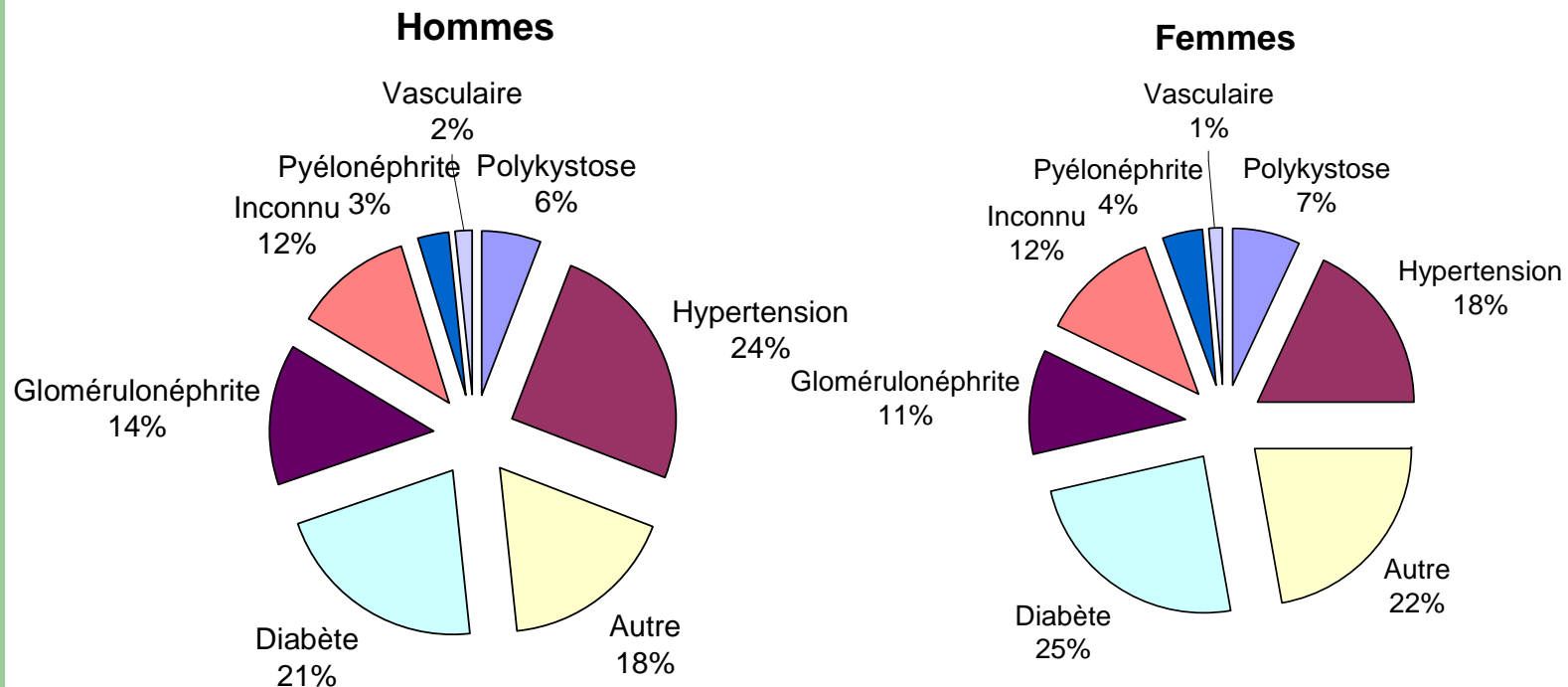
Incidence standardisée 2006 taux = 138/million d'habitants



Répartition des néphropathies

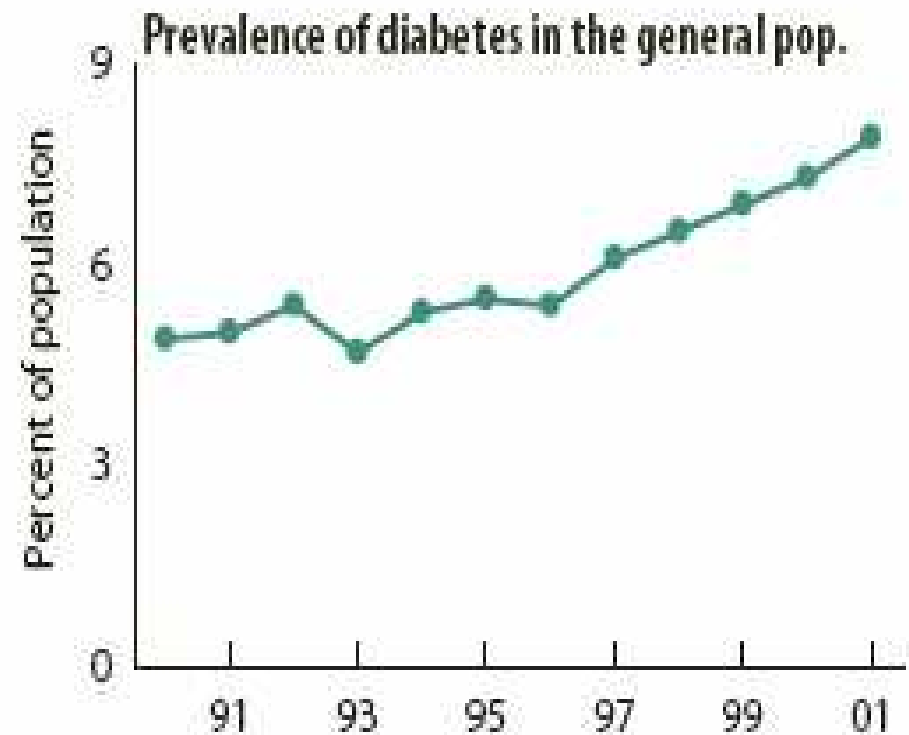
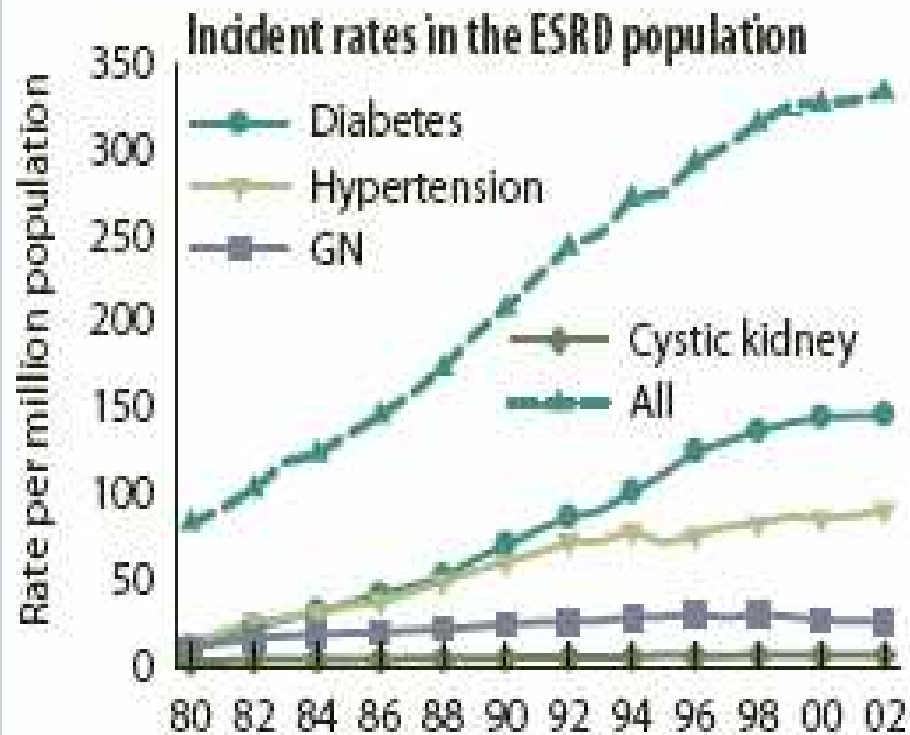


Répartitions des cas incidents par sexe et par étiologie



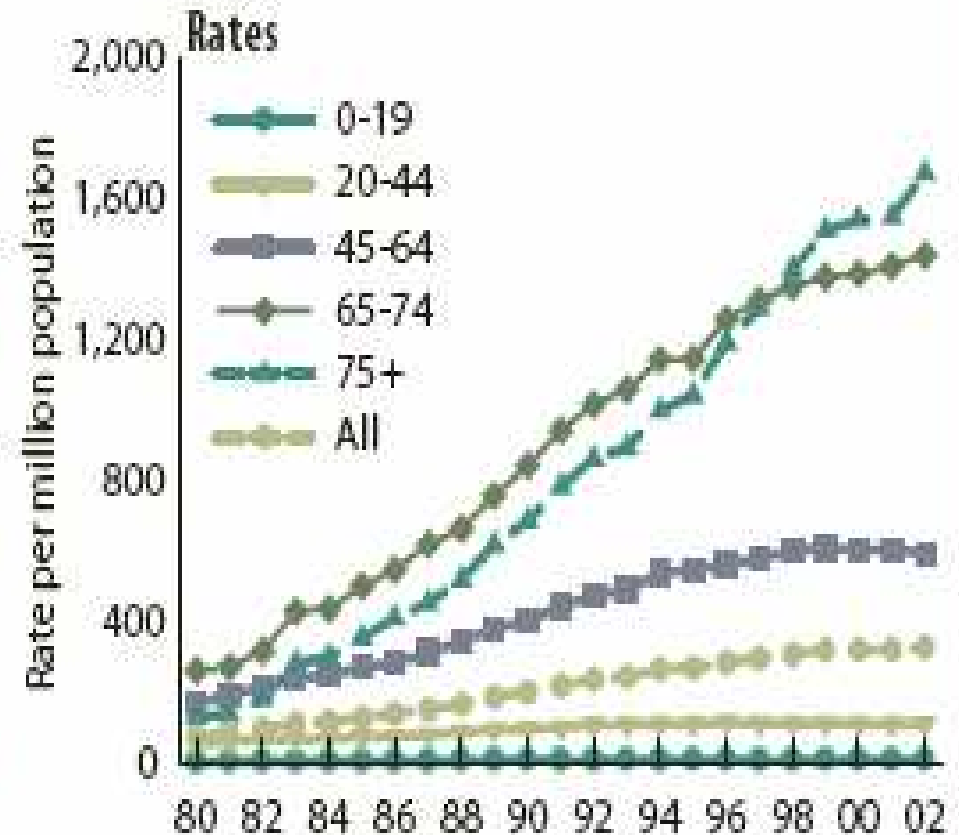
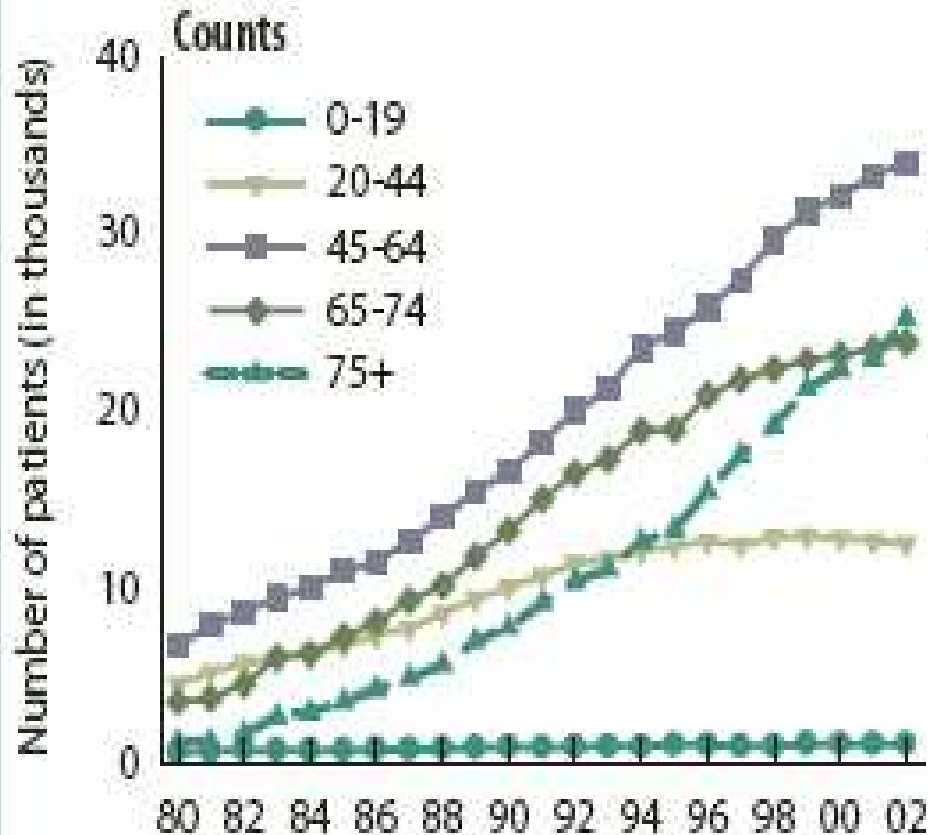
Données nord-américaines :

[hp.4] Adjusted ESRD incident rates, by primary diagnosis, & diabetes in the general population

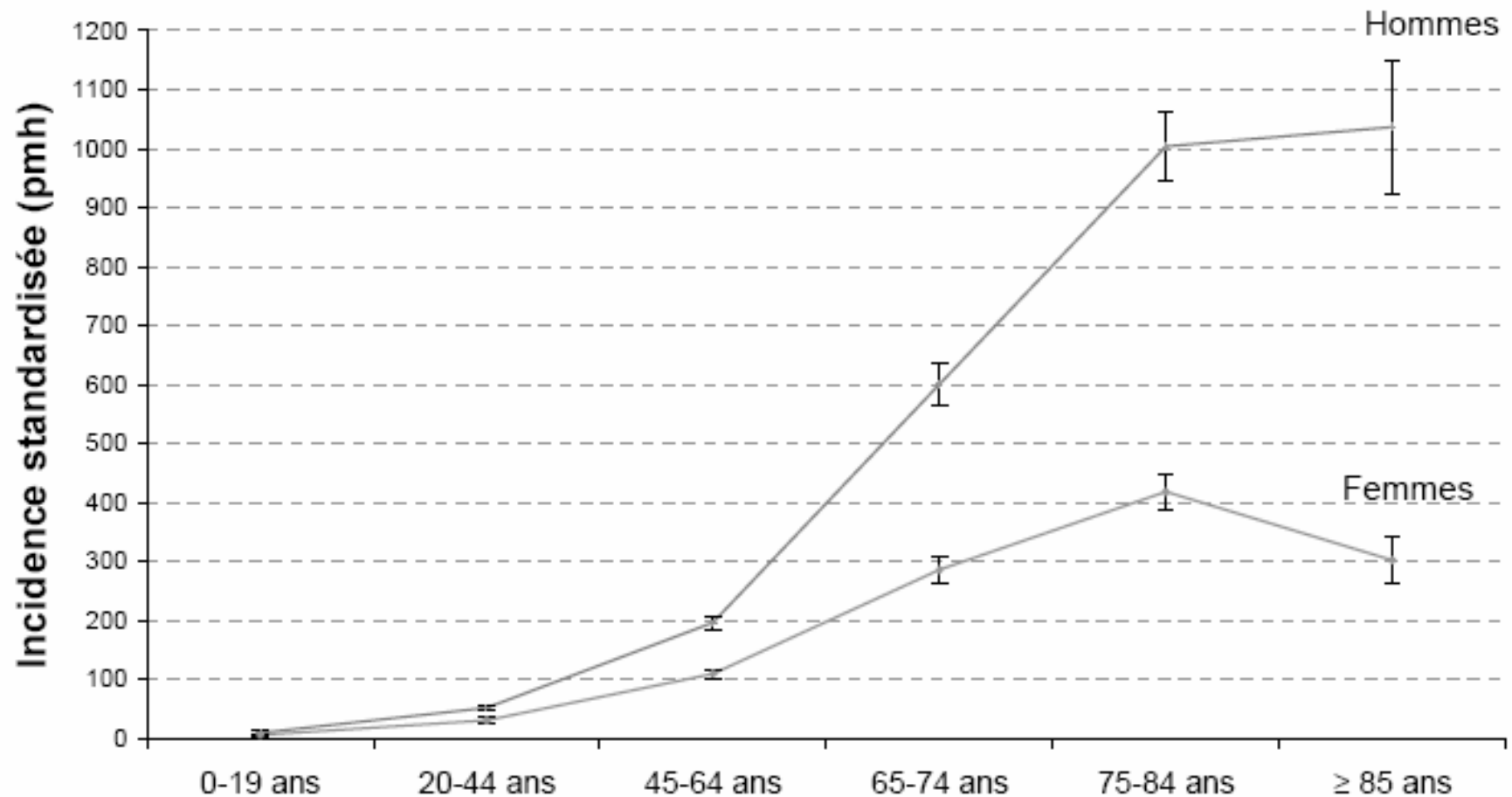


Épidémie liée au vieillissement des populations?

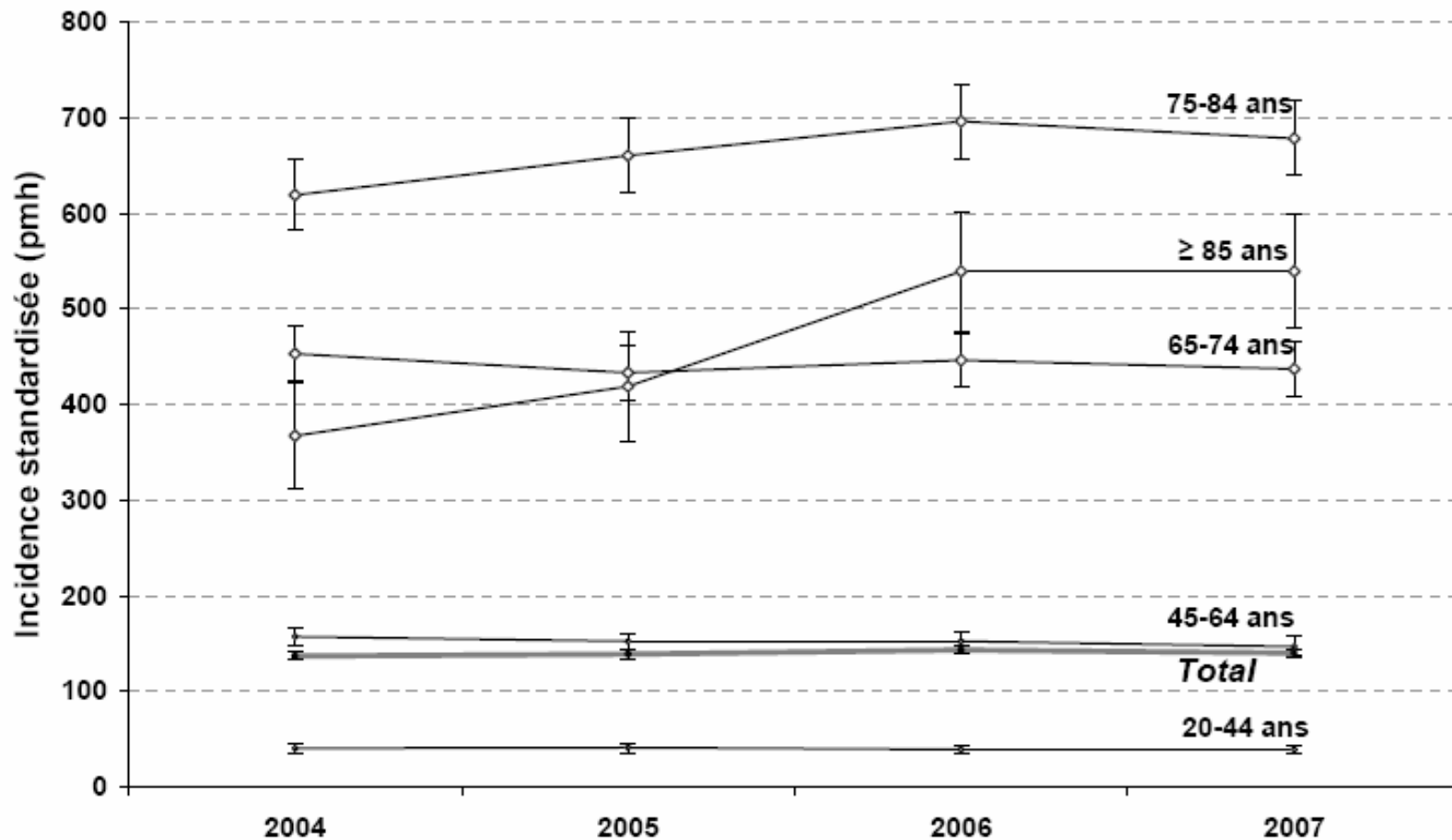
(2.4) Incident counts & adjusted rates, by age



Épidémie liée au vieillissement des populations? (incidence standardisée sur 16 régions)



Évolution de l'incidence sur 9 régions : stabilité chez < 65 ans.....



Predictors of New-Onset Decline in Kidney Function in a General Middle-European Population. NDT nov 2007

- 17375 volontaires sains (Vienne- Autriche)
- 46,4% de femmes (age 20-84 femmes, 20-89 hommes)
- Suivi 1995-2005
- 2 examens(1/4) sur 7 ans (4→11)
- Objectif : GRF<60ml/mn/1,73m² en MDRD

inclusion

- 91,4% « normo-rénal »
- Stade I : 841 (4,8%)
- Stade II : 648 (3,8%)
- 329 exclus : 309 en stade III, 6 en IV et 14 en V !
- 17046 ont été analysés.

Facteurs de déclin de la fonction rénale.

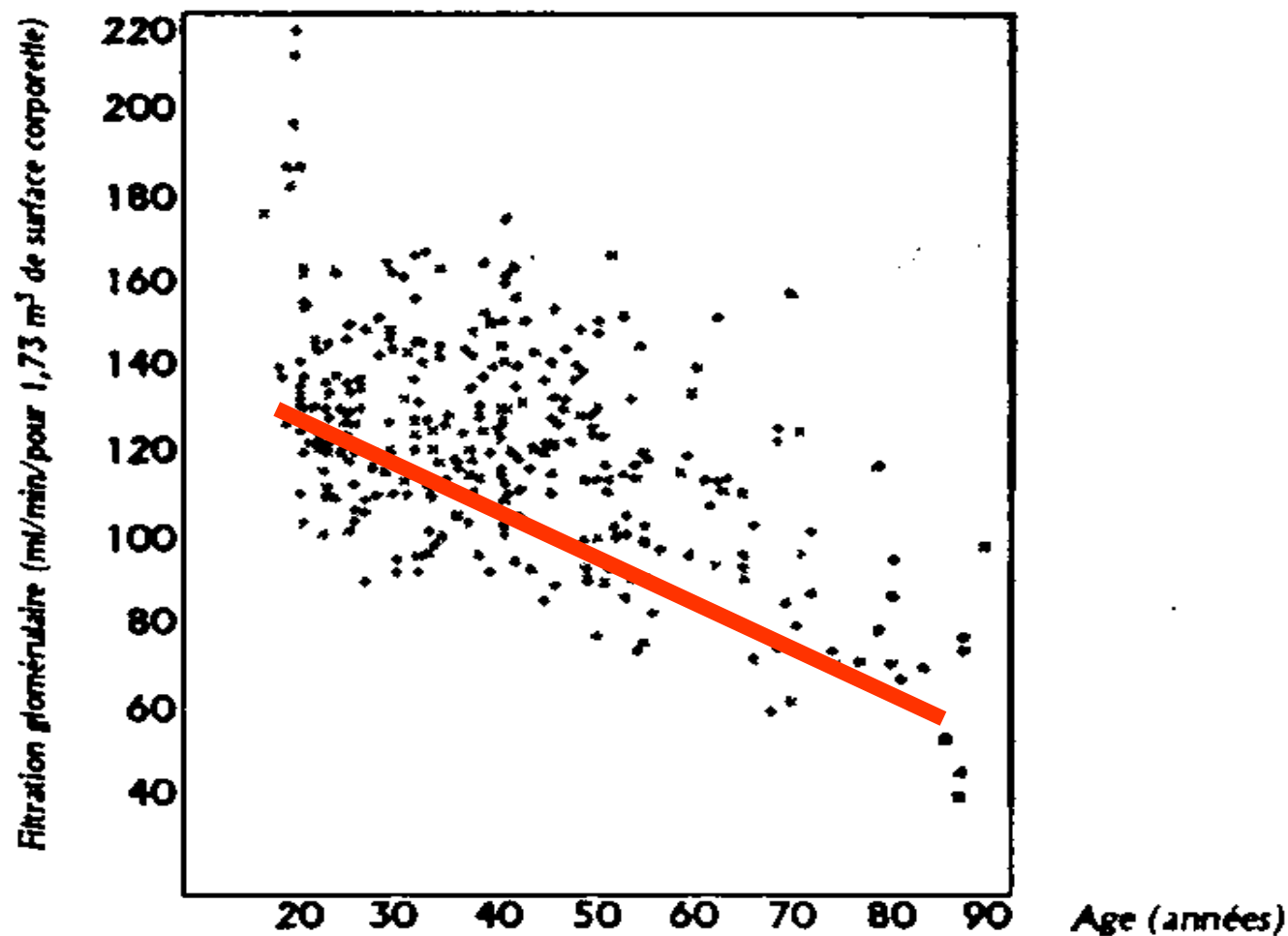
Table 4. Multivariable predictors of developing chronic kidney disease (defined as a GFR < 60 ml/min/1.73 m²)

Variable	Parameter evaluation	Odds ratio (95% CI)	P-value
Age (years)	↑ by 5 years	1.36 (1.34–1.40)	<0.0001
Sex	If female	1.80 (1.56–2.06)	<0.0001
CKD stages with proteinuria(±)			
Stage 1 (+)	Stage comparisons versus apparently healthy	1.39 (1.10–1.75)	0.0061
Stage 1 (≥++)		2.07 (1.11–3.87)	0.0228
Stage 2 (+)		2.71 (2.10–3.51)	<0.0001
Stage 2 (≥++)		3.80 (2.29–6.31)	<0.0001
Body mass index (kg/m ²)	↑ by 1 kg/m ²	1.04 (1.02–1.06)	0.0002
Current-smoker	If yes	1.20 (1.01–1.43)	0.0377
Sports	If no	1.57 (1.27–1.95)	<0.0001
Uric acid (mg/dl)	↑ by 2 mg/dl	1.69 (1.59–1.80)	<0.0001
HDL (mg/dl)	↓ 10 mg/dl	1.12 (1.07–1.17)	<0.0001
Blood pressure groups [35]			
Hypertension stage 1	Both groups versus normotension	1.35 (1.08–1.67)	0.0064
Hypertension stage 2		2.01 (1.62–2.51)	<0.0001
Diabetes mellitus [36]	versus glucose <100 mg/dl	1.44 (1.07–1.93)	0.0147

Multivariable general estimating equations model performed with respect to statistical significance resulting from the univariable analyses (Table 3). Covariates were retained if Wald tests gave a $P < 0.05$.

Le patient à risque néphrologique

Le sujet âgé



Le déclin progressif de la filtration glomérulaire avec l'âge

Facteurs de progression vers l'IRCT

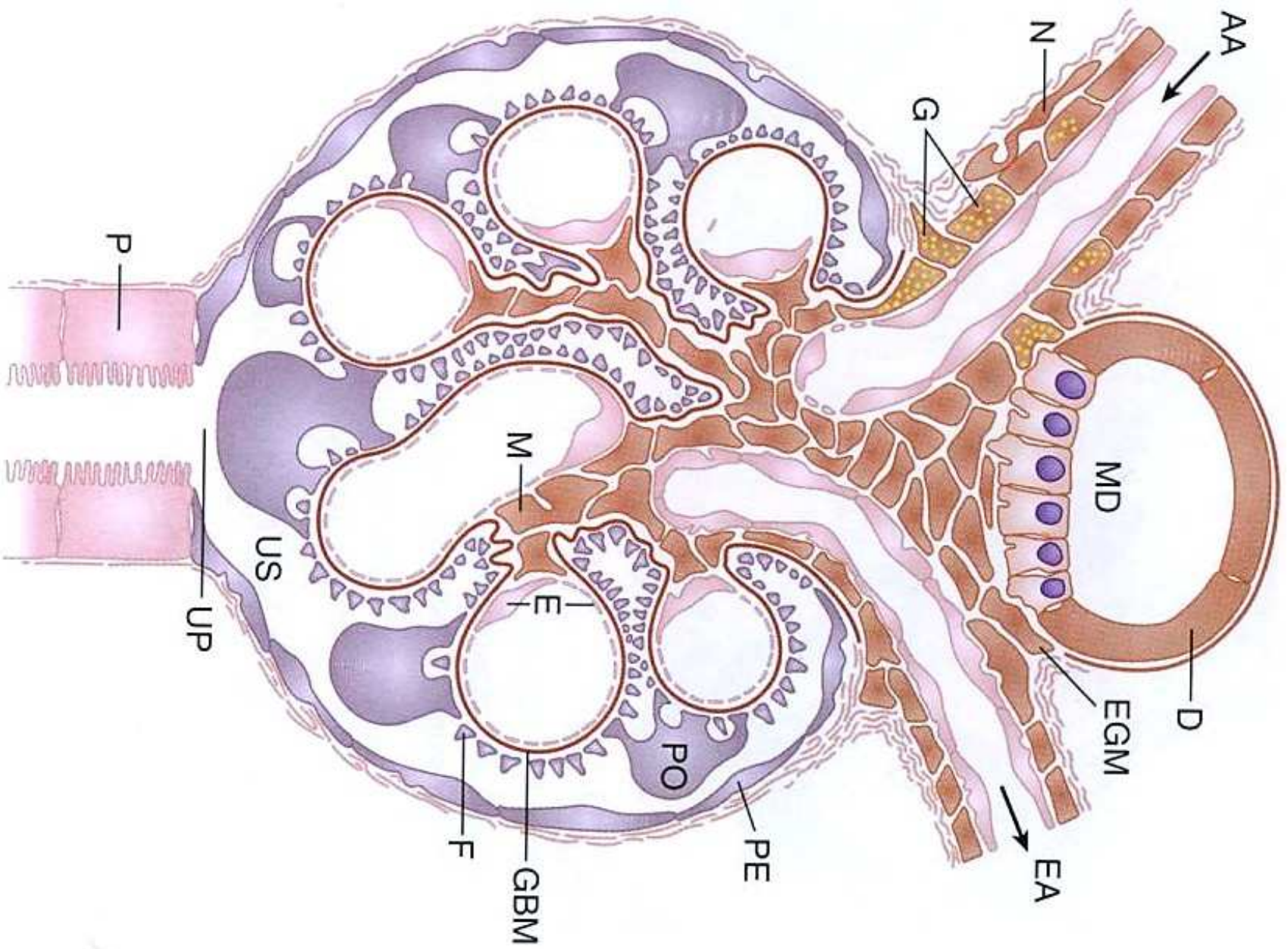
- Type de néphropathie (glomérulaire et vasculaire)
- Fonction altérée au diagnostic
- HTA
- Atteinte tubulo-interstitielle +++ associée à glomérulopathie
- Tabac
- Exposition toxiques
- Ethnie
- Génétique ?
- Sexe?

Conduite à tenir :

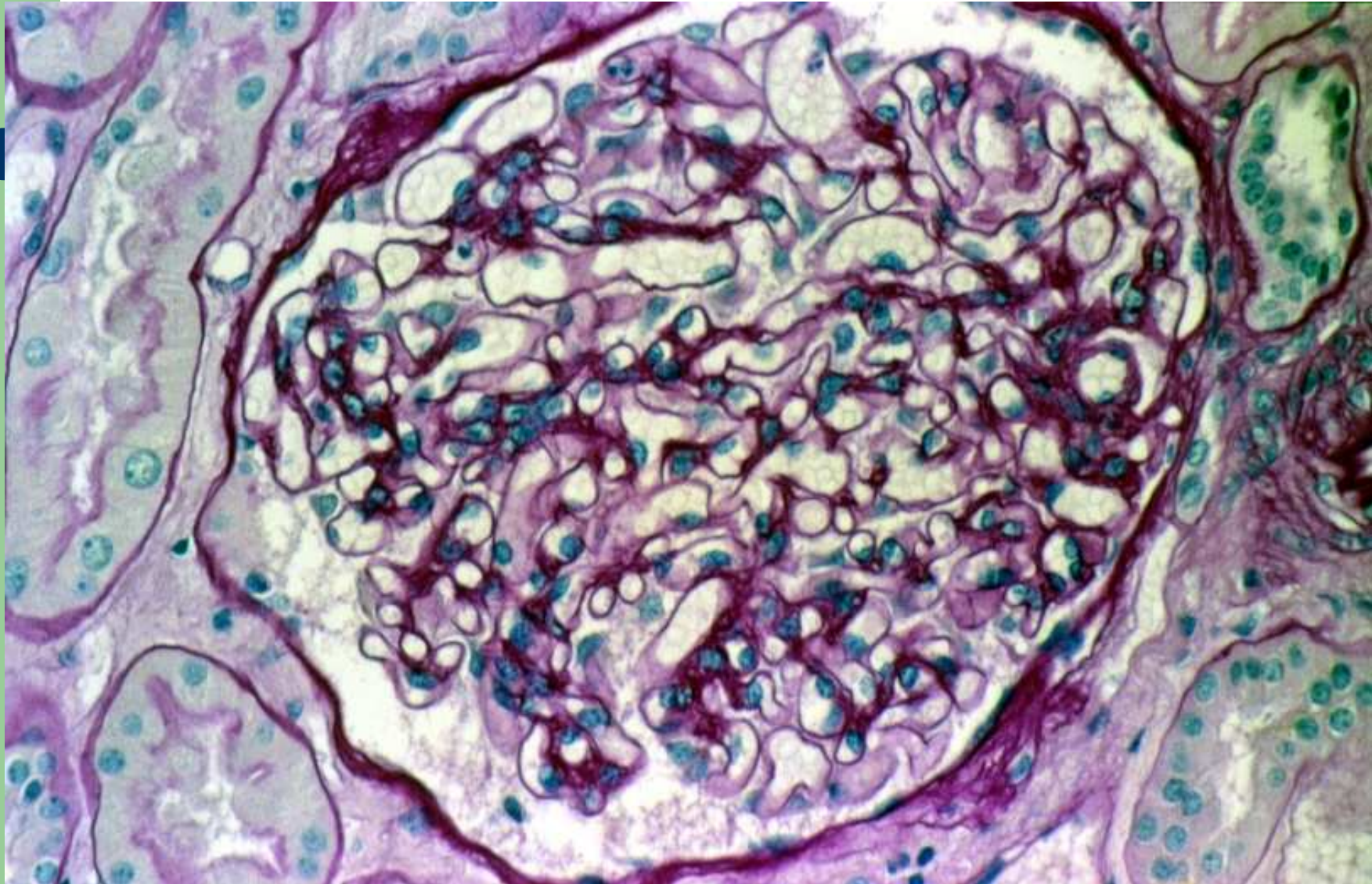
- Adresser le patient en néphrologie afin de typer la néphropathie et ralentir ou stopper l'auto-aggravation de l'IR.(mécanismes hémodynamiques intra glomérulaires avec élévation de la P glomérulaire et de la fraction filtrée et associés au débit de la protéinurie favorisant la fibrose interstitielle)
- Traitement adapter et mise en place du suivi souvent multidisciplinaire.
- Pathologie à très haut risque cardio-vasculaire (première cause de décès) .

Traitement hypotenseur

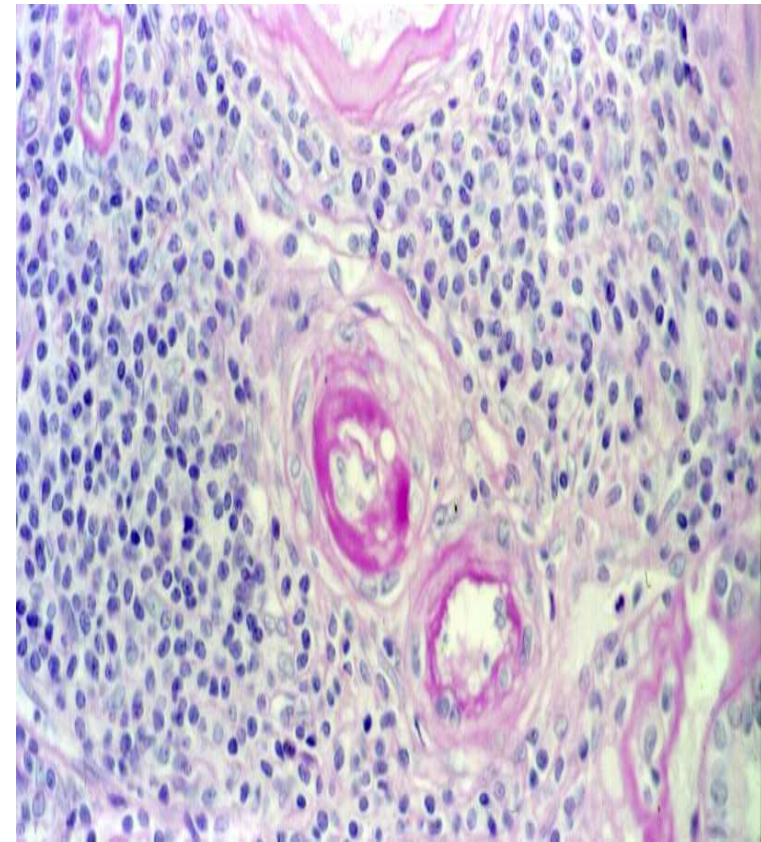
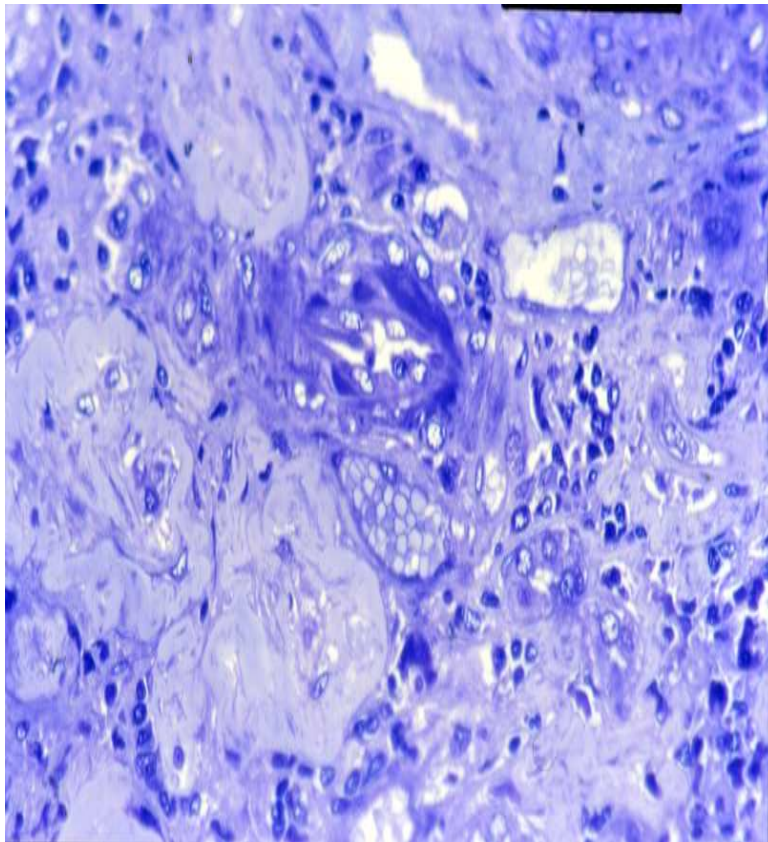
- Objectif < 130/80 mm de Hg mais peut être pas utile de descendre sous 120/70.
- IEC et ARA II → surveillance ft rénale et K⁺ à 7 jours et 1 mois et à chaque « titration »
Recommandations 2007 ESH-ESC.
- Ica⁺/ Béta-bloquant
- Diurétiques
- Attention au double blocage Ontarget

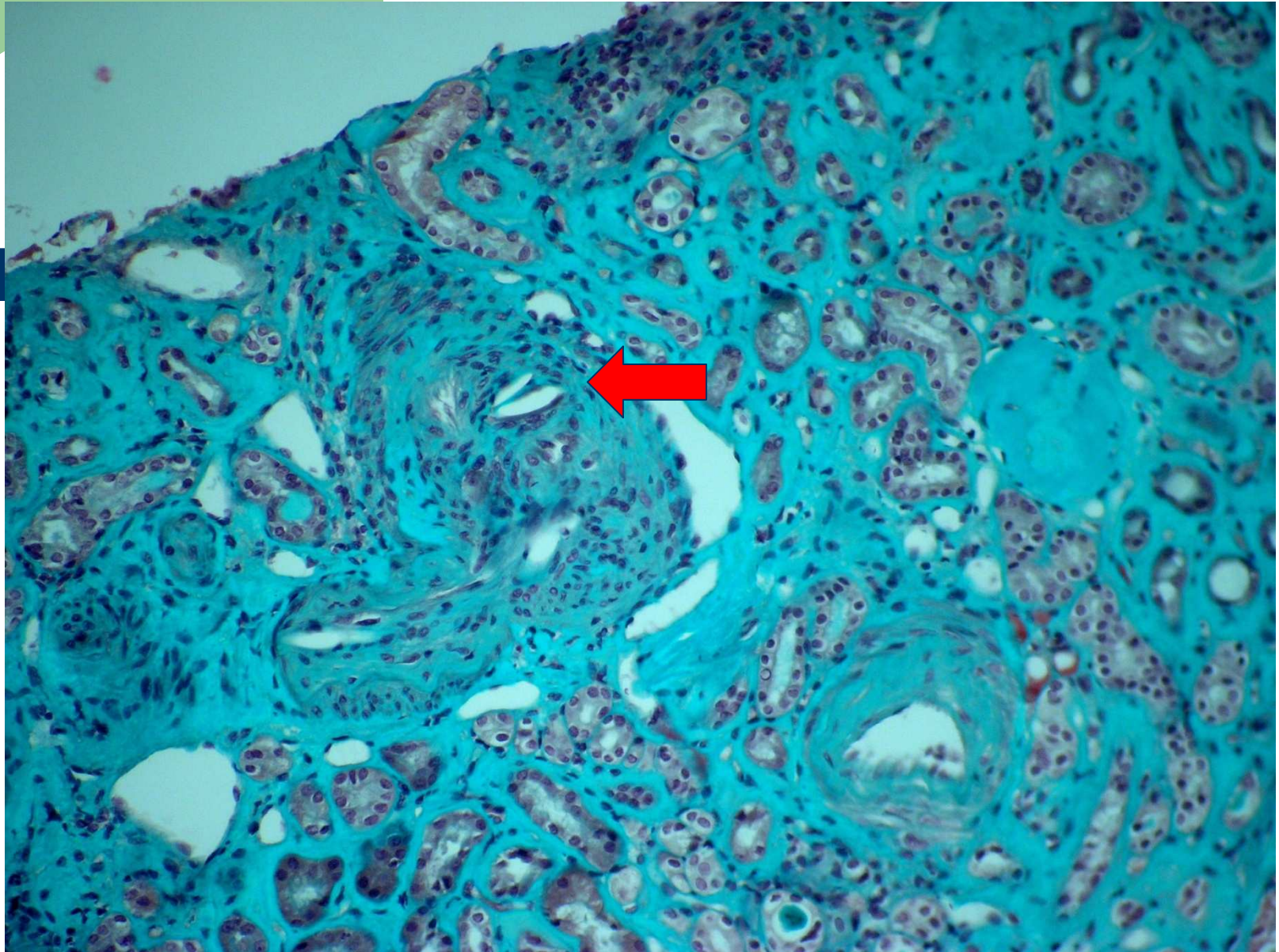


- Réduction néphronique et hypertrophie glomérulaire



Hyalinose sous-endothéliale et fibrose interstitielle mutilante





NASB et embolies de cristaux de cholestérol

Réduire la protéinurie

- IEC
- ARA II
- Ica+ non dihydropyridines
- *Nota : pas de preuve de réduire sous 0,5 g/j*

Autres mesures :

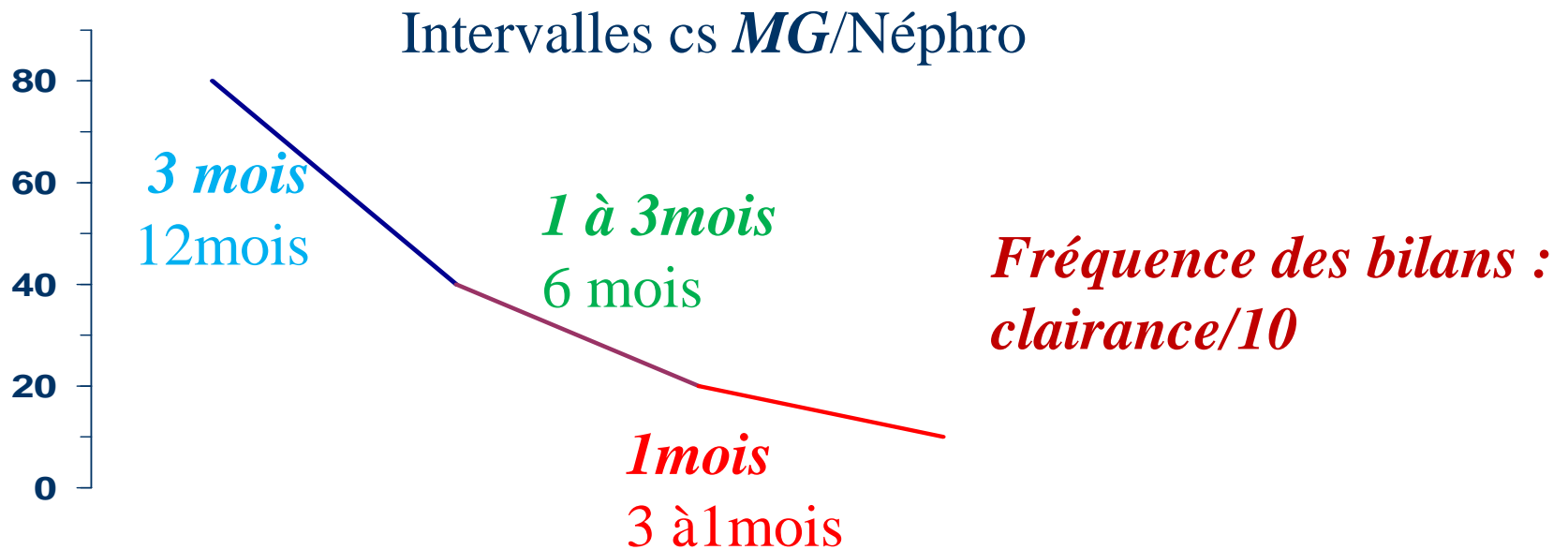
- Diététique : restriction protidique (0,8 g/kg et j) – urée urinaire des 24 heures x 5,5 - et sodée (5 → 8 g/j).
- Arrêt tabac.
- Correction de l'anémie (objectif 11-12 g/dl Hb).
- Correction désordres phospho-calciques responsable des calcifications vasculaires.
- Correction acidose si RA < 20 mmol/l.
- Correction des dyslipidémies par statines.

Suivi médical

- Préparer à temps le patient au traitement de suppléance
 - Préserver le capital veineux
 - Vacciner contre l'hépatite B (dès le stade 3)
 - Créer l'accès vasculaire (stade 4)
 - Éviter les indications d'urgence de la dialyse
- Préparation psychologique
 - Information sur les modalités d'épuration extra rénale (hémodialyse, dialyse péritonéale) adaptées au patient
 - Information sur la transplantation rénale si le patient est candidat

principes du suivi

Collaboration néphrologue - médecin généraliste/autres spécialistes
Surveillance d'autant plus rapprochée que l'IRC est évoluée.



Conclusion :

- Niveau de cible optimale dans la maladie rénale de la PAS incertaine.....(120 mm Hg)
- Attention aux hypotensions orthostatiques
- Niveau de preuve du double blocage du SRAA moins évident qu'en 2004 (COOPERATE) et risque d'IRA (ONTARGET) mais patients peu ou pas protéinuriques.