

CAHIER DE

Formation

Biologie médicale

N°47

2011

Insuffisance rénale

**diagnostics
et suivis biologiques**



BIOFORMA

FORMATION CONTINUE DES BIOLOGISTES



Chère Consœur, Cher Confrère,

De tous temps les analyses de biologie médicales, aussi frustrées ou complexes soient-elles, ont été les éléments premiers de l'appréciation de la gravité de l'insuffisance rénale.

Cette pathologie ne cesse de croître dans les pays industrialisés et dans le nôtre en particulier, liée à la prévalence associée des maladies diabétiques et de l'hypertension artérielle.

Durant les dernières décennies et principalement celles des vingt années qui viennent de s'écouler, le progrès scientifique et les multiples avancées technologiques ont apporté énormément à la maîtrise de cette pathologie multifactorielle et multidimensionnelle, qui est l'une des plus importantes de la Santé Publique, tant en terme d'occurrences qu'en terme de coût pour la collectivité.

Sur ce terrain, comme sur beaucoup d'autres, la collaboration entre le clinicien et le biologiste médical est plus qu'obligatoire, déterminante, pour poser un diagnostic aussi précis que possible, aider à décider des thérapies à mettre en œuvre, suivre l'évolution de la maladie et permettre au clinicien de décider et de choisir le traitement le plus approprié pour le bien du patient.

Ce 47^{ème} cahier BIOFORMA comporte des éléments précieux pour votre pratique quotidienne et a été rédigé sous la coordination des professeurs Kamoun et Grünfeld que je remercie ainsi que tous les auteurs de ce nouvel ouvrage que beaucoup attendaient.

Notre mission en 2011 ne faiblit pas malgré l'incertitude sur le devenir de Bioforma, de cette formation conventionnelle et de ces cahiers. Le DPC est retardé, tant sa première mouture par l'Administration a été faite dans la précipitation et sans tenir compte de ce qui fonctionne déjà correctement.

En attendant, pour nous biologistes, notre formation... continue via Bioforma.

Très cordialement.

Adrien BEDOSSA
Président

86 rue du Cherche-Midi
75006 Paris

Tél. 01.56.54.39.39
Fax : 01.56.54.39.30

site internet : www.bioforma.net
E-mail : bioforma@wanadoo.fr

Association régie par la loi de 1901
siret : 391 155 744 00025
code APE : 8040

Insuffisance rénale

diagnostics et suivis

biologiques

Ouvrage réalisé sous la direction de
Pierre Kamoun et Jean-Pierre Grünfeld

PRÉFACE

Les maladies rénales n'entraînent souvent aucun symptôme. Pour en faire le diagnostic et en suivre l'évolution, les médecins se sont depuis longtemps fondés sur l'analyse de l'urine puis du sang. La seule qualité de l'urine a été initialement étudiée, sa couleur, son odeur, sa saveur... Par la suite les progrès de la biochimie, de la biologie et de la physiologie ont permis de doser divers constituants de l'urine et du sang.

Ce cahier Bioforma fait le point sur les examens de biologie traditionnels et plus récents, utiles pour caractériser les maladies rénale. La « palette » des dosages s'est élargie car le rein a une double fonction : une fonction d'excrétion ou d'élimination (y compris de nombreux médicaments), indispensable à l'équilibre du milieu intérieur, et une fonction endocrine, à l'origine de la rénine, de l'érythropoïétine et du métabolite actif de la vitamine D. Le rendu des résultats peut poser problème au biologiste. Le mode d'expression de certains résultats a évolué. La protéinurie et l'albuminurie peuvent être dosées dans l'urine des 24 heures, ou à partir d'un échantillon matinal, à condition de doser sur ce même échantillon la concentration de créatinine et d'établir le rapport des concentrations, protéines ou albumine / créatinine. Le dosage de l'albuminurie (baptisée micro-albuminurie pathologique quand elle est comprise entre 30 et 300 mg / 24 h) est devenu un outil indispensable dans le dépistage et le traitement de l'atteinte rénale du diabète sucré. En outre la réduction de la protéinurie ou de l'albuminurie pathologiques par des médicaments inhibant le système rénine-angiotensine est un objectif thérapeutique majeur ; les dosages successifs aident à titrer la dose des médicaments.

L'évaluation de la fonction rénale (c'est-à-dire, du débit de filtration glomérulaire, DFG) par une méthode simple est un objectif ancien des médecins. Certes on est passé progressivement de l'urée à la créatinine (l'intérêt de la cystatine C demande encore à être démontré), mais aussi du dosage de la créatinine plasmatique (qui demande à être mieux standardisé, contre un échantillon international de référence) au calcul de la clairance estimée de la créatinine ou mieux du DFG estimé (DFGe), à l'aide de diverses équations, sans recueil urinaire. Ces formules sont très précieuses, notamment chez les personnes âgées ou chez les personnes obèses ou maigres. Une formule spécifique existe pour estimer la clairance chez l'enfant. Certaines équations doivent être adaptées à l'ethnie. Enfin on peut s'attendre à une évolution, à une amélioration de la précision de ces formules.

Les fonctions endocrines du rein sont aujourd'hui accessibles à des tests simples ; ces fonctions s'altèrent quand le DFGe est < 40 ml/min pour $1,73$ m². La numération sanguine renseigne sur le degré de l'anémie et détermine, après évaluation des réserves martiales, le recours thérapeutique aux agents stimulant l'érythropoïèse. Les métabolites de la vitamine D sont dosés dans le sang ; le dosage de l'hormone parathyroïdienne est courant pour surveiller l'état osseux et guider les traitements destinés à prévenir ou à corriger la fragilité osseuse. Ces tests sont également utiles chez les patients dialysés ou transplantés rénaux.

Trois remarques pour conclure. La première pour remercier tous les auteurs qui ont participé à ce cahier, avec le souci de clarifier un domaine qui progresse, devient plus précis et demande donc pour tous une mise à jour. La deuxième remarque pour rappeler que les résultats des dosages doivent être interprétés en fonction du contexte clinique. L'usage de formules mathématiques ne doit pas faire oublier cette exigence ; la clairance de la créatinine ou le DFG ne sont qu'estimées. Un autre exemple est fourni par la grossesse ; les valeurs dites normales de certains dosages, par exemple créatininémie ou uricémie, doivent être revisitées chez la femme enceinte car le DFG augmente et la réabsorption tubulaire de certains éléments diminue. L'estimation du DFG n'est pas applicable chez la femme enceinte car l'estimation est inexacte quand le DFG est normal ou supranormal.

La troisième remarque souligne la nécessité d'un dialogue entre le biologiste et le médecin traitant. La néphrologie est considérée par certains comme un domaine où les dosages (et d'autres examens complémentaires) ont une grande place dans la description de la maladie et son diagnostic, alors que la contribution clinique serait plus faible. Ce point de vue est inexact : la rigueur de la néphrologie tient à une juste interprétation (et donc compréhension) des résultats des examens sanguins et urinaires, mais l'analyse clinique a toute sa place, aussi bien dans les néphropathies primitives dans lesquelles seul le rein est atteint que dans les maladies systémiques, d'origine génétique ou immunologique, dans lesquelles le rein et d'autres organes sont touchés. Du dialogue entre le biologiste et le médecin, généraliste ou néphrologue, naissent la juste utilisation, la compréhension et la juste interprétation des examens biologiques, au bénéfice du patient. Puisse ce cahier Bioforma nous y encourager.

*Jean-Pierre Grünfeld
Pierre Kamoun*

Direction éditoriale

- **GRÜNFELD Jean-Pierre**
Professeur de Néphrologie - Paris
- **KAMOUN Pierre**
Professeur de Biochimie et Biologie Moléculaire - Paris

Liste des auteurs

- **CASADEVALL Nicole**
Professeur d'Hématologie - Paris
- **DECHAUX Michèle**
Maître de Conférences de Physiologie - Paris
- **FRIMAT Luc**
Professeur de Néphrologie - Nancy
- **HANNEDOUCHE Thierry**
Professeur de Néphrologie - Strasbourg
- **KAMOUN Pierre**
Professeur de Biochimie et Biologie Moléculaire - Paris
- **KRUMMEL Thierry**
Praticien Hospitalier Néphrologie - Strasbourg
- **NOËL Laure-Hélène**
Chargée de Recherches INSERM - Paris
- **OFFNER Maurice**
Maître de Conférences de Biochimie - Strasbourg
- **PIERONI Laurence**
Praticien Hospitalier Biochimie - Paris
- **RIEU Philippe**
Professeur de Néphrologie - Reims
- **SERVAIS Aude**
Praticien Hospitalier Néphrologie - Paris
- **SOUBERBIELLE Jean-Claude**
Maître de Conférences de Physiologie - Paris
- **THERVET Eric**
Professeur de Néphrologie - Paris

Contacts

Nicole Casadevall

nicole.casadevall@sat.aphp.fr

Michèle Dechaux

michele.dechaux@nck.aphp.fr

Luc Frimat

l.frimat@chu-nancy.fr

Thierry Hannedouche

thannedouche@unistra.fr

Pierre Kamoun

ppkamoun@wanadoo.fr

Thierry Krummel

thierry.krummel@chru-strasbourg.fr

Laure-Hélène Noël

laure-helene.noel@inserm.fr

Maurice Offner

Maurice.Offner@chru-strasbourg.fr

Laurence Piéroni

laurence.pieroni@psl.aphp.fr

Philippe Rieu

prieu@chu-reims.fr

Aude Servais

aude.servais@nck.aphp.fr

Jean-Claude Souberbielle

jean-claude.souberbielle@nck.aphp.fr

Eric Thervet

eric.thervet@hegp.aphp.fr

SOMMAIRE

A - DONNÉES CLINIQUES

CHAPITRE I

Physiologie rénale : fonctions excrétrice et endocrine du rein11

CHAPITRE II

Physiologie rénale : filtration glomérulaire21

CHAPITRE III

Insuffisance rénale aiguë35

CHAPITRE IV

Classification de la et des maladies rénales chroniques49

CHAPITRE V

L'insuffisance rénale chronique57

B - LES OUTILS BIOLOGIQUES

CHAPITRE VI

Les données de base - Méthodologie93

CHAPITRE VII

Les données de base - Interprétation des résultats99

CHAPITRE VIII

Rénine plasmatique117

CHAPITRE IX

Hormone parathyroïdienne et vitamine D123

CHAPITRE X

Epo, Anti-Epo135

CHAPITRE XI

ANCA, Anticorps anti-membranes basales glomérulaires143

CHAPITRE XII

Test LED, complément153

CHAPITRE XIII

Maladies métaboliques et rein159

CHAPITRE XIV

Dosage des médicaments utilisés après transplantation rénale167

A - DONNÉES CLINIQUES



***Physiologie rénale :
fonctions excrétrice
et endocrine du rein***

Thierry Hannedouche

CHAPITRE I

Fonction exocrine du rein

Le rein est la voie principale d'excrétion des déchets métaboliques non volatils, certains d'entre eux étant potentiellement toxiques. C'est le cas par exemple pour l'urée, l'acide urique, la créatinine, l'acide oxalique. Le rein élimine un grand nombre de produits chimiques exogènes (toxines, médicaments) et leurs métabolites. Le rein participe également au catabolisme des protéines de petit poids moléculaire et à l'interconversion métabolique qui régule la composition des fluides biologiques. Le rein joue un rôle central dans le maintien du volume et de la composition ionique des fluides de l'organisme (homéostasie). Les modifications importantes de débit des urines et de leur composition traduisent les capacités du rein à s'adapter à une situation physiologique ou pathologique donnée. Enfin, le rein participe aux fonctions endocrines de l'organisme. Le rein est le site de production de nombreuses hormones ou autacoïdes. Le rein est aussi la cible et l'effecteur endocrine d'hormones fabriquées dans l'organisme ou dans le rein lui-même. Les principales fonctions du rein sont résumées dans le [tableau 1](#).

Tableau 1 : Principales fonctions du rein.

Maintien du volume et de la composition ionique des liquides de l'organisme (homéostasie)
Excrétion des déchets métaboliques terminaux (urée, créatinine, acide urique, oxalate)
Détoxification et élimination des toxines, médicaments et de leurs métabolites
Régulation endocrine des volumes extracellulaires et de la pression artérielle (système rénine-angiotensine ; prostaglandines rénales ; système kallikréine)
Contrôle endocrine de la masse érythrocytaire (érythropoïétine)
Contrôle endocrine du métabolisme minéral (calcitriol)
Catabolisme des protéines de petit poids moléculaire (B2 microglobuline, chaînes légères) et des hormones polypeptidiques (insuline, glucagon, parathormone, calcitonine, hormone de croissance)
Interconversion métabolique (néoglucogenèse, métabolisme lipidique)
Synthèse de facteurs de croissance (IGF1 ; EGF)

Filtration Glomérulaire (FG)

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Chaque rein comporte environ 600 000 néphrons par rein avec des variations importantes qui sont déterminées génétiquement et qui pourraient expliquer la susceptibilité à certaines maladies rénales. Chaque néphron comporte un glomérule et sa capsule et le tube attenant. Le tube rénal est formé successivement du tube proximal, de l'anse de Henle, du tube distal et du tube collecteur.

La filtration glomérulaire décrit l'ultrafiltration à travers la paroi des capillaires glomérulaires, processus qui sépare l'eau plasmatique et ses constituants non protéiques qui passent dans l'espace de Bowman, des cellules sanguines et des protéines qui restent dans la lumière capillaire. Environ 20 % du débit sanguin capillaire glomérulaire est ainsi ultrafiltré pour constituer l'urine primitive. Ce pourcentage de filtration sur le débit sanguin glomérulaire constitue la fraction filtrée.

Fonction tubulaire

L'ultrafiltrat chemine ensuite dans le tube rénal où l'eau et les solutés sont réabsorbés depuis la lumière tubulaire vers le capillaire péri-tubulaire (réabsorption). D'autres solutés sont sécrétés dans la lumière tubulaire depuis le capillaire (sécrétion). Certaines substances subissent les 2 processus (réabsorption et sécrétion) ce qui permet une régulation plus flexible de leur excrétion.

Quantitativement, environ 170 litres d'ultrafiltrat sont formés chaque jour dont seulement 1 à 3 litres, selon les apports hydriques, sont excrétés comme urine. De grandes quantités de sodium, chlorure, calcium, magnésium et phosphates sont ainsi filtrés, puis réabsorbés, la quantité éliminée dans l'urine finale dépendant de l'apport alimentaire de chacun de ces solutés. Des substances telles que le glucose, les acides aminés et le bicarbonate sont presque totalement réabsorbés (dans le tube proximal) et n'apparaissent qu'en très petites quantités dans l'urine dans les conditions physiologiques.

Rôle du rein dans l'homéostasie du NaCl

Le rein régule de façon très précise la balance sodée et, de là, le volume des liquides extracellulaires. La charge filtrée de sodium est le produit DFG x P_{Na} (concentration plasmatique du sodium), soit 180 litres/24 h x 140 mmol/L = 2520 mmol/24 h.

Le débit de Na excrété est, en situation d'équilibre, égal à l'apport alimentaire soit en moyenne 150 mmol/24 h. La fraction de sodium excrétée dans l'urine est donc très basse (150/2520), largement inférieure à 1 % de la charge filtrée. Cette fraction d'excrétion (FENa) correspond à

$$FE\ Na = C_{Na} / C_{cr} = (U_{Na} \times P_{cr}) / (P_{Na} \times U_{cr})$$

La réabsorption de sodium a lieu dans tous les segments tubulaires. Cette réabsorption est régulée par de nombreux facteurs intriqués dont la volémie et le débit et la pression de perfusion du rein. La réabsorption sodée est aussi régulée par de nombreuses hormones : le peptide atrial natriurétique

(ANP), la bradykinine, les prostaglandines exercent un effet natriurétique.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone est un système très puissant de maintien de la balance sodée. Tous les éléments du système rénine-angiotensine sont présents au niveau du rein mais cette cascade enzymatique se produit également à partir de substrats circulants (angiotensinogène et angiotensine I en particulier). La rénine est une enzyme protéolytique formée dans les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire, situé au pôle vasculaire de chaque glomérule. La synthèse et la libération de rénine sont augmentées lorsque la pression de perfusion rénale ou le débit de Na délivré à la macula densa diminuent (la macula densa est une portion spécialisée du tube rénal constituant une partie de l'appareil juxtaglomérulaire). L'angiotensine II exerce de multiples effets : vasoconstriction et élévation de la pression artérielle, stimulation de la réabsorption sodée, de la soif et de la sécrétion d'aldostérone. Les hormones minéralo-corticoïdes, principalement l'aldostérone jouent un rôle important en contrôlant la réabsorption d'environ 2 % du sodium filtré, dans le tube collecteur cortical, l'un des derniers segments tubulaires à « retoucher » l'urine. L'aldostérone est aussi la principale hormone régulant l'excrétion rénale du potassium. Outre l'angiotensine II, sa sécrétion est stimulée directement par l'hyperkaliémie et l'ACTH.

Régulation rénale de l'excrétion de l'eau

La capacité du rein à réguler l'excrétion d'eau indépendamment de l'excrétion des solutés, permet de maintenir l'osmolalité des liquides de l'organisme dans d'étroites limites malgré de larges variations d'apport d'eau. Sur les 170 litres d'eau filtrée chaque jour, seulement 1 à 2 litres sont excrétés. La filtration glomérulaire n'intervient pas dans la régulation de l'excrétion hydrique, à l'exception d'une insuffisance rénale très sévère, ou au cours de l'insuffisance rénale chronique au stade de dialyse.

Le tube est le site principal de la régulation rénale de l'excrétion d'eau. L'absorption nette d'eau se fait tout au long du néphron, liée à la diffusion passive d'eau le long d'un gradient de concentration vers une région d'osmolalité plus élevée.

La réabsorption d'eau dans les segments post-proximaux du néphron se fait indépendamment de la réabsorption des solutés. Ce processus est appelé réabsorption d'eau libre de solutés ou encore simplement d'eau libre. La réabsorption d'eau se fait principalement dans le tube collecteur sous l'influence de l'hormone antidiurétique (HAD) circulante. Cette fraction variable d'eau réabsorbée sous le contrôle de l'HAD, est le mécanisme principal de régulation de l'osmolalité des liquides de l'organisme. L'HAD (encore appelée arginine-vasopressine ou AVP) est synthétisée par les cellules nerveuses de l'hypothalamus et libérée par leur terminaison dans la post-hypophyse. Le stimulus principal de libération d'HAD est l'augmentation de l'osmolalité plasmatique, médiée par l'intermédiaire d'osmorécepteurs, qui sont extrêmement sensibles à de minimes variations d'osmolalité (2 mOsm/kg d'eau plasmatique, soit < 1 % de l'osmolalité plasmatique normale). La sécrétion d'HAD est aussi influencée par des stimuli non osmotiques : hypovolémie, angiotensine II, prostaglandines ou nicotine.

Le rein est capable de diluer les urines jusqu'à 10 fois par rapport au plasma (environ 30 mOsm par kg), mais il ne peut concentrer que jusqu'à un maximum de 4 fois l'osmolalité du plasma (osmolalité

urinaire maximale 1200 mOsm/kg).

La mesure de la densité urinaire est sujette à trop d'erreurs et ne doit plus être utilisée. L'osmolalité est mesurée directement par un osmomètre cryoscopique mais elle peut être calculée approximativement, dans le plasma ou dans les urines, par la formule :

$$\text{Osm} = 2 [\text{Na}] + [\text{Urée}] + [\text{Glucose}]$$

les concentrations de ces différentes substances étant exprimées en mmol/L.

Rôle du rein dans le maintien de la balance potassique

L'apport alimentaire de potassium est d'environ 1 mmol/kg PDC/jour. Le rein régule le bilan potassique, mais à moyen terme (quelques heures). L'ensemble du potassium excrété dans l'urine est ajouté par sécrétion dans le tube collecteur cortical. La quantité de potassium excrétée dépend de 2 facteurs :

- (1) le débit de fluide tubulaire au site de sécrétion
- (2) la capacité de l'aldostérone à générer un gradient sécrétoire de potassium.

Sous l'influence de l'aldostérone, le gradient sécrétoire maximal de potassium est d'environ dix. Par exemple, pour une kaliémie de 4,0 mmol/L, la concentration maximale tubulaire de potassium est de 40 mmol/L. Si le débit urinaire est de 2 litres/24 h, un maximum de 80 mmol de potassium peut être éliminé par 24 h. Inversement un rapport concentration luminale de potassium sur kaliémie inférieure à 5 témoigne d'une inefficacité biologique de l'aldostérone (hypoaldostéronisme ou résistance tubulaire à l'aldostérone).

En pratique clinique, il n'est pas possible de connaître la concentration luminale de potassium dans le tube collecteur cortical. En effet, le segment de tube collecteur médullaire entre le tube collecteur cortical et l'urine définitive est le siège d'une réabsorption importante d'eau, en particulier en état d'antidiurèse, si bien que la concentration urinaire de potassium ne reflète pas la concentration luminale de K dans le tube collecteur cortical. Un moyen d'approcher le gradient lumière/plasma de K (encore appelé gradient transtubulaire de potassium ou GTTK) dans le tube collecteur cortical consiste à corriger le rapport urine/plasma de K par le rapport des osmolalités urinaire sur plasmatique qui témoigne indirectement de la réabsorption d'eau dans le tube collecteur médullaire. Le GTTK se calcule comme :

$$\text{GTTK} = (\text{UK} \times \text{Posm}) / (\text{PK} \times \text{Uosm})$$

Cette formule n'est pertinente que lorsque Uosm est >> à Posm.

Rôle du rein dans la balance acide-base

Le rein joue un rôle essentiel dans le maintien de la concentration plasmatique de protons (ou du pH). La concentration plasmatique de protons est très faible (40 nanomoles/L) en regard de l'importance de la charge acide quotidienne (1 mmol/kg soit 70 mmol/j de H⁺) provenant du catabolisme des protéines soufrées alimentaires.

La quantité importante de bicarbonate plasmatique filtré puis réabsorbé dans le tube proximal ne

participe pas directement à l'excrétion nette de protons. Pour chaque proton éliminé par le rein, sous forme d'une addition de protons dans le tube collecteur, une quantité équivalente de bicarbonate doit être générée par le rein. Cette génération « de novo » de bicarbonate provient du métabolisme de la glutamine dans les cellules du tube proximal qui donne un bicarbonate réabsorbé et une molécule d'ammoniaque (NH₃). Celle-ci se combine dans le tube collecteur au proton sécrété et est finalement éliminée dans l'urine sous forme d'ion ammonium NH₄⁺. Chaque mole de NH₄⁺ excrétée dans l'urine correspond donc à la synthèse de novo de 1 mole de bicarbonate.

L'ammoniurie des 24 heures reflète donc la capacité globale du rein à excréter une charge acide. L'ammoniurie est régulée par l'hypokaliémie et l'acidité intracellulaire qui stimulent le métabolisme de la glutamine. En cas de surcharge acide chronique (perte de bases par une diarrhée par exemple), l'ammoniurie peut atteindre jusqu'à 300 mmol/24 h. Le dosage de l'ammoniurie reste l'apanage de laboratoires spécialisés et n'est pas facilement accessible.

Au lit du malade et dans le cadre de l'urgence l'ammoniurie peut être estimée indirectement par le calcul du trou anionique urinaire (TAU) :

$$\text{TAU} = \text{UNA} + \text{UK} - \text{UCI}$$

En l'absence d'élimination urinaire d'autres cations (lithium par exemple) un TAU positif témoigne de l'absence d'ammonium urinaire et donc du caractère inadapté de la réponse rénale face à une acidose métabolique.

Le pH urinaire dépend essentiellement de la concentration de protons libres dans l'urine. Cette concentration de protons libres participe de façon marginale (0,25 mmol/l) à la régulation de l'équilibre acide-base. La concentration urinaire de protons et donc le pH urinaire final dépend davantage de la quantité de NH₃ délivrée au tube collecteur pour capter les protons que de la capacité du rein à sécréter les protons. Un pH urinaire acide traduit ainsi une fonction sécrétoire normale de protons dans le tube collecteur mais peut s'observer aussi en présence d'une acidose tubulaire lorsque la production d'ammonium est insuffisante.

Rôle du rein dans l'homéostasie minérale

Le rein régule le métabolisme du calcium et des phosphates par des mécanismes multiples à la fois directs et indirects.

Le rein assure la synthèse du dérivé actif de la vitamine D. Le 25-hydroxycholécalférol circulant (calcidiol) est hydroxylé dans le cortex rénal en 1-alpha-25-dihydroxycholécalférol (calcitriol) en réponse à l'hypophosphatémie ou l'élévation de la parathormone (PTH) circulante. Le calcitriol augmente l'absorption intestinale de calcium et de phosphates, leur mobilisation osseuse, et freine en retour la sécrétion de parathormone.

Le rein assure la régulation de la phosphatémie. Le taux de réabsorption du phosphore (TRP) est normalement de 0,80 à 0,95. Ce TRP est fortement influencé par la parathormone qui peut l'abaisser de 20 % environ et surtout par le FGF23 (une phosphatonine) et le contenu alimentaire en phosphates qui peut le faire varier de 1,00 en cas de régime très appauvri en phosphates, jusqu'à 0,30 - 0,40 en

cas de régime riche en phosphates.

Le rein filtre environ 225 mmol (1,25 mmol/l x 180 l/jour) de calcium ionisé non lié aux protéines, dont 98 % sont réabsorbés dans le tubule le plus souvent en parallèle avec le sodium. La calciurie normale est inférieure à 0,1 mmol/kg PDC et par jour. Elle est diminuée par la PTH, le régime désodé et les diurétiques thiazidiques.

Fonction endocrine du rein

Le rein est un véritable organe endocrine assurant la synthèse de plusieurs systèmes hormonaux comme le système rénine-angiotensine intervenant dans la régulation de la pression artérielle (voir ci-dessus) et l'activation de la vitamine D intervenant dans la régulation du métabolisme minéral et osseux.

Le rein assure la régulation de la masse érythrocytaire en sécrétant l'érythropoïétine produite par certains fibroblastes interstitiels péri-tubulaires en réponse à la baisse de tension en oxygène dans le rein. Le rein régule donc à la fois la composante plasmatique (eau et NaCl) et globulaire de la volémie. L'érythropoïétine stimule la différenciation, la prolifération et la maturation des précurseurs érythrocytaires médullaires. La carence relative en EPO explique l'anémie de l'insuffisance rénale chronique. Inversement une concentration élevée d'érythropoïétine et une polyglobulie peuvent être observées en association avec une sténose de l'artère rénale, des kystes rénaux, un adénocarcinome rénal, une hydronéphrose ou après transplantation rénale.

Interprétation des électrolytes urinaires

La mesure du sodium, chlorure et potassium urinaire peut donner des renseignements cliniques importants dans certaines circonstances bien définies. La mesure du débit urinaire de Na, Cl ou K dans les urines de 24 h indique l'apport alimentaire de ces ions, en situation stable (poids constant). C'est ainsi qu'il n'y a pas de débit ou de composition « normale » ou « fixe » de l'urine. Ceux-ci doivent être interprétés en fonction du contexte ([Tableau 2](#)).

Tableau 2 : Intérêt pratique du dosage des électrolytes urinaires.

Na⁺	<ul style="list-style-type: none">- Appréciation de la volémie- Évaluation de l'apport alimentaire en Na chez les sujets hypertendus ou insuffisants rénaux ou cardiaques- Diagnostic des hyponatrémies et de l'insuffisance rénale aiguë
Cl⁻	<ul style="list-style-type: none">- Diagnostic des alcaloses métaboliques- Calcul du TAU dans les acidoses métaboliques
K⁺	<ul style="list-style-type: none">- Diagnostic des hypokaliémies- Évaluation de l'apport alimentaire en potassium chez le sujet hyperkaliémique chronique
pH	<ul style="list-style-type: none">- Diagnostic des acidoses tubulaires rénales- Efficacité du traitement de l'alcalose métabolique et de la lithiase urique
Ca	<ul style="list-style-type: none">- Diagnostic des hypercalciuries (lithiase, hypercalcémies)
PO₄	<ul style="list-style-type: none">- Diagnostic des hypophosphatémies (calcul du TRP)

Sodium urinaire

La concentration urinaire de sodium peut être utilisée comme une estimation de la volémie. Ainsi un sodium urinaire en dessous de 10-15 mmol/L est généralement suggestif d'hypovolémie. Ceci est tout particulièrement utile dans le diagnostic différentiel de l'hyponatrémie et de l'insuffisance rénale aiguë. Par exemple, les 2 principales causes d'hyponatrémie sont représentées par l'hypovolémie et le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Le sodium urinaire est généralement bas dans le premier cas alors que des valeurs > 20 mmol/L sont habituelles au cours du SIADH qui est caractérisé par une rétention d'eau et une expansion volémique initiale. Il en est de même pour l'insuffisance rénale aiguë qui est le plus souvent liée soit à une hypovolémie soit à une nécrose tubulaire. Dans ce dernier cas, le sodium urinaire dépasse généralement 20 mmol/L, en partie parce que les lésions tubulaires diminuent la capacité maximale de concentration.

Chez les sujets normaux, l'excrétion de sodium urinaire des 24 h équivaut à la consommation alimentaire journalière. Ceci peut être utilisé pour apprécier l'adhérence au régime sans sel prescrit à des malades hypertendus ou insuffisants cardiaques. Il est important de noter qu'un traitement diurétique chronique ne modifie pas l'intérêt de cette mesure tant que la dose de diurétique et l'apport sodé restent relativement constants. En effet, moins d'une semaine après l'institution d'un traitement diurétique, un nouvel état d'équilibre est atteint avec un bilan sodé (et un poids) négatif de quelques kg, et l'égalité entre les entrées alimentaires et l'excrétion urinaire de Na.

Certaines limitations concernant l'interprétation du sodium urinaire doivent être rappelées. Un sodium urinaire bas peut être observé chez des sujets normovolémiques à l'occasion d'une ischémie rénale ou glomérulaire liée à une sténose artérielle rénale bilatérale ou une glomérulonéphrite aiguë. Inversement, un défaut de réabsorption tubulaire du Na entraîne une natriurèse élevée malgré une déplétion volémique. Ceci est le cas avec le traitement diurétique, l'hypoaldostéronisme ou l'insuffisance rénale avancée.

L'intérêt principal de la FENa(définir l'abréviation) est le diagnostic différentiel des causes d'insuffisance rénale aiguë. Une FENa < 1 % oriente vers une insuffisance rénale fonctionnelle car l'hypovolémie augmente de façon appropriée la réabsorption de Na. A l'inverse, au cours de la nécrose tubulaire, la FENa est généralement > 3 %.

Potassium urinaire

La mesure du K urinaire sert essentiellement au diagnostic d'une hypokaliémie.

Un K urinaire < 25 mmol/jour suggère des pertes extrarénales, habituellement digestives ou un traitement diurétique arrêté. Un K urinaire supérieur à 25 mmol/L oriente par contre vers une perte urinaire de K.

La mesure du K urinaire est aussi utile en cas d'hyperkaliémie chronique qui témoigne obligatoirement d'un défaut d'excrétion urinaire du K. En l'absence de modification thérapeutique, le débit urinaire de potassium permet d'estimer l'apport alimentaire et de prendre les mesures diététiques appropriées.

Cl urinaire

Le Cl est réabsorbé le long du néphron en parallèle avec le Na si bien que l'excrétion urinaire de ces 2 ions est habituellement proche et que la détermination du Cl urinaire apporte peu de renseignement supplémentaire à la simple mesure du Na urinaire.

La mesure du Cl urinaire est utile au cours des alcaloses métaboliques pour savoir si l'alcalose n'est pas entretenue par un déficit en Cl, généralement en NaCl. Dans ce cas, un Cl urinaire abaissé témoigne d'une déplétion volémique associée, souvent par vomissements ou excès de diurétique. L'alcalose métabolique est alors corrigée par l'apport de NaCl.

Inversement un Cl urinaire élevé oriente vers une forme d'alcalose résistante à l'administration de NaCl par exemple lors d'un hyperminéralocorticisme primitif.

Le dosage des chlorures urinaires est également utile pour calculer le trou anionique urinaire (voir ci-dessus) et apprécier la réponse rénale à une acidose métabolique.

pH urinaire

Le pH urinaire reflète la concentration de protons libres dans l'urine et donc le degré d'acidification de l'urine. L'intérêt principal de la détermination du pH urinaire réside dans l'exploration des acidoses métaboliques. La réponse appropriée à l'acidose métabolique est une augmentation de l'excrétion

urinaire d'acide sous forme de NH_4^+ et de protons libres, avec un pH urinaire qui baisse en-dessous de 5,3 et habituellement 5,0. Des valeurs au-dessus de 5,3 chez l'adulte, ou de 5,6 chez l'enfant (en l'absence d'infection urinaire à germes Gram négatif à activité uréasique) indiquent un trouble de l'acidification urinaire et la présence d'une acidose tubulaire. Cependant le pH urinaire peut être normalement abaissé ($< 5,3$) dans certaines formes d'acidose tubulaire accompagnée d'un défaut de production ou de transport rénal du NH_3 . Dans ces cas, l'ammoniurie est basse et la concentration de protons libres non liés au NH_3 augmente.

La mesure du pH urinaire peut également s'avérer utile pour apprécier l'efficacité du traitement d'une alcalose métabolique. Au cours de l'alcalose métabolique associée à une déplétion volémique sévère, la réabsorption tubulaire de bicarbonate est augmentée si bien que pratiquement tout le bicarbonate filtré est réabsorbé. Le pH urinaire est donc acide ($< 6,0$) de façon inappropriée. Cette anomalie est corrigée par l'administration de NaCl qui permet l'excrétion rénale de bicarbonate. Un pH urinaire bas persistant indique une réplétion volémique inadéquate.

Une urine acide en permanence est aussi un important facteur important prédisposant à la formation d'une lithiase uratique, car l'acide urique en milieu acide est beaucoup moins soluble que l'urate. Au cours du traitement de la lithiase uratique, l'alcalinisation des urines doit permettre d'obtenir un pH urinaire alcalin supérieur à 6,0 ou 6,5.

Bibliographie

Rose B.D. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. New York - Mc Graw-Hill, Inc. 2006.

Physiologie rénale : filtration glomérulaire

Thierry Hannedouche, Maurice Offner

CHAPITRE II

Physiologie de la Filtration Glomérulaire (FG)

La FG est l'ultrafiltration à travers la paroi des capillaires glomérulaires, processus qui sépare l'eau plasmatique et ses constituants non protéiques qui entrent dans l'espace de Bowman, des cellules sanguines et des protéines qui restent dans la lumière capillaire. Environ 20% du débit sanguin capillaire glomérulaire est ainsi ultrafiltré pour constituer l'urine primitive. Ce pourcentage de filtration sur le débit sanguin glomérulaire constitue la fraction filtrée. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) dépend de 2 facteurs : $DFG = K_f \times P_{UF}$

Où K_f est le coefficient d'ultrafiltration qui dépend lui-même de la surface de capillaire disponible pour la filtration. Ce coefficient est abaissé au cours de la plupart des maladies rénales.

P_{UF} est la pression efficace de filtration, définie par $P_{UF} = P_{cg} - P_B - \pi_{cg}$

P_{cg} est la pression capillaire glomérulaire. C'est un déterminant essentiel du débit de filtration. P_{cg} est régulée ; elle dépend du niveau de la pression artérielle et du diamètre de l'artériole afférente (plus cette artériole est en vasoconstriction, plus la pression dans le capillaire glomérulaire en aval est basse, et plus le débit de sang perfusant le glomérule est réduit). P_{cg} dépend également de la contre-pression exercée par le diamètre de l'artériole efférente ; plus cette artériole est en vasoconstriction plus la P_{cg} augmente, tous les autres paramètres étant égaux par ailleurs.

π_{cg} est la pression oncotique du plasma qui dépend essentiellement de la concentration plasmatique des protéines.

P_B est la pression hydrostatique dans l'espace de Bowman, elle-même égale à la pression dans le tube proximal ; en cas d'obstacle serré sur la voie excrétrice urinaire, l'augmentation de pression dans les cavités urinaires se transmet en amont jusque dans le tube. Lorsque P_B est égal ou supérieur à $P_{cg} - \pi_{cg}$, P_{UF} s'annule et la filtration glomérulaire cesse.

La paroi capillaire glomérulaire est hautement perméable à l'eau et aux solutés de petite taille. La filtration s'effectue successivement à travers le revêtement endothélial, la membrane basale glomérulaire et les fentes de filtration ouvertes dans une fine membrane qui recouvre les pieds (pédicelles) des cellules épithéliales (podocytes). L'ensemble de ces éléments constituant la paroi capillaire est recouvert par une structure glycoprotéique complexe mais chargée négativement (revêtement polyanionique). Le passage des molécules de masse moléculaire et donc d'encombrement stérique progressivement croissant, est restreint en conséquence et la concentration de ces molécules dans l'ultrafiltrat décroît progressivement avec leur taille. En plus de la masse moléculaire, la charge électrique nette influence la filtration glomérulaire des macromolécules. Pour une masse moléculaire identique, la filtration des molécules anioniques est ralentie et celle des cations facilitée par rapport à une macromolécule neutre. La perte des charges négatives constituant la barrière capillaire glomérulaire peut entraîner une filtration accrue de polyanion comme l'albumine. C'est le cas au cours d'une maladie glomérulaire dite « à lésions glomérulaires minimales ».

Mesure de la Filtration Glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) peut être mesuré à l'aide d'une substance librement filtrée à travers la paroi capillaire glomérulaire, c'est-à-dire non liée aux protéines plasmatiques. Cette substance doit être atoxique, non métabolisée par le rein, ni sécrétée, ni réabsorbée par le tube rénal. La quantité filtrée d'une telle substance est égale à la quantité excrétée dans l'urine :

$$\text{quantité filtrée} = \text{quantité excrétée}$$

$$\text{DFG} \times P = U \times V$$

où P et U représentent respectivement la concentration plasmatique et urinaire de cette substance et V le débit urinaire (en mL/min)

$$\text{DFG} = (UV) / P$$

où le terme (UV)/P correspond à la clairance de cette substance (en ml/min), c'est-à-dire au débit d'épuration plasmatique de cette substance.

L'inuline (un polymère du fructose, masse moléculaire 5,2 kDa) est la substance de référence qui répond parfaitement aux critères définis plus haut. D'autres marqueurs sont à peu près équivalents : soit isotopiques, posant alors des problèmes de stockage (EDTA marqué au Cr⁵¹, DTPA marqué au Tc^{99m}, iothalamate marqué à l'I¹²⁵) soit non radioactifs, le plus souvent des produits de contraste iodés (iothalamate, iohexol), mais nécessitant alors un dosage plus complexe en chromatographie liquide.

Après une dose de charge, une perfusion continue est mise en place. Après une période d'équilibration d'environ 1 heure, 3 à 4 périodes de recueils minutés de 30 minutes sont nécessaires, ce qui correspond à une durée totale de 3 heures.

Pour s'affranchir du recueil urinaire, principale source d'erreur, certains proposent la mesure du DFG par l'étude de la décroissance plasmatique d'un traceur, généralement EDTA-Cr⁵¹, DTPA-Tc^{99m}, iothalamate ou iohexol après injection en bolus IV. Le DFG mesuré de cette façon ne nécessite pas de recueil urinaire et les résultats sont globalement corrélés avec la méthode de référence, l'exactitude est cependant inférieure à celle de la clairance urinaire de l'inuline et dépend du nombre de points utilisés pour la cinétique (dernier point à 5 heures). Les valeurs de DFG les plus basses nécessitent des points plus nombreux et tardifs, prolongeant la mesure jusqu'à 8-10 heures.

Le DFG mesuré (DFGm) normal est 120 ± 20 mL/min pour 1,73 m² de surface corporelle. La correction par la surface corporelle est utile chez l'enfant ou chez le sujet obèse. Le DFGm varie avec l'âge. Classiquement, on considère qu'il diminue physiologiquement d'environ 1 mL/min par année après 40 ans : à 80 ans, le DFG est d'environ 50 mL/min, c'est-à-dire diminué de moitié. Ce facteur doit être pris en compte pour l'adaptation des doses de médicaments à élimination rénale chez le sujet âgé.

Estimation de la Filtration Glomérulaire

Créatinine plasmatique

La créatinine (du grec *kreas*, chair) (masse moléculaire 113 Da) est un déchet métabolique azoté, produit terminal du catabolisme de la créatine phosphate musculaire. Pour un individu donné, la production de créatinine est stable et dépend essentiellement de sa masse musculaire et en partie (10%) de l'apport alimentaire en viande.

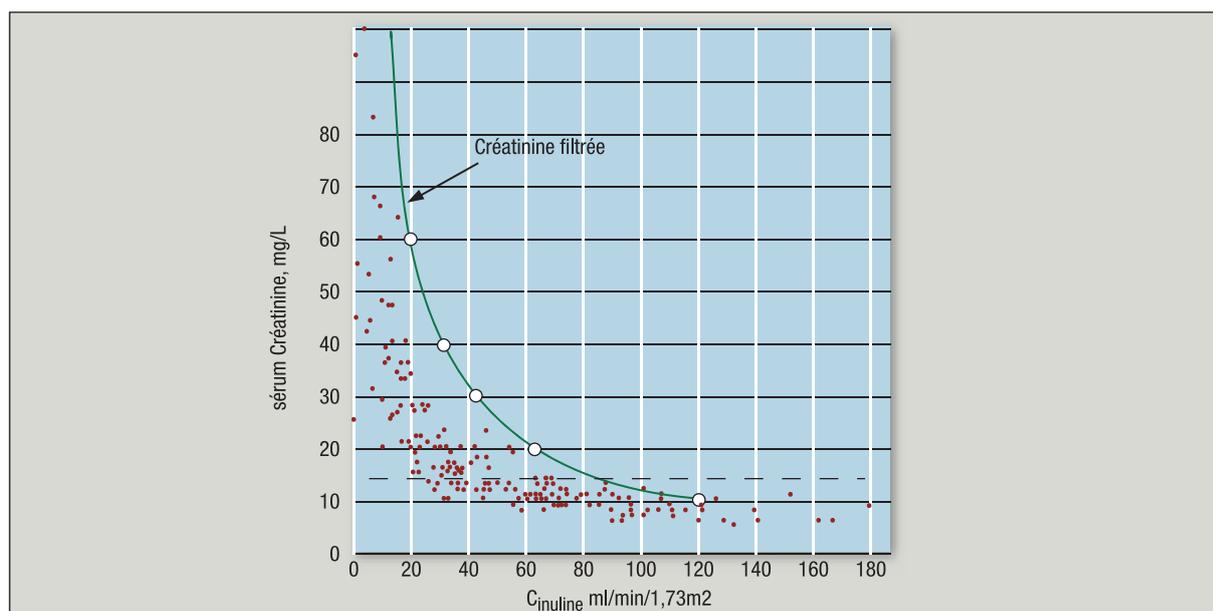
Chez un individu avec une fonction rénale stable, la créatinine plasmatique (Pcr) est quasiment constante avec une variabilité nyctémérale inférieure à 8 %.

Chez l'adulte normal, la Pcr est d'environ 70 - 110 $\mu\text{mol/L}$ chez l'homme, et 60 - 90 $\mu\text{mol/L}$ chez la femme. Ces normes correspondent à la distribution de la Pcr dans la population mais les bornes hautes ne correspondent pas à des seuils définissant ou éliminant l'insuffisance rénale. En effet, la relation entre la créatinine plasmatique et le DFGm n'est pas linéaire (relation hyperbolique inverse) et la relation très plate autour du seuil supérieur de normalité de la Pcr peut correspondre à des DFGm significativement abaissés (figure 1).

Les variations de Pcr sont inverses avec celles du DFG (figure 1). Si le DFG diminue de 50 %, la Pcr est multiplié par 2. Par exemple si le DFG diminue de 100 à 50 mL/min, Pcr augmente de 100 à 200 $\mu\text{mol/L}$ et reste stable à ce niveau. Un nouvel état d'équilibre est atteint pour lequel, l'excrétion urinaire de créatinine ($U_{cr} \times V$) est inchangée.

La Pcr ne devrait plus être utilisée dans le raisonnement clinique mais uniquement pour être incorporée dans les équations d'estimation du DFG.

Figure 1 : Relation hyperbolique inverse entre la créatinine plasmatique et le débit de filtration glomérulaire. Le décalage entre les points mesurés et la courbe noire représentant la créatinine uniquement filtrée, témoigne du processus de sécrétion tubulaire de la créatinine. La relation assez plate entre la créatinine plasmatique aux valeurs "normales" et le DFGm illustre la difficulté de définir une valeur seuil de créatinine au dessus de laquelle tous les individus auraient une insuffisance rénale avec une spécificité-sensibilité de 100%.



Mesure de la clairance de la créatinine

La créatinine est principalement excrétée dans l'urine par filtration glomérulaire mais une petite partie (10-15%) est sécrétée par le tube proximal selon un processus de transport actif non spécifique et en compétition avec d'autres acides faibles organiques.

La clairance de la créatinine est approximativement égale au DFGm chez le sujet à fonction rénale normale. En réalité, cette égalité résulte de 2 erreurs systématiques qui s'annulent l'une et l'autre : d'une part sécrétion tubulaire de créatinine et d'autre part surestimation de la Pcr lorsque celle-ci est dosée par une méthode colorimétrique non spécifique qui mesure d'autres substances chromogènes présentes dans le plasma (Tableau 1).

Cette approximation n'est plus valide en cas d'insuffisance rénale car la fraction de créatinine sécrétée augmente avec la concentration plasmatique. Ainsi par exemple, lorsque le DFG est réduit de moitié, la quantité de créatinine excrétée dans l'urine peut être équivalente à la quantité de créatinine filtrée ; la clairance de la créatinine surestime alors d'un facteur 2 la filtration glomérulaire vraie.

Certains médicaments (Tableau 1) interférant avec la sécrétion tubulaire de créatinine peuvent être responsables d'une diminution de la clairance de la créatinine (et d'une augmentation de la Pcr) sans modification réelle du DFG (situation parfois appelée « pseudo-insuffisance rénale »).

La mesure de la clairance de la créatinine est réalisée en pratique par une mesure de la Pcr et le recueil correct des urines de 24 heures (Tableau 2). Le résultat est habituellement exprimé en ml/min. La principale cause d'erreur de mesure de la Ccr est liée à une erreur sur le débit urinaire V. Il est cependant possible de vérifier l'adéquation du débit urinaire des 24h. En effet, la quantité de créatinine excrétée sur 24 h ($UCr \times V$) est relativement constante chez un individu donné et dépend essentiellement de la masse musculaire. La relation qui lie $UCr \times V$ à la masse musculaire est : $UCr \times V = 0.2 \text{ mmol/kg PDC}/24 \text{ h}$ (PDC = poids du corps). Cette relation doit être corrigée d'un facteur 0,85 chez la femme. Ainsi chez un homme de 70 kg, la quantité de créatinine excrétée attendue est de $0.2 \times 70 = 14 \text{ mmol}/24 \text{ h}$. Si la valeur mesurée diffère de plus de 20 % avec la valeur attendue, le recueil urinaire est probablement erroné.

Tableau 1 : Facteurs affectant la Pcr sans modification réelle du DFG.

AUGMENTATION	
Corps cétoniques Céphalosporines Flucytosine	Interférence de dosage avec la méthode de Jaffé
Cimétidine Triméthoprime (Bactrim®)	Inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine
Stéroïdes anabolisants, Musclation	Augmentation de la masse musculaire
Supplémentation orale en créatine Alimentation riche en viande bouillie	Augmentation de production de la créatinine

DIMINUTION	
Fonte musculaire, amputation	Production réduite de créatinine
Régime alimentaire restreint en protéines ou végétarien	Ingestion et production réduite de créatine

Tableau 2 : Technique de recueil correct des urines de 24 h.

Vider la vessie à 8 h du matin et jeter les urines
A partir de cette heure jusqu'au lendemain à 8 heures, recueillir toutes les urines dans le bocal
Pendant la période de collection, vider la vessie avant d'aller à la selle
Le lendemain à 8 h, vider la vessie et conserver les urines avec l'ensemble de la collection ; selon le cas, apporter la totalité des urines, ou seulement un échantillon (mais après avoir soigneusement noté le volume total des urines émises)

Urée sanguine et urinaire

L'urée est un catabolite azoté terminal de petite masse moléculaire (60 Da) capable de diffuser passivement depuis le liquide tubulaire vers les capillaires péri-tubulaires, si bien que la clairance de l'urée est inférieure au DFG. La réabsorption d'urée dépend étroitement du débit intratubulaire d'eau ; quand le débit urinaire est faible, la réabsorption passive augmente et la clairance diminue en conséquence.

La concentration plasmatique d'urée est de 3-7 mmol/L et dépend de trois facteurs :

- 1) la fonction rénale (le DFG) ;
- 2) le débit urinaire ;
- 3) la production d'urée qui varie elle-même selon l'apport protidique alimentaire et le catabolisme protéique. La production d'urée est ainsi augmentée par les lyses cellulaires (hémolyse), un saignement digestif (réabsorption intestinale d'urée formée par la dégradation des protéines sanguines), un traitement glucocorticoïde.

En l'absence de ces différents facteurs, il est par contre possible d'estimer l'apport protidique alimentaire à partir de la quantité d'urée excrétée dans l'urine (Urée x V) selon la formule suivante :

$$\text{Apport protidique (g/j)} = (\text{Urée urinaire des 24 h en mmol}) / 5,5$$

Le dosage de l'urée urinaire des 24 h pour apprécier l'apport alimentaire protidique est recommandé par les sociétés savantes nationales (HAS 2004) et internationales (KDOQI, NICE) car il est utile au suivi et à l'adaptation thérapeutique au cours des maladies rénales chroniques. La dénutrition protidique est aussi un des critères biologiques indiquant le début de l'épuration extra-rénale. Malgré cela, ce dosage n'est actuellement plus pris en charge en France par la Sécurité Sociale .

Le dosage de l'urée plasmatique est inutile pour dépister une insuffisance rénale dans la population générale. En revanche chez un individu ayant une maladie rénale chronique connue, l'urée plasmatique permet de reconnaître le mécanisme fonctionnel d'une élévation de la Pcr grâce à l'élévation du rapport molaire urée/créatinine plasmatique > 100 (normalement < 50).

Au cours de l'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min.), la clairance moyennée de l'urée et de la créatinine plasmatique [**(Curée + Ccr) /2**] semble donner une meilleure estimation de la DFG que la clairance de la créatinine isolément. C'est la méthode recommandée pour l'estimation de la fonction rénale résiduelle chez les patients dialysés non anuriques.

DFG estimé par équation

Des équations d'estimation du DFG ont été développées pour s'affranchir de la problématique du recueil urinaire en partant du principe de la relation inverse entre la créatinine plasmatique et la filtration glomérulaire (DFG = constante/Pcr). De nombreuses équations ont été proposées mais 3 seront abordées dans ce texte : Cockcroft et MDRD actuellement mises en avant dans toutes les recommandations et CKD-EPI qui devrait rapidement remplacer MDRD.

L'équation de Cockcroft & Gault

L'équation de Cockcroft & Gault estime la clairance de la créatinine (COcr) à partir de la créatinine plasmatique (Pcr), de l'âge, du sexe et du poids selon la formule suivante (2) :

$$\text{COcr (mL/min.)} = a \text{ [140 - âge (ans)] x Poids (kg) / Pcr (}\mu\text{mol/L)}$$

La clairance de la créatinine est exprimée en mL/min. Le terme a est un facteur d'ajustement pour le sexe : 1,25 chez l'homme, 1,04 chez la femme.

Cette équation a été développée à partir d'une étude chez 249 hommes en état stable et un facteur d'ajustement théorique chez la femme basé sur une masse musculaire de 15 % inférieure.

En raison de l'inclusion du poids dans le numérateur comme index de la masse musculaire, l'équation a tendance à surestimer la clairance de la créatinine chez les patients ayant une proportion atypique de masse musculaire (par exemple syndrome oedémateux, surpoids, obésité). En revanche l'inclusion directe de l'âge dans le numérateur a tendance à sous-estimer la clairance de la créatinine chez les sujets âgés.

L'équation MDRD

Une équation plus récente de l'estimation du débit de filtration glomérulaire a été développée à partir

des données de 1628 patients enrôlés dans l'étude MDRD. Plusieurs équations ont en fait été produites. La première incluait l'urée sanguine, l'albuminémie voire même la clairance de la créatinine des 24 heures. Ces équations initiales étaient trop complexes et faisaient intervenir un trop grand nombre de paramètres habituellement non mesurés si bien qu'une équation dite abrégée a été par la suite proposée à partir de seulement 4 variables : créatinine plasmatique, âge, sexe, race.

La formule abrégée (parfois appelée MDRD 4 variables ou MDRD4) est la suivante :

$$\text{DFGe (mL/min.1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{P}_{\text{cr}} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \text{ (x 0,742 si femme)}$$

(x 1,212 si afro-américain)

Le débit de filtration glomérulaire est exprimé directement en mL/min par 1,73 m² de surface corporelle. La créatinine plasmatique est exprimée en µmol/L, l'âge en années et la race comme afro-américain ou pas. Comme l'origine ethnique n'est habituellement pas indiquée sur les données transmises au laboratoire, celui-ci est tenu de fournir les résultats calculés pour les 2 cas de figure (afro-américain ou non).

L'avantage de cette formule par rapport à la précédente est de ne pas tenir compte du poids (puisque le résultat est d'emblée indexé pour une surface corporelle de 1,73m²) et de prendre en considération l'origine ethnique. Le désavantage majeur est lié à l'expression sous forme de puissance fractionnelle ce qui rend nécessaire le recours à la calculatrice (des calculateurs de poche ou des sites internet permettant le calcul en temps réel sont maintenant disponibles).

Plus récemment, l'équation a été recalculée pour prendre en considération un dosage standardisé de la créatinine plasmatique (calibration IDMS par rapport à un dosage de la créatinine en spectrométrie isotopique). Cette calibration aboutit à des valeurs d'environ 5 % inférieures aux valeurs de créatinine plasmatique initialement incluses dans l'équation. La dernière équation en date (2006) et adaptée en unités SI (créatinine plasmatique exprimée en µmol/L), est la suivante (3) :

$$\text{DFGe (mL/min.1,73m}^2\text{)} = 175 \times (\text{P}_{\text{cr}} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \text{ (x 0,742 si femme)}$$

(x 1,212 si afro-américain)

(La créatinine plasmatique est exprimée en µmol/L)

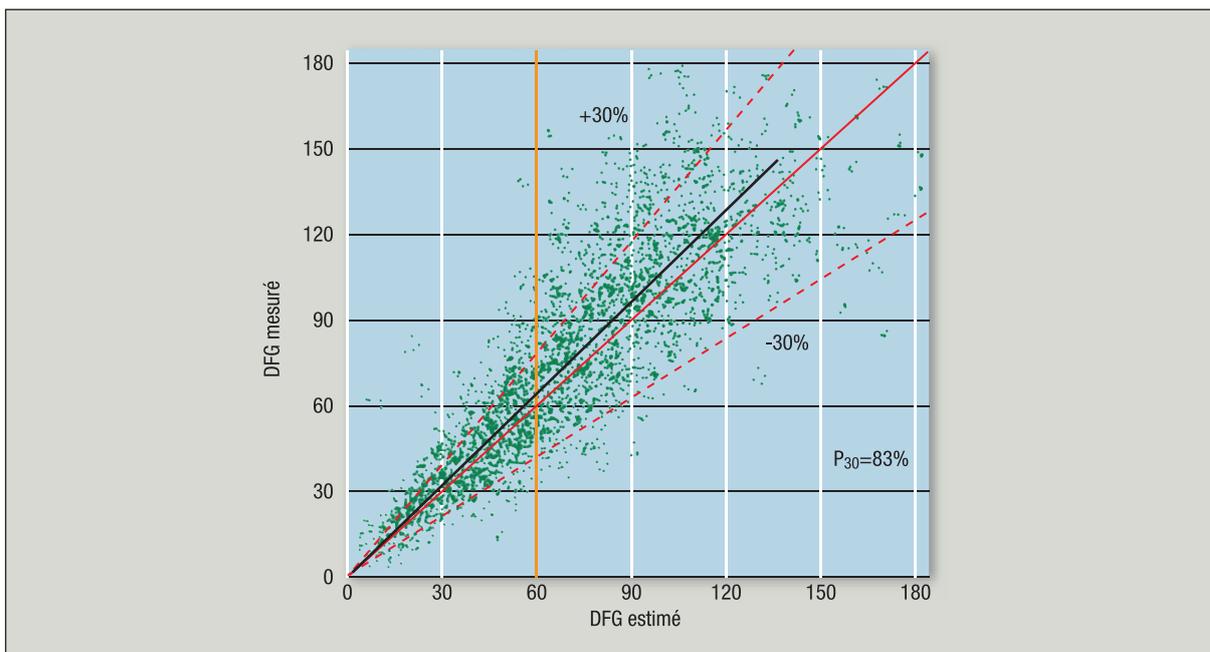
L'équation du MDRD a été initialement développée chez des patients avec une maladie rénale et une filtration glomérulaire moyenne de 40 mL/min par 1,73 m² (10 à 70 mL/min.1,73m²). Dans cette population l'équation MDRD est très performante avec un biais de l'ordre de 1-1,5 mL/min par 1,73 m². Elle est relativement indépendante de l'âge et de l'index de masse corporelle (à l'exception des index très bas).

En revanche, l'équation MDRD (comme celle de Cockcroft) est moins exacte chez les individus sans maladie rénale : le DFG estimée (DFGe) par l'équation MDRD entre 60 et 90 mL/min pour 1,73 m² sous-estime généralement la filtration glomérulaire réelle et plus encore pour les DFG > 90 mL/min.1,73m² ([figure 2](#)).

Pour cette raison, certaines sociétés savantes recommandent aux biologistes de ne pas rendre les valeurs numériques élevées de DFGe et de rendre les résultats de DFGe comme étant supérieurs à 60 mL/min.1,73m² (NKF/KDOQI) ou 90 mL/min.1,73m² (UK Guidelines). Cette attitude est cependant

contestable car un DFGe à 61 n'a pas la même signification qu'un DFGe à 122 mL/min.1,73m², ne serait-ce que pour la nécessité de contrôler ou non cette valeur à court terme. De plus les variations de DFGe peuvent indépendamment constituer une valeur d'alarme même lorsqu'ils restent supérieurs à 60 mL/min.1,73m².

Figure 2 : Corrélation entre le DFG mesuré par la clairance du iohalamate et le DFG estimé par MDRD 4 variables dans la cohorte originale MDRD. La ligne de régression (ligne noire épaisse) est décalée par rapport à la droite d'identité ce qui signifie que MDRD sous-estime la filtration glomérulaire vraie en particulier pour les valeurs supérieures à 60 et 90 mL/min.1,73m².



CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

L'équation CKD-EPI, publiée en Mai 2009, a été développée pour obtenir une équation plus universelle que MDRD, à partir d'un pool de données représentatives de la population nord-américaine (8254 participants dans 10 études) y compris un grand nombre d'individus à fonction rénale normale. Seize études supplémentaires totalisant 3896 patients ont servi de validation externe. CKD-EPI s'avère être à la fois plus précise et exacte que MDRD, en particulier pour les valeurs « normales » de DFG (> à 60 et même à 90 mL/min.1,73m²) avec un biais moindre (2,5 vs 5,5 mL/min.1.73m² pour le MDRD).

La formule est en fait un ensemble de formules conditionnelles selon le sexe, l'ethnie et la valeur de créatinine plasmatique mesurée. La formule générique est la suivante :

$$\text{DFGe(mL/min.1,73 m}^2) = 141 \times \min(\text{Pcr/k})^a \times \max(\text{Pcr/k})^{-1,209} \times 0,993^{\text{âge}}$$

$$\times [1,108 \text{ si femme}] \times [1,159 \text{ si noir}]$$

Où Pcr est la créatinine plasmatique (en mg/dL), k est 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes, a est -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes. Si le rapport Pcr/k est inférieur à 1, le terme max(Pcr/k, 1) devient égal à 1. Si le rapport Pcr/k est supérieur à 1, le terme min(Pcr/k, 1) devient égal

à 1 .Si Pcr est exprimé en $\mu\text{mol/L}$ alors k devient 62 pour les femmes et 80 pour les hommes. Les formules détaillées peuvent être trouvées dans la publication originale et dans le **Tableau 3** avec utilisation de l'expression en $\mu\text{mol/L}$ pour la créatinine plasmatique. Les limitations reconnues de cette équation sont liées au nombre limité d'individus âgés ou issus de minorités ethniques étudiés. Cependant cette nouvelle formule devrait rapidement s'imposer comme la référence pour l'estimation du DFG.

Tableau 3 : CKD-EPI (d'après Ann Intern Med 2009, 150, 604-612).

RACE ET SEXE	CRÉATININE PLASMA (P) ($\mu\text{mol/l}$)	ÉQUATION CKD-EPI
Noir		
Femme	Inférieure à 62	$166 \times (0,993)^{\text{âge}} \times (P \times 0,0161)^{-0,329}$
	Supérieure à 62	$166 \times (0,993)^{\text{âge}} \times (P \times 0,0161)^{-1,209}$
Homme	Inférieure à 80	$163 \times (0,993)^{\text{âge}} \times (P \times 0,0126)^{-0,411}$
	Supérieure à 80	$163 \times (0,993)^{\text{âge}} \times (P \times 0,0126)^{-1,209}$
Blanc		
Femme	Inférieure à 62	$144 \times (0,993)^{\text{âge}} \times (P \times 0,0161)^{-0,329}$
	Supérieure à 62	$144 \times (0,993)^{\text{âge}} \times (P \times 0,0161)^{-1,209}$
Homme	Inférieure à 80	$141 \times (0,993)^{\text{âge}} \times (P \times 0,0126)^{-0,411}$
	Supérieure à 80	$141 \times (0,993)^{\text{âge}} \times (P \times 0,0161)^{-1,209}$

Cystatine C

Au cours des maladies chroniques avec inflammation et/ou cachexie, des traitements glucocorticoïdes au long cours, la relation entre le poids corporel, la masse musculaire et la production de créatinine peut être faussée. Les équations peuvent ainsi faire surestimer la filtration glomérulaire réelle. Certains ont proposé le recours à un autre marqueur plasmatique endogène, la cystatine C. La cystatine C est une protéine basique non glycosylée de 13kDa, librement filtrée, entièrement réabsorbée et dégradée dans le tube proximal : il n'y a donc pas de clairance urinaire. L'avantage de ce marqueur est lié à l'excellente précision et reproductibilité analytique du dosage mais celui-ci souffre d'un manque de standardisation.

La production et donc la concentration sérique ne sont pas influencées par la masse musculaire à la différence de la créatinine plasmatique. La variabilité interindividuelle de la cystatine C sérique est

cependant élevée et partiellement affectée par l'âge, l'index de masse corporelle, le tabagisme, l'inflammation, les cancers, l'infection HIV et les traitements glucocorticoïdes.

Une méta-analyse récente ne montre pas de supériorité de la cystatine C sérique ou d'équations basées sur la cystatine C par rapport aux équations basées sur la créatinine. Dans l'état des connaissances, il ne peut être recommandé de substituer ce marqueur à celui de la créatinine pour l'évaluation de la fonction rénale chez l'adulte. Aucune société savante ne recommande pour l'instant l'usage de la cystatine C pour le dépistage ou le suivi des maladies rénales chroniques.

Considérations générales concernant l'estimation du DFG

Les équations actuellement recommandées sont toutes extrêmement dépendantes de la qualité du dosage de la créatinine plasmatique. La technique de Jaffe cinétique à l'acide picrique alcalin mesure aussi des chromogènes non créatinine et il y a de grandes variations dans l'ajustement de ce biais. La technique de dosage colorimétrique basée sur la réaction de Jaffé ayant servi à valider la formule de Cockcroft en 1976 n'est plus utilisée actuellement. La première formule abrégée de MDRD publiée repose sur une méthode de dosage cinétique de la réaction avec le picrate alcalin sur Beckmann Synchron CX3 au laboratoire de l'Hôpital de Cleveland et n'est pas, en théorie, extrapolable ailleurs sans recalibration.

Pour résoudre ce problème la spectrométrie de masse isotopique (IDMS) est utilisée comme méthode de référence permettant de recalibrer les analyseurs. La technique de dosage enzymatique Roche traçable IDMS (Creatininase Plus avec l'analyseur Roche/Hitachi Module P), a été utilisée pour produire les équations MDRD standardisé et CKD-EPI et une technique enzymatique traçable IDMS devrait constituer le nouveau standard de dosage.

Les équations MDRD et CKD-EPI générées aux États Unis ne sont pas forcément exportables dans d'autres populations en raison de différences importantes de poids corporel, de composition corporelle et d'habitudes alimentaires, végétariennes notamment. Par exemple, l'évaluation de l'équation MDRD dans différentes populations asiatiques (Japon, Chine) a donné des résultats discordants.

L'expression du DFG systématiquement indexé pour la surface corporelle dans MDRD et CKD-EPI est controversée. L'indexation a surtout un intérêt épidémiologique pour réduire la dispersion des valeurs dans une population. Pour l'individu, le DFG mesure une performance réelle d'épuration, par exemple celle des médicaments ou des xénobiotiques, et non pas la filtration glomérulaire théorique de cet individu s'il avait une surface corporelle de 1,73m². L'adaptation posologique des médicaments est actuellement majoritairement basée sur la formule de Cockcroft non indexée. La valeur même de l'index 1,73m² repose sur des données morphométriques obsolètes, colligées en Europe au début du XX^{ème} siècle, qui sont bien différentes des standards actuels.

Compte-tenu des nombreuses limites de l'estimation du DFG, la mesure directe de la filtration glomérulaire par une méthode de référence (inuline, iohexol, chrome-EDTA) reste utile dans certaines

conditions cliniques particulières (liste non exhaustive) :

- lorsque les équations sont connues pour être moins exactes (masses musculaires atypiques, maladies ou paralysies musculaires, dénutrition ou régime végétarien, inflammation chronique, et peut être traitement glucocorticoïde au long cours)
- lorsque la décision thérapeutique nécessite une connaissance plus précise de la filtration glomérulaire (par exemple posologie des chimiothérapies)
- lorsque la décision thérapeutique repose sur des seuils critiques comme la mise en place d'un accès vasculaire pour dialyse, l'initiation de la dialyse, une transplantation préemptive, l'évaluation d'un donneur vivant potentiel
- pour l'évaluation de l'hyperfiltration chez un patient diabétique ou obèse (facteur de risque de néphropathie)
- ou encore dans le cadre des investigations cliniques.

Chez l'enfant, la formule de Schwartz permet d'apprécier la clairance de la créatinine à l'aide de la formule :

$$\text{Clairance (mL / min / 1,73m}^2\text{)} = 0,413 \times [\text{taille (cm)} / \text{Creat } (\mu\text{mol.L}^{-1})]$$

Cette clairance est surestimée et de nouvelles formules faisant intervenir un exposant 0,775 pour le rapport taille / créatinine ou l'addition des dosages de la cystatine et de l'urée, sont utilisables.

Bibliographie

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ;16 : 31-41.

Levey AS., Coresh J., Greene T., Stevens LA., Zhang YL., Hendriksen S., Kusek JW., Van Lente F. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006 ; 145 : 247-54.

Levey AS., Stevens LA., Schmid CH., Zhang YL., Castro AF. 3rd, Feldman HI., Kusek JW., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J. ; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 ; 150 : 604-12.

Stevens LA., Coresh J., Greene T., Levey AS. Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2473-83.

Conseils au biologiste pour l'expression des résultats du DFGe.

Indiquer la **méthode de mesure** de la créatinine plasmatique (idéalement dosage enzymatique et calibration IDMS)

Exprimer les résultats de la créatinine plasmatique en **unités SI** ($\mu\text{mol/L}$) ou **à la fois** en unités SI et en mg/L

Estimer le DFGe avec **une seule des formules validées** (pour éviter la confusion en cas de discordance entre le Cockcroft et le MDRD par exemple). Au mieux, recourir à la formule CKD-EPI si le dosage de la créatinine est calibré IDMS, sinon utiliser le MDRD non calibré

Indiquer le nom de la formule utilisée, donner les **résultats sans décimales et arrondis** à l'unité supérieure, et indiquer les **unités** correctes pour cette formule (par exemple ml/min. pour le Cockcroft, ml/min.1,73m^2 pour MDRD ou CKD-EPI)

Rendre la valeur de DFGe dans tous les cas, y compris les valeurs supérieures à 60 ou 90 mL/min.1,73m^2

Indiquer les 2 valeurs précédentes de créatinine plasmatique et de DFGe avec la date lorsqu'elles sont disponibles (2 mesures au moins sont nécessaires pour établir le caractère chronique de l'altération de fonction rénale, pour établir le caractère progressif ou non, pour dépister une éventuelle insuffisance rénale aiguë)



Insuffisance rénale aiguë

Thierry Krummel

CHAPITRE III

Définition

L'insuffisance rénale aiguë est définie classiquement par une baisse rapide, en quelques heures ou jours, de la filtration glomérulaire avec pour conséquence d'une part une rétention de toxines urémiques et notamment de déchets azotés et d'autre part une perte de l'homéostasie hydrique et électrolytique. Cette définition est très générale et ne se prête pas à une uniformisation de la recherche et de la prise en charge de cette pathologie, si bien qu'un groupe d'experts a établi en 2004 les critères RIFLE définissant plus précisément l'insuffisance rénale aiguë. Depuis cette date, dans la littérature anglaise le terme « acute renal failure » a été remplacé par « acute kidney injury », terme qui regroupe différents degrés de sévérité des lésions rénales qualifiés de « Risk », « Injury » et « Failure » dans les critères RIFLE qui seront discutés plus bas. Cependant, des experts réanimateurs très récemment réunis en conférence de consensus proposent plutôt d'utiliser le terme « Acute Kidney Insufficiency », le terme « insufficiency » faisant d'avantage référence à un problème clinique de dysfonctionnement rénal que le terme « injury » qui fait référence à des lésions histologiques qui ne sont pas toujours présentes.

Les causes principales (adultes, enfants)

Les causes d'IRA sont nombreuses car toutes les structures du rein peuvent être potentiellement impliquées dans la genèse d'une IRA, les vaisseaux de gros calibre comme une embolie crurorique obstruant une artère rénale, les vaisseaux de petits calibres dans les vascularites, les microangiopathies thrombotiques ou les embolies de cristaux de cholestérol, les glomérules avec par exemple la glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse, les tubules dans la nécrose tubulaire ischémique ou toxique, l'interstitium dans les néphropathies interstitielles aiguës immuno-allergiques, ou les voies urinaires obstruées par un calcul ou une tumeur.

L'IRA est une pathologie fréquente en milieu hospitalier, elle touche environ 10% des patients hospitalisés avec de grandes variations selon le secteur d'hospitalisation puisque en réanimation l'incidence peut dépasser 50%. Les causes varient selon les services étudiés, la nécrose tubulaire représentant environ 45% des IRA survenant à l'hôpital et plus de 90% des cas dans les services de réanimation, favorisée par les états de choc. Hors réanimation, on retrouve 21% d'IRA fonctionnelles, 10% d'IRA obstructive, 3% de glomérulonéphrites, 2% de néphropathies interstitielles aiguës, 1% de vascularites et 13% d'aggravation aiguës d'une insuffisance rénale chronique, le plus souvent par nécrose tubulaire ou mécanisme fonctionnel.

L'épidémiologie et les causes de L'IRA sont également très influencées par le développement économique. Globalement, dans les pays développés cette pathologie est fréquemment iatrogène ou ischémique et concerne des patients plus âgés avec de nombreuses comorbidités alors que dans les pays plus pauvres les causes sont le plus souvent infectieuses et la population touchée est plus jeune avec moins de comorbidités. Une étude rétrospective de 248 cas pédiatriques aux Etats-Unis entre 1998 et 2001 illustre ce terrain particulier avec environ deux tiers des patients qui ont des comorbidités sous-jacentes. Vingt et un pourcent des IRA étaient de mécanisme ischémique, 16% étaient la conséquence de médicaments néphrotoxiques et 11% la conséquence d'un sepsis.

L'ischémie est le plus fréquemment chirurgicale ou secondaire à des cardiopathies congénitales. Seulement 7% étaient liées à une pathologie rénale primitive dont quelques glomérulonéphrites et pyélonéphrites et seulement 3 cas de syndrome hémolytique et urémique. A l'inverse, dans les pays moins développés les pathologies rénales primitives prédominent. Dans une revue de plusieurs études réalisées dans des pays en voie de développement et toujours en pédiatrie, les pathologies rénales primitives représentent en effet 43% des IRA sévères nécessitant la dialyse. La nécrose tubulaire ischémique représente également l'étiologie principale, mais contrairement aux pays développés, l'ischémie est ici principalement secondaire à une hypovolémie d'origine digestive. Ensuite, le syndrome hémolytique et urémique représente 21% des étiologies puis viennent les glomérulonéphrites avec 13% puis des néphropathies primitives non précisées avec 9%. La chirurgie et le sepsis ne représentaient que 7 et 6%.

Diagnostic et pronostic

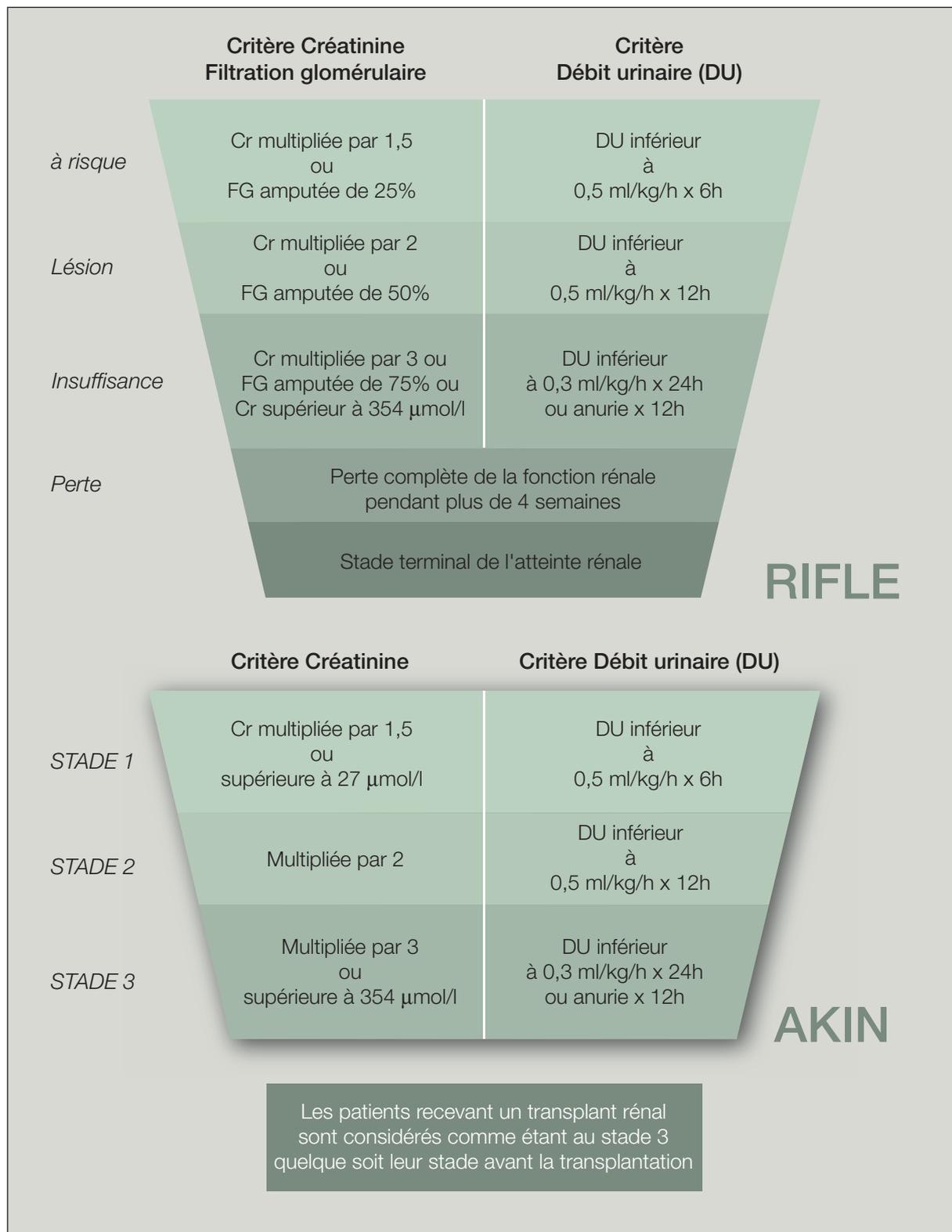
Diagnostic positif de l'IRA

La baisse de la filtration glomérulaire est usuellement détectée par une augmentation de la créatinine plasmatique. Pendant de nombreuses années, différents critères d'augmentation de la créatininémie (+ 44 μ mol/L (0,5 mg/dL), +25%, +50%, etc.) ont été utilisés pour retenir le diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë. Actuellement le diagnostic est plus consensuel, il fait intervenir les critères RIFLE ou AKIN (Acute Kidney Injury Network) (figures 1 et 2). Les critères RIFLE comprennent une variation de créatinine en pourcentage ou une oligurie et permettent de retenir le diagnostic dès une augmentation de plus de 50% de la créatininémie ou une baisse de la diurèse à moins de 0,5 ml/kg/h pendant 6 heures. Les critères AKIN sont un peu plus sensibles, ils ajoutent aux critères RIFLE une augmentation en valeur absolue d'au moins 26,4 μ mol/l ou 0,3 mg/dL de la créatininémie pour retenir le diagnostic. Ces critères ne permettent pas seulement de retenir le diagnostic de l'IRA, mais aussi de classer sa sévérité et sont maintenant utilisés dans la majorité des publications concernant l'insuffisance rénale aiguë dans lesquelles ils sont corrélés au pronostic rénal et vital.

Cependant, la créatinine n'est pas un marqueur idéal de la fonction rénale dans les situations où le débit de filtration glomérulaire varie rapidement. En effet, la créatinine est issue du métabolisme de la créatine dans les muscles squelettiques et de l'apport alimentaire en viande et elle est libérée dans la circulation sanguine à un débit relativement constant au cours du nyctémère. Chez un patient avec une fonction rénale normale, toute la créatinine produite chaque jour est éliminée par les reins et est retrouvée dans les urines avec environ 150 μ mol/kg/jour chez une femme et 200 μ mol/kg/jour chez un homme, avec en conséquence une concentration plasmatique stable qui dépend de nombreux paramètres indépendants de la fonction rénale comme la masse musculaire, le sexe, l'âge, l'origine ethnique ou l'apport protéique. Si la filtration glomérulaire est brutalement réduite, sachant qu'il y a une production constante, la créatinine s'accumule en se répartissant dans l'eau totale et la créatininémie n'augmente alors que progressivement pour atteindre des valeurs pathologiques que de manière retardée. De plus, le volume extracellulaire étant souvent augmenté en raison de la rétention hydrosodée, la créatininémie est abaissée par un mécanisme de dilution.

Figure 1 : Classification RIFLE et AKIN de l'insuffisance rénale aiguë. Adaptée de Mehta et al., Crit Care 2007.

Cr : créatininémie ; GFR : débit de filtration glomérulaire ; UO : diurèse ; ARF : insuffisance rénale aiguë.



Pour pallier à cette faible performance diagnostique de la créatininémie, de nombreux autres biomarqueurs sanguins et urinaires ont été étudiés. Citons par exemple NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin), KIM-1, Cystatine C, IL-18 et NAG (N-acetyl-b-D-glucosaminidase) qui ont été les plus étudiés et sont les plus prometteurs. Deux de ces biomarqueurs sont plasmatiques, NGAL et la Cystatine C, tout deux étant des marqueurs précoces puisque après une agression (chirurgie cardiaque, greffe hépatique, injection d'iode...), NGAL augmente dès la 2^{ème} heure et la Cystatine C entre la 8^{ème} et la 12^{ème} heure. Ceci permet d'identifier 24 à 48 heures plus tôt les patients en insuffisance rénale aiguë avec une sensibilité de l'ordre de 80 à 90%. Parmi les biomarqueurs urinaires, NGAL et IL-18 permettent également un diagnostic plus précoce de l'IRA mais nécessitent un recueil urinaire et leur concentration n'est pas uniquement dépendante des lésions rénales mais aussi du débit urinaire. Leur concentration doit être rapportée à la créatininurie pour éviter un biais lié à la dilution ou à la concentration des urines. Ces biomarqueurs sont également influencés par l'existence d'une insuffisance rénale chronique préalable, notamment les concentrations de NGAL plasmatiques et urinaires augmentent avec la sévérité de l'insuffisance rénale. Ceci peut poser des difficultés dans l'interprétation d'un dosage unique après une agression rénale et pour le NGAL urinaire, l'existence d'une IRC préalable semble anéantir tout caractère prédictif du développement d'une IRA.

Les paramètres biologiques mentionnés plus haut permettent le diagnostic d'une insuffisance rénale, mais le caractère aigu ne peut être réellement affirmé que lorsque la fonction rénale préalable est connue. Cette information est rarement disponible et nécessite le plus souvent de contacter le médecin référent ou le laboratoire d'analyses médicales habituellement fréquenté par le patient. Lorsque l'information n'est pas disponible, des arguments anamnestiques peuvent être utiles, par exemple l'existence de comorbidités comme le diabète ou une hypertension artérielle qui sont des facteurs de risque d'IRC. De même des symptômes urologiques tels une nycturie témoignant de la baisse de capacité de concentration des urines et d'une diurèse osmotique sont un argument pour une IRC avancée. La taille des reins et l'aspect des reins à l'échographie est également un argument fort. En effet, dans une insuffisance rénale aiguë la taille des reins est habituellement conservée alors qu'elle est diminuée dans la majorité des insuffisances rénales chroniques, excepté dans la polykystose, l'hydronéphrose, la néphropathie diabétique et l'amylose. L'insuffisance rénale chronique se compliquant habituellement d'une anémie et d'une hypocalcémie, la présence de ces anomalies est classiquement un argument pour une insuffisance rénale chronique ; cependant comme nous le verrons plus tard, de nombreuses pathologies pouvant se compliquer d'insuffisance rénale aiguë peuvent également être à l'origine d'une anémie et une hémorragie peut compliquer ou accompagner une insuffisance rénale aiguë. A l'inverse certains patients ne sont pas anémiques malgré une insuffisance rénale chronique avancée. Il en est de même avec la calcémie qui peut être normale dans une insuffisance rénale chronique et abaissée dans une insuffisance rénale aiguë en raison de l'hyperphosphatémie, d'un défaut de sécrétion de calcitriol ou d'une hypomagnésémie. L'hémoglobine carbamylée est le produit de la réaction non enzymatique entre l'hémoglobine et le cyanate issu du métabolisme de l'urée : le taux d'hémoglobine carbamylée augmente donc avec l'insuffisance rénale et est étroitement corrélé à la durée de celle-ci. Ceci a été proposé pour différencier une insuffisance rénale aiguë d'une insuffisance rénale chronique.

Diagnostic étiologique de l'IRA

Le diagnostic du mécanisme de l'IRA (vasculaire, glomérulaire, tubulaire, fonctionnel, obstructif) repose en partie sur l'anamnèse et l'examen clinique mais également sur les examens d'imagerie et de biologie. Lorsqu'un doute persiste ou que l'on évoque une néphropathie primitive aiguë (vascularite, néphropathie interstitielle aiguë, microangiopathie thrombotique), une ponction-biopsie rénale peut être réalisée.

Anamnèse

L'anamnèse retrace toute l'histoire du patient en insistant sur tout ce qui peut avoir une répercussion sur la fonction rénale, par exemple toutes les prises médicamenteuses, les injections d'iode ou les troubles du transit ayant pu induire une déshydratation. On recherche également des manifestations extra-rénales comme par exemple des arthralgies, ou des hémoptysies pouvant orienter vers une maladie systémique avec retentissement rénal comme par exemple un myélome ou une maladie auto-immune. Des douleurs ou des anomalies du volume des urines ou de leur coloration peuvent également permettre de dater le début de l'atteinte rénale ou orienter vers des pathologies obstructives ou des glomérulopathies aiguës qui s'accompagnent fréquemment d'hématurie macroscopique.

Examen clinique

L'examen clinique a pour premier objectif d'évaluer l'état d'hydratation du patient avec la mesure de la pression artérielle en position couchée et la recherche d'une hypotension orthostatique, la recherche d'œdème déclives, d'une turgescence jugulaire, d'un reflux hépato-jugulaire ou de râles crépitants dans les bases pulmonaires. Ensuite, l'examen clinique recherche des signes pouvant orienter vers un obstacle urinaire comme par exemple une douleur à la percussion de la fosse lombaire ou une matité douloureuse sus-pubienne. Des signes extra-rénaux permettront d'orienter le diagnostic vers une pathologie systémique comme par exemple la présence d'un purpura, d'un livedo, d'orteils pourpres ou de douleurs osseuses. La quantification de la diurèse est également un élément important pour évaluer la sévérité de l'insuffisance rénale et pour guider la thérapeutique, pour cela il n'est pas nécessaire de mettre en place une sonde urinaire, la quantification peut être réalisée à chaque miction. Le sondage vésical n'est indiqué que chez le patient inconscient ou présentant un obstacle sous-vésical. Cependant, la mise en place d'une sonde urinaire pour une courte période peut être nécessaire en dehors de ces indications chez un patient incontinent pour étudier la composition de ses urines et avancer dans la démarche diagnostique.

Imagerie

Un examen d'imagerie doit être systématiquement réalisé, une échographie étant habituellement suffisante. Elle permet de s'assurer de l'absence d'obstacle sur les voies urinaires, mais également qu'il y ait deux reins de taille normale. En effet, devant des reins de taille diminuée il faut évoquer une néphropathie sous-jacente et éventuellement remettre en question le caractère aigu de l'insuffisance

rénale. A l'inverse, une augmentation de la taille des reins fait évoquer une néphropathie interstitielle aiguë allergique. Lorsqu'une pathologie vasculaire est suspectée, par exemple en cas d'HTA sévère, de douleur lombaire ou d'anurie brutale sans obstacle, un examen doppler des vaisseaux rénaux doit être associé à l'échographie à la recherche d'une thrombose artérielle ou veineuse. Dans certains cas la tomodensitométrie peut remplacer l'échographie, elle permet notamment de mieux préciser un obstacle lorsqu'il y en a un. Bien entendu, une injection de produit de contraste iodé est à éviter dans la mesure du possible mais peut s'avérer nécessaire pour confirmer une thrombose vasculaire.

Examens biologiques

Tout un panel d'examens biologiques est nécessaire pour approfondir le diagnostic étiologique. En premier lieu des examens urinaires à la recherche d'une protéinurie, d'une hématurie et d'une leucocyturie. Cela peut être déjà réalisé au lit du malade par une bandelette urinaire dans les urines fraîches, ce qui permet de détecter une albuminurie, signe de l'existence d'une glomérulopathie, mais également la présence d'une hématurie ou d'une leucocyturie.

La protéinurie doit également être recherchée dans les urines de 24 heures par une technique quantitative. La présence d'une protéinurie est un argument fort pour une glomérulopathie, d'autant plus que cette protéinurie est supérieure à 1 gramme par 24h et constituée d'albumine car une nécrose tubulaire peut également être à l'origine d'une protéinurie composée de protéines de bas poids moléculaire. De même, une pathologie vasculaire peut induire une nécrose ischémique des glomérules et être à l'origine d'une protéinurie modérée. A l'inverse, l'existence d'une protéinurie abondante avec une bandelette négative doit faire évoquer la présence de chaînes légères d'immunoglobulines dans les urines et donc le diagnostic de myélome.

L'existence d'une hématurie est un élément fondamental qui oriente vers une pathologie inflammatoire glomérulaire du type glomérulonéphrite extracapillaire ou endocapillaire post-infectieuse pour laquelle une confirmation par ponction-biopsie rénale est nécessaire. Une hématurie secondaire à l'agression de la muqueuse urinaire par une sonde urinaire peut donc faire errer le diagnostic. Cependant, lorsqu'une hématurie est d'origine glomérulaire, les hématies cheminent dans les tubules où elles peuvent s'agglutiner en cylindres et recevoir des chocs osmotiques les rendant dysmorphiques. Lorsque les hématies sont intactes et monomorphes, on évoque de manière préférentielle une anomalie urologique qui peut être un calcul ou une tumeur.

Une leucocyturie éventuellement avec cylindres est un argument pour une néphropathie interstitielle aiguë. Cela peut être une pyélonéphrite aiguë infectieuse, les leucocytes seront alors altérés et associés à la présence de bactéries, ou la réaction à une infection systémique comme par exemple une légionellose, une leptospirose ou une infection à Hantaan virus. Une réaction allergique peut également se compliquer de néphropathie interstitielle aiguë, elle s'associe alors en général à des signes cliniques d'allergie (rash, fièvre) et à une hyperéosinophilie et éventuellement à une éosinophilurie mais ce dernier paramètre étant à interpréter avec précaution car peu spécifique de l'origine allergique de l'IRA.

Comme nous l'avons vu précédemment, les deux causes les plus fréquentes d'IRA sont l'insuffisance rénale fonctionnelle et la nécrose tubulaire. En plus des signes cliniques et de l'anamnèse souvent

évoqueurs en cas d'IRA fonctionnelle, l'ionogramme urinaire est souvent discriminant. En effet, lors d'une IRA fonctionnelle, l'intégrité du parenchyme rénal et les fonctions tubulaires sont préservées ainsi l'hyperaldostéronisme secondaire à la déshydratation ou à l'hypoperfusion rénale est à l'origine d'une réabsorption sodée importante avec une natriurèse qui est alors basse. A l'inverse, lorsque les tubules sont nécrosés, ils perdent leur capacité de réabsorption du sodium. La réabsorption sodée est au mieux évaluée indépendamment de la filtration glomérulaire par le calcul de la fraction d'excrétion du sodium ($FENa = (Na \text{ urinaire en mmol/L} \times \text{créatinine plasmatique en } \mu\text{mol/l}) / (Na \text{ plasmatique en mmol/L} \times \text{créatinine urinaire en } \mu\text{mol/L})$) qui est normalement inférieure à 1% en cas d'IRA fonctionnelle alors qu'elle est supérieure à 2% en cas de nécrose tubulaire. Cependant, il existe plusieurs situations d'IRA fonctionnelle avec une natriurèse et une FENa élevées notamment lorsqu'il y a une utilisation de médicaments diurétiques ou lorsqu'il y a une bicarbonaturie secondaire à des pertes digestives hautes par vomissements ou aspiration gastrique. Dans cette dernière situation, l'attention est attirée par une alcalose métabolique avec natriurèse conservée mais une chlorurèse basse signant la contraction volémique. Le principal problème diagnostique concerne les patients prenant un traitement diurétique qui peuvent être déshydratés avec une natriurèse et une chlorurèse élevées. Dans cette situation, le calcul de la fraction d'excrétion de l'urée permet chez les patients oliguriques de discriminer l'origine fonctionnelle avec une FEurée inférieure à 35%, même si ils prennent des diurétiques, alors que les patients en nécrose tubulaire ont une FEurée le plus souvent supérieure à 50%. L'urée est en effet réabsorbée passivement dans le tubule proximal en conséquence des réabsorptions sodée et hydrique qui sont stimulées dans les situations d'hypovolémie.

D'autres indices sanguins et urinaires peuvent être utilisés mais en restant moins discriminants que les deux précédents. Le premier est le rapport urée plasmatique sur créatinine plasmatique qui est élevé en raison de la réabsorption accrue de l'urée dans les situations d'hypovolémie, le ratio est en général supérieur à 100 lorsque l'urée et la créatinine sont exprimées en mmol/L. Ce paramètre manque cependant de spécificité car de nombreuses situations peuvent augmenter l'urée plasmatique, notamment les situations d'hypercatabolisme, les hémorragies digestives et l'utilisation de corticoïdes. Dans ces situations, le calcul de la fraction d'excrétion de l'urée augmentée permet de redresser le diagnostic. Les autres indices se basent sur le fait que dans l'hypovolémie il y a une stimulation de l'arginine vasopressine et du système rénine-angiotensine-aldostérone et donc une réabsorption hydrosodée importante. En conséquence, l'urine est concentrée et la concentration de créatinine et l'osmolalité urinaire augmentent avec un rapport créatinine urinaire sur plasmatique qui est supérieur à 20 ($U/P \text{ créat} > 20$) et un ratio osmolalité urinaire sur plasmatique supérieur à 2 ($U/P \text{ osm} > 2$). A l'inverse, lorsqu'il y a une nécrose tubulaire, la filtration glomérulaire diminue et la capacité de concentration des urines est altérée, la créatinine urinaire n'est alors pas élevée, le rapport créatinine urinaire sur créatinine plasmatique est inférieur à 20 ($U/P \text{ créat} < 20$) et le ratio osmolalité urinaire sur plasmatique est inférieur à 2 ($U/P \text{ osm} < 2$).

En dehors de ces examens spécifiquement néphrologiques, le bilan initial d'une IRA comprend de nombreuses autres analyses à la recherche d'une pathologie non néphrologique mais ayant pu être à l'origine de l'IRA. Par exemple il est systématiquement fait une numération sanguine. En effet,

certaines pathologies hématologiques peuvent se compliquer d'IRA par différents mécanismes. Au moindre doute une électrophorèse des protéines avec immunofixation est réalisée à la recherche d'un myélome qui peut être à l'origine d'une IRA par précipitation de chaînes légères, par déshydratation ou par cristallisation intratubulaire. En cas d'anémie ou de thrombopénie, le bilan est complété par le dosage de l'haptoglobine et la recherche de schizocytes à la recherche d'arguments pour une microangiopathie thrombotique (MAT). Lorsqu'une MAT est diagnostiquée, l'orientation entre d'un côté le syndrome hémolytique et urémique et de l'autre côté le purpura thrombotique thrombocytopenique était basée classiquement sur la nature des organes atteints mais depuis quelques années elle l'est sur le dosage de la protéase du facteur de von Willebrand (ADAMTS13) qui est effondrée dans le PTT. L'existence d'une hyperéosinophilie est un argument pour une origine allergique à l'IRA, et plus simplement, une hématicrite élevée ou basse peut être un argument supplémentaire pour une hypovolémie ou une surcharge hydrosodée et aider au diagnostic physiopathologique de l'IRA.

Un bilan hépatique est également réalisé car les hépatopathies chroniques ou aiguës, quelle que soit leur origine, peuvent également se compliquer de néphropathies chroniques pouvant s'aggraver ou de véritables IRA. Le syndrome hépatorénal complique les hépatopathies sévères avec insuffisance hépatocellulaire, mais les hépatites chroniques à virus C peuvent, via une cryoglobulinémie, se compliquer d'IRA avec syndrome glomérulaire.

Le dosage de la créatine phosphokinase (CPK) est indiqué lorsqu'une rhabdomyolyse est suspectée, c'est-à-dire lorsque le patient a chuté ou est resté au sol, dans la période postopératoire, notamment de chirurgie vasculaire, lorsqu'il existe des myalgies ou lorsque les urines ont une couleur « porto ». La myoglobine est la protéine responsable de l'IRA lors d'une rhabdomyolyse, elle peut être dosée dans cette situation mais il faut savoir que sa concentration plasmatique est élevée lors d'une insuffisance rénale, même en dehors de toute lyse musculaire. Sachant que la myoglobine est éliminée par filtration glomérulaire, la concentration plasmatique n'est pas représentative de la quantité de myoglobine libérée chez les patients avec une fonction rénale encore préservée ; la quantification de la myoglobinurie permettrait donc de mieux quantifier le risque d'IRA mais ceci a été remis en cause par une méta-analyse récente. Au contraire, certains auteurs suggèrent qu'une clairance basse de la myoglobine avec une myoglobinurie basse et une myoglobinémie élevée sont un marqueur précoce d'IRA chez des patients avec une créatininémie encore normale.

Le bilan immunologique n'est prescrit que lorsqu'une pathologie auto-immune est suspectée à l'interrogatoire, à l'examen clinique ou au bilan de débrouillage, notamment lorsqu'il existe une protéinurie et une hématurie. Il comprend habituellement les anticorps anti-nucléaires, les anticorps anti-phospholipides, les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), les anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG), la recherche d'une cryoglobulinémie et le dosage du complément hémolytique total et ses fractions C3 et C4.

Enfin, lorsque l'IRA survient dans un contexte infectieux et que le mécanisme physiopathologique évoqué est tubulaire ou interstitiel, le bilan doit être complété par des examens microbiologiques. Pour une suspicion de pyélonéphrite, on effectue un examen cyto bactériologique des urines. Des pneumopathies atypiques pouvant se compliquer de néphropathie interstitielle aiguë, des sérologies

des légionnelles, de *Mycoplasma pneumoniae*, de *Chlamydiae pneumoniae* ou de *Coxiella burnetii* peuvent être demandées. Lors d'un syndrome grippal avec thrombopénie et troubles de l'accommodation, il faut évoquer une infection à Hantaan virus et lors d'un ictère franc une leptospirose. Des examens microbiologiques seront également demandés si le diagnostic de syndrome hémolytique et urémique est retenu, notamment la recherche de bactéries produisant une shigatoxine comme *E. Coli O157*.

Pronostic de l'IRA

Le pronostic des patients atteints d'IRA concerne d'abord le pronostic vital et ensuite, pour les survivants, le pronostic rénal c'est à dire la récupération et les éventuelles séquelles rénales.

Pronostic vital

Le pronostic vital est engagé dans l'IRA avec une mortalité hospitalière globale de l'ordre de 50% qui reste stable depuis de nombreuses années malgré les progrès effectués dans la prise en charge et notamment dans les techniques d'épuration extra-rénale et ceci est expliqué par la complexité croissante des pathologies prises en charge. Cependant la mortalité est extrêmement variable selon la pathologie ayant conduit à l'IRA, la sévérité de l'IRA et la présence de défaillances d'autres organes. En effet, une IRA fonctionnelle isolée secondaire à une gastroentérite a un bien meilleur pronostic qu'une nécrose tubulaire survenant dans un tableau de choc septique avec défaillance multiviscérale. Cependant, dans l'étude de Liano et coll. effectuée au début des années 1990, la mortalité de l'insuffisance rénale fonctionnelle était importante, de 35%. L'IRA fonctionnelle est en effet le révélateur d'un terrain sous jacent fragilisé et ne survient, le plus souvent, que lorsqu'il y a d'autres facteurs favorisants tels une insuffisance cardiaque, des traitements antihypertenseurs ou une néphropathie. Les IRA par néphropathies primitives glomérulaires ou interstitielles qui surviennent en général sur un terrain avec moins de comorbidités ont un meilleur pronostic avec une mortalité de l'ordre de 10%. A l'inverse, les IRA par nécrose tubulaire surviennent le plus souvent en réanimation lors d'un état de choc ou en postopératoire et ont donc une mortalité très élevée de l'ordre de 60%. La nécrose tubulaire peut également survenir hors des services de réanimation, elle est alors le plus souvent secondaire à des médicaments néphrotoxiques ou à une injection de produit de contraste radiologique avec une mortalité moindre de l'ordre de 10 à 35%.

La mortalité liée à l'IRA est aussi influencée par la sévérité. Dans une grande cohorte de patients européens hospitalisés en réanimation, la mortalité hospitalière sans IRA est à 17% et augmente à 30% dès le premier stade de la classification AKIN. Elle augmente encore aux stades II et III à 36 et 58%.

La surmortalité persiste à moyen terme comme le démontre une étude sur plus de 5 millions de patients suivis 90 jours après une admission. Dans cette étude lorsque les patients avaient une IRA codée comme diagnostic principal, la durée de séjour était en moyenne de 9 jours et la mortalité hospitalière de 15% alors que la mortalité à 90 jours augmente à 35%. En parallèle, les patients n'ayant pas eu d'IRA avaient une mortalité hospitalière et à 90 jours respectivement de 5 et 13%. Ce phénomène persiste à plus long terme, dans l'étude Liano et coll. qui ne concerne que des patients

ayant eu une IRA par nécrose tubulaire aiguë et qui ont été suivis pendant 7 à 22 ans, la mortalité à 10 ans est de 50% alors qu'elle est inférieure à 10% dans le groupe témoin. Le risque relatif de mortalité à long terme a été évalué à 2,59 dans une meta-analyse récente avec une incidence de mortalité de 8,9 par 100 patients-année chez les survivants d'une IRA et de 4,3 chez les patients n'ayant pas eu d'IRA.

La mortalité hospitalière de l'IRA est essentiellement liée à la pathologie ayant mené à l'IRA comme le suggère l'étude de Xue et coll. dans laquelle la mortalité de l'IRA codée en diagnostic principal est de 15% alors qu'elle augmente à 32% quand l'IRA est codée en diagnostic secondaire, c'est-à-dire lorsque l'IRA survient comme complication d'une autre pathologie.

L'IRA expose à plusieurs complications dont la surcharge hydrosodée, l'hyperkaliémie, l'acidose métabolique et l'encéphalopathie urémique qui avec les progrès des techniques d'épuration extra-rénale et de la réanimation hydro-électrolytique ne sont plus les causes principales de décès lorsque les patients sont pris en charge dans un milieu spécialisé. En revanche, l'insuffisance rénale par elle-même a des conséquences immunologiques complexes exposant les patients à un risque infectieux d'autant plus marqué que ces patients sont fréquemment équipés de voies veineuses centrales pour la dialyse ou les perfusions multiples. Après la pathologie sous-jacente ayant conduit à l'IRA, les infections sont ainsi la deuxième cause de décès de ces patients. Les autres causes sont les complications cardiovasculaires, les hémorragies principalement digestives et les troubles neurologiques. A plus long terme, les causes de décès sont essentiellement cardiovasculaires et en rapport avec la pathologie initiale ayant conduit à l'insuffisance rénale aiguë.

Pronostic rénal

La récupération rénale est avant tout dépendante du mécanisme et du terrain, une IRA fonctionnelle survenant chez un patient avec peu de comorbidités et traitée par une réhydratation rapide ayant un excellent pronostic rénal. Cependant, l'IRA fonctionnelle est souvent le révélateur d'un terrain à risque rénal avec une absence de réserve fonctionnelle rénale et le pronostic est alors moins bon. L'IRA fonctionnelle sévère aboutit fréquemment à une nécrose tubulaire d'intensité variable et dont le pronostic est dépendant de l'intensité et de la durée de l'agression (intensité et durée de l'état de choc, importance du surdosage médicamenteux et durée du traitement néphrotoxique). Il est communément admis que sa durée d'évolution est de l'ordre de 1 à 3 semaines pour la nécrose tubulaire ischémique mais peut être plus courte lors d'un clampage bref de l'aorte sus-rénale ou après une injection de produit de contraste iodé.

Globalement le pronostic rénal de l'IRA par NTA est préoccupant ; dans l'étude de Liano et coll., seulement 42% ont totalement récupéré, 13% ont eu une récupération partielle avec une créatinine entre 126 et 180 $\mu\text{mol/L}$, 21% ont gardé une créatinine entre 180 et 360 $\mu\text{mol/L}$ et 3% ont gardé une créatinine supérieure à 360 $\mu\text{mol/L}$ à la sortie de l'hôpital. Cependant, quelques patients continuent à récupérer après la sortie de l'hôpital, la créatininémie moyenne passant de 153 $\mu\text{mol/L}$ au moment de la sortie à 117 $\mu\text{mol/L}$ 6 mois plus tard. Dans les 10 années suivantes, seulement 3 patients parmi les 58 survivants ont eu recours à la dialyse (187 patients initialement inclus). Néanmoins, dans cette étude les nécroses tubulaires aiguës étaient de relativement bon pronostic car essentiellement

d'origine toxique, associées à un sepsis que dans 14% des cas, survenues dans plus de la moitié des cas hors de la réanimation et n'ont nécessité la dialyse que dans 30% des cas. Dans l'étude de Amdur et coll., le pronostic rénal est plus sévère avec 20% des patients ayant eu une IRA par nécrose tubulaire qui développent une insuffisance rénale chronique de stade 4 (débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 30 ml/min/1,73m²) et cela dans les premiers 6 mois. Le pronostic rénal était meilleur pour les patients ayant eu une IRA par un autre mécanisme avec 13,2% et 20% des patients qui développent une insuffisance rénale chronique de stade 4 après respectivement 20 et 60 mois de suivi. Une récupération apparemment complète est cependant associée à une perte définitive de néphrons fonctionnels masquée par l'hypertrophie des néphrons restants et expose le patient à un risque rénal ultérieur. Les facteurs de risque de mauvaise récupération sont nombreux, les principaux étant l'âge, le diabète et surtout l'existence d'une insuffisance rénale chronique préalable.

Traitement

La prise en charge de l'IRA consiste en premier lieu à supprimer l'agression et à optimiser la perfusion rénale. Lorsque l'IRA est la conséquence d'un agent néphrotoxique, celui-ci doit être interrompu dans la mesure du possible. Lorsqu'il s'agit d'une IRA par néphropathie interstitielle aiguë immunoallergique, l'arrêt de l'agent pathogène n'est pas toujours suffisant et une corticothérapie doit être débutée sans tarder. Dans une étude rétrospective de 61 cas, l'introduction tardive de la corticothérapie, plus de 7 jours après l'arrêt de l'allergène, augmente par 6,6 le risque de récupération incomplète qui était globalement de 50% avec un risque de dialyse définitive de 10%. L'adéquation de la perfusion rénale repose tout d'abord sur une volémie optimale, l'hypovolémie comme l'hypervolémie étant délétères pour la fonction rénale. L'expansion du volume extracellulaire peut être réalisée avec des solutions cristalloïdes (chlorure de sodium isotonique 9‰, bicarbonate de sodium 14‰, Ringer lactate) ou avec des solutions colloïdes hypo-oncotiques (Albumine 4%, Gélamines), les solutions hyper-oncotiques (Hydroxyéthylamidons) présentant une probable toxicité rénale. Bien que cela ne soit pas validé par des études contrôlées chez l'homme, les solutions colloïdes présentent probablement un avantage par rapport aux solutions cristalloïdes chez les patients avec une pression oncotique basse, c'est-à-dire principalement chez les patients hypo-albuminémiques. Compte tenu de l'importante consommation énergétique consacrée à la réabsorption sodée et l'implication du rétrocontrôle tubuloglomérulaire dans le mécanisme de l'IRA secondaire à la nécrose tubulaire, l'utilisation de diurétiques de l'anse pouvait potentiellement avoir un effet bénéfique sur le pronostic de l'IRA. En fait il n'en est rien et l'utilisation de diurétiques de l'anse doit être réservée aux patients en inflation hydrosodée afin de majorer la diurèse et ainsi permettre une nutrition adéquate, leur usage systématique ne permettant pas de réduire la durée d'évolution ni le nombre de séances de dialyse mais pouvant être à l'origine d'une déshydratation. Lorsque les diurétiques ne permettent pas une déplétion suffisante, une ultrafiltration isolée permet de corriger la surcharge hydrosodée et permet parfois de restaurer la sensibilité aux diurétiques. La restauration d'un volume extracellulaire adéquat ne permet pas toujours d'avoir une pression artérielle suffisante pour une bonne perfusion rénale, il est alors nécessaire d'avoir recours à des vasopresseurs et/ou à des inotropes positifs selon les caractéristiques de l'état de choc mesurées par un monitoring invasif. L'objectif étant une pression

artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg ou plus chez les patients athéromateux. La dopamine à dose « rénale » n'est plus recommandée, elle n'apporte aucun bénéfice en terme de fonction rénale, elle majore simplement la diurèse les 24 premières heures mais au prix d'un risque élevé d'arythmie ou de nécrose myocardique ou intestinale. Son effet vasodilatateur rénal allégué ne semble présent que chez les patients jeunes et sans insuffisance rénale.

En plus de l'optimisation hémodynamique, certaines situations nécessitent une prise en charge spécifique. Une rhabdomyolyse ou un syndrome de lyse tumorale nécessitent une diurèse alcaline abondante pour limiter la précipitation de la myoglobine ou de l'acide urique mais sans dépasser un pH urinaire de 7,5 dans le syndrome de lyse sous peine de favoriser la précipitation de phosphate de calcium. Certains toxiques ayant pour particularité de cristalliser dans les tubules, une diurèse abondante est également nécessaire pour dissoudre les cristaux et cette diurèse doit être alcaline pour certains toxiques. La néphropathie à cylindres myélomateux est également traitée par une diurèse alcaline mais celle-ci doit être associée à un traitement réduisant la quantité de chaînes légères circulantes, c'est-à-dire une chimiothérapie et éventuellement des échanges plasmatiques ou une dialyse avec des membranes à haut coefficient de tamisage laissant passer les chaînes légères libres. Le syndrome hémolytique et urémique atypique nécessite des échanges plasmatiques et un traitement anti-hypertenseur à base de bloqueurs du système rénine-angiotensine. Les vascularites et maladies auto-immunes (Granulomatose de Wegener, Syndrome de Goodpasture, Lupus, Syndrome des antiphospholipides, cryoglobulinémie, etc.) sont traitées habituellement par une corticothérapie associée à un traitement immunosuppresseur (par exemple cyclophosphamide) et à des échanges plasmatiques.

En parallèle à cette prise en charge spécifique de l'insuffisance rénale, les complications métaboliques doivent être corrigées, notamment l'hyperkaliémie, l'acidose, l'hypocalcémie et l'hyperphosphatémie. D'autre part, les patients en IRA sont hypercataboliques, les techniques de dialyse sont responsables d'une perte protéique et la rétention azotée est responsable d'une anorexie, un support nutritionnel est donc indispensable, de préférence par voie entérale, mais son impossibilité (syndrome occlusif, vomissements, hémorragie digestive, troubles de la conscience...) ne doit pas retarder la nutrition qui sera alors réalisée par voie parentérale. La surcharge hydrosodée ne doit pas être un frein à la nutrition, le traitement diurétique et la dialyse étant adaptés pour permettre une bonne nutrition. Il n'y a pas de recommandations précises sur la dose de nutrition à administrer, elle doit être adaptée à chaque situation en tenant compte de l'état nutritionnel de départ et des mesures métaboliques.

Lorsque l'hémodynamique a été optimisée, que les mesures spécifiques ont été entreprises, et que l'insuffisance rénale persiste ou progresse avec des complications métaboliques, le recours à l'épuration extra-rénale est alors indiqué. Les critères habituellement admis pour débiter la dialyse sont une urée plasmatique supérieure à 30 mmol/L (en dehors de l'IRA fonctionnelle et de l'IRA obstructive), une hyperkaliémie supérieure à 6 mmol/L, une acidose métabolique sévère, une hyponatrémie sévère, une surcharge hydrosodée réfractaire aux diurétiques et une anurie persistante. Le choix entre les techniques de dialyse intermittentes ou continues fait toujours débat, il doit être basé principalement sur l'état hémodynamique du patient, sur le risque hémorragique et surtout sur les habitudes de l'équipe médicale en charge du patient.

Une attention toute particulière doit être apportée à éviter toute agression rénale supplémentaire : hypotension per dialytique, ou recours à des médicaments néphrotoxiques. L'injection de produit de contraste doit être évitée et lorsque cela est possible, les médicaments à marge thérapeutique étroite doivent être utilisés avec un monitoring précis de leur pharmacocinétique. Enfin, les posologies de la plupart des médicaments devront être adaptées pour éviter des accidents thérapeutiques.

Bibliographie

Amdur RL., Chawla LS., Amodeo S., Kimmel PL., Palant CE. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans : focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int.* 2009 Nov ; 76(10) : 1089-97.

Brochard L., Abroug F., Brenner M., Broccard AF., Danner RL., Ferrer M., *et al.* An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement : Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient : an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 May 15 ; 181(10) : 1128-55.

Carvounis CP., Nisar S., Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int.* 2002 Dec ; 62(6) : 2223-9.

Coca SG., Yalavarthy R., Concato J., Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury : a systematic review. *Kidney Int.* 2008 May ; 73(9) : 1008-16.

Liano F., Felipe C., Tenorio MT., Rivera M., Abraira V., Saez-de-Urturi JM., *et al.* Long-term outcome of acute tubular necrosis : a contribution to its natural history. *Kidney Int.* 2007 Apr ; 71(7) : 679-86.

Liano F., Pascual J. Epidemiology of acute renal failure : a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* 1996 Sep ; 50(3) : 811-8.

Mehta RL., Kellum JA., Shah SV., Molitoris BA., Ronco C., Warnock DG., *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007 ; 11(2) : R31.

Ostermann M., Chang R. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care.* 2008 ; 12(6) : R144.

Xue JL., Daniels F., Star RA., Kimmel PL., Eggers PW., Molitoris BA., *et al.* Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Apr ; 17(4) : 1135-42.

Classification de la et des maladies rénales chroniques

Aude Servais

CHAPITRE IV

La maladie rénale chronique : classification en 5 stades

L'insuffisance rénale chronique est définie par une diminution prolongée et définitive de la fonction rénale secondaire à des lésions irréversibles du parenchyme rénal.

La formule MDRD donne l'estimation la plus précise de la fonction rénale. Ce calcul de la clairance de la créatinine permet de faire le diagnostic de gravité de l'insuffisance rénale et d'en définir le stade. La classification de la maladie rénale chronique est définie en 5 stades :

Stade	DFG (ml/min/1,73m ²)	Définition
1	> 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	60 à 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	30 à 59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	15 à 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

DFG = débit de filtration glomérulaire.

*Avec marqueur d'atteinte rénale : protéinurie, hématurie, leucocyturie ou anomalies morphologiques ou histologiques ou dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

Les grandes causes de maladies rénales chroniques

L'insuffisance rénale chronique est un problème majeur de santé publique, en particulier dans les pays occidentaux où le vieillissement de la population et l'augmentation régulière de la prévalence du diabète et de l'hypertension artérielle contribuent à en accroître la fréquence. L'épidémiologie détaillée des causes d'insuffisance rénale chronique discrète ou modérée reste imparfaitement connue. Cependant, la prévalence dépend beaucoup de la méthode de calcul du débit de filtration glomérulaire et l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) doit être préférée à la formule

de Cockroft. En France, la prévalence brute de l'insuffisance rénale terminale est estimée en 2008 à 1057 par million d'habitants. Dans l'ensemble le taux de prévalence est de 1,6 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes.

Les causes principales d'insuffisance rénale chronique restent les glomérulonéphrites, le diabète, les causes vasculaires et la polykystose rénale. En France, parmi l'ensemble des patients prévalents en dialyse, les néphropathies hypertensives ou vasculaires (23%) et celles liées au diabète (21%) représentent 44% des cas, les glomérulonéphrites 16%, les polykystoses 7% et les pyélonéphrites 5%. On observe des différences régionales de distribution des néphropathies initiales : on note davantage de diabètes à la Réunion et plus de glomérulonéphrites identifiées dans la région Rhône-Alpes. Il convient cependant de noter la faible proportion des patients ayant eu une biopsie rénale (19%). Parmi les patients prévalents, les glomérulonéphrites chroniques, le diabète et l'hypertension artérielle représente chacun environ 100 patients dialysés par million d'habitants. En métropole, la néphropathie liée au diabète comme cause d'insuffisance rénale terminale est 6 fois plus élevée dans la région Nord-Pas de Calais qu'en Bretagne. Elle est particulièrement élevée à la Réunion avec une fréquence 8 fois supérieure à la fréquence nationale. La prévalence de l'insuffisance rénale associée au diabète de type 1 est globalement de 19 par million d'habitant et varie entre 8 par million d'habitants en Limousin et 68 par million d'habitants en Corse. Pour le diabète de type 2 la prévalence varie entre 64 en Bretagne et 1193 à la Réunion. Les néphropathies hypertensive et vasculaire sont plus fréquentes à la Réunion, en Corse, en Languedoc-Roussillon et en Provence-Alpes-Côte d'Azur.

Chez l'enfant, la fréquence des uropathies malformatives ou des néphropathies héréditaires est plus élevée. Chez le sujet âgé, la proportion de néphropathies vasculaires ou de causes indéterminées augmente. Chez la femme, la fréquence relative des pyélonéphrites chroniques et des néphropathies médicamenteuses est plus élevée.

Néphropathies glomérulaires ou glomérulonéphrites

Il s'agit d'un ensemble des maladies rénales où les lésions sont primitivement glomérulaires qu'il s'agisse, isolés ou associés, de dépôts anormaux (immunoglobulines, complexes immuns, complément, substance amyloïde...), de prolifération cellulaire, d'anomalies de la membrane basale glomérulaire, de lésions de sclérose et/ou de nécrose. L'anomalie urinaire commune à toutes les affections est la protéinurie qui peut être très abondante et réaliser alors un syndrome néphrotique. Une hématurie micro ou macroscopique, une hypertension artérielle et/ou une insuffisance rénale peuvent être associées à la protéinurie. C'est la biopsie rénale qui permet de faire le diagnostic.

On distingue les glomérulonéphrites chroniques secondaires ou primitives. Les glomérulonéphrites primitives sont classées selon l'aspect histologique observé de la biopsie rénale. *Les syndromes néphrotiques* idiopathiques correspondent à trois entités anatomiques distinctes : lésions glomérulaires minimales, hyalinose segmentaire et focale ou prolifération mésangiale diffuse. L'insuffisance rénale est une complication rare de ces syndromes néphrotiques qui sont plus fréquents chez l'enfant.

Chez l'adulte, la néphropathie glomérulaire la plus fréquente est la *glomérulonéphrite à dépôts intercapillaires d'IgA* ou *maladie de Berger*. Cette pathologie touche le plus souvent des adultes jeunes qui ont une protéinurie et une hématurie macro ou microscopique, parfois associées à une hypertension artérielle et une insuffisance rénale. La biopsie rénale met en évidence des dépôts mésangiaux d'immunoglobulines A. L'évolution peut être sévère puisque 20 ans après le diagnostic, 25% des patients sont dialysés ou transplantés et 20% ont une insuffisance rénale chronique. Le traitement est avant tout symptomatique et néphroprotecteur visant à diminuer la protéinurie et à normaliser la pression artérielle. Dans certaines formes sévères, une corticothérapie pendant 6 mois peut être proposée.

Les *glomérulonéphrites extra-membraneuses* sont la première cause de syndrome néphrotique de l'adulte et la biopsie montre des dépôts d'IgG et de complément (C3) sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire. Dans 15% des cas ces glomérulonéphrites sont cependant secondaires et il convient de rechercher systématiquement un cancer solide, un lupus, une sarcoïdose, la prise de toxiques (sels d'or, D-pénicillamine), une infection (hépatite B, syphilis). Dans 20 à 30% des cas, il apparaît une insuffisance rénale chronique qui peut évoluer progressivement jusqu'au stade terminal. En l'absence de rémission spontanée et sous traitement néphroprotecteur, un traitement immunosuppresseur est proposé.

Les *glomérulonéphrite membrano-prolifératives* sont une cause plus rare de syndrome néphrotique et d'insuffisance rénale. C'est la biopsie rénale qui montre l'aspect « membrano-prolifératif » avec dépôts de complément (C3) et, dans certains types, d'immunoglobulines. Il convient de rechercher une consommation de la voie alterne du complément et un C3NeF ou facteur néphritique. Certaines de ces glomérulonéphrites sont secondaires à des infections (hépatite C, infection bactérienne profonde), à des pathologies auto-immunes ou à des hémopathies malignes.

Les glomérulonéphrites chroniques peuvent être secondaires à une maladie générale qui peut être ignorée ou latente ou dont l'atteinte rénale n'est qu'une des manifestations : lupus, amylose, purpura rhumatoïde (Schönlein-Henoch), syndrome de Goodpasture, Wegener, myélome.

Parmi ces pathologies, on retiendra les *vascularites* qui regroupent des maladies systémiques (lupus, granulomatose de Wegener, syndrome de Churg et Strauss, polyangéite microscopique, cryoglobulinémie essentielle, purpura rhumatoïde, syndrome de Goodpasture) caractérisées selon les cas par des lésions des artères et artérioles intrarénales et des capillaires glomérulaires parmi lesquelles des lésions de vascularite nécrosante. Le diagnostic peut être fait devant une insuffisance rénale aiguë ou rapidement progressive avec hématurie micro ou macroscopique et protéinurie, associée à des signes extra rénaux quand ils existent. Le traitement doit être mis en œuvre le plus rapidement possible à base de corticoïdes et d'immunosuppresseurs, voire d'échanges plasmatiques, pour éviter la progression de l'insuffisance rénale.

Les *amyloses* sont des causes classiques de syndrome néphrotique secondaire et sont fréquentes chez le sujet âgé. Les dépôts amyloïdes sont des dépôts protéiques fibrillaires extracellulaires. Cliniquement, le syndrome néphrotique persiste malgré la progression de l'insuffisance rénale. On distingue les amyloses AL dont les dépôts sont constitués de fragments de chaînes légères

monoclonales. Ces amyloses peuvent être primitives ou s'intégrer dans le cadre d'un myélome. A l'opposé, les amyloses AA compliquent de nombreuses maladies inflammatoires ou infectieuses chroniques. L'insuffisance rénale peut progresser jusqu'à l'insuffisance rénale terminale..

Néphropathie diabétique

Le diabète est une cause de plus en plus fréquente d'insuffisance rénale. Le diagnostic présomptif de néphropathie diabétique est admis si le diabète évolue depuis plus de 5 ans, s'il s'associe à une rétinopathie diabétique et qu'il n'y a pas d'hématurie, de syndrome néphrotique explosif, d'insuffisance rénale rapidement progressive. Lorsqu'une biopsie est réalisée, l'aspect caractéristique est celui d'une glomérulosclérose diffuse ou nodulaire. La prise en charge néphrologique consiste à rechercher et traiter la microalbuminurie ou la protéinurie et à obtenir un contrôle strict de la pression artérielle.

Néphropathies vasculaires

La néphroangiosclérose est la complication rénale de l'hypertension artérielle chronique. Il s'agit d'une néphropathie chronique vasculaire qui apparaît typiquement après de longues années d'hypertension artérielle. Le risque de développer une insuffisance rénale est plus fort chez les hypertendus sévères et chez des sujets génétiquement prédisposés (par exemple, les sujets à peau noire). Compte-tenu de la forte prévalence de l'hypertension artérielle, la néphroangiosclérose rend compte d'un nombre croissant de nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale. Le diagnostic est présomptif dans la majorité des cas, établi devant l'association d'une hypertension artérielle précédant la survenue de l'insuffisance rénale chronique, ancienne, sévère et ayant d'autres complications viscérales (hypertrophie ventriculaire gauche). Cette insuffisance rénale est le plus souvent lentement évolutive, sans hématurie et avec une protéinurie absente ou modérée. L'échographie-doppler rénale recherchera l'existence d'une sténose athéromateuse des artères rénales. Ce type d'insuffisance rénale évolue typiquement lentement vers l'insuffisance rénale terminale. Une dégradation rapide de la fonction rénale est cependant possible en cas d'hypertension artérielle maligne ou d'une autre néphropathie associée, diabétique en particulier. La prise en charge consiste à corriger les co-facteurs de risque vasculaire et à obtenir un contrôle strict de la pression artérielle. Il convient cependant de noter que ce diagnostic est parfois établi de manière abusive chez des patients ayant une néphropathie glomérulaire et qui auraient pu bénéficier d'une biopsie rénale et d'une prise en charge spécifique.

L'insuffisance rénale chronique par maladie *réno-vasculaire* bilatérale est une cause particulière d'insuffisance rénale qui peut être réversible dans certains cas. Pour qu'une insuffisance rénale apparaisse, la sténose doit être bilatérale, éventuellement associée à une thrombose chronique d'une (ou des deux) artères rénales. L'athérome est la cause la plus fréquente mais il peut également s'agir de fibrodysplasie. Ce diagnostic est évoqué chez un sujet âgé de plus de 50 ans, ayant plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, une hypertension artérielle sévère ou résistante et une insuffisance rénale progressive. L'échographie-doppler rénale ou l'IRM des artères rénales permettent d'établir le diagnostic. En fonction du contexte clinique, la réalisation d'une angioplastie sera discutée.

Polykystose rénale autosomique dominante

Il s'agit d'une pathologie relativement fréquente (1 cas pour 1000 naissances) liée à la transmission d'un gène muté porté par le chromosome 16 (gène PKD1) ou plus rarement par le chromosome 4 (gène PKD2). Cette maladie s'associe fréquemment à des kystes hépatiques et à d'autres anomalies : anévrisme des artères cérébrales, prolapsus de la valve mitrale, diverticules coliques.

Le diagnostic est basé sur l'histoire familiale, la découverte de 2 gros reins (contact lombaire bilatéral), de douleurs lombaires et abdominales, d'une hypertension artérielle, d'une hématurie macroscopique, d'infections urinaires (cystites, pyélonéphrites et infections kystiques) et/ou de lithiases composées d'acide urique. L'apparition d'une insuffisance rénale progressive est une complication fréquente et l'âge moyen de survenue de l'insuffisance rénale terminale est de 55 ans. La présence de kystes multiples est visualisée à l'échographie rénale ou au scanner.

Des traitements permettant de retarder l'augmentation progressive du volume des kystes rénaux sont en cours d'évaluation. Le traitement actuel est principalement celui de l'insuffisance rénale chronique et de l'hypertension artérielle et une antibiothérapie prolongée (6 semaines) en cas d'infection de kyste.

Syndrome d'Alport

Parmi les néphropathies héréditaires, le syndrome d'Alport est une néphropathie glomérulaire progressant vers l'insuffisance rénale chronique terminale et représentant 2% des cas d'insuffisance rénale terminale. Sa prévalence est de 1/5000. Il est dû à un défaut du collagène de type IV présent au niveau des membranes basales glomérulaires. La transmission la plus classique est liée à l'X avec chez les hommes une atteinte rénale progressive et sévère. Le diagnostic est établi devant l'existence d'une hématurie micro- ou macroscopique, d'une protéinurie puis d'une hypertension artérielle et d'une insuffisance rénale progressive. L'insuffisance rénale terminale peut être précoce, avant 30 ans. Dans la moitié des cas, il s'y associe une surdité de perception. La biopsie rénale met en évidence des anomalies des membranes basales glomérulaires avec absence d'expression des chaînes alpha 5 du collagène IV. Il n'existe pas de traitement spécifique.

Néphropathies interstitielles chroniques

Ce sont des maladies rénales caractérisées par des lésions fibreuses et/ou infiltratives de l'interstitium et des lésions atrophiques de l'épithélium tubulaire, avec dysfonctionnement tubulaire. Les lésions interstitielles peuvent modifier la morphologie rénale et être à l'origine d'anomalies échographiques. Ces néphropathies ont des causes urologiques et non urologiques. Parmi les causes urologiques, on retiendra les obstacles sur la voie excrétrice (adénome prostatique négligé, reflux vésico-urétéral, malformations dont les valves de l'urètre postérieur), les lithiases et la fibrose rétropéritonéale. Les pyélonéphrites chroniques représentent une situation particulière au cours de laquelle l'obstruction chronique à l'écoulement des urines est associée à une infection urinaire permanente ou récidivante. Dans ces situations les reins sont souvent échographiquement dysharmonieux. Les causes non urologiques comprennent des médicaments (lithium, ciclosporine, analgésiques), des toxiques (acide aristolochique, champignons, métaux lourds), des affections métaboliques (hypokaliémie chronique, hypercalcémie), des maladies héréditaires (cystinose, hyperoxalurie primitive), la radiothérapie, des

maladies immuno-hématologiques (sarcoïdose, syndrome de Sjögren, hémopathie). L'insuffisance rénale chronique évolue le plus souvent lentement. L'hypertension artérielle est modérée et tardive. Dans certaines formes particulières de néphropathies interstitielles chroniques les lésions non diffuses forment des amas inflammatoires cellulaires ou granulomes. Seule la biopsie rénale permet d'en faire le diagnostic et d'orienter la recherche étiologique : sarcoïdose, tuberculose, toxoplasmose, lèpre, maladie de Wegener...

La cause de l'insuffisance rénale reste indéterminée dans une proportion non négligeable de cas, le plus souvent parce que le diagnostic a été fait à un stade tardif. Cette absence de diagnostic est préjudiciable tout particulièrement chez les patients susceptibles d'être transplantés. Ceci souligne l'importance de dépister et d'explorer précocement les néphropathies pour en faire un diagnostic précis.

Bibliographie

REIN, Rapport annuel 2008

L'insuffisance rénale chronique

Thierry Hannedouche, Thierry Krummel

CHAPITRE V

Définition

L'insuffisance rénale est caractérisée par une diminution de filtration glomérulaire en rapport avec une réduction permanente du nombre de néphrons fonctionnels. L'évolution clinique est habituellement progressive et inexorable, aboutissant à l'insuffisance rénale dite "terminale", c'est-à-dire impliquant un traitement de suppléance rénal pour la survie du patient. Le délai entre le début de la maladie et l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) varie considérablement non seulement entre les différentes formes d'atteintes rénales, mais aussi chez des patients ayant une même forme de maladie rénale.

Epidémiologie de l'IRCT

Le nombre de patients en insuffisance rénale chronique terminale nécessitant un traitement de suppléance coûteux (dialyse ou transplantation) est en augmentation constante dans les pays industrialisés et représente donc un grave problème de santé publique.

Jusque très récemment, la connaissance de l'épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique se limitait à celle, visible, des traitements de suppléance par dialyse ou greffe rénale. En France, plus de 50 000 personnes bénéficient d'un traitement par dialyse (55 %) ou greffe rénale (45 %). Le coût de la dialyse pour les seuls patients du régime général a été évalué à 1,7 milliard d'euros en 2003, soit 2 % de l'ensemble des dépenses de ce régime.

Depuis 2002, le registre "REIN" (Réseau Epidémiologie Insuffisance rénale et Néphropathie) a été mis en place pour estimer et évaluer la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique par traitement de suppléance, enregistrer de façon exhaustive et continue l'ensemble des patients traités par dialyse ou greffe rénale, à l'exclusion des cas d'insuffisance rénale aiguë.

Incidence de l'IRCT

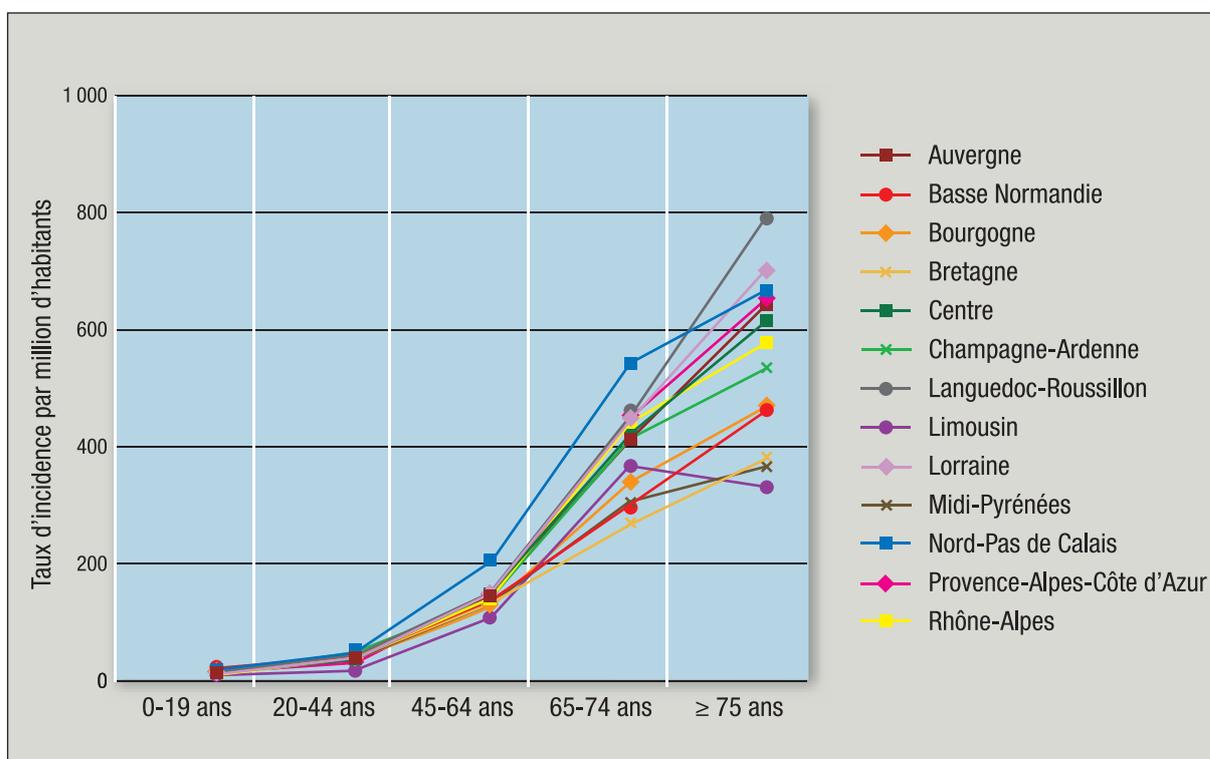
En 2006, l'incidence annuelle d'IRCT (nouveaux cas par an) était de 137 patients par million d'habitants (pmh) en France, soit environ 8500 nouveaux patients chaque année. L'âge médian à l'initiation était de 71 ans. L'incidence augmente de façon considérable avec l'âge, les hommes ayant un excès de risque de 67 % par rapport aux femmes.

Incidence de l'IRT en France selon l'âge, le sexe et la maladie causale.

Dans près de la moitié des cas, la cause de l'insuffisance rénale est une néphropathie hypertensive ou secondaire à un diabète. Les néphropathies glomérulaires, qui étaient la principale cause d'insuffisance rénale dans les années 1990, ne concernent plus que 12 % des patients. À l'initiation du traitement de suppléance, 2 malades sur 3 dans l'ensemble ont au moins une comorbidité, et 4 sur 5 chez les plus de 75 ans. Outre l'hypertension artérielle, déclarée chez la majorité des patients, les maladies les plus fréquemment associées sont le diabète (36 %), principalement de type 2,

l'insuffisance cardiaque (29 %), les maladies coronaires (27 %) et vasculaires périphériques (23 %). Il existe d'importantes variations régionales d'incidence qui persistent après standardisation sur l'âge et le sexe en prenant pour référence la population française. Il est intéressant de noter que l'amplitude de ces variations, de 92 à 171 pmh, est presque aussi large que celle qui existe entre pays européens, de 84 à 178 pmh, respectivement, en Islande et en Belgique francophone. Ces taux restent cependant très inférieurs dans l'ensemble à celui des États-Unis, où l'incidence en 2004 de 339 pmh est la plus élevée au monde. Comme les variations internationales, celles entre régions concernent avant tout les plus de 65 ans (figure 1). Cependant la prévalence régionale du diabète est également un déterminant fort de variation.

Figure 1 : Variations d'incidence de l'IRT selon les régions françaises.



Contrairement à la décennie 1990 qui a vu l'incidence des traitements de l'insuffisance rénale terminale croître de 5 à 10 % par an dans la plupart des pays européens, on constate un ralentissement de cette croissance au début des années 2000. En France, la tendance serait à la stabilisation voire à la baisse de l'incidence chez les moins de 65 ans. Dans cette tranche d'âge où l'incidence des traitements de suppléance reflète a priori celle de l'insuffisance rénale terminale, on assisterait peut-être aux effets bénéfiques de la prise en charge précoce de la maladie rénale chronique par des traitements néphroprotecteurs. En revanche, il persiste une tendance à l'accroissement de l'incidence chez les plus de 75 ans. Celle-ci résulte d'un ensemble de facteurs :

- vieillissement de la population
- diminution des risques compétitifs, notamment baisse de la mortalité cardiovasculaire
- accès plus large à la dialyse de patients de plus en plus âgés
- décalage vers des âges plus élevés de la survenue de l'insuffisance rénale.

Prévalence

Au stade d'IRCT la survie des patients peut être prolongée par le recours à des traitements dits « de suppléance » c'est-à-dire la dialyse chronique et la transplantation rénale. Cependant, aucune de ces formes de traitement n'est totalement satisfaisante car la morbidité/mortalité notamment cardiovasculaire reste encore excessive. L'espérance de vie des patients dialysés est environ 4 fois plus courte que celle de sujets non-insuffisants rénaux de même âge.

Fin 2006, la prévalence de patients traités par dialyse ou ayant un greffon rénal fonctionnel, est de 942 pmh. Chez les plus de 65 ans, c'est plus de 0,2% de la population qui reçoit un traitement de suppléance rénale. De façon attendue, les malades de moins de 65 ans sont plus souvent porteurs d'un greffon rénal qu'ils ne sont en dialyse, ce qui est l'inverse chez les plus de 65 ans. Parmi les malades ayant débuté un traitement de suppléance entre 2002 et 2005, la probabilité de survie de ces patients incidents dans leur ensemble est de 82% à 1 an, 72% à 2 ans et 62% à 3 ans.

Les résultats de la transplantation se sont considérablement améliorés au cours des dernières années notamment grâce aux nouveaux traitements immuno-suppresseurs. La survie du greffon à un an est largement supérieure à 90 % pour les donneurs vivants apparentés et à 80% pour les transplantations à partir de reins de cadavre. Avec l'amélioration des résultats de la transplantation, la demande excède très largement l'offre des organes disponibles (environ 2500 transplantations rénales sont réalisées chaque année en France).

Bien que la transplantation rénale soit la méthode préférable de traitement chez la plupart des patients en insuffisance rénale terminale, seulement 20-25% d'entre eux peuvent réellement bénéficier d'une transplantation rénale en raison de limitations liées à l'âge, aux comorbidités associées, aux anomalies anatomiques des voies urinaires, à la présence d'anticorps cytotoxiques préformés (sujet hyperimmunisé) ou tout simplement à l'absence d'un donneur acceptable et disponible.

La réhabilitation des patients traités par dialyse chronique reste globalement décevante alors que le prix de cette forme de traitement augmente considérablement. Une année d'hémodialyse en centre coûte environ 50 000 - 60 000 €, une année de dialyse hors-centre 30 000 - 40 000 € (autodialyse ou dialyse péritonéale). La transplantation rénale est globalement moins coûteuse, environ 40 000 € la première année puis 20 000 € par an environ les années suivantes (mais ces données ont été calculées avant l'introduction des dernières drogues immunosuppressives beaucoup plus onéreuses).

En raison du coût humain et social de l'insuffisance rénale terminale, ainsi que de la mortalité effroyable qui lui est associée, tous les efforts devraient être faits pour préserver au mieux la fonction rénale et ralentir la progression chez les patients atteints d'une maladie rénale. Il faut insister

également sur l'importance des mesures de prévention de l'atteinte rénale, en particulier dans les populations à risque (diabète, hypertension, cancers, uropathies).

Principales causes d'insuffisance rénale «terminale»

Il faut toujours s'efforcer de retrouver la cause de l'insuffisance rénale car certaines d'entre elles sont réversibles lorsqu'elles sont identifiées et traitées correctement. A titre informatif, les principales causes d'insuffisance rénale terminale en France sont données dans le tableau suivant avec leur répartition.

Tableau 1 : Principales causes d'insuffisance rénale terminale selon le Registre REIN 2006.

Cause de l'IRCT	Incidence
Diabète	22 %
Hypertension / Néphropathies vasculaires	24 %
Glomérulonéphrites	12 %
Polykystose	7 %
Pyélonéphrites / NIC	4 %
Autres	19 %
Inconnues	18 %

Maladies glomérulaires

Dans de nombreux pays, le diabète est devenu la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale terminale. Les diabétiques de type 1 ou de type 2 développent une atteinte rénale avec une fréquence d'environ 30% à 20 ans. En raison du poids très important du diabète de type 2 qui représente environ 90% de toutes les formes de diabète, celui-ci rend compte de la majorité des patients diabétiques arrivant en insuffisance rénale terminale. Le diabète représente environ 30% des formes d'insuffisance rénale terminale avec de larges variations d'un pays à l'autre et un gradient européen nord-sud. En Alsace, par exemple, le diabète représente environ 35 à 40% des causes d'insuffisance rénale terminale, alors que la moyenne française n'est que de 22%.

Les néphropathies glomérulaires représentent la troisième cause d'insuffisance rénale terminale. Les néphropathies glomérulaires les plus souvent en cause sont la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger), la hyalinose segmentaire et focale, la glomérulonéphrite membrano-proliférative et les glomérulonéphrites lupiques.

Maladies vasculaires

L'hypertension et les néphropathies vasculaires sont la première cause rapportée d'insuffisance rénale terminale. Dans une étude épidémiologique concernant 361 659 hommes hypertendus suivis pendant 15 ans en moyenne, 924 développent une insuffisance rénale terminale. Ceci représente une incidence de 17,12 pour 100 000 sujets par an.

Le risque relatif de développer une insuffisance rénale terminale est multiplié par 31 lorsque la pression artérielle diastolique est supérieure à 120 mmHg par rapport à 70 mmHg. Pour une pression artérielle systolique supérieure à 200 mmHg versus 120 mmHg, le risque relatif d'insuffisance rénale terminale est de 48. Sur l'ensemble des valeurs tensionnelles, la pression artérielle représente un facteur de risque indépendant de survenue d'une insuffisance rénale terminale. Cette étude ne permet pas cependant d'affirmer si l'hypertension artérielle est la cause ou la conséquence d'une atteinte rénale pré-existante.

Néphropathies interstitielles

Ce sont des maladies primitives de l'interstitium rénal avec des lésions fibrotiques ou inflammatoires et une atteinte secondaire des glomérules et des vaisseaux.

De nombreux médicaments ou toxiques peuvent être responsables de néphropathies interstitielles. D'une façon générale et à l'exception des néphropathies interstitielles chroniques par abus d'analgésiques, les néphropathies interstitielles aiguës secondaires aux médicaments sont réversibles lorsque ceux-ci sont arrêtés. La sévérité et la chronicité des autres formes de néphropathie interstitielle chronique dépendent largement de la quantité et de la durée de l'exposition aux néphrotoxines. Dans certains pays (Australie), la néphropathie des analgésiques représente jusqu'à 20% des causes d'insuffisance rénale terminale suggérant qu'un certain nombre de ces formes ne sont pas facilement reconnues. L'arrêt de la commercialisation des combinaisons d'aspirine et de phénacétine a fortement diminué l'incidence de la néphropathie des analgésiques dans les pays à forte prévalence.

La néphropathie de reflux est la deuxième cause d'insuffisance rénale terminale chez l'enfant. Selon le registre européen (EDTA), elle représente 30% des causes d'insuffisance rénale terminale chez l'enfant en dessous de 16 ans et 15 à 20% des insuffisances rénales avancées chez l'adulte de moins de 50 ans. La plupart des lésions surviennent avant l'âge de 2 ans et l'apparition de nouvelles cicatrices est inhabituelle après l'âge de 5 ans. Le pronostic est largement déterminé par l'étendue des lésions et la sévérité du reflux.

Néphropathies héréditaires

Environ 5 à 10% des patients avec une insuffisance rénale terminale ont une forme de néphropathie héréditaire, en premier lieu la polykystose rénale, mais aussi le syndrome d'Alport ou la maladie de Fabry. Ces formes de maladie rénale ne sont pas accessibles pour l'instant à des traitements spécifiques (sauf la maladie de Fabry qui bénéficie maintenant d'un traitement enzymatique substitutif), mais un conseil génétique peut être bénéfique dans les familles à haut risque de maladie rénale d'évolution précoce.

Épidémiologie de la maladie rénale chronique

L'épidémiologie de la maladie rénale chronique est encore très mal connue. Nous disposons surtout de données de prévalence venant des États-Unis avec des chiffres alarmants de 11,7% de maladie rénale chronique aux stades 1 à 4 des KDOQI, et de 3,8% pour les seuls stades 3 et 4 (15 à 59 ml/min.1,73 m²) en 1999-2000, soit, pour ces derniers, un rapport de l'ordre de 1 à 40 par rapport à celle de l'insuffisance rénale terminale traitée.

Les données européennes sont peu nombreuses, mais une étude récente rapporte une prévalence très proche de maladie rénale chronique en Norvège de 10,2%, avec 4,4% de patients au stade 3-4 en 1995-1997.

Ces prévalences comparables des stades 1 à 4 de la maladie entre 2 pays dont l'incidence de l'insuffisance rénale terminale est si différente, plus de 3 fois plus élevée aux États-Unis qu'en Norvège, 339 versus 96 pmh en 2004, laissent perplexes et montrent qu'il reste beaucoup à faire pour comprendre l'histoire naturelle de la maladie rénale chronique. Les études sur l'incidence de l'insuffisance rénale chronique sont encore plus rares.

Mortalité et risque d'insuffisance rénale terminale associés à la maladie rénale chronique

La classification de la maladie rénale chronique telle qu'elle est a été conçue, ne permet pas de prédire un risque individuel à long terme. Cependant, les seuils d'albuminurie et de débit de filtration glomérulaire retenus pour définir les stades de sévérité reflètent une augmentation graduée du risque d'événements majeurs cardiovasculaires et rénaux.

Dans une étude portant sur 28 000 membres d'une mutuelle de santé américaine, Keith et al. ont montré que le risque de progresser vers l'insuffisance rénale terminale sur 5 ans chez ceux qui avaient une maladie rénale chronique aux stades 2, 3, et 4 des K/DOQI, était respectivement de 1,1, 1,3, et 19,9%, tandis que celui de décéder était de 19,5, 24,3 et 45,7%. Ceci semble indiquer qu'à tous les stades de la maladie rénale chronique, le risque de décès est supérieur à celui de progresser vers le stade terminal nécessitant la dialyse.

Les risques compétitifs de décès et de progression vers le stade 5 (DFG < 15 mL/min/1,73 m² ou traitement de suppléance) à 10 ans ont été étudiés chez plus de 3 000 Norvégiens de plus de 20 ans avec une maladie rénale chronique stade 3, définie de façon très stricte par la persistance d'un DFG compris entre 30-60 ml/min./1,73 m² à l'entrée dans la cohorte. Alors que 50% de ces malades décèdent dans les 10 ans, seuls 4% évoluent vers le stade terminal de l'insuffisance rénale.

Le rapport entre le risque de décès et celui d'insuffisance rénale terminale augmente de façon spectaculaire avec l'âge, de 2,4 (17% versus 7%) chez les moins de 70 ans à 28 (84% versus 3%) chez les plus de 80 ans. Le risque d'évoluer vers le stade 5 est 3 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes.

Populations à risque de maladie rénale chronique et facteurs de progression rapide

Au niveau de la population générale, les facteurs prédictifs de survenue d'une insuffisance rénale terminale ont été étudiés dans la cohorte Kaiser Permanente. Dans cette étude, 177 570 individus ont été examinés et l'apparition d'une insuffisance rénale terminale a été colligée sur une période de 35 ans (842 cas). Cette étude confirme l'importance des facteurs de risque établis : sexe masculin, âge avancé, protéinurie, diabète, hypertension artérielle, index de masse corporelle élevé, créatinine plasmatique basale élevée, ethnie afro-américaine, niveau éducatif bas. Les deux facteurs les plus importants sont la protéinurie et l'excès pondéral avec une relation dose-effet (Tableau 2). Plusieurs facteurs indépendants plus originaux sont mis en évidence dans cette étude : hémoglobinémie basse, hyperuricémie, symptomatologie de nycturie, antécédents familiaux de maladie rénale.

Tableau 2 : Facteurs de risque indépendants d'insuffisance rénale terminale (par ordre d'importance, avec le risque relatif)(d'après Hsu et al.)

Protéinurie (x 2,7 à 7,9)
Surpoids et obésité (x 1,65 à 4,39)
Créatinine basale (x 1,24 à 4,25)
Ethnie non blanche (x 1,83 à 3,04)
Hypertension (x 1,72 à 2,94)
Diabète (x 2,53)
Âge (x 1,51 à 2,23)
Hyperuricémie (x 1,47 à 2,14)
Niveau éducatif (x 1,45 à 1,56)
Anémie (x 1,27 à 1,33)

Chez des patients avec une maladie rénale connue, de nombreux facteurs de risque de progression ont été identifiés, dont quelques uns sont modifiables, les 3 plus importants étant l'hypertension artérielle, la protéinurie et le tabagisme (Tableau 3).

Tableau 3 : Principaux facteurs de risque de progression des maladies rénales.

Type de la néphropathie (progression plus rapide des néphropathies glomérulaires et vasculaires).

Fonction rénale altérée au moment du diagnostic
Sévérité de hypertension artérielle
Protéinurie abondante
Intensité de l'atteinte tubulo-interstitielle au cours des maladies glomérulaires
Exposition au tabac
Exposition à des néphrotoxiques, médicamenteux, industriels, ou environnementaux
Facteurs ethniques (progression plus rapide chez les sujets noirs que caucasiens)
Facteurs génétiques, par ex : polymorphisme des différents composants du système rénine-angiotensine-aldostérone (effet marginal et controversé)
Sexe (controversé)

Syndrome urémique et nutrition

Les reins sont la principale voie d'élimination de l'urée et des autres composés azotés résultant du catabolisme protéique. L'urée représente quantitativement le plus abondant des produits de déchets azotés. Sa production dépend directement de l'apport protéique et le catabolisme de 6,25 g de protéines conduit à la formation de 2 g d'urée contenant 1 g d'azote.

Les concentrations sanguines de l'urée et de la créatinine sont souvent utilisées pour évaluer la capacité excrétrice des reins. Cependant l'accumulation de ces 2 molécules dans l'insuffisance rénale chronique avancée n'est pas directement responsable des nombreux signes caractérisant le syndrome urémique (NB le terme « uremia » utilisé par les auteurs anglo-saxons correspond au « syndrome urémique » c'est-à-dire l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques associées à l'insuffisance rénale chronique avancée.)

Des dizaines de toxines s'accumulant au cours de l'insuffisance rénale sont responsables du syndrome urémique. Ces toxines peuvent être hydrosolubles, hydrophobes, liées aux protéines ou libres, chargées ou non. Parmi les composés azotés excrétés par les reins, citons les guanidines, l'urate et l'hippurate, les produits du métabolisme des acides nucléiques, des polyamines, le myoinositol, des phénols, les benzoates et indoles. Les toxines avec une masse moléculaire moyenne, entre 500 et 15 000 Da, souvent appelées pour cette raison « moyennes molécules » s'accumulent également et contribuent à la morbi-mortalité.

Il est donc important de noter que l'urée et la créatinine ne représentent que des marqueurs indirects de l'accumulation de ces nombreuses toxines urémiques et que le suivi de ces 2 marqueurs est une simplification extrême des conséquences du syndrome urémique.

Le syndrome urémique et l'altération de l'état général associés à l'insuffisance rénale avancée ne sont pas uniquement liés à la réduction des capacités excrétrices. Un grand nombre de fonctions métaboliques et endocriniennes sont aussi affectées par l'insuffisance rénale et sont responsables par exemple de l'anémie, de la malnutrition, du métabolisme anormal des glucides, lipides et protéines. De plus les concentrations plasmatiques de nombreuses hormones comme par exemple la PTH, l'insuline, la prolactine, les stéroïdes sexuels, sont modifiées par l'insuffisance rénale en rapport avec le défaut de catabolisme, d'élimination rénale ou de régulation.

L'acidose métabolique et l'hypercortisolisme associés à l'insuffisance rénale génèrent un catabolisme protidique des muscles périphériques et contribuent à l'amyotrophie. L'accumulation des toxines affecte de plus l'appétit si bien que l'apport protidique est spontanément diminué par les patients au fur et à mesure de la réduction néphronique.

Enfin l'insuffisance rénale chronique est associée à un état de microinflammation systémique. L'élévation de la CRP et d'autres protéines de l'inflammation est fréquente alors que les marqueurs négatifs de l'inflammation comme l'albumine ou la féuine diminuent au prorata de la réduction de la fonction rénale.

L'insuffisance rénale est donc responsable d'un ensemble de perturbations aboutissant au syndrome de malnutrition-inflammation-athérosclérose qui contribue aux calcifications vasculaires et à l'aggravation des lésions vasculaires et des comorbidités associées à l'insuffisance rénale.

Outre le régime restreint en sodium modéré, entre 6 et 8 g/24 h, nécessaire et systématique pour potentialiser l'effet anti-hypertenseur et anti-protéinurique des BSRA, une restriction de l'apport protidique alimentaire a été proposée pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

Chez l'animal, la restriction protidique alimentaire diminue les lésions rénales et ralentit la progression dans quasiment tous les modèles expérimentaux. Cependant chez l'homme, les résultats de la restriction alimentaire protidique sur la progression des maladies rénales sont plus controversés. Une étude récente suggère par exemple que le bénéfice de la limitation protidique pourrait être lié à la limitation de l'apport alimentaire en sodium qui lui est forcément associée.

La principale étude réalisée dans ce domaine (MDRD) n'a pas démontré de bénéfice de la restriction protidique alimentaire. Une analyse post-hoc de MDRD tenant compte du niveau de restriction

protidique réellement atteint pendant l'étude, suggère un effet néphroprotecteur avec une diminution de la vitesse de progression de 1,15 ml/min/an pour chaque diminution de 0,2 g/kg/jour d'apport protidique. Sur la base de cette analyse, le délai jusqu'à l'insuffisance rénale terminale serait prolongé de 40 % environ.

Plusieurs méta-analyses ont été publiées, suggérant globalement un bénéfice de la restriction protidique sur la progression, en particulier la méta-analyse Cochrane, la plus récente, qui prend comme critère de jugement la mort rénale. Dans cette méta-analyse, une restriction protidique entre 0,3 et 0,6 g/kg/j (mais pas au-dessus de 0,6) est associée à une réduction de l'incidence de mort rénale de -36 % ($p < 0,001$). Comme ces régimes abaissent aussi la concentration plasmatique d'urée, il est difficile de faire la part d'un effet néphroprotecteur proprement dit et d'une amélioration du syndrome urémique.

A partir de ces études assez hétérogènes il est donc difficile d'établir un niveau de restriction protidique optimal, si bien que les recommandations des KDOQI sont de restreindre l'apport protidique alimentaire à 0,75 g/kg/jour. Les recommandations de l'HAS 2004 proposent un apport de 0,8-1,0 g/kg/j, c'est-à-dire les valeurs recommandées par l'OMS et par l'AFSSA pour l'alimentation des sujets normaux mais en tout cas bien en dessous de l'apport protidique prévalent dans une alimentation occidentale classique (environ 1,3 g/kg/j).

Les régimes limités en protides doivent être réalisés sous surveillance diététique stricte, de façon à éviter toute dénutrition. La réduction de l'apport protidique doit être compensée par un apport énergétique suffisant de 30 à 35 kcal/kg/jour (KDOQI). L'apport protidique alimentaire peut être monitoré à partir de la mesure de l'excrétion urinaire d'urée sur un recueil d'urines de 24h. L'apport protidique en grammes/jour est calculé comme l'urée urinaire en mmol/jour divisé par 5,5 (NB : malgré son importance dans le suivi nutritionnel des patients en insuffisance rénale chronique et le fait que son évaluation séquentielle soit recommandée par toutes les Sociétés Savantes, nationales ou internationales, le dosage de l'urée urinaire n'est actuellement plus remboursé). En pratique, ces régimes restreints en protides sont peu applicables aux patients ayant un syndrome néphrotique ou une protéinurie abondante car l'interprétation de l'albuminémie devient alors difficile et il n'est généralement pas possible de maintenir une albuminémie supérieure à 40 g/l, comme le recommandent les KDOQI.

Au stade de l'insuffisance rénale sévère (filtration glomérulaire < 15 ml/min), la restriction protidique alimentaire atténue le syndrome urémique et en particulier, limite l'acidose métabolique provenant du catabolisme des protéines soufrées animales, l'hyperhomocystéinémie provenant de la méthionine et également l'hyperphosphatémie dont les principales sources alimentaires sont constamment associées aux protéines et enfin probablement la concentration d'urée elle-même.

Malgré ces bénéfiques symptomatiques, les régimes ne doivent pas faire reculer pour autant l'indication de l'épuration extra-rénale (ANAES 2002). Le risque de dénutrition est ici important d'autant qu'un grand nombre de patients limitent spontanément leurs apports protidiques

alimentaires. La dernière analyse post hoc de l'étude MDRD étendant la période d'observation après le début de la dialyse, montre l'absence d'effet sur la progression et un excès de mortalité (hazard ratio 1,92) dans le groupe soumis à une restriction protéique intensive.

Désordres hydro-électrolytiques

Eau et NaCl

En maintenant un volume urinaire d'environ 2 l/jour, le patient avec une IRC est capable d'excréter l'apport habituel d'eau, de sodium (environ 150 mmol/jour), de potassium (environ 70 mmol/jour), d'osmoles (environ 700 mosm/jour) et d'azote (6 g équivalent à 72 g de protéines) sans avoir besoin d'excréter ou de concentrer les urines davantage.

En effet, lorsque la filtration glomérulaire diminue, la clairance fractionnelle des électrolytes et de l'eau augmente. En raison de cette adaptation, les individus avec une insuffisance rénale avancée sont encore capables d'excréter la majorité des déchets métaboliques et des électrolytes provenant d'une alimentation normale, permettant le maintien d'une balance hydroélectrolytique satisfaisante.

Cependant, la liberté métabolique, c'est-à-dire la fourchette dans laquelle ces individus peuvent maintenir une situation stable est réduite. Face à des variations brutales de l'apport en eau, NaCl et osmoles, ces patients peuvent développer des anomalies hydroélectrolytiques graves. En raison de l'incapacité à concentrer les urines lorsque l'apport hydrique est restreint, le patient peut développer une déshydratation, une hypernatrémie et une aggravation de la fonction rénale. Inversement, si l'apport hydrique est excessif par rapport aux capacités rénales de dilution, une hyponatrémie peut survenir avec une intoxication par l'eau.

Une restriction sévère en sodium alimentaire n'est pas nécessaire chez la majorité des patients avec une insuffisance rénale chronique et peut même être néfaste en raison du risque d'aggravation fonctionnelle. Par contre un apport alimentaire trop riche en sodium est contre-indiqué chez les patients en insuffisance rénale chronique en raison du risque d'HTA et de surcharge hydrosodée.

Potassium

En l'absence d'une charge en potassium endogène ou exogène, l'hyperkaliémie est assez rare chez des patients ayant une filtration glomérulaire supérieure à 10 ml/min. La balance potassique est maintenue chez la majorité des patients par l'augmentation de la sécrétion tubulaire de potassium médiée en partie par l'aldostérone et l'augmentation des pertes fécales de potassium. Par contre l'hyperkaliémie peut survenir lorsque les mécanismes d'adaptation sont altérés, en particulier par des médicaments: anti-aldostérones (spironolactone, éplérénone), diurétiques épargneurs du potassium (amiloride, triamtérène), IEC ou ARA2, anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus), héparines (héparines standard ou HBPM). Une autre cause d'hyperkaliémie est l'augmentation de l'apport alimentaire en potassium, ainsi qu'une acidose métabolique aiguë qui favorise le transfert du potassium intra-cellulaire vers le secteur extra-cellulaire.

Même lorsque la fonction rénale est peu altérée, l'hyperkaliémie peut survenir plus précocément au cours de certaines néphropathies altérant la sécrétion tubulaire du potassium. Ceci a été noté tout particulièrement au cours de la néphropathie diabétique et des néphropathies interstitielles (uropathies obstructives, drépanocytose) au cours desquelles peuvent s'observer respectivement un hypoaldostéronisme hyporéninémique ou une résistance tubulaire à l'action de l'aldostérone.

Phosphates, calcium et magnésium

La clairance fractionnelle des phosphates, du magnésium et du calcium augmente au fur et à mesure que la filtration glomérulaire diminue.

Les concentrations plasmatiques de magnésium et des phosphates n'augmentent pas tant que la filtration glomérulaire ne chute pas en dessous de 25 ml/min. Même dans ce cas, les valeurs plasmatiques n'augmentent que modestement tant que la filtration glomérulaire reste supérieure à 10 ml/min. La concentration plasmatique de magnésium peut être légèrement augmentée lorsque les patients ingèrent une alimentation normale en magnésium. Cependant, certains patients peuvent avoir des difficultés à excréter des charges en magnésium, si bien que les antiacides contenant du magnésium ainsi que les laxatifs doivent être évités.

Bien que la clairance fractionnelle du calcium augmente au cours de l'insuffisance rénale, l'excrétion absolue est diminuée précocément.

Paradoxalement, l'hypocalcémie est une manifestation fréquente de l'insuffisance rénale avancée, qui résulte d'une combinaison de calcitriol abaissé avec pour conséquence une diminution de l'absorption gastro-intestinale de calcium, de l'hyperphosphatémie et enfin d'une résistance à l'action osseuse de l'hormone parathyroïdienne.

L'hypocalcémie et l'hyperphosphatémie se combinent pour stimuler la synthèse et la libération d'hormone parathyroïdienne (iPTH) dont la concentration plasmatique augmente dès la diminution du débit de filtration glomérulaire à 70-80 % de la normale.

Acidose métabolique

L'IRC est associée à une acidose métabolique dont la principale expression biologique est une diminution modérée des bicarbonates plasmatiques entre 16 et 22 mmol/L. Dans l'insuffisance rénale chronique modérée, l'acidose métabolique, liée à la diminution de l'excrétion urinaire d'ammoniac et d'acides titrables, est une acidose métabolique hyperchlorémique à trou anionique normal. A un stade plus tardif, la rétention d'acides (anions organiques et minéraux tels que phosphates et sulfates) s'accompagne d'une augmentation du trou anionique sanguin. L'acidose métabolique est plus marquée au cours des néphropathies interstitielles chroniques et chez les patients ayant une alimentation riche en protéines soufrées d'origine animale.

L'acidose métabolique chronique est associée à de nombreuses complications cliniques comme le ralentissement de la croissance chez l'enfant, la perte de masse osseuse et musculaire, une balance

azotée négative, facteur aggravant de dénutrition. Des travaux expérimentaux ont montré que l'acidose métabolique joue un rôle aggravant dans la progression même de l'IRC en stimulant l'inflammation et la fibrose interstitielle via la stimulation de l'ammoniogénèse et la production accrue de C3 amidé.

Au stade de pré-dialyse, le traitement repose sur l'administration de sels alcalins et sur un régime favorisant les protéines végétales. Le bicarbonate de sodium est efficace dans la correction de l'acidose mais l'apport de sel associé doit être pris en compte en cas d'œdèmes ou d'HTA sévère. Deux essais randomisés récents ont confirmé l'intérêt du traitement de l'acidose par une supplémentation en bicarbonate de sodium. Celle-ci ralentit la progression de la MRC et réduit très significativement l'incidence d'IRT (RR 0.13, $p < 0,001$). Le traitement par bicarbonate améliore également plusieurs indices nutritionnels (apport protéique, nPNA, albuminémie) et morphologique (circonférence musculaire du bras) sans majorer l'hypertension ou l'incidence d'œdème.

Métabolisme phosphocalcique

Avec le déclin de la fonction rénale, et en particulier à partir du stade 3, apparaissent des désordres du métabolisme phosphocalcique incluant des modifications de la calcémie, de la phosphatémie, des concentrations circulantes de parathormone (PTH), de 25-hydroxyvitamine D (25-OH-D3), de 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25-diOH-D3), et du fibroblast growth factor-23 (FGF-23).

Schématiquement, la diminution de l'élimination rénale des phosphates abaisse la calcémie en se complexant au calcium, inhibe la 1α -hydroxylase et stimule la production de FGF23 et de PTH. La synthèse de calcitriol diminue secondairement à la réduction néphronique et à l'inhibition de la 1α -hydroxylase par l'hyperphosphatémie et le FGF23. En conséquence, l'absorption intestinale du calcium est réduite et l'hypocalcémie stimule la synthèse de PTH. La sensibilité réduite de la glande parathyroïdienne au calcium, majore davantage l'hyperparathyroïdie. Enfin la réponse rénale à la PTH, qui normalement stimule l'élimination des phosphates et l'absorption du calcium, et au FGF23, une hormone phosphaturiante, est diminuée.

Ces anomalies biologiques ont des conséquences osseuses importantes avec une formation osseuse ralentie durant la croissance et un remodelage osseux perturbé à l'âge adulte. La classification histologique des lésions osseuses comprend l'ostéite fibreuse à haut remodelage, l'ostéomalacie et l'os adynamique à bas remodelage et des lésions mixtes. Au stade de la dialyse, la quasi totalité des patients ont un os anormal.

Un métabolisme osseux défectueux, des désordres phosphocalciques biologiques et les traitements utilisés pour les corriger sont à l'origine de calcifications extra-osseuses notamment dans la paroi des artères, sur les valves cardiaques et dans les tissus péri-articulaires.

De nombreuses études de cohortes ont démontré un lien étroit entre les désordres du métabolisme phosphocalcique et les fractures, les événements cardiovasculaires et la mortalité. Il ne s'agit donc

pas d'une pathologie strictement osseuse mais d'un véritable continuum pathologique que l'on regroupe sous le terme « désordres minéraux et osseux de l'IRC » (« CKD-MBD » pour les anglosaxons), le terme « ostéodystrophie rénale » devant être réservé à l'atteinte osseuse documentée par une biopsie osseuse.

Les recommandations actuelles sont de rechercher des anomalies de la calcémie, de la phosphatémie, de la PTH et des phosphatases alcalines à partir du stade 3 de l'IRC chez l'adulte et dès le stade 2 chez les enfants. La surveillance de ces paramètres dépend par la suite de la sévérité des anomalies constatées et de la vitesse de progression de l'IRC. La fréquence proposée est de 6-12 mois au stade 3, 1-3 mois pour la calcémie et la phosphatémie et 3-6 mois pour la PTH au stade 5. Il est proposé de contrôler la phosphatase alcaline tous les ans ou plus fréquemment en cas d'hyperparathyroïdie. Lorsque des anomalies sont constatées et que des traitements ont été initiés, la surveillance doit être rapprochée pour en vérifier l'efficacité et les effets secondaires.

La carence en vitamine D native (25-OH-D) est fréquente dans la population générale et plus encore dans la population des insuffisants rénaux. Elle doit être recherchée et traitée de la même façon que chez les patients non insuffisants rénaux.

La biopsie osseuse ne doit pas être réalisée de manière systématique. Le niveau de remodelage osseux peut-être apprécié indirectement par le dosage de la PTH et des phosphatases alcalines osseuses lorsqu'elles sont dans des valeurs très basses ou très élevées. La biopsie osseuse peut cependant être proposée chez les patients qui ont des fractures inexplicables, des douleurs osseuses, une hypercalcémie ou une hypophosphatémie inexplicables, une suspicion d'intoxication aluminique ou encore avant de débiter un traitement par bisphosphonates.

Les calcifications vasculaires sont recherchées par une radiographie de l'abdomen de profil ou éventuellement par une tomодensitométrie et les calcifications valvulaires sont recherchées par l'échographie cardiaque. La présence de telles calcifications permet de classer le patient comme à haut risque cardiovasculaire et influence le choix parmi les thérapeutiques disponibles.

Les recommandations actuelles de traitement des désordres phosphocalciques associés à l'IRC de stade 3 à 5 sont de maintenir les valeurs de calcémie, de phosphatémie et de PTH dans les normes du laboratoire effectuant l'analyse. En cas d'hyperphosphatémie, il faut commencer par limiter l'apport alimentaire en phosphore. Lorsque cela ne suffit pas à normaliser la phosphatémie, on peut utiliser des chélateurs des phosphates dont on distingue essentiellement 2 types, ceux à base de calcium (acétate ou carbonate de calcium) et ceux sans calcium (sevelamer, carbonate de lanthane, sels d'aluminium). Les sels d'aluminium ne sont plus recommandés au long cours en raison du risque d'intoxication aluminique. Les chélateurs à base de calcium sont à éviter en cas d'hypercalcémie, de PTH basse, de calcifications artérielles ou d'os adynamique. Ils sont en revanche à privilégier lorsqu'il existe une hypocalcémie.

Lorsque la PTH est élevée, il convient de rechercher et de corriger une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et/ou une carence en vitamine D native. Les suppléments calciques sont alors à utiliser avec prudence en raison du risque de calcifications coronaires et ne doivent être employés que pour corriger une hypocalcémie. Si l'élévation de la PTH persiste, il faut alors prescrire de la vitamine D 1alpha-hydroxylée (calcitriol ou alfacalcidol), en s'assurant que cela n'induit pas d'hypercalcémie ou d'hyperphosphatémie. Le calcimimétique cinacalcet n'a pas d'AMM actuellement pour cette indication avant le stade de la dialyse.

Anémie

L'anémie est une complication extrêmement fréquente de l'IRC, et sa prévalence est étroitement corrélée à la sévérité de l'insuffisance rénale. Avec la définition actuellement retenue, à savoir une hémoglobine inférieure à 13,5 g/dl, près de la moitié des patients qui ont un DFG_e < 50 ml/min/1,73m² et la quasi totalité des patients ayant un DFG_e < 20 ml/min/1,73m² sont concernés.

L'anémie est principalement la conséquence d'un déficit en érythropoïétine (EPO), produite essentiellement par les cellules interstitielles péri-tubulaires. Ce déficit est relatif, la concentration circulante d'EPO pouvant être normale ou même augmentée mais insuffisamment par rapport à celle d'un individu sans insuffisance rénale avec le même taux d'hémoglobine. D'autres facteurs peuvent intervenir, comme une résistance à l'EPO liée à la myélofibrose induite par l'hyperparathyroïdie secondaire, des saignements occultes liés aux troubles de l'hémostase secondaires à l'IRC, des carences vitaminiques secondaires à la dénutrition et l'inflammation, ou encore l'accumulation d'hepcidine.

Le diagnostic d'anémie liée à l'IRC est porté devant une anémie normochrome, normocytaire et arégénérative et après exclusion des autres causes habituelles d'anémie. Dans les cas difficiles, on peut s'aider du dosage de l'EPO, en ayant à l'esprit qu'une concentration normale ou modérément élevée est pathologique.

Les conséquences de l'anémie sont nombreuses. Elle affecte directement la qualité de vie en réduisant les performances physiques, les fonctions cognitives, la libido et la qualité du sommeil. L'anémie expose à l'hypertrophie ventriculaire gauche et à un risque accru d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde. Elle représente donc un important facteur de risque de morbi-mortalité.

Le traitement est relativement bien codifié et consiste en l'administration d'agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) et de fer, sans omettre de corriger d'éventuelles carences associées et des facteurs aggravant tels qu'un syndrome inflammatoire ou une hyperparathyroïdie sévère.

Préalablement à l'administration d'un ASE, il convient de s'assurer de stocks en fer suffisants.

Les patients insuffisants rénaux sont fréquemment carencés en fer en raison d'une moins bonne absorption digestive du fer et de troubles de l'hémostase, à l'origine de pertes occultes, avec un bilan négatif annuel qui a été évalué en moyenne à 2000 mg. Lors de l'instauration d'un traitement par ASE, la synthèse de l'hémoglobine consommera une grande quantité de fer et une supplémentation d'environ 1000 mg est nécessaire. Le plus souvent une administration par voie orale est suffisante mais lors de carences sévères, le recours à la voie intraveineuse peut être nécessaire.

Le stock de fer est évalué par le dosage de la ferritinémie (valeur normale 60 à 300 µg/L). Pour une réponse optimale aux ASE, il est recommandé de maintenir la ferritinémie entre 100 et 500 µg/L (KDOQI 2006). La ferritine est stimulée par l'inflammation et son interprétation doit en tenir compte. Il existe une situation appelée « carence fonctionnelle en fer » avec une ferritinémie normale ou élevée mais où le fer est indisponible pour l'érythropoïèse, et sa cause principale en est l'inflammation. La disponibilité du fer est évaluée par le dosage du coefficient de saturation de la transferrine ou par le pourcentage de globules rouges hypochromes. Les recommandations sont de maintenir un coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 20% et un pourcentage de globules rouges hypochromes inférieur à 10%. Pour y arriver, les cibles doivent être respectivement entre 30 et 40% pour le coefficient de saturation de la transferrine et inférieures à 2,5% pour les globules rouges hypochromes.

Les ASE disponibles comprennent l'époïétine alpha, beta ou delta, la darbepoïétine alpha et le CERA (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator). Tous sont injectables, les voies intraveineuse et sous-cutanée étant comparables pour les deux derniers qui ont des demi-vies longues. L'époïétine a une demi-vie plus courte et l'administration sous-cutanée permet une épargne de dose de l'ordre de 30%. En phase de correction, l'AMM préconise 3 injections hebdomadaires pour l'époïétine, une injection toutes les 1 à 2 semaines pour la darbepoïétine et une injection par 2 semaines pour le CERA. En phase d'entretien, les injections peuvent être espacées à 1 ou 2 semaines pour l'époïétine et à 1 mois pour la darbepoïétine et le CERA. Le taux d'hémoglobine doit être étroitement surveillé et ne doit pas augmenter de plus de 2 g/dL par mois afin d'éviter une aggravation de l'HTA.

Le taux d'hémoglobine cible fait l'objet de nombreux débats et a beaucoup varié au cours des dernières années. Plusieurs études récentes ont trouvé un risque accru d'évènements cardiovasculaires en normalisant totalement l'hémoglobinémie. D'autres études n'ont pas trouvé d'effet cardiovasculaire délétère associé à une cible d'hémoglobine haute mais n'ont pas non plus montré de bénéfice. La position publiée récemment des European Renal Best Practice est un taux cible à 11-12 g/dl sans dépasser intentionnellement 13 g/dl. Le risque de sur-corriger l'anémie concerne surtout les patients diabétiques et ceux ayant des antécédents cardio-vasculaires. Ce sont souvent ces mêmes patients qui ont une résistance à l'EPO et ont besoin de fortes doses d'ASE, celles-ci pouvant avoir des effets directs sur l'agrégation plaquettaire et l'endothélium à l'origine des complications cardio-vasculaires.

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est une complication très fréquente de l'insuffisance rénale chronique. Sa prévalence est estimée à 50 à 90 % selon le type de la maladie rénale et le degré d'insuffisance rénale. D'une façon générale, la fréquence et la sévérité de l'HTA augmentent en parallèle avec l'aggravation de la fonction rénale.

L'HTA est aussi plus fréquente au cours des maladies vasculaires glomérulaires diabétiques et de la polykystose qu'au cours des maladies interstitielles du rein. Dans la plupart des cas, le mécanisme principal de l'HTA est la rétention d'eau et de sel et l'expansion du volume intra-vasculaire. Le système rénine-angiotensine est paradoxalement activé ou en tout cas inadéquatement supprimé compte tenu du degré d'expansion volémique intravasculaire.

L'HTA est un facteur majeur de progression de l'insuffisance rénale mais contribue aussi à l'excès de morbidité-mortalité cardio-vasculaire chez ces patients. Selon les recommandations actuelles, la pression artérielle doit être abaissée avec une cible tensionnelle $< 130/80$ mmHg quel que soit le traitement antihypertenseur nécessaire pour arriver à cet objectif. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2) doivent être privilégiés en l'absence de contre-indication car ces médicaments ont un effet réno-protecteur plus important que les autres antihypertenseurs.

En raison du rôle important de la rétention sodée dans la genèse de l'HTA, une réduction du sodium alimentaire en dessous des 6 g/24h est spécialement utile chez ces patients pour le contrôle de l'HTA. De plus, la restriction sodée augmente l'effet antihypertenseur et antiprotéinurique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

L'HTA de l'insuffisance rénale est volontiers résistante aux médicaments et une association de plusieurs médicaments antihypertenseurs est souvent nécessaire. Les diurétiques permettent de négativer le bilan sodé chez les patients en insuffisance rénale et permettent le contrôle tensionnel. Les diurétiques thiazidiques ne sont pas efficaces en cas d'insuffisance rénale avancée (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, ce qui correspond à une créatinine plasmatique supérieure à 200-250 $\mu\text{mol/l}$). Les diurétiques de l'anse sont généralement nécessaires avec des doses progressivement croissantes en fonction de l'insuffisance rénale. Les diurétiques épargneurs du potassium (amiloride, Modamide[®] ; triamtérène) ainsi que les anti-aldostérones (spironolactone, Aldactone[®] ; éplérénone, Inspra[®]), ainsi que tous les médicaments qui en contiennent en association, sont contre-indiqués en raison du risque d'acidose métabolique hyperkaliémique.

Si l'addition d'autres antihypertenseurs est nécessaire pour obtenir le contrôle tensionnel, l'ensemble des autres médicaments antihypertenseurs peut être utilisé, en particulier les bêta-bloqueurs pour leur effet de prévention des complications cardio-vasculaires chez ces patients. Les bêta-bloqueurs non sélectifs doivent être évités dans la mesure où ils favorisent l'hyperkaliémie.

Complications cardio-vasculaires

Les maladies cardiaques représentent la principale cause de décès chez les patients en insuffisance rénale chronique avancée. Elles représentent environ 40% des décès et cette mortalité persiste après transplantation rénale. Le risque de décès d'ischémie myocardique est d'environ 5 fois plus élevé que dans la population normale.

Plusieurs facteurs contribuent au développement de la cardiopathie ischémique et de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients en insuffisance rénale chronique :

1. la surcharge volémique (rétention hydrosodée)
2. la surcharge de pression (hypertension artérielle)
3. l'hyperdébit cardiaque (anémie, fistule artério-veineuse)
4. dyslipoprotéïnémie
5. peut-être des anomalies du fonctionnement cellulaire myocardique liées à l'urémie (hyperparathyroïdie, calcification métastatique, hyperhomocystéïnémie).

Les anomalies échocardiographiques notamment l'hypertrophie ventriculaire gauche, la dilatation ventriculaire gauche et la dysfonction systolique sont fréquentes chez les patients en insuffisance rénale avancée et sont responsables d'un excès de mortalité cardio-vasculaire, même chez des patients asymptomatiques. L'augmentation du volume ventriculaire gauche et de la masse ventriculaire gauche sont des prédicteurs puissants du risque de décès de cause cardio-vasculaire chez les patients avec une insuffisance rénale.

L'ischémie coronaire peut survenir en l'absence même de lésion sténosante significative des troncs coronaires, en raison d'une réduction de la réserve vasodilatatrice coronaire, d'une altération de l'utilisation de l'oxygène par le myocarde et de la fibrose intercardiomyocytaire liée à l'urémie. L'anémie crée un état circulatoire hyperdynamique et diminue la quantité d'oxygène délivrée au myocarde. Cette situation est aggravée en cas d'existence d'une fistule artério-veineuse.

La correction de la surcharge de pression (hypertension), de la surcharge de volume (rétention hydrosodée) ainsi que de l'hyperdébit (anémie) sont les points les plus importants du traitement.

L'efficacité des médicaments pharmacologiques de l'insuffisance cardiaque ou de l'insuffisance coronaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a pas été clairement définie par des études prospectives à large échelle. Il semble cependant approprié d'extrapoler les résultats provenant de patients sans insuffisance rénale en ce qui concerne les inhibiteurs de l'enzyme de conversion pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Outre le traitement rigoureux de l'hypertension artérielle, déjà évoqué précédemment, un autre aspect important de la prévention cardiovasculaire est la prévention des complications de l'athérosclérose et des calcifications vasculaires.

Les bénéfices des agents hypolipémiants, et plus spécifiquement des statines chez les sujets avec une maladie cardiovasculaire préexistante, sont bien démontrés. Bien que les patients avec une IRC soient exposés à un risque CV accru et devraient raisonnablement bénéficier des agents hypolipémiants, la plupart des essais randomisés ont exclu les patients « rénaux ». Les anomalies lipidiques au cours de l'IRC diffèrent de celles observées dans la population générale et dépendent du stade de l'IRC et de la présence ou non d'un diabète et/ou d'un syndrome néphrotique. Les caractéristiques de la dyslipidémie de l'IRC sont l'hypertriglycéridémie, l'élévation des lipoprotéines « remnantes », une réduction du HDL cholestérol, une augmentation des fractions athérogènes du LDL-cholestérol, de la lipoprotéine (a) et de l'apolipoprotéine A-IV.

Les cibles optimales des concentrations de lipides plasmatiques chez les sujets en IRC ne sont pas bien connues. Les données principales reposent sur des analyses post hoc en sous groupe des grands essais de prévention cardiovasculaire.

L'étude Heart Prevention Study (HPS) a confirmé l'intérêt d'un traitement par simvastatine sur la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire de patients sélectionnés sur un risque cardiovasculaire élevé et ceci quelles que soient les valeurs initiales de cholestérol total ou de LDL-cholestérol. L'intérêt de cette étude était d'inclure un sous-groupe de 1329 patients avec une insuffisance rénale modérée (créatinine plasmatique > 130 et < 200 µmol/L) et de confirmer le bénéfice du traitement par statine dans cette population.

Dans l'étude CARE (Cholesterol and Recurrent Events) chez plus de 4000 patients avec infarctus et un cholestérol < 2.40 g/l, les 1700 patients avec un DFGe < 75 ml/min et randomisés pour recevoir la pravastatine 40 mg ou son placebo, ont eu une réduction du risque absolu de 4% et du risque relatif de 28% sur le critère principal (mortalité coronaire et récurrence d'infarctus non fatal).

Dans une méta-analyse de 2008, des essais randomisés contrôlés portant sur plus de 6500 patients avec une IRC, les statines réduisent globalement la mortalité cardiovasculaire de 18% et les complications cardiovasculaires non mortelles de 22%, sans modifier la mortalité totale et sans majoration des effets secondaires, en particulier sans anomalie de la fonction hépatique.

Pour les KDOQI 2003, l'insuffisance rénale chronique à partir du stade 3 et au-delà (DFGe < 60 ml/min.) est considérée comme un équivalent de maladie coronaire symptomatique, sur la base d'un risque estimé à 10 ans largement supérieur à 20% (aux Etats Unis). Une évaluation annuelle des lipides plasmatiques est recommandée ainsi qu'une recherche soigneuse des formes secondaires, en particulier endocriniennes (hypothyroïdie, diabète) et médicamenteuses (glucocorticoïdes, inhibiteurs des protéases, bêta-bloqueurs, diurétiques, estrogènes). Les KDOQI 2003 recommandent l'obtention d'une concentration de LDL-cholestérol <1,00 g/l par des modifications diététiques, puis en cas d'échec après 3 mois, un traitement par statine (National Kidney Foundation 2003). Ces recommandations ne proposent pas une cible de LDL-cholestérol encore plus basse chez les patients avec une IRC et une maladie athéroscléreuse symptomatique.

Pour les NICE britanniques 2008, l'indication des statines pour la prévention primaire chez les patients avec une IRC ne doit pas différer de la population générale et fait appel aux tables ou

calculateurs de risque. Les NICE insistent sur la prise en compte du niveau de risque, plus que sur les concentrations plasmatiques de lipides, mais reconnaissent cependant que les équations de risque actuellement disponibles (Framingham, QRISK) sous-estiment largement le risque chez les individus avec une IRC.

La prise de position des KDOQI 2003 peut paraître un peu extrémiste en première analyse. Cependant lorsque l'on prend en compte la fréquence et la distribution des facteurs de risque dans une population de patients nord-américains avec une IRC modérée, 78% ont 2 ou plus facteurs de risque ou présentent d'emblée une maladie athéromateuse symptomatique. La reclassification de l'IRC modérée comme un équivalent coronarien aboutirait donc à ne traiter que 22% de patients supplémentaires pour lesquels le risque coronarien est moins bien défini. Ceci paraît donc un faible prix à payer compte tenu de la simplicité des recommandations KDOQI permettant une mise en œuvre efficace en pratique quotidienne.

Modes de suivi : organisation et partage des tâches

L'épidémiologie explosive des maladies rénales avant la dialyse est une connaissance relativement récente si bien que les modèles optimaux d'organisation sanitaire et de prise en charge sont encore mal définis. En France, compte tenu d'une pénurie relative de spécialistes néphrologues, absorbés par la dialyse et la transplantation, la prévention néphrologique et la prise en charge des malades insuffisants rénaux laissent encore à désirer comme l'atteste les 30% de patients qui arrivent en dialyse sans avoir jamais consulté de néphrologues auparavant. Certains suggèrent une organisation de soins sous formes de réseaux multidisciplinaires centrés sur le médecin généraliste et s'appuyant sur des formations renforcées, une gestion centralisée des résultats biologiques, des outils pédagogiques informatisés permettant de déceler les traitements à risque néphrotoxique, les interactions médicamenteuses, et enfin de faciliter la prise en charge avec des algorithmes décisionnels et le suivi visuel par des tableaux ou des graphiques.

Aux Etats-Unis le National Kidney Foundation KDOQI Clinical Action Plan propose un dépistage des malades rénaux et un suivi par le médecin généraliste pour les patients jusqu'au stade 3 inclus et de recourir au néphrologue dans les situations suivantes (Tableau 4) :

DFGe < 30 mL/min/1,73 m ²
Rapport protéinurie/créatinine sur échantillon urinaire > 500 mg/g
Risque accru de progression (pas défini)
Baisse du DFGe >30% en 4 mois sans explication apparente
Hyperkaliémie résistante (> 5,5 mEq/L)
Hypertension résistante
Complications liées aux traitements difficiles à gérer

Aux stades plus avancés de la maladie rénale (4 et 5), une littérature croissante suggère un bénéfice clinique d'un suivi organisé sous la forme de clinique multidisciplinaire incluant une composante d'éducation thérapeutique et diététique.

Au Royaume Uni, où les services de néphrologie sont particulièrement peu nombreux (par comparaison avec des pays occidentaux de même niveau économique), l'accent a été mis sur la prise en charge par la médecine généraliste avec des critères de qualité de suivi (Quality and Outcomes Framework) inclus dans les contrats de General Medical Services. Des points et donc un niveau de rémunération sont accordés en fonction de certains critères de qualité de suivi : par exemple, tenue d'un registre de patients avec une maladie rénale chronique, pourcentage de patients ayant une mesure de pression dans les 3 mois précédents, pourcentage de patients recevant un traitement néphroprotecteur et contrôlés etc.

En France le guide de l'ALD 19 (néphropathie chronique grave) édité par l'HAS en 2007 (une révision est en cours) récapitule le bilan initial puis le parcours du patient avec une insuffisance rénale chronique. Ce guide insiste sur l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire, du recours à l'éducation thérapeutique et à l'aide diététique. Ce guide précise aussi les examens de surveillance et leur fréquence (voir paragraphe suivant).

La surveillance clinique et paraclinique, la rythmicité et l'organisation du suivi entre le néphrologue et le médecin traitant ou d'autres spécialistes, dépendent du stade d'évolution de la maladie rénale, de sa vitesse de progression et des pathologies associées.

Le Guide ALD de l'HAS 2007 insiste, en accord avec la littérature, sur la prise en charge multidisciplinaire, justifiée notamment en cas de maladie rénale secondaire (diabète) et en fonction des comorbidités associées. Chez l'adulte, le maintien de la qualité de vie et l'intégration socioprofessionnelle peuvent passer par la prise en charge du handicap personnel, familial et professionnel que constitue l'IRC. L'éducation thérapeutique est également importante car elle permet de réduire la mortalité, les complications et probablement aussi indirectement de ralentir la progression en favorisant l'adhérence thérapeutique, le respect des régimes etc.

Schématiquement, on peut proposer comme rythme de surveillance par le médecin traitant au stade 3, une périodicité de 3 à 6 mois. A titre indicatif, l'HAS en 2004 avait proposé un intervalle en mois, basé sur le DFG/10. Par exemple pour un DFGe à 40 ml/min, la fréquence de consultation est tous les 4 mois. Ce schéma reste valide chez les malades progressseurs (protéinurie, variation de DFGe 5 ml/min/an) mais peut être individualisé (espacement du suivi) chez les non progressseurs. Le recours au spécialiste néphrologue est dicté par l'évolutivité de la maladie, les complications intercurrentes et la difficulté à atteindre les cibles thérapeutiques recommandées.

La nature et la fréquence de suivi des examens biologiques sont représentées à titre indicatif dans le **Tableau 5** (adapté d'après HAS 2004 et le guide de l'ALD de l'HAS 2007 « néphropathie chronique grave »).

Tableau 5 : examens de suivi de l'IRC.

DFG estimé à partir de la créatinine plasmatique
Protéinurie ou albuminurie des 24 heures (ou rapport protéine/créatinine urinaire sur échantillon)
Urée, sodium, potassium, créatinine sur les urines de 24 heures (cette recherche reste justifiée au stade 5 pour apprécier l'apport alimentaire en protides, sodium et potassium respectivement, la créatininurie permet d'estimer l'exactitude du recueil urinaire des 24 heures)
Hémogramme avec plaquettes
Ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine (si anémie)
Albuminémie (néphélogéométrie), CRP
Ionogramme (Na, K, Cl, bicarbonate)
Urée sanguine
Glycémie
Calcium, phosphate
iPTH, 25-OH-D3, phosphatase alcaline totale ou phosphatase alcaline osseuse

Ces examens sont à réaliser tous les 6 à 12 mois au stade 3, tous les 3 à 6 mois au stade 4, tous les 1 à 3 mois au stade 5. Il faut y rajouter de façon annuelle, à tous les stades, un bilan lipidique (EAL), la recherche et le titrage des anticorps antiHBs (après vaccination éventuelle). La fréquence des contrôles peut être rapprochée en cas d'intervention thérapeutique affectant l'un ou plusieurs des paramètres ci-dessus (par exemple hémogramme après institution d'un traitement ASE). Les prélèvements veineux devraient être réalisés préférentiellement sur le dos de la main afin de préserver le capital veineux et les ponctions artérielles radiales (gazométrie) devraient être bannies pour les mêmes raisons.

Traitement de suppléance

L'insuffisance rénale dite « terminale » résulte d'une destruction progressive des reins par une néphropathie chronique ou de l'absence de récupération après une insuffisance rénale aiguë. Sans traitement de suppléance rénale, la mort survient rapidement en raison de l'aggravation du syndrome urémique ou par œdème pulmonaire lié à la rétention hydrosodée.

La transplantation rénale est considérée comme le meilleur traitement de suppléance mais en raison de l'âge des patients (plus de 65 ans en moyenne lors de la mise en dialyse) ou des comorbidités lors de la mise en dialyse, la transplantation ne peut être proposée qu'à une fraction (20% environ) des patients en insuffisance rénale terminale.

Chez les autres patients, comme chez les patients potentiellement transplantables (en raison de la pénurie de greffons) le traitement initial est habituellement la dialyse. La dialyse est démarrée pour traiter ou prévenir des complications menaçant le pronostic vital, comme l'hyperkaliémie, l'acidose, l'œdème du poumon ou pour traiter des complications de l'insuffisance rénale chronique, comme la péricardite, la neuropathie périphérique, les convulsions et le coma urémique.

Indication de l'EER

Le meilleur moment pour le démarrage du traitement par dialyse a fait l'objet de nombreuses controverses jusqu'à il y a quelques mois. Le débat était alimenté par la confusion entre, d'une part les effets néfastes, bien documentés, de l'adressage tardif au néphrologue et de la mise en dialyse non programmée en urgence avec un abord vasculaire temporaire (cathéter veineux central le plus souvent) et d'autre part, la tendance à démarrer la dialyse de plus en plus tôt chez des patients connus et suivis en raison de l'âge et de la fréquence des comorbidités associées.

Le premier essai randomisé d'envergure vient d'être récemment publié. Dans cette étude, plus de 800 patients ont été randomisés pour démarrer la dialyse, soit à une valeur de DFG_e (Cockcroft indexé) 10-15 ml/min./1,73m², soit à 5-7 ml/min./1,73m². Tous ces patients étaient suivis de façon rapprochée et pourvus d'un abord de dialyse. L'étude montre l'absence d'avantage de survie et de morbidité chez les patients démarrant plus tôt (10-15 ml/min.) par rapport à ceux démarrant plus tardivement. Il faut cependant noter que 75% des patients du groupe tardif démarrent la dialyse avant d'atteindre des valeurs de DFG estimé à 5-7 ml/min. en raison de l'apparition de symptômes urémiques. Cette étude permet donc de conclure que la dialyse doit être démarrée pour des valeurs de DFG estimé de 5-10 ml/min./1,73m² ou le plus souvent devant l'apparition de signes cliniques de mauvaise tolérance ([Tableau 6](#)).

Tableau 6 : Indications à débiter l'épuration extra-rénale.

<p>Indications absolues à débiter la dialyse (risque vital à court terme) :</p> <ul style="list-style-type: none">- Péricardite- Surcharge hydrosodée ou œdème pulmonaire réfractaires aux diurétiques<ul style="list-style-type: none">- Hypertension artérielle résistante aux traitements- Encéphalopathie ou neuropathie urémique (confusion, astérisis, myoclonies, convulsions)<ul style="list-style-type: none">- Syndrome hémorragique- Nausées et vomissements persistants
<p>Indications relatives à débiter la dialyse :</p> <ul style="list-style-type: none">- Hypocalcémie ou hyperphosphatémie persistantes<ul style="list-style-type: none">- Hyperkaliémie persistante- Acidose métabolique- Résistance à l'érythropoïétine<ul style="list-style-type: none">- Anorexie, dénutrition- Prurit- Syndrome des jambes sans repos

Le nombre de patients traités par épuration extrarénale augmente progressivement d'année en année, d'une part en raison de la meilleure survie des patients traités par dialyse et d'autre part parce que des patients plus âgés ou porteurs de nombreuses comorbidités peuvent être maintenant dialysés.

Hémodialyse

L'hémodialyse est la technique de traitement la plus utilisée en France (plus de 90% des malades dialysés). Elle permet des survies prolongées (20 ans ou plus). Son coût important est lié aux infrastructures (centre de dialyse, générateurs, consommables à usage unique) et aux transports.

L'hémodialyse peut être réalisée dans différents types de structures choisies en fonction de l'état clinique du patient : centre d'hémodialyse ambulatoire avec présence médicale permanente ; unité d'autodialyse simple (sans présence médicale) ou médicalisée (visite médicale hebdomadaire) ; hémodialyse à domicile par des patients « autonomes ».

L'hémodialyse permet la correction du bilan hydrosodé et donc des volumes liquidiens, l'épuration d'un certain nombre de substances dissoutes (mais pas toutes) dont notamment les déchets azotés (urée, créatinine, acide urique) et tend à normaliser les anomalies ioniques (Na, K, bicarbonate, Ca, Pi, Mg). L'épuration de l'ensemble des toxines urémiques est cependant impossible et la fonction endocrinienne du rein ne peut être restaurée que par un traitement hormonal substitutif (EPO, calcitriol).

L'hémodialyse permet la soustraction de substances indésirables par diffusion, alors que l'excès d'eau accumulé dans l'organisme est éliminé par l'ultrafiltration ou convection.

Principe de la dialyse

Le sang est séparé d'un liquide de dialyse (dialysat) par une membrane semi-perméable, et les électrolytes et les autres substances diffusent à travers la membrane jusqu'à ce qu'un équilibre soit atteint.

Dans l'hémodialyse, une membrane synthétique ou cellulosique est utilisée alors que dans la dialyse péritonéale, c'est la membrane péritonéale qui fait office de membrane semi-perméable. Une dépression hydrostatique peut être générée dans le compartiment dialysat pour mobiliser l'eau et les substances dissoutes à travers la membrane par ultrafiltration.

En hémodialyse, le sang circule d'un côté d'une membrane semi-perméable alors que le dialysat circule du côté opposé et en sens inverse. La membrane de dialyse se présente habituellement sous la forme de fibres creuses empotées dans une coque en polycarbonate. La quantité de fluide soustrait par ultrafiltration est contrôlée par un maîtreur d'ultrafiltration. Le dialysat est composé des principaux constituants du plasma : sodium, potassium, chlore, calcium, magnésium, glucose et d'un tampon bicarbonate associé à de petites quantités d'acétate. Le sang et le dialysat s'équilibrent à travers la membrane. La composition du plasma peut donc être contrôlée en modifiant la composition du dialysat. La concentration de potassium dans le dialysat est habituellement plus basse que celle du plasma pour favoriser la soustraction de potassium depuis le sang. L'héparine (habituellement HBPM) est systématiquement injectée dans le circuit de dialyse pour prévenir la coagulation.

Le bicarbonate est actuellement la base la plus utilisée en hémodialyse et permet d'éviter l'hypoxémie et l'hypoventilation observées autrefois avec les fortes concentrations de lactate ou d'acétate. Le bicarbonate précipite avec le calcium ou le magnésium et doit donc être fabriqué juste avant la dialyse.

Aspects pratiques de l'hémodialyse

Les séances d'hémodialyse sont réalisées 3 fois par semaine, chaque séance durant 4 à 6 heures (selon la corpulence du patient).

La séance de dialyse nécessite :

- un accès vasculaire
- une circulation extracorporelle : dispositif comportant une tubulure et le dialyseur proprement dit, tous deux à usage unique.
- un générateur d'hémodialyse qui régule les débits de pompe et les volumes et fabrique le dialysat à partir de solutions concentrées et d'eau osmosée.

L'hémodialyse nécessite 2 points d'accès pour la circulation, un pour retirer le sang et l'autre pour le retourner au dialyseur.

Dans les situations urgentes, l'accès vasculaire est un cathéter veineux central double lumière, éventuellement tunnélisé pour diminuer les risques d'infection.

A long terme, une fistule artérioveineuse est créée, idéalement en position radio-radiale ou lorsque cela n'est pas possible au niveau du bras. Dans les semaines suivant sa mise en place, la fistule se dilate et un débit sanguin élevé dans la veine de drainage permet la mise en place d'aiguilles pour hémodialyse. La fistule peut être aussi élaborée à partir de matériel prothétique sous forme de prothèse tissée en polytétrafluoroéthylène (PTFE) ou Goretex®.

Chez les patients avec une insuffisance rénale et potentiellement susceptibles un jour d'être dialysés, les prises de sang et les perfusions intraveineuses devraient toujours être réalisées au dos de la main plutôt qu'au niveau des avant-bras pour éviter les lésions veineuses qui peuvent plus tard empêcher la confection d'une fistule artérioveineuse. Pour les mêmes raisons la pratique de gazométries artérielles radiales doit être rigoureusement évitée chez ces patients.

Complications aiguës perdiaalytiques de l'hémodialyse

La soustraction trop rapide de fluide par la dialyse peut causer une hypotension hypovolémique.

Le prurit pendant ou après l'hémodialyse peut refléter le syndrome urémique lui-même exacerbé par le relargage d'histamine causé par des réactions allergiques de faible intensité à la membrane de dialyse.

Exceptionnellement l'exposition du sang à la membrane de dialyse peut être responsable d'une réaction allergique plus généralisée, de type anaphylactoïde. Ces réactions sont moins fréquentes avec les membranes synthétiques dites biocompatibles.

Les crampes pendant la séance reflètent les modifications rapides de composition électrolytique à travers les membranes musculaires.

L'hypoxémie pendant la dialyse peut refléter l'hypoventilation favorisée par la soustraction de bicarbonate ou des shunts pulmonaires induits par des modifications vasomotrices (fraction du complément C5a activé par les membranes de dialyse).

La réduction trop rapide de la kaliémie peut induire une hypokaliémie et des arythmies cardiaques.

La fuite d'air dans le circuit de dialyse peut être la cause d'embolie gazeuse qui doit être traitée en plaçant le patient tête basse sur le côté gauche et sous une oxygénothérapie à 100 %.

Complications chroniques de l'hémodialyse

Les complications les plus fréquentes concernent l'accès vasculaire avec la thrombose de la fistule, la formation d'anévrisme et les infections, tout particulièrement avec les prothèses synthétiques ou les accès veineux centraux temporaires.

Une infection systémique, généralement septicémie à staphylocoques peut provenir de l'accès vasculaire.

L'HTA et les complications cardiovasculaires sont fréquentes et graves en particulier si les malades sont anuriques. La recherche de l'euvolémie (« poids sec ») et la restriction hydrique et sodée sont les pierres angulaires, éventuellement complétées par les traitements pharmacologiques.

Le syndrome dénutrition-inflammation est associé à un risque important de décès chez les malades dialysés. Les apports protéiques (> 1,2 g/kg/j) et caloriques (> 35kcal/kg/j) doivent être suffisants de

même que l'éradication des foyers infectieux ou inflammatoires chroniques.

La transmission d'infections véhiculées par les produits sanguins, comme les hépatites virales et le VIH sont des complications potentielles. L'hépatite B est prévenue par la vaccination systématique de tous les patients en insuffisance rénale, avant la mise en dialyse.

La dialyse à long terme peut s'associer à des dépôts de protéine amyloïde ayant comme précurseur la bêta2-microglobuline. Cette amylose à β_2m peut être responsable de syndrome du canal carpien et d'une arthropathie destructive avec des lésions osseuses pseudo-kystiques.

Les chélateurs des phosphates contenant de l'aluminium, de même que la contamination du dialysat par de l'aluminium, peuvent induire une intoxication aluminique avec un tableau de démence, myoclonie, comitialité et ostéopathie adynamique. Pour cette raison, tous les médicaments contenant de l'aluminium sont contre-indiqués chez les patients dialysés (phosphalugel, sucralfate, etc...).

Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale est moins utilisée en France (environ 5-7 % des patients dialysés). Cette technique est pratiquée à domicile et elle est donc, pour cette raison, moins coûteuse. Les principaux inconvénients sont l'épuration relativement peu performante nécessitant une dialyse continue 24/7 et la perte de perméabilité du péritoine, en moyenne après 3 ans, nécessitant le transfert du malade vers d'autres techniques de traitement.

La dialyse péritonéale est basée sur le mouvement d'eau et de soluté à travers la membrane péritonéale semi-perméable. Cette membrane est composée de 3 couches, le mésothélium, l'interstitium et la paroi capillaire péritonéale. L'eau est mobilisée par ultrafiltration osmotique depuis le plasma vers la solution de dialyse contenant une concentration élevée en glucose. Les solutés se déplacent avec l'eau et diffusent également dans le dialysat.

La dialyse péritonéale est plus lente que l'hémodialyse, si bien que l'hypotension, l'hypoxémie, les arythmies et le déséquilibre de dialyse sont peu fréquents. La dialyse péritonéale peut éliminer certaines toxines urémiques mieux que l'hémodialyse et est associée globalement à moins d'ostéopathie et d'anémie.

Aspects techniques de la dialyse péritonéale

Un cathéter souple en silastique est habituellement tunnélisé à travers la peau et placé dans la cavité péritonéale pour fournir un accès permanent. Des poches de dialysat stérile (volume 2 litres environ) sont fixées au cathéter péritonéal et drainées dans la cavité péritonéale par gravité.

Le cathéter est clampé avec un sac vide connecté et lorsque la session de dialyse est terminée, le cathéter est déclampé et le fluide est drainé par gravité dans le sac qui est ensuite déconnecté et éliminé.

Cette technique est appelée dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) parce que les patients peuvent vaquer à leurs occupations quotidiennes normales alors que le fluide est en stase dans l'abdomen.

Les patients habituellement instillent une poche de dialysat frais de 2 litres toute les 4 heures. Il est habituel d'instiller une poche à haut pouvoir osmotique pendant la nuit pour soustraire davantage d'eau (solution hypertonique de glucose ou Icodextrine). En général, 4 échanges par jour sont réalisés.

La dialyse péritonéale automatisée est une technique plus récente qui permet de mieux maintenir l'autonomie en évitant la dialyse de jour. Une machine permet de pomper du dialysat frais dans la cavité péritonéale de façon régulière et rapprochée pendant la période nocturne.

Avec ces 2 techniques, le maintien d'une fonction rénale résiduelle contribue de façon significative à l'efficacité globale de la dialyse. La dialyse péritonéale doit être débutée avec de petits volumes et seulement lorsque le cathéter est bien fixé et non infecté.

La dialyse péritonéale peut être contre-indiquée en cas de chirurgie abdominale ou lorsque des infections ont été responsables de fibrose, d'adhésion ou d'une perte de surface péritonéale disponible pour la dialyse.

Complications de la dialyse péritonéale

L'infection du liquide péritonéal, appelée improprement "péritonite" est la principale complication de la DP. La plupart de ces infections proviennent de staphylocoques Gram + présents sur la peau ou d'entérobactérie Gram - d'origine intestinale, comme des Escherichia coli ou plus rarement des organismes anaérobie ou des champignons.

L'infection peut être responsable de fièvre, de douleurs abdominales et de tension de l'abdomen. Le liquide de dialyse est trouble lors du drainage et contient un excès de leucocytes (+ de 100 cellules/mm³) avec plus de 50 % de neutrophiles.

Le traitement fait appel à des lavages du péritoine, la poursuite des échanges dialytiques mais sans solution glucosée hypertonique et l'addition dans les poches de dialyse ou par voie systémique d'antibiotiques. Des combinaisons variables d'antibiotiques peuvent être utilisées habituellement vancomycine en cas d'infection à germe Gram + ou aminoside, ciprofloxacine ou ceftazidime en cas d'infection Gram -. Si l'infection est sévère ou d'origine fongique, le cathéter doit être enlevé et une antibiothérapie systémique utilisée. Des épisodes répétés de péritonite peuvent diminuer la perméabilité de la membrane péritonéale et conduire à l'arrêt de la technique.

L'infection peut également survenir autour du site d'émergence du cathéter.

Environ 5 à 10 g de protéines sont perdus dans le liquide dialytique chaque jour, si bien qu'un apport protéique suffisant doit compenser cette perte. La perte de protéines est augmentée pendant les épisodes de péritonite.

Une quantité importante de glucose est absorbée à partir du dialysat et ceci peut contribuer à des hypertriglycéridémies importantes en particulier chez les patients diabétiques.

D'autres complications mécaniques sont possibles :

- hernies
- réduction de la capacité ventilatoire
- douleurs dorsales liées à l'augmentation de la pression intra-abdominale.

La transplantation rénale

La transplantation rénale augmente l'espérance de vie des patients en insuffisance rénale terminale et en améliore la qualité de vie.

Les progrès récents de l'immunosuppression et des traitements antiviraux ont permis l'amélioration constante de la survie des reins transplantés avec une médiane de survie d'environ 15 ans pour les reins cadavériques en France (c'est-à-dire que 50 % des reins transplantés sont encore fonctionnels 15 ans après la greffe).

Une transplantation rénale peut être envisagée chez tout patient en insuffisance rénale chronique, dialysé ou en instance de l'être, qui en exprime la demande et à condition que les risques encourus n'excèdent pas les bénéfices attendus et qu'il n'existe pas de contre-indication. L'âge (physiologique) < 65-70 ans est généralement accepté. Les seules contre-indications réelles sont un cancer récent ou évolutif et certaines affections psychiatriques.

Le rein transplanté provient d'un donneur vivant apparenté ou plus souvent de donneurs récemment décédés (mort cérébrale). Le rein est implanté dans la fosse iliaque droite, ou parfois gauche. L'artère rénale est suturée sur l'artère iliaque externe ou interne et la veine rénale sur la veine iliaque externe, alors que l'uretère est implanté directement dans la paroi vésicale.

En transplantation d'organe, les cibles principales du système immunitaire sont les molécules allogènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) exprimé à la surface des cellules du transplant. Les lymphocytes T jouent un rôle déterminant dans cette réaction allogénique.

En l'absence de traitement immunosuppresseur, le rejet est inéluctable. Ce traitement est donc définitif et ne doit être modifié qu'après avis spécialisé. Si l'immunosuppression inhibe les réponses immunes et réduit le risque de rejet, en revanche elle augmente le risque d'infections et de tumeurs.

Le traitement immunosuppresseur fait généralement appel à un traitement d'induction au cours de la première semaine (anticorps polyclonaux type ATG ou monoclonaux type antiRIL2). Le traitement d'entretien consiste en des associations variables d'immunosuppresseurs oraux : glucocorticoïdes, anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus), antiprolifératifs (azathioprine, mycophénolate), et plus récemment les inhibiteurs de mTOR (sirolimus, everolimus).

Les glucocorticoïdes (prednisolone et prednisone) se lient à des récepteurs aux stéroïdes et inhibent la transcription de gènes et la fonction immunologique des cellules T, des macrophages et des neutrophiles. Les effets secondaires comprennent : infections, ulcère gastrique, ostéoporose, hypertension artérielle, diabète, obésité, troubles de l'humeur, retard de cicatrisation, cataracte et la mise au repos des surrénales pour la production de glucocorticoïdes endogènes.

La ciclosporine (Neoral®) forme un complexe avec la ciclophiline qui inhibe la calcineurine. La calcineurine normalement déphosphoryle le facteur de transcription NF-AT, lui permettant d'entrer dans le noyau et de promouvoir l'expression de cytokines, en particulier l'interleukine 2 (IL2) nécessaire à l'activation des cellules T. La ciclosporine inhibe la synthèse d'interleukine 2 et l'activation des cellules T. Les effets secondaires sont nombreux : néphrotoxicité, hyperkaliémie, hypomagnésémie, hypertension, hépatotoxicité, hyperplasie gingivale, hirsutisme. La néphrotoxicité aiguë est secondaire à une vasoconstriction rénale. La néphrotoxicité chronique est liée à une fibrose interstitielle et à une ischémie glomérulaire. Les concentrations plasmatiques de ciclosporine doivent

être monitorées soigneusement. Tous les médicaments qui induisent l'activité du cytochrome P450 hépatique diminuent la concentration plasmatique de ciclosporine et inversement.

L'azathioprine (Imurel®) est métabolisée en 6-mercaptopurine qui inhibe le métabolisme des purines, la synthèse des acides nucléiques et la prolifération cellulaire en particulier des lymphocytes et des neutrophiles. Les effets secondaires incluent : pancréatite, hypoplasie médullaire avec neutropénie et parfois anémie mégaloblastique et thrombopénie. L'allopurinol (Zyloric®) peut être responsable d'intoxication à la 6-mercaptopurine en inhibant la xanthine-oxydase, l'enzyme qui dégrade cette dernière.

Le mycophénolate (Cellcept®) inhibe l'inosine-monophosphate-deshydrogénase (IMP), une enzyme nécessaire à la synthèse des acides nucléiques. De façon similaire à l'azathioprine, le mycophénolate inhibe la fonction cellulaire B et T. Les effets secondaires sont l'oesophagite, la gastrite et des diarrhées mais relativement moins d'hypoplasie médullaire.

Le tacrolimus (Prograf®) et la rapamicine (Rapamun®) se lient à des immunophilines comme la cyclophiline. Le tacrolimus a un effet similaire à celui de la ciclosporine et est également responsable de néphrotoxicité et d'hypertension. La rapamicine inhibe la voie de signalisation du récepteur de l'interleukine 2, bloque la progression des cellules T dans le cycle cellulaire et inhibe les cellules B.

Les anticorps polyclonaux (sérum anti-lymphocytaire, thymoglobuline) dirigés contre les leucocytes humains, peuvent être utilisés pour renforcer l'immunosuppression immédiatement après la transplantation. Les anticorps monoclonaux dirigés contre des molécules de surface des cytokines ont un rôle similaire (anti-récepteur de l'IL2).

Idéalement, l'immunosuppression devrait être spécifique et inhiber uniquement la réponse immune dirigée contre l'organe transplanté sans modifier les autres réponses, notamment de défense vis-à-vis des agents infectieux ou des tumeurs. Ce n'est pas encore le cas actuellement mais dans l'avenir, il sera peut-être possible d'obtenir une véritable tolérance spécifique de l'organe transplanté. En attendant les progrès proviennent essentiellement de l'individualisation de l'immunosuppression.

Complications précoces (< 1 an)

Une reprise différée de fonction rénale peut indiquer un rejet aigu, une toxicité de la ciclosporine ou encore une nécrose tubulaire aiguë provoquée par l'ischémie avant la revascularisation du rein. La biopsie de l'organe transplanté permet habituellement de distinguer ces diagnostics.

Une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle liée à l'hypovolémie ou à un obstacle vasculaire ou urinaire, peut également survenir.

Le rejet vasculaire aigu est une situation immédiate et grave liée à des anticorps circulants. L'intensification de l'immunosuppression et des échanges plasmatiques sont utilisés pour soustraire les anticorps circulants.

Le rejet aigu cellulaire survient chez 10 à 15 % des patients et peut être corrigé par les glucocorticoïdes à fortes doses ou des anticorps anti-cellules T.

Les infections à cytomegalovirus peuvent être responsables de fièvre, de rétinite, d'hépatite, de colite, de pneumopathie et de thrombocytopénie. Le traitement fait appel au ganciclovir ou au valacyclovir.

Les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation sont des lymphomes causés dans 90% des cas par le virus Epstein Barr. Ils peuvent dans certains cas répondre à la diminution ou l'arrêt de l'immunosuppression.

Complications chroniques de la transplantation

La perte de fonction rénale encore appelée « rejet chronique » ou « dysfonction chronique d'allogreffe » est la conséquence de mécanismes à la fois immunologiques et non immunologiques. Les facteurs contributifs sont nombreux et associent diversement le rejet immunologique, la néphrotoxicité de la ciclosporine, l'hypertension artérielle et autres facteurs hémodynamiques, la récurrence de la maladie initiale (notamment glomérulosclérose segmentaire et focale, glomérulonéphrite membrano-proliférative et néphropathie à IgA).

L'hypertension artérielle peut être la conséquence du traitement glucocorticoïde, et surtout de la ciclosporine, de l'hypersécrétion persistante de rénine par les reins natifs ou d'une sténose de l'artère rénale du transplant. Les dyslipidémies, hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies, sont fréquentes avec le traitement par stéroïdes, la ciclosporine ou la rapamycine.

Les glucocorticoïdes sont responsables d'une ostéoporose généralisée et parfois d'une ostéonécrose des têtes fémorales.

L'hyperparathyroïdie persistante peut être parfois responsable d'une hypercalcémie et plus souvent d'une hypophosphatémie par phosphaturie inadaptée nécessitant des suppléments en phosphate

Les cancers cutanés sont une complication tardive fréquente dont l'incidence est fortement augmentée par l'exposition au soleil.

La réactivation d'un virus de l'hépatite B ou C chez des malades préalablement infectés peut évoluer vers l'hépatite chronique, la cirrhose ou l'hépatocarcinome.

Conclusion

L'insuffisance rénale chronique est une maladie potentiellement grave lorsqu'elle nécessite le recours aux traitements de suppléance. L'épidémiologie galopante de ces maladies dans nos sociétés occidentales représente un défi d'organisation du système de santé et un enjeu économique majeur.

Bibliographie

- ANAES 2002. Recommandations pour le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte.
- Guide Affection Longue Durée de l'HAS « néphropathie chronique grave », Juin 2007.
- Hsu C., Iribarren C., McCulloch CE., Darbinan J., Go AS. Risk factors for end stage renal disease. Arch Intern Med 2009 ; 169 : 342-350.
- KDOQI ; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2006 ; 47 (5 Suppl 3) : S11-145.
- Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int 2009 ; 76(suppl 113) : S1-130.
- Kopple, J. D. « The National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for dietary protein intake for chronic dialysis patients ». Am J Kidney Dis 2001 ; 38 (4 Suppl 1) : S68-73.
- Levey AS Coresh J., Balk E., *et al.* National Kidney Foundation Guidelines for Chronic Kidney Disease : Evaluation, Classification, and Stratification. Ann Intern Med 2003 ;139 : 137-47.
- Levey AS., Eckardt KU., Tsukamoto Y. *et al.* Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005 ; 67 : 2089-100.
- Levey AS., Atkins R., Coresh J., *et al.* Chronic kidney disease as a global public health problem : Approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney Int 2007 ; 72 : 247-259.
- Locatelli F., Covic A., Eckardt KU., Wiecek A., Vanholder R. ; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). Nephrol Dial Transpl. 2009 ; 24 : 348-54.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. Am J. Kidney Dis 2002 ; 39 : Suppl 1 : S1-S266.
- National Kidney Foundation « K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease ». Am J Kidney Dis 2004 ; 43 (5 Suppl 1) : S1-290.
- National Kidney Foundation 2003, "K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease." Am J Kidney Dis41 (4 Suppl 3) : I-IV, S1-91.
- NICE Guidelines 2008.
- Recommandations HAS 2004. Traitement de la progression de l'insuffisance rénale chronique.
- Royal College of Physician - Royal College of General Practitioners - The Renal Association. Chronic kidney disease in adults. UK guidelines for identification, management and referral 2006.

B - LES OUTILS BIOLOGIQUES



Les données de base - Méthodologie

Laurence Piéroni

CHAPITRE VI

Dosage de la créatinine

En 2002, une définition globale de la maladie rénale chronique a été donnée par les KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) de la National Kidney Foundation. Puis, en 2005, les KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) ont actualisé la classification de l'atteinte rénale en cinq stades selon le débit de filtration glomérulaire (DFG) directement relié à la mesure de la créatinine plasmatique. Dès la classification de 2002, la nécessité d'utiliser un dosage de la créatinine précis et reproductible a été mise en évidence. Par ailleurs, pour suivre l'état des fonctions rénales d'un patient quel que soit le laboratoire dans lequel est fait le dosage, la standardisation des méthodes de dosage de la créatinine est devenue un thème commun aux cliniciens et aux biologistes.

En 2006, des recommandations concernant l'amélioration de l'estimation du DFG et de la mesure de la créatinine plasmatique ont été publiées par le NKDEP (National Kidney Disease Education Program). Pour répondre à ces recommandations, le NIST (National Institute of Standards and Technology) a développé et mis à la disposition des laboratoires de diagnostic des standards de référence commutables à des valeurs « basses » de créatinine (66,5 $\mu\text{mol/L}$) et qui permettent la calibration des méthodes de dosage. Actuellement, l'AFSSAPS a établi des recommandations en direction des industriels. La Société Française de Biologie Clinique doit prochainement diffuser des recommandations concernant le dosage de la créatinine.

Les deux grands groupes de méthodes sont, d'une part, les techniques colorimétriques basées sur la réaction initialement décrite par Jaffe, qu'elles soient ou non « corrigées », et les techniques enzymatiques. Les premières ont comme inconvénient majeur d'être sensibles aux interférences dues aux composés plasmatiques chromogènes. Certains composants du plasma réagissent avec l'acide picrique et induisent une surestimation de la concentration de créatinine. C'est le cas de l'acétoacétate, des corps cétoniques ou des protéines. D'autres composants (glucose ou ascorbate) interfèrent dans la réaction de Jaffé et diminuent la concentration de picrate. Les fabricants, conscients de ce problème ont donc développé, avec l'automatisation des processus de dosage, des moyens d'y remédier. Le mode de lecture en cinétique permet ainsi de s'affranchir des interférences dues à la présence de bilirubine ou d'acétoacétate grâce au blanc échantillon et des interférences dues au glucose ou aux protéines grâce à une lecture relativement rapide, ces deux composés ne réagissant que tardivement avec l'acide picrique. Par ailleurs, l'utilisation de courbes d'étalonnage permettant la soustraction d'une valeur arbitraire, correspondant à la concentration supposée des pseudo-chromogènes dans l'échantillon, conduit au développement des méthodes colorimétriques dites « compensées » ou « corrigées ». En 2008, elles correspondaient à plus du tiers des techniques colorimétriques utilisées en France (données AFSSAPS 2010).

Les techniques enzymatiques sont basées sur une réaction spécifique qui hydrolyse la créatinine en créatine, par exemple, grâce à deux enzymes : la créatinine amidohydrolase ou la créatinine iminohydrolase. La cascade réactionnelle qui s'ensuit aboutit à un produit final dont la quantité est mesurée par élévation de l'absorbance. Ces méthodes ne sont pas dépendantes de la concentration en protéines, et donc sont plus exactes que les méthodes colorimétriques. Le point noir qui empêche leur utilisation à une plus grande échelle est leur coût car elles sont environ 10 fois plus chères que

les méthodes colorimétriques. Cela explique le fait qu'en 2008, elles ne représentaient que le tiers de l'ensemble des techniques utilisées selon le rapport de l'AFSSAPS publié en 2010 et en ligne sur le site www.afssaps.fr.

En 2005, Miller, lors d'une étude menée par le CAP (College of American Pathologists) mit en évidence l'influence de la variabilité du dosage de la créatinine sur l'estimation du DFG par la formule MDRD. Cette variabilité pouvait créer une erreur de 30% dans l'estimation du DFG avec certaines méthodes de dosage. Cette étude permit au NKDEP d'établir des recommandations définissant l'erreur totale acceptable (12%) pour la mesure de la créatinine, permettant une erreur de moins de 10% dans le calcul du DFG.

Dosage de l'urée plasmatique

Au moins autant utilisé que le dosage de la créatinine, celui de l'urée plasmatique apparaît moins problématique car il ne sert pas au diagnostic d'insuffisance rénale. D'autre part, les méthodes de dosage sont moins soumises à interférences. Il faut savoir toutefois que la concentration plasmatique d'urée est directement liée au régime alimentaire. Les méthodes, basées sur la dégradation enzymatique de l'urée par l'uréase en ammoniac, diffèrent par la méthode de dosage de l'ammoniac libéré. Une méthode entièrement enzymatique utilisant la glutamate-déshydrogénase permet, en présence d'alpha-cétoglutarate et de NADH, la formation de L-glutamate. La consommation de NADH au cours de la réaction est proportionnelle à la concentration plasmatique d'urée. Cette méthode est standardisée par rapport au SRM 909b.

Dosage de la cystatine C

Depuis sa description comme marqueur biologique de la filtration glomérulaire en 1985, les connaissances n'ont cessé de progresser. Cette protéine de faible masse moléculaire (13 kDa) a suscité un intérêt croissant puisqu'on a vu en elle le marqueur biologique « idéal » de la fonction rénale, pouvant remplacer la créatinine dans certaines populations.

Les méthodes de dosage basées sur les réactions immunologiques ont également fait d'énormes progrès depuis 1994, date de mise sur le marché de méthodes immuno-néphélométriques et immuno-turbidimétriques, entièrement automatisées. Actuellement, trois sources d'anticorps (Ac) sont disponibles, les Ac polyclonaux de la société Siemens, les Ac polyclonaux de lapin commercialisés par DakoCytomation et les Ac aviaires de la société Gentian AS. Les Ac DakoCytomation sont utilisables sur la plupart des automates permettant une lecture turbidimétrique, à l'inverse des Ac de la société Siemens, dont l'utilisation ne peut se faire que sur les automates de ladite société. Depuis juin 2010, un matériel de référence (ERM-DA471/IFCC) est disponible sous forme lyophilisée. Il s'agit d'un sérum humain additionné de cystatine C recombinante. Il permettra aux industriels du diagnostic de standardiser leurs méthodes de dosage. La mise sur le marché étant récente, il conviendra aux utilisateurs de vérifier la transférabilité des résultats.

Les problèmes technologiques représentent une limite à l'utilisation du dosage de la Cystatine C en pratique clinique. En effet les formules utilisant la cystatine C étaient dépendantes de la méthode de dosage. Il existait des formules obtenues à partir de dosages utilisant les Ac Dako et d'autres obtenues à partir de dosages utilisant les Ac Siemens.

Par ailleurs, l'utilisation de ce paramètre doit faire l'objet de précautions, car des études ont montré que certains facteurs pouvaient interférer avec le dosage ou influencer les concentrations plasmatiques. Pour mémoire, l'hyperthyroïdie induit une augmentation des concentrations sériques de cystatine C. L'inflammation, les néoplasies, le tabac et la consommation d'alcool ont également été décrits comme facteurs influençant les concentrations de cystatine C. Toute interprétation des valeurs de cystatinémie doit prendre en compte une influence éventuelle de ces facteurs.

Evaluation et dosage de la protéinurie

La classification de la maladie rénale chronique de 2005 inclut la présence de marqueurs d'atteinte rénale, autres que le DFG, dans les stades 1 et 2. Une classification, en cours d'élaboration, étendrait même la détection de ces marqueurs aux autres stades. Ces marqueurs d'atteinte rénale sont : une leucocyturie (Leucocytes >104/mL), une protéinurie et/ou une albuminurie ou une hématurie (Hématies >104/mL).

La protéinurie physiologique est inférieure à 150 mg/24h. Le seuil de détection de la plupart des bandelettes est de 300 mg/L et permet de détecter des protéinuries de l'ordre de 450 mg/24h. Les bandelettes sont sensibles principalement l'albumine, à partir de concentrations de 50 mg/L (ou 75mg/24h). Les bandelettes utilisent des réactions colorimétriques, en particulier le virage du bleu de bromophénol à pH constant et sont soumises à des réactions non spécifiques, en présence d'urines alcalines ou en présence d'ammonium quaternaire sur le récipient de recueil. Il est donc préférable de coupler la détection de protéines à une évaluation du pH, ainsi qu'à la détection d'hémoglobine et d'éviter l'utilisation de bandelettes mono-paramétriques, ne permettant pas cette évaluation.

Le dosage pondéral pratiqué sur recueil des urines de 24 heures est basé sur des réactions colorimétriques. Le seuil de détection est plus bas, de l'ordre de 70 mg/L. Ces réactions sont également très sensibles à l'albumine. Lorsque le recueil n'est pas minuté, il convient d'établir le rapport protéines/créatinine. Ce procédé permet de s'affranchir du recueil urinaire sur 24 heures, fastidieux et souvent incomplet, mais n'est pas non plus exempt d'erreur, à cause notamment du dosage de la créatinine urinaire.

Lorsque le seuil de détection de la protéinurie n'est pas atteint, dans le cas d'albuminurie de faible débit, il faut recourir à des bandelettes spécifiques de la détection d'albumine. D'un point de vue analytique, la présence d'albumine dans les urines peut être mise en évidence par les méthodes colorimétriques ou immunologiques utilisées par les bandelettes urinaires, pour des concentrations supérieures à 10 mg/L, correspondant à une excrétion d'albumine dans les urines de 15 mg/24h.

Au dessous de ces concentrations, il faut recourir aux méthodes de dosage, dont le seuil de détection est compris entre 2 à 10 mg/L, immunoturbidimétriques ou immunonéphélométriques le plus

souvent, pour mesurer l'albuminurie. La chromatographie liquide d'exclusion stérique fournit des valeurs plus élevées que les immunodosages. La raison de cette différence reste encore controversée.

Le dosage d'albumine dans les urines n'est toujours pas standardisé à l'heure actuelle. Il n'existe ni matériel de référence, ni système de mesure de référence, ce qui explique la grande variabilité entre les laboratoires et entre les méthodes. Il persiste également une importante variation dans les modalités d'expression des résultats, qui dépendent de la procédure utilisée pour le prélèvement, allant du dosage sur échantillon au dosage sur première miction ou sur urine dite « des 24 heures ». L'expression des résultats des dosages urinaires, réalisés sur un échantillon et non sur urine dite de 24 heures, est souvent rapporté au dosage de la créatinine urinaire. Il faut cependant songer que ce mode d'expression ne doit être utilisé que lorsque l'excrétion de la créatinine est stable, et doit donc être évitée en cas de dégradation rapide de la fonction rénale. L'absence de consensus dans les recommandations pour le dosage de l'albumine urinaire est responsable de la diversité des pratiques. Actuellement un groupe de travail de l'IFCC doit définir un matériel de référence pour les protéines urinaires incluant l'albumine.

Si l'on sait que pour le dosage de la créatinine urinaire, il n'existe pas de matériel de référence secondaire permettant la calibration des méthodes, le calcul du rapport albumine/créatinine urinaire reste entaché de sources de variabilité importantes, même s'il apparaît plus pratique que la détermination de l'albuminurie sur échantillon urinaire recueilli sur 24 heures.

Dosage du Calcium

Le dosage du calcium total est un dosage fréquemment réalisé en routine. La difficulté de ce dosage est due à l'expression des concentrations de calcium, que l'on corrige en fonction des concentrations plasmatiques d'albumine, qui est son principal transporteur, d'après les recommandations des K/DOQI publiées en 2003. Le problème vient du fait que les dosages d'albumine utilisent, en routine, des méthodes colorimétriques, basées sur la formation de complexes avec le vert ou le violet de bromocrésol. Ces dosages sont non spécifiques et des différences entre les deux méthodes entraînant des classifications différentes du statut calcique des patients ont été observées. De plus, il existe un manque de standardisation des formules de correction de la calcémie en fonction des concentrations d'albumine. La méthode de dosage de l'albumine plasmatique, considérée comme référence, l'immunonéphélométrie (ou l'immunoturbidimétrie qui lui est corrélée) n'est pas citée par les K/DOQI ou les KDIGO. Pour apprécier correctement le statut calcique de patients, en particulier en dialyse, il convient de doser le calcium ionisé, accessible sur les automates de mesure des gaz du sang. Même si la disponibilité de tels automates est plus restreinte que les automates de chimie, cela permettrait d'éviter des décisions médicales inappropriées.

Bibliographie

Dosage de la créatinine : état des lieux, notices et traçabilité. Contrôle de marché 2008-2010. En ligne sur www.afssaps.fr.

Labriola L., Wallemacq P., Gulbis B., Jadoul M. The impact of the assay for measuring albumin on corrected (adjusted) calcium concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 2009, 24 : 1834-1838.

Miller WG., Bruns DE., Hortin GL., Sandberg S., Aakre KM., McQueen MJ. *et al.* Données actuelles sur le dosage de l'excrétion urinaire de l'albumine. *Ann Biol Clin* 2010, 68 : 9-25.

Séronie-Vivien S., Delanaye P., Piéroni L., Mariat C., Froissart M., Cristol JP. Cystatin C : current steps and future prospects. *Clin Chem Lab Med* 2008, 46 : 1464-1486.

Les données de base - Interprétation des résultats

Luc Frimat

CHAPITRE VII

Les paramètres biologiques décrits dans ce chapitre permettent de diagnostiquer une insuffisance rénale aiguë (IRA) ou une insuffisance rénale chronique (IRC) et d'évaluer leur sévérité, leur pronostic et leur retentissement. Par contre, en dehors de la protéinurie, ces données sont peu utiles au diagnostic d'une maladie rénale chronique, ayant pour conséquence fonctionnelle l'IRC. En effet, le diagnostic d'une maladie rénale chronique relève en premier lieu de l'anamnèse, des examens urinaires, de l'échographie, et souvent de la biopsie rénale. Ne pas oublier que 50 % des diagnostics en néphrologie sont portés par l'interrogatoire du patient (antécédents familiaux, histoire de la maladie, médicaments).

Créatinine

Une des fonctions principales des reins est l'excrétion des « déchets » produits par le fonctionnement de l'organisme. Les principaux déchets azotés sont au nombre de quatre. La créatinine provient du métabolisme de la créatine dans les muscles, l'urée du catabolisme des protéines, l'acide urique de celui des purines, l'ammoniac du métabolisme de la glutamine. Ils font partie des toxines urémiques dont l'accumulation est potentiellement toxique.

Pour interpréter un dosage de créatinine plasmatique, il faut tenir compte des 5 déterminants de la masse musculaire à laquelle la production de créatinine est corrélée :

- 1) l'âge
- 2) le sexe
- 3) le poids : par exemple, un jeune homme bodybuilder de 90 kg possède une musculature développée à l'extrême par rapport à une femme âgée de 50 kg. Par conséquent, à créatinine plasmatique égale, ils auront une créatinine urinaire qui variera très significativement
- 4) l'état nutritionnel : plus il est détérioré, plus la musculature est réduite, plus la créatinine baisse
- 5) l'origine ethnique : une personne ayant pour origine, l'Afrique sub-saharienne, a une musculature en moyenne plus forte. Finalement, pour un sujet donné en situation stable, la production journalière de créatinine, et la concentration plasmatique qui en résulte, sont relativement constantes tout au long du nyctémère (fluctuation inférieure à 10 % sur 24 heures).

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) correspond au volume d'ultrafiltrat glomérulaire formé par unité de temps. Comme il mesure directement la fonction rénale, comme sa diminution, corrélée à l'atteinte morphologique, en particulier l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle, précède l'apparition des symptômes, il est considéré comme le meilleur marqueur de la fonction rénale. Le DFG varie selon l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle, avec une normale de 125 ml/min/1,73m² chez l'adulte jeune. Le DFG peut être mesuré avec exactitude par des méthodes isotopiques (¹²⁵I-iothalamate, ⁵¹Cr-EDTA, iohexol, ^{99m}Tc-DTPA) ou par la clairance de l'inuline ; cependant, ces méthodes compliquées et coûteuses ne peuvent pas être pratiquées en routine.

En France, la créatininémie occupe le 4^{ème} rang des prescriptions biologiques, plus de 12 millions de dosage chaque année ; car elle est utilisée en pratique médicale courante pour évaluer le DFG. Elle s'exprime en µmol/l ou en mg/l (diviser la créatininémie en µmol/l par 8,86 pour obtenir la

créatininémie en mg/l, par exemple $88,6 \mu\text{mol/l} = 10 \text{ mg/l}$). La créatinine plasmatique est massivement éliminée par filtration glomérulaire, très marginalement par sécrétion tubulaire. Donc, toute élévation plasmatique de la créatininémie devrait a priori correspondre à une diminution proportionnelle de la filtration glomérulaire de la créatinine. Cette assertion est considérée comme juste en cas d'insuffisance rénale aigue (IRA) où la défaillance rénale est récente, brutale, datant de quelques heures, quelques jours. Par rapport à la référence de base, le clinicien constate alors une augmentation rapide de la créatinine plasmatique : plus 20 à 30 %, voire 50 %, par jour.

Une IRA justifie une surveillance très rapprochée, une fois, voire deux ou trois fois par jour. Une fois que la cause a été traitée, par rapport à son pic, la créatinine plasmatique diminuera avec le même profil que son augmentation : moins 20 à 30 %, voire 50 %, par jour.

En cas de maladie rénale chronique, l'IRC s'installe, en général, très progressivement, sur 3, 5, voire 10 ans ou plus. Comme chez le sujet à fonction rénale normale, un nouvel équilibre se crée entre production et élimination de la créatinine. En outre, des mécanismes compensatoires interfèrent : augmentation de la sécrétion tubulaire de créatinine (jusque 30 % de l'élimination de la créatinine), augmentation de l'élimination digestive de la créatinine. Finalement, la corrélation entre créatinine plasmatique et DFG prend alors une allure exponentielle, inutilisable pour le clinicien ; car elle n'est plus le reflet instantané du DFG. Il faut une destruction de plus des deux tiers du parenchyme rénal pour que l'augmentation de la créatinine plasmatique devienne « visible » pour le clinicien. Par exemple, une augmentation de 100 à 130 $\mu\text{mol/l}$ correspond proportionnellement à une diminution beaucoup plus importante du DFG. A l'opposé, lorsque l'IRC est sévère, une fluctuation de créatinine plasmatique qui paraît importante, par exemple de 250 à 320 $\mu\text{mol/l}$, ne correspond pas, en réalité, à une diminution significative du DFG.

Deux valeurs seuils de créatininémie méritent d'être retenues : 104 $\mu\text{mol/l}$ chez la femme et 137 $\mu\text{mol/l}$ chez l'homme. En effet 85 % des sujets ayant une créatinine plasmatique supérieure à ces seuils ont un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73m². Toutefois, en pratique clinique, définir des normes n'est pas efficient, puisqu'une élévation très minime de la créatininémie peut correspondre dans certaines circonstances à une IRC déjà sévère. Par exemple, un adulte jeune de 80 kg ayant une créatininémie à 100 $\mu\text{mol/l}$ a une fonction rénale normale, alors que cette valeur témoigne d'une IRC sévère chez une femme âgée de 40 kg.

En situation clinique stable, la créatinine plasmatique doit être utilisée pour estimer le DFG :

1. par la clairance de la créatinine mesurée sur les urines des 24 heures qui est une estimation du DFG. Néanmoins, cette mesure sur les urines des 24 heures comporte un risque très élevé d'erreur de recueil. De plus, elle n'est pas plus précise que les formules d'estimation de la clairance ([voir chapitre Filtration glomérulaire](#))
2. par la formule Cockcroft et Gault qui est une estimation de la clairance de la créatinine, elle-même estimation du DFG
3. par la formule MDRD qui est une estimation directe du DFG. Elle est plus performante que la formule de Cockcroft et Gault. Elle est plus pratique, puisqu'on n'a pas besoin du poids du patient. Elle est directement ajustée sur la surface corporelle. Dans sa version initiale, mise au point aux Etats-Unis, elle comporte un facteur supplémentaire correctif pour les patients américains d'origine

africaine. Celui-ci n'est pas validé en France. En France, le résultat de l'estimation du DFG peut être calculé, pour l'instant, avec la créatininémie, l'âge et le sexe sans facteur correctif. Il est exprimé par la valeur numérique de l'estimation (unité : ml/min/1,73 m²). Au-delà de 90 ml/min/1,73 m², il existe une certaine imprécision.

Les 2 formules ne sont pas valables en cas d'IRA, chez les sujets obèses ou très dénutris ou amputés, ou atteints de maladies musculaires ou de certaines endocrinopathies. Dans ces circonstances, le clinicien recourt, avec circonspection, à la mesure de la clairance de la créatinine sur les urines des 24 h. A cause du phénomène de régression vers la moyenne, Cockcroft et MDRD fournissent un résultat de DFG soumis à des variations de mesure non négligeables. Des études sont en cours pour savoir si la mesure conjointe de la clairance de la cystatine C permettrait d'améliorer la précision de la mesure (voir ci-dessous).

Jusqu'à la fin du 20^{ème} siècle, le flou de la définition de l'IRC et de sa sévérité a incontestablement été à l'origine de retards diagnostiques, ainsi que de prises en charge médicales inadaptées. Depuis 2002, une classification internationale en 5 stades de la maladie rénale chronique a été adoptée ; en France, elle a été validée en 2009 par les recommandations de la Société de Néphrologie. La définition des stades s'appuie uniquement sur les seuils de DFG. Il n'y a pas de différence de stade selon l'âge. (voir [Chapitre Classification des maladies rénales et Tableau 1](#)).

Tableau 1 : Classification internationale de la maladie rénale chronique.

Stade	DFG (ml/min/1,73m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Entre 30 et 59	IRC modérée
4	Entre 15 et 29	IRC sévère
5	< 15	IRC terminale

DFG : débit de filtration glomérulaire.

*Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.

Nota bene : Un patient dialysé est classé D sans stade. Selon son DFG, un patient transplanté rénal est décrit : 1T, 2T, 3T, 4T, 5T.

Les maladies rénales chroniques sont nombreuses : glomérulonéphrite chronique, atteinte des glomérules, néphropathie tubulo-interstitielle, néphropathie vasculaire. Aujourd'hui, plus de 50% des cas d'IRC terminale surviennent dans un contexte de diabète et/ou de maladie cardio-vasculaire. En France métropolitaine, il existe un gradient Sud-ouest / Nord-est de ces pathologies qui expliquent la prévalence plus élevée de la dialyse et de la transplantation le long des frontières belges et allemandes. De même, en outre-mer, la prévalence élevée de ces pathologies explique la prévalence plus élevée de la dialyse et de la transplantation dans ces territoires.

Les autres maladies rénales chroniques fréquentes sont : les glomérulonéphrites chroniques, la polykystose hépatorénale qui représentent respectivement 13 et 6 % des cas d'IRC terminale. La forme dominante de la polykystose est la maladie héréditaire la plus fréquente toute spécialité confondue : une naissance sur mille, plus de 10 millions de personnes atteintes dans le monde ; Les maladies rénales chroniques peuvent occasionner un DFG inférieur à 90 ml/min/1,73m² ; l'IRC est incontestable en dessous de 60 ml/min/1,73m². Pour porter ces diagnostics, il faut interpréter les résultats de DFG de façon longitudinale, sur une période de plus de 3 mois (voir [Tableau 1](#)). Aux stades 1, 2 et 3, les symptômes sont très peu importants. Il faut rechercher les marqueurs d'atteinte rénale pour porter un diagnostic et mettre en place un traitement de néphroprotection qui ralentit la progression : contrôle du diabète, de la pression artérielle, de la protéinurie, des facteurs de risque cardiovasculaire. Au stade 3 de la classification, le risque d'événement cardiovasculaire, de progression de l'IRC ou de survenue de complications métaboliques est très augmenté : en cas d'existence d'une protéinurie et/ou de DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73m².

Chez le sujet jeune, la créatinine est à peu près stable quelques semaines après une néphrectomie, grâce à l'hypertrophie compensatrice, mais la compensation est en moyenne moins bonne avec l'âge. En outre, chez certaines personnes, pour des raisons mal connues, une insuffisance rénale avec protéinurie peut se développer après néphrectomie (voir les conséquences de la réduction du nombre des néphrons). La fréquence d'une maladie rénale chronique est accrue chez les sujets néphrectomisés, d'où l'intérêt de les surveiller. Cette évolution peut se voir peut-être chez des personnes qui ont déjà, congénitalement, un nombre réduit de néphrons (d'où l'intérêt de connaître leur poids de naissance).

Une proportion importante de sujets de plus de 60 ans présente une diminution significative du DFG, selon une étude de centres de médecine préventive français utilisant la méthode du Jaffé compensé, donc menée chez des sujets présumés indemnes de maladie rénale chronique. Entre 60 à 69 ans, 75,8% des femmes, 74,8% des hommes, chez les 70 ans et plus, 67,7% et des femmes, 73,3% des hommes, ont un DFG entre 60 et 90 ml/min/1,73m². 14,1% des hommes et 26% des femmes de cette dernière catégorie d'âge ont un DFG compris entre 30 et 60 ml/min/1,73m². Ces patients ont un DFG diminué, mais ils n'ont pas de marqueurs d'atteinte rénale. Leur risque de progression est considéré comme faible. Il faut simplement être attentif à ne pas prescrire de médicament néphrotoxique. Chez le sujet âgé de 75 ans et plus, lorsque le DFG est entre 45 et 59 ml/min/1,73m², en l'absence de marqueurs d'atteinte rénale, le recours au néphrologue n'est pas d'emblée nécessaire. La stabilité de la fonction rénale et l'absence d'anomalies urinaires doivent être vérifiées 3 à 6 mois plus tard, avant le recours éventuel au néphrologue.

Le registre français de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée recense environ 55 000 personnes dialysés ou transplantés. L'extrapolation d'une étude épidémiologique réalisée en France conduit à évaluer le nombre de personnes aux stades 4 et 5 à environ 120 000 en métropole. En hémodialyse ou en dialyse péritonéale, la créatinine plasmatique, avec l'urée, apporte des renseignements sur la fonction rénale résiduelle et la qualité de l'épuration extrarénale. Chez le transplanté rénal, comparé au non-transplanté, les formules sont moins performantes. En pratique clinique, chez le patient transplanté rénal, la formule MDRD reste actuellement la formule préférable. La prise en charge diagnostique et thérapeutique du patient se fait en accord avec :

- les recommandations ANAES 2002 « Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique »
- les recommandations ANAES 2004 « Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte »
- les recommandations HAS 2007 « Guide - Affection de longue durée. Néphropathie chronique grave »
- les recommandations HAS 2008 « liste des actes et des prestations - Affection de longue durée. Néphropathie chronique grave » (<http://www.anaes.fr/HAS/>).

En pratique clinique, l'évaluation précise du DFG est difficile. Lors de la découverte d'une diminution du DFG, un contrôle doit être effectué dans les 2 semaines pour éliminer une altération aiguë de la fonction rénale. Lorsqu'on a diagnostiqué une diminution chronique du DFG, il faut mettre en place une surveillance systématique. La périodicité des mesures de DFG est donnée par DFG divisé par 10 en mois. Par exemple, pour un DFG à ± 30 ml/min/1,73m², une mesure du DFG tous les 3 mois est recommandée. De manière générale, plus le DFG baisse, plus les conséquences de l'IRC augmentent.

Tableau 2 : Retentissement clinique et biologique de l'IRC.

<p>Anomalies associées à l'IRC d'autant plus qu'elle est sévère <i>Cette liste peut être mémorisée par l'acronyme « asthénie », signe général fréquemment présent dans cette circonstance clinique.</i></p>
Anémie
Sidéropénie : coefficient saturation, ferritine
Thérapeutique : effets secondaires
Hypotension orthostatique : évaluée par la natriurèse des 24 heures
Équilibre acido-basique : acidose détectée par la réserve alcaline
Nutrition : albuminémie pour rechercher une dénutrition
Insuffisance d'apport hydrique : déshydratation extracellulaire
Équilibre minéral : calcium, phosphates, 25-OH vitamine D, parathormone

En France, les recommandations de la HAS sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire intègrent la fonction rénale évaluée par la formule de Cockcroft. De même, les études d'adaptation de dose de thérapeutique ont été établies, pour la plupart, à partir de la formule de Cockcroft. Toutefois, pour adapter la prescription des traitements au niveau de fonction rénale, la formule MDRD est la plus performante chez le sujet âgé, le sujet obèse et le sujet jeune ayant une diminution du DFG.

En conclusion, aujourd'hui, le clinicien désireux d'optimiser la prise en charge thérapeutique cardiovasculaire et rénal de son patient dispose de repères pratiques précis. Il faut tout faire pour mettre en œuvre la totalité des traitements ; car les études d'évaluation montrent que, souvent, les patients les plus à risque ne sont pas traités de façon optimale.

Urée

L'urée est un élément terminal du catabolisme protéique. L'apport alimentaire en protéines est nécessaire à la vie. Chez l'adulte, un apport de 1 gramme de protides par kg de poids et par jour est considéré comme la ration moyenne souhaitable. Cependant, aujourd'hui, la ration en Europe occidentale est souvent comprise entre 1,5 et 2 g de protides par kg et par 24 h. L'azote urinaire a pour origine la ration alimentaire du catabolisme protéique endogène : 6 g de protéines fournissent environ 2 g d'urée, soit 1 g d'azote.

L'urée est présente à concentration égale dans tous les liquides de l'organisme et diffuse librement à travers les parois cellulaires. L'urée sanguine est très variable : les normales sont comprises entre 3 et 9 mmol/l, soit 0,2 et 0,6 g/l. Historiquement, l'urée sanguine fut le premier marqueur biologique permettant d'évoquer une insuffisance rénale d'où le terme « urémie », synonyme d'insuffisance rénale pour les personnes très âgées que l'on interroge sur leurs antécédents familiaux. Cependant, la corrélation entre les variations de l'urée sanguine et l'intensité de l'insuffisance rénale est très mauvaise. En effet, plusieurs facteurs perturbent cette corrélation : apports azotés alimentaires, apports azotés endogènes (hypercatabolisme). La concentration sanguine de l'urée est également très dépendante du volume de la diurèse.

Chez le sujet normal, en régime stable, les éliminations uréiques quotidiennes sont égales aux apports. L'urée urinaire est donc extrêmement variable d'un sujet à l'autre. Suivant le poids et l'alimentation, le débit uréique quotidien peut varier chez l'adulte de 10 à 40 g/jour. Il renseigne sur la ration alimentaire et permet d'interpréter l'urée sanguine. Une urée sanguine à 0,5 g/l avec une excrétion uréique quotidienne de 30 g/24h reflète des apports azotés importants compatibles avec une fonction rénale normale. La même concentration avec une excrétion uréique de 10 g/24 h reflète des apports azotés faibles, ainsi qu'une insuffisance rénale.

En situation normale, la clairance de l'urée est de l'ordre de 40 à 70 ml/min. Elle est très influencée par le volume de la diurèse. Elle s'accroît en cas de faible débit urinaire et diminue en cas de fort débit urinaire. Pour cette raison, la clairance de l'urée a été abandonnée comme méthode d'exploration de la fonction rénale au profit de la clairance de la créatinine, puis du DFG. Toutefois, certains auteurs ont suggéré qu'en cas d'IRC sévère, de DFG inférieur à 20 ml/min/1,73m², une estimation assez

précise du DFG pouvait être réalisée par la somme de la clairance de la créatinine et de la clairance de l'urée sur les urines des 24 heures, divisée par 2. Cependant, cette méthode n'est pas utilisée en pratique médicale courante.

Dans l'évaluation de l'IRC, l'urée n'a pas d'intérêt. Elle ne doit pas être prescrite à cette fin. Aux stades avancés, le clinicien demande parfois un dosage pour rechercher une dénutrition. L'urée conserve un certain intérêt pour l'évaluation de l'IRA, afin de faire le diagnostic différentiel entre l'origine fonctionnelle et parenchymateuse (Tableau 3).

Tableau 3 : Indices plasmatiques et urinaires permettant le diagnostic d'IRA fonctionnelle ou parenchymateuse.

	IRA fonctionnelle	IRA parenchymateuse
Urée plasmatique	très augmentée	Augmentée
Créatinine plasmatique	normale ou peu augmentée	Augmentée
Natriurèse	< 20 mmol/l (en l'absence de diurétique)	> 40 mmol/l
FeNa (Fraction d'excrétion du sodium)	< 1 %	> 1 à 2 %
Na/K urinaire	< 1	> 1
U/P urée	> 30	< 30

Acide urique

Chez l'adulte normal, l'acide urique plasmatique est mesuré entre 240 et 300 $\mu\text{mol/l}$ (40 et 60 mg/l). L'acide urique urinaire est compris entre 3 et 5 mmol (500 et 800 mg/24 h). En cas d'insuffisance rénale, l'hyperuricémie est constante ; il faut noter qu'elle n'est pas considérée comme étant responsable d'une accélération de la détérioration du parenchyme rénal. De plus, les crises articulaires, secondaires à la goutte, sont rares ; car le pool d'acide urique n'est pas augmenté. Un traitement de l'hyperuricémie est justifié, si et seulement si le patient a présenté une symptomatologie douloureuse articulaire. Une uricémie qui s'élève brutalement, parallèlement à une élévation de l'urée, peut témoigner d'une déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle. Une hyperuricémie peut

témoigner d'une imprégnation par un diurétique de l'anse : furosémide (Lasilix®) ou bumétanide (Burinex®). Peu fréquente, mais pathognomonique, l'hyperuricémie découverte chez un adulte jeune (< 40 ans), sans insuffisance rénale significative, doit faire rechercher une néphropathie tubulo-interstitielle héréditaire, secondaire à une mutation du gène UMOD qui code pour l'uromoduline, protéine ancrée dans la basale des cellules tubulaires et qui empêche la fixation d'E. coli aux cellules urothéliales, ainsi que la formation des calculs oxalo-calciques. L'hyperuricémie est consécutive à une diminution d'excrétion d'acide urique. Cette atteinte peut entraîner une IRC progressive ; elle est de transmission autosomique dominante.

Au cours de la grossesse, une uricémie qui dépasse 325 à 350 $\mu\text{mol/l}$ (55 à 60 mg/l) est un témoin précoce de l'apparition d'altérations de la vascularisation rénale. En effet, par rapport à la normale hors grossesse, la créatininémie se situe autour de 45 $\mu\text{mol/l}$ (5 mg/l), ce qui représente une diminution de 36 à 45 $\mu\text{mol/l}$ (4 à 5 mg/l). C'est la conséquence des modifications précoces de l'hémodynamique rénale. En effet, dès la fin du 1^{er} mois de grossesse, le DFG augmente de 25 %. Cette augmentation atteindra 50 % vers le 4-5^{ème} mois et persistera jusqu'au 8^{ème} mois de la grossesse, période à partir de laquelle un retour à la normale s'amorce progressivement. Le débit sanguin rénal augmente dans des proportions relativement identiques. Grâce à une vasodilatation intrarénale, la pression glomérulaire reste normale, ce qui évite l'apparition de lésions structurales du rein.

En dehors de la grossesse, l'acide urique est filtré en grande quantité avec une réabsorption à plus de 90 % dans le tube proximal. Compte tenu de l'hémodynamique rénale pendant la grossesse, la fraction filtrée augmente significativement ; la quantité tubulaire réabsorbée est notoirement insuffisante pour compenser ce niveau de filtration. C'est pourquoi, pendant la grossesse, l'uricurie augmente et l'uricémie diminue de 25 % : normale autour de 190 $\mu\text{mol/l}$ (32 mg/l) en début de grossesse, de 260 $\mu\text{mol/l}$ (43 mg/l) en fin de grossesse. Dans le cours évolutif d'une grossesse, une uricémie qui dépasse 325 à 350 $\mu\text{mol/l}$ témoigne d'altérations vasculaires.

Cystatine C

La cystatine C est une protéine de bas poids moléculaire issue du métabolisme des cellules nucléées, dont la production est indépendante de la masse musculaire et de l'alimentation. En néphrologie courante, la cystatine C sérique peut être utilisée comme marqueur du DFG. Cette utilisation a été largement évaluée. La cystatinémie a une meilleure sensibilité que la créatininémie dans la détection précoce de l'IRC. Comme pour la créatininémie, il existe de nombreuses formules utilisant la cystatine C pour évaluer le DFG. Ajoutées au coût élevé du dosage de la cystatine C, leur précision et leur validation sont aujourd'hui encore insuffisantes pour qu'elles soient utilisées couramment. Cependant, elles pourraient être particulièrement utiles dans certaines populations. En pédiatrie, grâce à des valeurs de références indépendantes de l'âge, la cystatinémie est un outil de choix pour le dépistage et le suivi de l'insuffisance rénale ; sa performance clinique est robuste. En transplantation rénale, la cystatine C permettrait de contourner les écueils dans l'interprétation de la créatinine plasmatique, dus aux immunosuppresseurs de type anticalcineurine, aux variations de la

masse musculaire, aux comorbidités associées. Des équations sont en cours d'élaboration. Chez le sujet âgé, la cystatine C est un marqueur prometteur pour dépister précocement des dysfonctions rénales ; toutefois, les interactions avec les facteurs potentiellement confondant comme l'inflammation, la présence de pathologies associées ou les maladies neurologiques doivent être mieux précisées.

Sodium

Pour les patients, l'idée reçue que le sodium renseigne sur les apports alimentaires en sel est courante. Il faut leur expliquer que, pour maintenir la balance sodée de l'organisme en équilibre, les reins éliminent exactement le sel ingéré. C'est donc la natriurèse des 24 heures qui renseigne sur la quantité de sel consommée journallement : natriurèse (en mmol/24 h) divisée par 17 = ration en sel alimentaire. Par exemple, 102 mmol/24 h = 6 grammes de sel par jour. Pour mémoire, dans le cadre de la prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle essentielle, il est recommandé une ration de sel alimentaire, inférieure à 6 g/j.

Dès les stades précoces de l'IRC, il existe une rétention hydrosodée contribuant à l'hypertension artérielle. Aux stades 1, 2 et 3, elle reste très modérée et devient significative à partir du stade 4. Les mécanismes de concentration en cas de déplétion hydrosodée, ou de dilution en cas de surcharge hydrosodée sont alors perturbés. Il existe une diminution de la capacité des reins à réguler le bilan de l'eau et du sel. Le défaut de concentration des urines peut être responsable de polyurie avec miction nocturne (nycturie). Il peut exister une hyponatrémie ([voir ci-dessous](#)). Dans la plupart des maladies rénales chroniques avancées (glomérulonéphrite chronique, diabète, néphropathie vasculaire,...), il faut éviter des apports excessifs en sel alimentaire. Par exception, les néphropathies avec perte de sel obligatoire (polykystose, néphropathies interstitielles) nécessitent le maintien d'apport alimentaire conséquent en sel.

La natrémie renseigne non seulement sur la concentration en sodium, mais aussi sur l'osmolalité plasmatique. C'est l'indicateur de l'hydratation du secteur intracellulaire. Une estimation de l'osmolalité plasmatique est possible par la formule suivante : $\text{osmolalité} = \text{natrémie} \times 2 + \text{glycémie}$ (en mmol) (normale = 280 mOsm/kg d'eau). Dans cette formule, l'urée n'est pas prise en compte ; car elle augmente l'osmolalité sans entraîner de mouvement d'eau.

L'hypernatrémie traduit une déshydratation intracellulaire, diminution du volume intracellulaire, due à un mouvement d'eau des cellules vers le secteur extracellulaire, secondaire à une hyperosmolalité plasmatique. Le diagnostic positif comporte des troubles neurologiques, une soif intense, une sécheresse des muqueuses, un syndrome polyuro-polydipsique en cas de diabète insipide. Le plus souvent, les causes de déshydratation intracellulaire avec hypernatrémie sont : perte d'eau non compensée, déficit en apport d'eau, c'est-à-dire un contenu relatif en eau inférieur au contenu en sodium. Exceptionnellement, l'hypernatrémie est secondaire à un apport accidentel, massif de sodium par voie intraveineuse.

L'hyponatrémie traduit une hyperhydratation intracellulaire, augmentation du volume intracellulaire par transfert d'eau du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire du fait d'une hypoosmolalité

plasmatique. Le diagnostic positif d'hyperhydratation intracellulaire comporte des troubles neurologiques : dégoût de l'eau, anorexie, céphalées, absence de soif. La traduction biologique est toujours une hyponatrémie. Elle s'explique par un contenu relatif en eau supérieur au contenu en sodium. Ce dernier est soit normal, soit augmenté, soit diminué. Un bilan positif d'eau peut être dû à :

1. une ingestion d'eau supérieure aux capacités d'excrétion physiologique : potomanie
2. un seuil de déclenchement de la sécrétion d'hormones antidiurétiques anormalement bas
3. une excrétion d'eau diminuée dans les situations d'hypovolémie avec sécrétion d'ADH et augmentation de la réabsorption tubulaire proximale de sodium et d'eau : hypovolémie vraie ou efficace (voir Tableau 2)
4. un défaut primaire, rénal d'excrétion de l'eau, en particulier dans l'IRC avancée avec DFG inférieur à 20 ml/min/1,73m²
5. une sécrétion inappropriée d'ADH dans les affections du système nerveux central, dans les affections pulmonaires (tuberculose...), dans les prises de médicaments psychotropes, dans les syndromes paranéoplasiques avec sécrétion tumorale ectopique.

Potassium

Une hyperkaliémie est associée à un risque du trouble du rythme cardiaque avec mort subite. Toutefois, dans la pratique clinique, ce risque apparaît pour des hyperkaliémies supérieures à 6 voire 6,5 mmol/l. Il faut éliminer des causes d'erreurs responsables de fausses hyperkaliémies (prélèvement difficile, hémolyse, thrombocytose).

Les hyperkaliémies sont essentiellement rencontrées au cours des insuffisances rénales aiguës ou chroniques ; cependant, la capacité des reins à éliminer le potassium reste longtemps normale. L'hyperkaliémie est rencontrée dans les oligo-anuries, dans les situations d'hypercatabolisme endogène, ou bien lorsque les apports alimentaires ou parentéraux sont excessifs par rapport aux capacités d'élimination. Contrairement à la natrémie, la kaliémie renseigne sur les apports alimentaires en potassium. Un cas particulier est représenté par les diabétiques qui présentent un hyporéninisme-hypoaldostéronisme avec une kaliémie souvent dans la limite supérieure de la normale en dehors de tout facteur favorisant. Enfin, une acidose sévère métabolique ou respiratoire peut favoriser une hyperkaliémie.

Une hypokaliémie est associée à un risque du trouble du rythme cardiaque. Il existe 2 mécanismes responsables d'une hypokaliémie :

1. Déplétion potassique par fuite urinaire anormale de potassium. Les kaliuries sont alors élevées, du moins relativement à la kaliémie, dépassant 20 mmol/24 h, parfois 50 mmol/24 h. Les étiologies sont : hyperaldostéronisme rarement primaire, souvent secondaire (causes cardiaques, hépatiques, néphrotiques, volémiques). Il existe également des néphropathies avec fuites urinaires obligatoires de potassium (tubulopathie chronique, syndrome de Bartter et de Gitelman). Il ne faut pas oublier également les situations d'alcalose sévère métabolique ou respiratoire. On constate encore des hypokaliémies dans le cadre des polyuries osmotiques du diabète, des levées

d'obstacle, des reprises de diurèse après tubulopathie aiguë. Enfin, il existe des fuites potassiques urinaires d'origine iatrogène : diurétiques, corticoïdes, réglisse

2. Déplétion potassique de mécanisme extra-rénal. La déperdition est alors digestive (vomissements ou diarrhées). Les kaliuries sont normalement abaissées, du moins relativement à la kaliémie. Une déplétion chronique en potassium peut retentir sur la fonction rénale et être responsable :

- d'un trouble du pouvoir de concentration avec polyurie hypotonique
- d'un trouble de l'élimination du sodium avec tendance à la rétention hydrosodée
- d'un trouble du contrôle rénal de l'équilibre acido-basique avec augmentation de la sécrétion urinaire d'ions H⁺, facteur d'alcalose métabolique avec acidurie paradoxale
- d'une protéinurie discrète de type tubulaire.

Toutes ces perturbations régressent parallèlement à la correction du déficit potassique.

Bicarbonates (réserve alcaline)

Le fonctionnement normal des cellules nécessite le maintien du pH des liquides corporels à l'intérieur de limites étroites. L'organisme doit maintenir le pH stable malgré la production continue par le métabolisme cellulaire normal de quantité très importante de déchets acides : gaz carbonique, acides fixes non volatils. Les poumons éliminent le CO₂, les reins éliminent les acides fixes.

Une acidose métabolique survient précocement au cours de l'IRC en raison du défaut d'élimination de la charge acide. Elle est en règle modérée, sauf lors de certaines tubulopathies avec une diminution des bicarbonates, et un pH conservé jusqu'à un stade évolué des maladies rénales chroniques. Ces conséquences cliniques, lorsqu'elle est sévère, sont rarement attribuées à l'IRC : catabolisme protéique musculaire excessif, aggravation des lésions d'ostéodystrophie rénale, aggravation du risque d'hyperkaliémie. Les patients se plaignent volontiers de crampes, de douleurs nocturnes.

Calcium, phosphates

L'hypercalcémie est un problème clinique fréquent. Elle se rencontre en dehors, comme au cours de l'IRC. Il faut confirmer son diagnostic par le dosage du calcium ionisé ; car les formules pour estimer le calcium libre à partir de l'albuminémie sont imprécises et peu fiables. Les causes sont nombreuses : hyperparathyroïdie primaire, hypercalcémie des cancers et des hémopathies, prise excessive de calcium per os, hypervitaminose D exogène, sarcoïdose, diurétique thiazidique. L'hypercalcémie aiguë est caractérisée par des troubles digestifs, neuropsychiques, un syndrome polyuro-polydipsique, une hypertension artérielle, une diminution de l'espace QT à l'ECG avec risques de troubles du rythme.

Les troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux sont précoces au cours de l'IRC. Ils se matérialisent par un déficit en vitamine D active secondaire à diminution de l'activité de la 1 α -hydroxylase rénale, responsable d'une hypocalcémie, par une hyperparathyroïdie secondaire, une

hyperphosphatémie par déficit d'élimination des phosphates. Ils sont responsables de lésions osseuses complexes associant ostéomalacie avec diminution de la formation osseuse secondaire au déficit en vitamine D, ainsi qu'une ostéite osseuse : destruction osseuse accélérée, secondaire à l'hyperparathyroïdie.

La prévention passe par des apports calciques suffisants de l'ordre de 1 g/j en calcium élément, une restriction des apports alimentaires en phosphates, ainsi que des médicaments complexant les phosphates. Il faut aussi envisager la supplémentation en vitamine D active ou non, en l'absence d'hyperphosphatémie.

En dehors de l'IRC, les causes fréquentes :

- d'hypocalcémie sont : déficit en vitamine D, hypoparathyroïdie, hypoalbuminémie
- d'hyperphosphatémie sont : hypoparathyroïdie, hypercatabolisme, acidose.

L'hypophosphatémie est le plus souvent due à : déficit en vitamine D, hyperparathyroïdie, malabsorption, carence, tubulopathie, transplantation rénale.

Protéinurie

En médecine préventive ou en médecine générale, la recherche d'une protéinurie peut être effectuée par bandelette urinaire avec un rendement diagnostique et un coût financier avantageux. Par contre, la recherche d'une albuminurie avec la bandelette urinaire n'est utilisée en pratique courante que dans les services spécialisés (néphrologie, endocrinologie) car elle est très coûteuse.

La recherche et le suivi de la protéinurie sont de toute première importance ; car elle permet :

1. le diagnostic nosologique d'une maladie rénale chronique
2. la prise en charge thérapeutique de la progression de l'IRC
3. l'appréciation du risque de maladie cardio-vasculaire associé à l'IRC.

Les seuils de protéinurie à utiliser en pratique clinique sont :

Ratio protéinurie/créatininurie > 50 mg/mmol (> 500 mg/g)

Protéinurie des 24 heures > 0,5 g

Ratio albuminurie/créatininurie > 30 mg/mmol (> 300 mg/g)

Le ratio albuminurie/créatininurie est mesuré sur un échantillon d'urine, prélevé préférentiellement le matin.

En pathologie, l'augmentation de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire, matérialisée par une protéinurie, est secondaire à des pathologies fonctionnelles : modification de la charge de la membrane dans le syndrome néphrotique à lésion glomérulaire minime, ou organiques : diabète, glomérulonéphrite chronique. Elle est majoritairement constituée d'albumine. La démarche

diagnostique est détaillée dans le **Tableau 4**. Le diagnostic est porté avec certitude par biopsie rénale. Cas particulier de la néphropathie diabétique : celle-ci est responsable d'une albuminurie, puis d'une protéinurie, que le diabète soit de type 1 ou 2. Chez un patient diabétique depuis plus de 10 ans, l'association protéinurie-rétinopathie, témoin d'une microangiopathie, signe avec certitude le diagnostic de néphropathie diabétique. Il n'est pas indiqué de faire une biopsie pour confirmer le diagnostic. Lorsque le diabète est plus récent, lorsqu'il n'y a pas de rétinopathie, l'indication d'une biopsie rénale sera portée en fonction du contexte, avec la volonté d'éliminer une maladie rénale chronique non diabétique .

La protéinurie d'origine tubulaire est constituée de protéines de bas poids moléculaire qui n'ont pas été réabsorbées après filtration.

Les protéines dites de surcharge sont consécutives à la filtration et la réabsorption incomplète de protéines présentes en excès :

- production tumorale : chaînes légères d'immunoglobulines au cours du myélome à chaînes légères, dite protéinurie de Bence-Jones (non détectée par la bandelette urinaire), ou lysozymes dans certaines leucémies
- excès de libération en cas de dommage tissulaire : hémoglobinurie des hémolyses aiguës intravasculaires, myoglobulinurie des rhabdomyolyses, amylasurie des pancréatites aiguës.

A côté de ces protéinuries permanentes, il existe des protéinuries intermittentes :

- hémodynamique, liée à une sécrétion intense d'angiotensine 2 et de noradrénaline : insuffisance cardiaque, exercice physique intense, stress
- urologique : infection urinaire
- orthostatique : protéinurie mise en évidence en orthostatisme, disparaissant en clinostatisme. Elle est isolée, sans hématurie, ni leucocyturie, ni insuffisance rénale. Elle est diagnostiquée chez les adolescents longilignes et disparaît après la puberté.

Tableau 4 : Conduite diagnostique devant une protéinurie.

Syndrome (Σd)	Signes	Type de glomérulonéphrite (GN)
Σd néphrotique	Œdèmes +++++ Protéinurie > 3g/24h, parfois très élevée, Albuminémie < 30 g/l	Lésions glomérulaires minimales, Hyalinose segmentaire et focale, GN extramembraneuse, Amylose
Σd néphritique aigu	Protéinurie (1 à 2 g/24h) Oligurie, Œdèmes +, HTA, Hématurie macroscopique	GN proliférative endocapillaire GN aigu post-streptococcique GN aiguë, autre origine

Σd de glomérulonéphrite rapidement progressive	Augmentation rapide de la créatininémie en 2 à 8 semaines avec signes extra-rénaux +++ : poumons, ORL, anémie...	GN proliférative extracapillaire Maladie de Wegener Maladie de Goodpasture Maladie de système
Σd hématurique	Protéinurie (1 à 2 g/24h), Hématurie macro- ou microscopique récidivante	GN à dépôts mésangiaux d'IgA Σd d'Alport
Σd de glomérulonéphrite chronique	Protéinurie (1 à 2 g/24h) HTA Diminution du DFG	Toutes les GN chroniques à un stade avancé avec insuffisance rénale chronique

Albuminurie de faible débit (nouvelle dénomination de microalbuminurie)

En pratique clinique, le sens du terme « microalbuminurie » n'est pas clair. Il peut conduire à penser que la microalbuminurie est un « microproblème ». Il vaut mieux préférer l'expression : albuminurie de faible débit : ratio albuminurie/créatininurie compris entre 3 et 30 mg/mmol. Aujourd'hui, on considère qu'une albuminurie de faible débit :

1. est un marqueur indépendant de risque cardiovasculaire chez l'hypertendu
2. est fortement corrélée à la présence d'une néphropathie diabétique chez le diabétique de type 1
3. est fortement corrélée à un risque cardiovasculaire et rénal élevé chez le diabétique de type 2.

Elle impose la stricte application des recommandations thérapeutiques pour la néphroprotection et/ou le contrôle d'une hypertension artérielle. Dans les actions de dépistage en population, la présence d'une albuminurie de faible débit attire opportunément l'attention du patient sur le risque vasculaire rénal. La bandelette urinaire peut être également utilisée.

Données hématologiques

Les conséquences hématologiques de l'IRC sont essentiellement centrées autour de l'anémie normochrome, normocytaire, arégénérative qui apparaît précocement et a pour conséquence une asthénie, une dyspnée d'effort, une augmentation du débit cardiaque avec hypertrophie ventriculaire gauche, parfois un angor fonctionnel.

En pratique clinique, l'anémie peut résulter d'une maladie rénale chronique : syndrome hémolytique et urémique, maladie de Goodpasture ou de Wegener... ; mais ces situations sont très rares.

La polykystose occupe une place à part, puisqu'il s'agit d'une maladie rénale chronique associée à un risque de polyglobulie. En réalité, quel que soit la maladie rénale chronique, l'anémie est, d'abord et avant tout, une conséquence de l'IRC. Elle débute précocement, puisqu'elle apparaît lorsque le DFG devient inférieur à 40 ml/min/1,73 m². Elle s'intensifie avec l'aggravation de l'IRC : 90 % des dialysés ont un traitement par agent stimulant l'érythropoïèse.

D'abord, liée à une insuffisance de production d'érythropoïétine (EPO), car le signal délivré aux cellules productrices est faussé, elle peut aussi résulter d'une réduction de la demi-vie des hématies, secondaire à la toxicité urémique. La présence fréquente de facteurs aggravants : carence martiale, syndrome inflammatoire, infection, intervention chirurgicale, traitement immunosuppresseur en transplantation d'organe, maladies chroniques associées (diabète...), occasionne couramment une aggravation de l'anémie de l'IRC. Ce sont ces décompensations aiguës ou subaiguës qui conduisent à poser l'indication de transfusion.

Dans l'organisme, le fer est transféré en permanence entre les sites d'absorption (duodénum), d'utilisation (moëlle osseuse) et de stockage (foie, rate). La carence martiale absolue, définie par un manque de fer dans le compartiment de stockage, ou directement disponible pour l'érythropoïèse, est fréquente dans la population générale. Ainsi, en France, l'étude SUVIMAX a montré qu'elle était présente chez 23 % des femmes de 35 à 50 ans. De plus, la ferritinémie est en moyenne 3 fois plus basse chez la femme que chez l'homme. Par ailleurs, une authentique anémie (hémoglobine < 12 g/dl) est présente, en population générale, chez 4,4 % des femmes françaises de 35 à 50 ans, 3,3 % des français de plus de 60 ans.

Les recommandations françaises, européennes et américaines pour la prise en charge et le traitement de l'anémie sont concordantes. En cas d'IRC, le bilan étiologique de l'anémie doit être réalisé, chez la femme en-dessous de 11,5 g/dl d'hémoglobine, chez l'homme en-dessous de 13,5 g/dl. La première étape, incontournable, consiste à éliminer les autres causes éventuelles d'anémie. Il faut, en particulier, évaluer le statut martial du patient. Afin d'atteindre et de maintenir un taux d'hémoglobine cible, une quantité suffisante de fer doit être administrée pour atteindre les objectifs suivant : ferritinémie supérieure à 100µg/l, saturation de la transferrine supérieure à 30 %, globules rouges hypochromes inférieurs à 10 %. Pour atteindre ces objectifs, il faut se fixer comme objectifs dans la population des sujets traités : ferritinémie entre 200 et 500 g/l, globules rouges hypochromes inférieurs à 2,5 %. L'efficacité de la supplémentation martiale par voie IV est nettement supérieure à la voie orale. A noter qu'il n'est pas indiqué de doser l'EPO pour attribuer une anémie à l'IRC. En effet, celle-ci sera dans la normale, mais anormalement basse relativement à l'anémie. Les agents stimulant l'érythropoïèse sont recommandés chez les patients avec IRC dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 11g/dl, mesuré deux fois à au moins deux semaines d'intervalle. En pré-dialyse et chez les transplantés, la voie sous-cutanée est préférable. En hémodialyse, la voie IV est souhaitable pour plus de confort et de maniabilité. En dialyse péritonéale, la voie sous-cutanée est habituellement utilisée. La dose initiale d'agent stimulant l'érythropoïèse dépend du degré de l'anémie et de la cause initiale de l'anémie. En phase de correction, la dose initiale est normalement 20 à 30 % supérieure à la dose administrée en phase de maintenance. En phase de correction, le taux d'hémoglobine doit être suivi toutes les deux à quatre semaines. En phase de maintenance, lorsque les niveaux

d'hémoglobine sont stabilisés, le taux d'hémoglobine peut être suivi tous les un à deux mois et moins fréquemment chez les patients en IRC non dialysés. La concentration cible d'hémoglobine doit être comprise entre 10 et 12 g/dl. En 2007, l'agence européenne du médicament (EMA) a indiqué que, chez le patient en IRC qui reçoit un agent stimulant l'érythropoïèse, la concentration d'hémoglobine ne doit pas excéder 12 g/dl. En effet, 2 essais randomisés, publiés en 2006, sur l'impact d'une correction élevée de l'hémoglobine par agent stimulant l'érythropoïèse n'ont montré aucun bénéfice en termes d'événement cardio-vasculaire ou de qualité de vie.

C'est à partir de 1988 qu'ont été utilisés en routine les premiers agents stimulant l'érythropoïèse (époétine alpha - Eprex[®] -, époétine bêta - Néorecormon[®]), d'abord en dialyse, puis en pré-dialyse. Ensuite, en 2001, darbépoétine alpha - Aranesp[®] a été commercialisée. 2008 voit l'arrivée de nouvelles molécules : méthoxy polyéthylène glycol-époétin bêta - Mircera[®], ainsi que les biosimilaires.

La signalisation par les agents stimulant l'érythropoïèse suit les mêmes voies que celles de l'EPO endogène. Leur efficacité et leur durée de vie dépendent de leur coefficient d'affinité pour le récepteur de l'EPO et du catabolisme de l'agent stimulant l'érythropoïèse après internalisation par la cellule. Les premières molécules ont une durée de vie plus courte que les nouvelles : 6 à 8 heures pour l'époétine bêta, 25 heures pour Aranesp par voie intraveineuse, 133 heures pour Mircera par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Les recherches actuelles s'orientent vers des peptides cycliques, capables de se lier au récepteur et de l'activer, malgré l'absence de similitude de séquence peptidique avec l'EPO naturelle. Un peptide dimérique, dénommé Hematide, est en cours d'essais de phase I. A long terme, l'objectif est d'aboutir à un composé administré par voie orale.

Les causes de résistance au traitement par agent stimulant l'érythropoïèse doivent être évaluées et traitées, si elles sont réversibles : carence martiale, inflammation, hyperparathyroïdie, toxicité liée à l'aluminium, hémoglobinopathie, carence vitaminique, myélome, tumeur maligne, malnutrition, hémolyse, dialyse inadaptée, agents cytotoxiques ou immunosuppresseurs, inhibiteur du système rénine-angiotensine. Une érythroblastopénie doit être suspectée chez les patients traités par agent stimulant l'érythropoïèse depuis plus de quatre semaines et présentant une chute soudaine et rapide du taux d'hémoglobine de 0,5 à 1g/dl/semaine malgré le traitement, nécessitant des transfusions, un taux de plaquettes et de leucocytes normaux, un taux de réticulocyte inférieur à $10 \times 10^9/l$. Le diagnostic est confirmé en présence d'une anémie sévère non régénérative, d'une hypoplasie de la lignée érythroblastique mise en évidence sur le myélogramme avec cellules d'aspect normal et érythroblastes inférieurs à 5 % et maturation bloquée des précurseurs de la lignée rouge et présence d'anticorps anti-érythropoïétine dans le sérum du patient.

Rénine plasmatique

Michèle Déchaux

CHAPITRE VIII

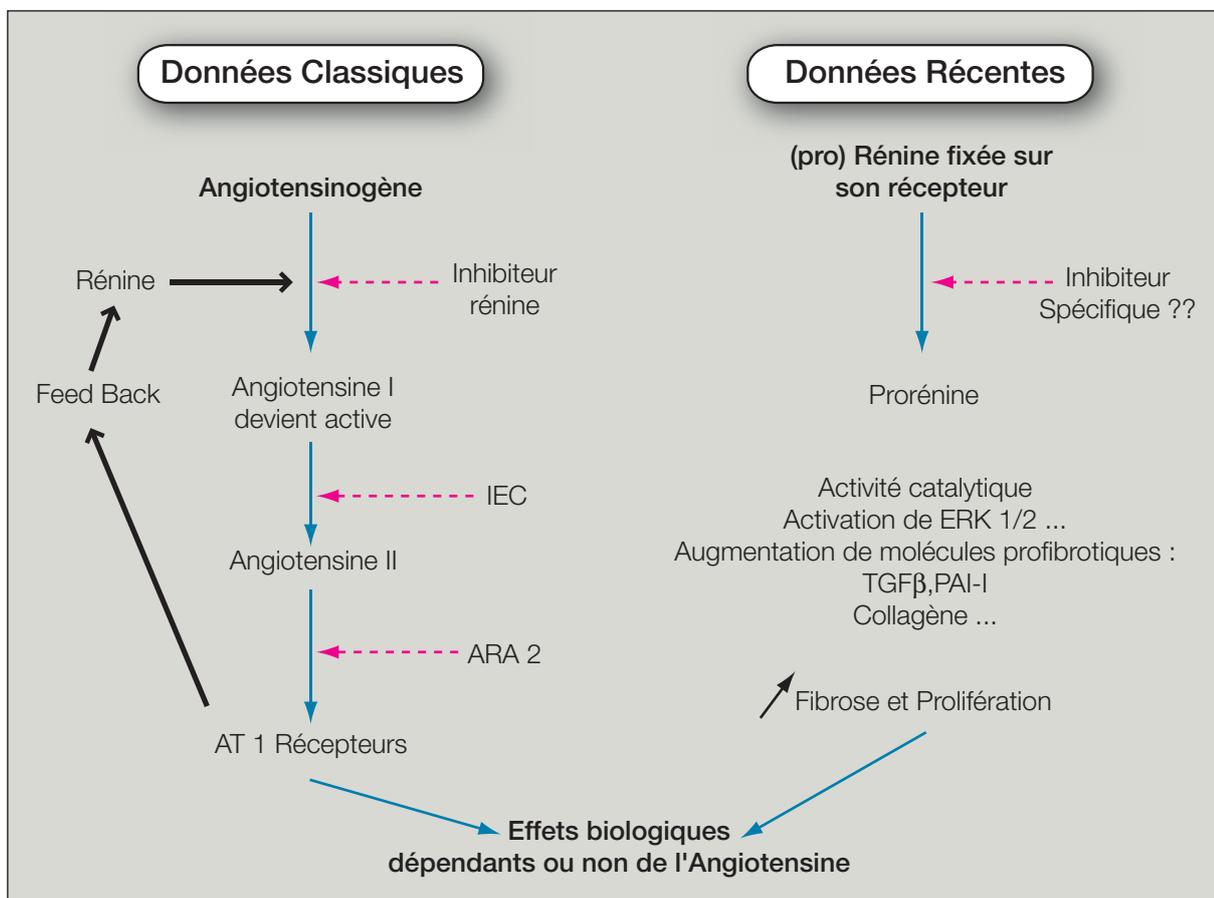
La rénine circulante est une enzyme sécrétée sous une forme active et une forme inactive, la prorénine. Dans le rein, les deux formes de rénine sont sécrétées dans l'appareil juxta glomérulaires. De nombreux tissus extra rénaux (surrénales, ovaires, testicule, placenta, cerveau, oeil) sécrètent également de la prorénine. Les sujets anéphriques ont des concentrations circulantes de rénine active quasi nulles mais de prorénine significatives, représentant la moitié de celles des sujets normaux.

La rénine active a pour rôle le clivage de l'angiotensinogène et la formation d'un décapeptide l'angiotensine I, peptide inactif. Celui-ci est ensuite clivé en un octopeptide, l'angiotensine II, qui après fixation sur le récepteur AT1, exerce son action sur la musculature lisse des vaisseaux (vasoconstriction, régulation de la pression artérielle) et sur la régulation de la sécrétion de l'aldostérone par la zone glomérulée de la corticosurrénale.

La rénine active est sécrétée par le rein en réponse : à une diminution de la perfusion artérielle rénale, à une diminution de la réabsorption tubulaire du sodium, à une hypokaliémie, à une stimulation adrénergique. L'angiotensine II exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de rénine.

Normalement, la prorénine plasmatique est à 98°/° sous une forme « fermée », repliée, son site actif est alors inaccessible et elle ne peut donc scinder l'angiotensinogène. La prorénine a longtemps été considérée comme une prohormone sans aucun effet propre. Récemment des récepteurs de la rénine (et de la prorénine) ont été identifiés et des effets différents de ceux observés avec l'angiotensine II commencent à être décrits, effets profibrotiques et prolifératifs (figure 1) .

Figure 1 : Système Rénine Angiotensine.



En clinique, c'est le dosage de la rénine active qui est prescrit. Cette mesure peut se faire par des techniques enzymatiques (moins utilisées en biologie clinique actuellement) et par des immunodosages, radioimmunodosage ou dosages « froids », immunodosages sur automate. Ces dosages reconnaissent la rénine active et une faible fraction de la forme inactive. Son interférence dans le dosage doit être évaluée et il faut tenter de la diminuer pour ne pas surestimer la valeur trouvée pour la rénine active.

En effet, la concentration circulante de prorénine est normalement très élevée, égale à 10 fois celle de la rénine active mais elle peut atteindre 100 fois cette concentration lorsque la rénine active est effondrée.

- La prorénine pouvant être cryoactivée quand le plasma est maintenu entre 5° et 4°, des précautions doivent être prises pour éviter cette activation, quelque soit le type de dosage choisi. Le tube doit être centrifugé rapidement, au mieux dans la demi-heure qui suit le prélèvement.
- L'inhibiteur de la rénine, aliskiren, se lie au site actif de la rénine active et de la prorénine sous forme ouverte. Lors des dosages directs par immunodosage, cette fixation empêche le repliement de la prorénine et augmente la quantité de cette protéine reconnue par le dosage direct.

Dosage enzymatique : Activité Rénine Plasmatique (ARP)

Le plasma est incubé à 37°C, permettant ainsi l'action enzymatique de la rénine active sur l'angiotensinogène plasmatique. Il en résulte la génération d'angiotensine I dont la transformation en angiotensine II est bloquée par un inhibiteur. On dose donc l'angiotensine I libérée dans ces conditions. Le résultat est exprimé en ng d'angiotensine/ml de plasma et par heure. La génération d'angiotensine I n'est proportionnelle au temps d'incubation que si la quantité d'angiotensinogène plasmatique est suffisante. Le résultat de la mesure de l'activité rénine plasmatique dépend donc de la quantité de rénine présente dans le plasma mais également de celle d'angiotensinogène. Pour préserver la linéarité de la génération de l'angiotensine I, les temps d'incubation seront courts pour les valeurs élevées de rénine et plus longs pour les valeurs faibles. Il faut noter que la concentration plasmatique d'angiotensinogène est augmentée pendant la grossesse, la prise d'estrogènes et diminuée lors d'insuffisance hépatique.

Lors de traitements par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou inhibiteurs des récepteurs de type I de l'Angiotensine II, la sécrétion de rénine active est très augmentée mais la concentration d'angiotensinogène plasmatique est diminuée du fait de sa consommation exagérée. Par contre, quand un inhibiteur de la rénine (aliskiren) est lié au site actif de la rénine, l'ARP est inhibée, contrairement à ce que l'on observe avec l'immunodosage de la rénine.

Le dosage de la prorénine avec la méthode enzymatique (comme avec l'immuno dosage direct) nécessite son activation par une protéase, trypsine par exemple, ou par acidification à pH 3,3 ; dans les deux cas il faut supplémenter le plasma par de l'angiotensinogène exogène (plasma de mouton binéphrectomisé) . Le dosage final, enzymatique, permet le dosage de la rénine totale.

$$\text{Rénine Totale} = \text{Rénine Active} + \text{Rénine Inactive}$$

Dosages par immunodosage direct

On utilise une méthode en sandwich, un des anticorps, anticorps de capture, étant fixé sur un support solide et l'autre anticorps, est soit radioactif (technique IRMA) soit détectable par chimioluminescence. Ce dosage détecte la rénine active et généralement moins de 1% de la rénine inactive. La sensibilité de cette méthode est évaluée à 4mUI/L.

La calibration de l'essai utilisé permet de comparer les différentes méthodes de dosage immunologique direct : une Unité Internationale correspond à une unité Goldblatt. Les calibrateurs utilisés dans les immunodosages directs ont été calibrés avec une préparation internationale de référence de rénine humaine. Les rapports entre les résultats pondéraux en pg/ml et les unités internationales doivent être testés dans chaque laboratoire. Selon les techniques utilisées, 1pg/ml de rénine équivaut entre 1,7 et 2,0 mUI/L.

Mode de prélèvement

On utilise de préférence un tube EDTA et du sang veineux périphérique. Le prélèvement est effectué après une heure en position couchée et/ou après une demi-heure en position debout. Dans les veines rénales : les dosages de rénine peuvent permettre de déterminer quel est le rein hypersécréteur de rénine. Un rapport des concentrations de rénine dans les veines rénales droite et gauche supérieur à 1,5 est significatif.

Résultats

Ils dépendent de l'âge et de la composition en sel du régime. À titre indicatif, avec un dosage IRMA, kit Cisbio, pour un adulte de moins de 40 ans en régime normosodé, les valeurs sont de 4 à 20 pg/ml en position couchée et entre 5 et 40 pg/ml en position debout. Chez le sujet de plus de 60 ans, les valeurs sont plus basses et varient entre 1 et 20 pg/ml en position couchée et entre 3 et 20 en position debout.

Chez le nourrisson, les valeurs sont d'autant plus élevées que l'enfant est plus jeune et, chez le nouveau né, d'autant plus élevées que l'enfant est plus prématuré. Chez le nourrisson de moins de 6 mois, les valeurs de référence sont comprises entre 18 et 120 pg/ml, chez l'enfant plus grand, entre 6 et 15 ans, entre 7 et 115 pg/ml.

Au cours de l'exploration d'une HTA, une valeur basse de rénine associée à une valeur basse d'aldostérone, évoque une surcharge volémique. Inversement une valeur basse de rénine associée à une valeur haute d'aldostérone évoque un hyperaldostéronisme primitif. Le rapport aldostérone (pmol/L) /rénine (pg/ml) en position debout est élevé, supérieur à 60. Cependant il dépend, là encore, des techniques de dosages utilisées et doit être établi dans chaque laboratoire. Une valeur élevée de rénine associée à une valeur haute d'aldostérone évoque une hypertension rénine dépendante, voire rénovasculaire.

Dans le cas d'une perte de sel quelle qu'en soit l'origine, rénale ou extrarénale, dans toute situation de déshydratation, la concentration de la rénine plasmatique est élevée. Elle se normalise lorsque la balance sodée se normalise. Ce dosage est utilisé pour la surveillance de la perte de sel dans l'hyperplasie des surrénales.

Tableau 1 : Valeurs rapportées de la rénine active plasmatique. (Clin. Chem. 2009 ; 55, 867-877).

Rénine Active		
	ARP ng/ml/h	Imunodosage mUI/L
Adultes normaux (Régime normosodé)	1,5 (0,7 - 2,2)	23 (3 - 116)
Avec enalapril (20 mg/j)	29 (6 - 52)	625 (365 - 885)
Avec Valsartan (320 mg/j)	20 (14 - 26)	
Avec Aliskiren (640 mg/j)		1048 (752 - 1344)
Anéphrique		< 2
Hyperaldostéronisme primaire		2,8 (0,8 - 11,7)
Hypertension rénovasculaire		86 (58 - 140)
Diabète insulinodépendant		37 (24 - 54)

**Les dosages d'hormone
parathyroïdienne (PTH)
et de vitamine D dans
l'insuffisance rénale
chronique (IRC)**

Jean-Claude Souberbielle

CHAPITRE IX

Introduction

Les désordres minéraux et osseux de l'IRC (CKD-MBD) sont une préoccupation constante des néphrologues. Ils incluent :

- (1) Des anomalies du métabolisme du calcium, du phosphate, de la PTH et de la vitamine D.
- (2) Des anomalies du remodelage osseux, de la minéralisation osseuse et de la croissance osseuse.
- (3) Des calcifications extra-osseuses, en particulier vasculaires. Le terme d'ostéodystrophie rénale est aujourd'hui réservé aux anomalies diagnostiquées lors d'une évaluation histomorphométrique d'une biopsie osseuse obtenue après double marquage.

Depuis 2003, les néphrologues utilisaient les recommandations K/DOQI pour diagnostiquer, traiter, et suivre ces anomalies minérales et osseuses : de nouvelles données ont justifié la publication en août 2009 de nouvelles recommandations sous le nom de KDIGO. Les différences existant entre les KDOQI et les KDIGO sont résumées dans le [tableau 1](#) pour les patients dialysés (IRC stade 5D).

Tableau 1 : Différences entre K/DOQI et KDIGO pour les 4 principaux paramètres du métabolisme phospho-calcique.

	K/DOQI	KDIGO
Calcium sérique	2,10-2,37 mmol/L	Maintenir dans les valeurs de référence du laboratoire
Phosphate sérique	1,10-1,80 mmol/L	«Tendre» vers les valeurs de référence du laboratoire
PTH sérique	150-300 pg/mL	Maintenir entre deux à 9 fois la limite supérieure de la normale
25OHD sérique	Non recommandé chez les IRC stade 5D	Maintenir dans les valeurs de référence pour la population générale

Le but de ce chapitre est de discuter ce que ces recommandations impliquent pour les dosages de 25-hydroxy vitamine D (25OHD) et de PTH chez les patients IRC.

La recommandation-phare des KDIGO pour les dosages de vitamine D est la suivante :

« In patients with CKD stages 3-5D, we suggest that 25OHD (calcidiol) levels might be measured, and repeated testing determined by baseline values and therapeutic interventions. We suggest that vitamin D deficiency and insufficiency be corrected using treatment strategies recommended for the general population ».

Il existe deux vitamines D : vitamine D3 ou cholécalciférol dans le règne animal et vitamine D2 ou ergocalciférol dans le règne végétal. La vitamine D n'est pas vraiment qu'une vitamine puisque la peau peut synthétiser de la vitamine D3 à partir du 7-déhydrocholestérol lors d'une exposition à des rayonnements UVB apportés par le soleil. Il faut toutefois savoir que ces UVB ne sont pas présents à nos latitudes pendant au moins 6 mois par an et que, pour un même temps d'irradiation par les UVB, la synthèse de vitamine D est beaucoup plus faible chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes, chez les sujets à peau foncée que chez les caucasiens, et lorsqu'on utilise des crèmes solaires. Les sources alimentaires de vitamine D sont très peu nombreuses et les seules réellement significatives sont les poissons gras marins sauvages. Il existe de nombreuses spécialités médicamenteuses qui peuvent être soit de la vitamine D2, soit de la vitamine D3.

Qu'elle soit D2 ou D3, la vitamine D est transformée dans le foie en 25OHD proportionnellement à la quantité de vitamine D ingérée ou synthétisée par la peau. La 25OHD est ensuite transformée dans le tubule proximal rénal en 1,25 dihydroxy vitamine D ou calcitriol, le métabolite actif de la vitamine D. Cette hydroxylation rénale est très étroitement régulée : stimulée par la PTH, et inhibée par le FGF23 et le calcitriol lui-même. Le calcitriol synthétisé par le rein passe dans le sang et agit sur ses tissus cibles en se liant à un récepteur : il s'agit donc d'une véritable hormone.

Les principaux effets classiques de la vitamine D sont :

- (1) Stimuler l'absorption intestinale de calcium et de phosphate.
- (2) Réguler le métabolisme osseux, en particulier la résorption osseuse.
- (3) Rétro-contrôler la sécrétion de PTH.

Un déficit profond en vitamine D provoque un défaut de minéralisation osseuse : rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte. Un déficit moins profond n'entraîne pas de défaut majeur de minéralisation mais favorise l'apparition d'une ostéoporose, surtout au niveau de l'os cortical. Un traitement par vitamine D (au moins 800 UI par jour) associé à du calcium réduit significativement le risque de fractures périphériques chez les sujets âgés. Il n'existe pas de données montrant une réduction du risque de fractures vertébrales.

De très nombreux tissus sans relation avec le métabolisme phospho-calcique et osseux expriment le récepteur de la vitamine D (VDR) et l'enzyme, 1-alpha hydroxylase, qui catalyse la transformation de la 25OHD en calcitriol. La 25OHD qui pénètre dans ces tissus est donc transformée en calcitriol, agit localement et ne quitte pas la cellule. Elle ne participe donc pas au métabolisme phospho-calcique. C'est la base des effets « non-classiques » de la vitamine D qu'on peut qualifier d'autocrines, par opposition aux effets classiques endocrines.

La 1,25OH₂D étant produite par les cellules du tubule proximal, il est évident que le métabolisme de la vitamine D est perturbé dans l'IRC et dès les premiers stades, la phosphatémie a tendance à s'élever car le rein perd sa capacité d'élimination du phosphate. L'organisme répond à cette tendance hyperphosphatémique par la sécrétion de FGF 23 (Fibroblast Growth Factor 23) par les ostéocytes. Le FGF 23 réduit la réabsorption rénale de phosphate et inhibe très fortement la synthèse rénale de calcitriol en favorisant par ailleurs l'inactivation de la vitamine D par stimulation de l'expression d'une enzyme, la 24-hydroxylase rénale. Ceci contribue au maintien de la normalité de la phosphatémie mais a aussi pour conséquence le développement d'une hyperparathyroïdie

secondaire. Jusqu'à peu, les néphrologues négligeaient en général la vitamine D « mère » dans le traitement des patients IRC et prescrivait souvent des dérivés actifs, soit du calcitriol (en France le Rocaltrol), soit des analogues du calcitriol, comme la 1-hydroxyvitamine D (en France un-alpha) ou le Paricalcitol réputé moins hypercalcémiant (médicament non disponible en France, commercialisé aux USA sous le nom de Zemplar). Ils pensaient en effet que la vitamine D « mère » ne présentait pas d'intérêt puisque dans l'IRC, le rein perd sa capacité à l'activer. Ces dernières années, à la suite de nombreuses publications sur la vitamine D dans l'IRC, la pratique a sensiblement changé. Les recommandations KDOQI proposaient déjà de donner de la vitamine D « mère » aux IRC aux stades 3 et 4 de la maladie rénale. Comme indiqué ci-dessus, les recommandations KDIGO maintiennent cette recommandation, mais l'étendent maintenant aux patients aux stades 5 et 5D.

Des études récentes ont montré que les patients IRC, dialysés ou en pré-dialyse traités par le calcitriol ou un de ses analogues avaient une meilleure survie que ceux qui n'en avaient jamais reçu. Plus surprenant, des études ont clairement montré que des concentrations sériques basses de 25OHD étaient associées, chez les patients dialysés, indépendamment du calcitriol, à un plus fort degré d'hyperparathyroïdie secondaire, à une fonction artérielle altérée et aussi à une moins bonne survie. Nous avons montré qu'une supplémentation en vitamine D3 chez des patients hémodialysés, à raison de 100 000 UI par mois pendant 15 mois, n'augmentait ni la phosphatémie (ce point est très important car une hyperphosphatémie est considérée comme un facteur de risque de mauvais pronostic chez les IRC) ni la calcémie, et permettait de faire baisser significativement la PTH sérique. Le traitement par vitamine D « mère » est donc maintenant considéré comme faisant partie de la prise en charge des patients dialysés. Il s'agit d'une mesure simple qui, associée à l'utilisation de chélateurs non calciques du phosphate et à une individualisation de la durée des séances de dialyse et de la concentration de calcium dans le bain de dialyse, pourrait améliorer la prise en charge et permet déjà de réduire la prescription de dérivés actifs de la vitamine D et de calcimimétiques. Un autre point particulièrement intéressant est que les dérivés actifs de la vitamine D semblent pouvoir ralentir, ou même prévenir, en association avec des médicaments ciblant le système rénine-angiotensine-aldostérone, la dégradation de la fonction rénale. Ces propriétés ont été décrites dans une revue récente et s'expliquent par :

- le calcitriol contrôle le gène de la rénine et a un rôle dans le contrôle de l'hypertension artérielle
- le paricalcitol inhibe la progression de la fibrose tubulo-intersticielle rénale dans un modèle murin.
- l'administration de 1,25OH₂D à des rats néphrectomisés aux 5/6 réduit la sclérose glomérulaire, et l'albuminurie
- le paricalcitol réduit l'inflammation rénale en inhibant la voie NF-kappaB.

Des travaux récents apportent un espoir significatif dans la prévention de la néphropathie diabétique. Des souris diabétiques dont le gène du VDR a été invalidé développent une maladie rénale plus sévère que les mêmes souris dont le VDR est fonctionnel ce qui suggère un rôle de la vitamine D dans la progression de l'IRC. Des souris rendues diabétiques par la streptozotocine ont

été traitées par Losartan (un inhibiteur du récepteur de type 1 de l'angiotensine II) et/ou Paricalcitol. Alors que le Losartan ou le Paricalcitol administrés seuls n'amélioreraient que très modérément l'atteinte rénale, la combinaison des deux produits s'est révélée synergique : elle a empêché l'apparition d'une albuminurie, a réduit la sclérose glomérulaire et a bloqué l'infiltration macrophagique. Des résultats similaires ont été obtenus récemment chez des souris avec obstruction urétérale unilatérale traitées par une combinaison paricalcitol et trandolapril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Des essais cliniques combinant des analogues du calcitriol (les moins hypercalcémiant possible) et, soit des IEC, soit des inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II, sont maintenant nécessaires en clinique pour évaluer l'efficacité de ces associations sur la progression de l'IRC. Une analyse rétrospective de patients IRC américains a montré que les sujets traités par paricalcitol avaient une progression moins rapide de leur protéinurie, indépendamment d'un traitement par IEC ou inhibiteur du récepteur de l'angiotensine II, et une petite étude pilote récente chez 24 patients ayant une IRC modérée (stade 2-3) a montré que le traitement par paricalcitol pendant un mois réduisait significativement la protéinurie et l'inflammation, indépendamment des effets sur la PTH. L'effet sur la progression de la maladie rénale d'un traitement par vitamine D « mère » associé aux IEC est également à tester rapidement d'autant plus que les résultats de l'étude NHANES III montrent que l'insuffisance en vitamine D est associée, en population générale, à une prévalence accrue de l'albuminurie.

Les dosages de 25 OHD

Pour détecter un déficit en vitamine D, il faut doser la 25OHD et non le calcitriol. Le dosage de 25OHD est relativement facile ; il est disponible dans de nombreux laboratoires. Son coût aujourd'hui en France est de 21,6 Euros (B80). Il n'est toutefois pas facile à mettre au point et tous les dosages disponibles ([tableau 2](#)), bien que « marqués CE », ne répondent pas aux critères de qualité espérés pour une mesure aussi fréquemment pratiquée.

Les principales difficultés proviennent du fait que la 25OHD est une molécule hautement hydrophobe et qu'il en existe deux formes, la 25OHD₂ et la 25OHD₃. On peut séparer les techniques de dosage de la 25OHD en deux grandes familles, les immunodosages, les plus pratiqués, et les méthodes séparatives comme l'HPLC ou la spectrométrie de masse.

Tableau 2 : Techniques de dosage de 25OHD disponibles en France (début mars 2010). A noter que certains industriels proposent maintenant des techniques « clés en main » pour doser la 25OHD par HPLC ou spectrométrie de masse.

<p style="text-align: center;">Dosages « commerciaux »</p> <p style="text-align: center;"><i>Dosages radio-immunologiques (RIA) :</i></p> <p style="text-align: center;">DiaSorin RIA IDS RIA Diasource RIA</p> <p style="text-align: center;"><i>Dosages immuno-enzymologiques (ELISA) :</i></p> <p style="text-align: center;">IDS ELISA « manuel » ou adapté sur divers automates « ouverts »</p> <p style="text-align: center;"><i>Immunodosages avec traceurs chemiluminescents (CLIA, sur automates « fermés ») :</i></p> <p style="text-align: center;">LIAISON (DiaSorin) iSYS (IDS)</p> <p style="text-align: center;">Modular, Cobas ou Elecsys (Roche Diagnostics) attention ne dosent que la 25OHD3 Plusieurs autres peut-être bientôt disponibles</p> <p style="text-align: center;">Dosages « maison »</p> <p style="text-align: center;">Techniques HPLC Spectrométrie de masse après chromatographie liquide (ou gazeuse) [LC (GC) MS-MS]</p>

Facteurs préanalytiques

Il n'y a pas d'argument évident pour choisir plasma ou sérum mais ce dernier est le plus utilisé. Les dosages de 25OHD en HPLC ou en spectrométrie de masse sont perturbés par le recueil du sang sur des tubes à gel. Même si cela n'a pas été rapporté avec les immunodosages, il est conseillé d'éviter l'utilisation de ces tubes.

La 25OHD est extrêmement stable dans le sérum, probablement en raison de sa liaison à la DBP (vitamine D Binding Protein), rendant inutiles des précautions particulières pour sa conservation ce qui permet aux échantillons du contrôle de qualité DEQAS de voyager non congelés de Grande Bretagne vers le reste du monde. En pratique, si le dosage est effectué dans la journée, le sérum peut rester à température ambiante sinon il doit être conservé à moins 20°C.

Facteurs analytiques

Il est important de participer à un contrôle de qualité externe. La nature hydrophobe de la 25OHD est susceptible d'induire des effets « matrice » très importants ce qui fait que tous les programmes de contrôle de qualité externes qui ne proposent pas de vrais échantillons sériques ne permettent pas de comparer les techniques. Il est donc conseillé de trouver un contrôle de qualité qui propose de vrais sérums comme le programme anglais DEQAS.

Il n'existe pas aujourd'hui de méthode de référence pour le dosage de la 25OHD, ni de standard international. La définition d'une méthode de référence, qui sera probablement la spectrométrie de masse en tandem après chromatographie gazeuse ou liquide, est en cours. Lorsqu'elle sera établie, il faudra identifier les laboratoires de référence qui la pratiquent et envisager de standardiser les différentes techniques, commercialisées ou non. Aujourd'hui cependant, les résultats du contrôle DEQAS sont plutôt rassurants car les principales techniques de dosages utilisées dans les laboratoires d'analyses médicales donnent en moyenne des résultats qui ne diffèrent que de manière relativement marginale (environ 10%), à condition que les échantillons ne contiennent que de la 25OHD3 (voir ci-dessous) et pour des valeurs comprises entre 10 et 40 ng/mL (soit 25–100 nmol/L).

Il est important de choisir une technique de dosage qui mesure les 2 formes, 25OHD2 et 25OHD3. En France, certains médicaments sont de la vitamine D2, et d'autres sont de la vitamine D3. Il n'est pas toujours facile de savoir ce que les patients ont pris. Une technique qui ne dose que la 25OHD3 sous-estimera obligatoirement la concentration de 25OHD d'un patient qui prend de la vitamine D2. Il pourrait être tentant dans ce cas de ne prescrire que de la vitamine D3. Il n'existe toutefois pas d'argument pour penser que celle-ci est plus active que la vitamine D2. Par contre, plusieurs travaux ont montré que lorsqu'on donne à deux groupes de patients une même dose unique et forte de vitamine D2 et de vitamine D3, ceux qui ont reçu de la vitamine D3 ont une concentration de 25OHD qui persiste plus longtemps dans le sang. Ceci inciterait à ne prescrire que de la vitamine D3 lorsqu'on donne aux patients des doses « espacées » (par exemple 100 000 UI tous les deux mois). Par contre, un traitement journalier par vitamine D3 ou vitamine D2 a la même influence sur les concentrations de 25OHD. Un laboratoire de référence qui a développé un dosage « maison » de 25OHD par spectrométrie de masse, une technique qui permet de séparer les concentrations de 25OHD2 et de 25OHD3, a retrouvé des concentrations significatives de 25OHD2 dans un nombre croissant des échantillons testés, 3% de ces échantillons présentant une concentration de 25OHD2 > 20 ng/mL. Ceci est probablement dû aux nombreux produits alimentaires supplémentés en vitamine D.

Des problèmes de surdosages dans les fortes valeurs ont été récemment rapportés avec les techniques ELISA adaptées sur des automates « ouverts » d'immuno-enzymologie. La raison de ce problème n'est pas claire, mais je suggère que les utilisateurs des techniques ELISA évitent l'automatisation tant que ce point n'est pas éclairci.

De très nombreux experts ont insisté sur le fait que les valeurs de référence de la 25OHD ne doivent en aucun cas être calculées comme on le fait pour la majorité des paramètres biologiques, c'est-à-dire à partir d'une population apparemment en bonne santé (« population-based reference values »). Le challenge est de définir la concentration de 25OHD au-dessous de laquelle il peut exister des anomalies comme par exemple une élévation de la PTH sérique, un défaut d'absorption intestinale du calcium ou une plus grande fréquence de certaines maladies, ou la concentration de 25OHD au-dessus de laquelle on peut espérer, en se basant sur des études d'intervention, une diminution du risque relatif de certains événements pathologiques comme les fractures non vertébrales, les chutes, l'hypertension artérielle ou les cancers... (« health-based reference values »). Pour la limite supérieure des valeurs de référence, on se base sur le fait qu'il n'y a jamais d'intoxication à la vitamine D pour

des concentrations de 25OHD < 150 ng/mL (soit 35 nmol/L) et que, chez des sujets caucasiens en bonne santé qui ont passé plusieurs mois sous un ensoleillement estival, les concentrations de 25OHD sont en général comprises entre 30 et 90 ng/mL avec très peu de valeurs au-dessus de 100 ng/mL.

On considère aujourd'hui qu'un statut vitaminique D correct correspond à des concentrations de 25OHD entre 30 et 80 ng/mL (soit 75 à 200 nmol/L). Avec cette définition, l'insuffisance en vitamine D, c'est-à-dire une concentration sérique de 25OHD < 30 ng/mL est extrêmement fréquente. Suivant la population concernée et la saison, 50 à 100 % des sujets ont une insuffisance en vitamine D. Il est important de noter que ces valeurs de 25OHD caractérisant un statut vitaminique D optimal sont basés sur des études qui ont, dans leur majorité, utilisé le même dosage de 25OHD, la technique RIA de la société DiaSorin. Si cette technique nécessite d'être recalibrée lorsqu'on la confrontera à la future méthode de référence, il faudra alors revoir aussi ces valeurs de référence.

Les dosages de PTH

La recommandation phare des KDIGO concernant les dosages de PTH est la suivante :

« In patients with CKD stage 5D, we suggest maintaining iPTH levels in the range of approximately two to nine times the upper normal limit for the assay. We suggest that marked changes in PTH levels in either direction within this range prompt an initiation or change in therapy to avoid progression to levels outside of this range ».

Les valeurs cible de PTH des KDIGO et les valeurs de référence de la PTH

L'hyperparathyroïdie secondaire (HPT2) est une situation qui accompagne très fréquemment la baisse du DFG et qui peut être considérée comme une réponse adaptative pour tenter de maintenir l'homéostasie phospho-calcique. Toutefois, l'HPT2 peut avoir des conséquences délétères sur le remodelage et la minéralisation osseuse et, dans ses formes sévères, peut être responsable d'une ostéite fibro-kystique. L'HPT2 peut également s'autonomiser et conduire à l'hyperparathyroïdie tertiaire (hypercalcémique). Par ailleurs, de nombreux patients IRC n'ont pas une élévation suffisante de la PTH et/ou présentent un certain degré de résistance à la PTH avec une ostéopathie dite « adynamique » associée à une tendance hypercalcémique favorisant les calcifications extra-osseuses. Il vaut donc mieux éviter les concentrations sériques de PTH trop élevées ou trop basses ce qui a conduit les experts à proposer des valeurs cibles optimales pour la PTH. Comme indiqué plus haut, les valeurs cible de PTH chez les dialysés sont passées de 150-300 pg/mL dans les KDOQI à 2 à 9 fois la limite supérieure de la « normale » dans les KDIGO. Ceci induit plusieurs commentaires. Il faut tout d'abord se rappeler que les cibles des KDOQI provenaient d'études qui, à la fin des années 80's et au début des années 90's, avaient comparé les données de biopsies osseuses effectuées chez des patients dialysés aux concentrations de PTH mesurées avec la méthode « Allegro Intact PTH » (Nichols Institute Diagnostics). Depuis, plusieurs études ont montré que tous les types de remodelage osseux pouvaient être retrouvés pour des concentrations de PTH situées entre 100 et

500 pg/mL sans qu'il n'existe par ailleurs d'étude rapportant un bénéfice en terme de survie pour une zone quelconque de valeurs de PTH. D'autres études ont trouvé que, chez les dialysés, les concentrations de PTH sont associées à la mortalité uniquement pour les concentrations les plus élevées (au-dessus de 400-600 pg/mL). Pour ces raisons, les cibles de PTH des K/DOQI (150-300 pg/mL) ont été élargies dans les KDIGO (correspondant par exemple à 130-585 pg/mL avec le dosage Allegro lorsque la limite supérieure des normes fournies par le fabricant (65 pg/mL) était utilisée. On peut alors se demander pourquoi les KDIGO proposent des cibles pour la PTH basées sur des multiples de la limite supérieure de la normale plutôt que des valeurs absolues comme dans les K/DOQI. Pour comprendre cela, il faut prendre en compte la variabilité inter-techniques des dosages de PTH. En effet, alors que les K/DOQI proposaient la même cible de PTH quelle que soit la technique de dosage utilisée, nous avons montré que, sur un même sérum, la concentration de PTH pouvait varier d'un facteur supérieur à 2 en fonction de la technique de dosage. En comparant les différentes méthodes de dosage de PTH disponibles en France en 2005, nous nous sommes aperçus qu'en utilisant la méthode qui donnait les valeurs les plus basses et celle qui donnait les valeurs les plus hautes, nous pouvions très bien rendre, pour un même patient, une concentration au-dessous ou au-dessus de la cible des KDOQI, induisant donc potentiellement des attitudes diagnostiques ou thérapeutiques opposées. Comme la standardisation des dosages de PTH est très difficile à réussir du fait du manque de standard international et de la réaction croisée variable des différents dosages pour les différentes formes circulantes de PTH, la proposition des experts des KDIGO d'utiliser une cible de PTH basée sur la limite supérieure de la normale est une approche pragmatique pour éviter ce manque de standardisation. Ces experts n'ont toutefois pas pris en compte la difficulté d'établir des normes pour la PTH. Contrairement à la 25OHD les normes de PTH sont établies en mesurant cette hormone dans une population apparemment en bonne santé. Les critères d'exclusion à appliquer dans le recrutement de cette population sont très importants et peuvent être schématisés comme toute cause de perturbation de la sécrétion de PTH, ce qui inclut donc l'insuffisance en vitamine D. Ce point est important car l'insuffisance en vitamine D est très fréquente dans la population générale. Exclure les sujets insuffisants en vitamine D de la population de référence nécessite toutefois de mesurer la 25OHD chez tous les sujets ce qui complique encore l'établissement des normes de PTH et n'a bien sûr pas été fait dans la majorité des études. Lorsque nous avons exclu de différentes populations de référence recrutées pour établir des normes de PTH les sujets ayant une concentration de 25OHD basse (< 20 ou 30 ng/mL suivant nos études), nous avons démontré que la limite supérieure de la normale était 25-35% plus basse que dans la population initiale suivant la méthode de dosage utilisée (par exemple, 46 pg/mL au lieu de 65 pg/mL avec la technique Allegro intact PTH). La conséquence de cet exemple est que la zone cible des KDIGO pour le dosage Allegro aurait été de 130-585 pg/mL avec la limite supérieure de la normale habituelle de 65 pg/mL, alors qu'elle devient 92-414 pg/mL avec notre nouvelle limite supérieure de 46 pg/mL. Donc, pour une technique de dosage de PTH donnée, les valeurs « normales » (et donc la cible des KDIGO) peuvent varier significativement en fonction de la population de référence recrutée et en particulier si le statut vitaminique D a été ou non pris en compte. De plus, d'autres déterminants de la concentration de PTH devraient être aussi testés comme l'âge, le DFG, les apports calciques,

l'ethnie, et l'indice de masse corporelle, comme proposé par le groupe d'experts qui a publié récemment des recommandations pour le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire. En attendant des études « définitives », (valeurs de référence de PTH établies pour toutes les techniques de dosage en utilisant la même population de référence de sujets normaux, ayant un statut vitamine D correct et en stratifiant ensuite sur l'âge, le DFG, les apports calciques, l'ethnie, et l'indice de masse corporelle ...), les néphrologues doivent pour le moment se baser sur les valeurs de référence du laboratoire, même si la population de référence n'est pas clairement définie.

Quelle technique de dosage de PTH choisir ?

Les KDIGO recommandent que « ... les laboratoires de biologie clinique informent les cliniciens de la nature de la technique de dosage de PTH utilisée et signalent tout changement de technique, ou de type d'échantillon (plasma ou sérum), ou de procédure de prélèvement ou de traitement des échantillons ... ». Le choix de la technique de dosage de PTH est donc important non seulement pour le laboratoire mais aussi pour le néphrologue. La PTH est un peptide de 84 acides aminés. Pour exercer ses effets hypercalcémisants, hyperphosphaturisants, la PTH doit posséder les acides aminés de son extrémité N-terminale. Les techniques dites de PTH « intacte » (les dosages de PTH de 2^{ème} génération PTH) sont aujourd'hui utilisées par l'immense majorité des laboratoires On sait maintenant que, en plus de la PTH 1-84, les dosages de PTH de 2^{ème} génération mesurent des fragments dont la partie N-terminale est tronquée (comme la PTH 7-84) et pour lesquels des études expérimentales ont suggéré qu'ils pouvaient exercer des effets opposés à ceux de la PTH 1-84. Depuis 1999, des dosages de PTH de 3^{ème} génération ne reconnaissant pas la PTH 7-84 sont disponibles. Bien que particulièrement intéressants pour mieux comprendre la physiologie de la PTH, ces techniques ne semblent pas apporter des informations plus pertinentes que les techniques de 2^{ème} génération lorsqu'on les confronte aux résultats de biopsies osseuses et le groupe d'experts des KDIGO n'a pas recommandé leur utilisation en pratique clinique. Je pense toutefois que de nouvelles études sont nécessaires pour mieux apprécier la sensibilité diagnostique de ces techniques de 3^{ème} génération ainsi que pour vérifier leur capacité de prédiction de différents événements chez les patients IRC comme la mortalité, comme cela a été suggéré dans une étude récente, ou l'apparition de calcifications vasculaires. Cela est d'autant plus faisable aujourd'hui, que des techniques de 3^{ème} génération totalement automatisées commencent à être disponibles. De plus, comme les techniques de 3^{ème} génération donnent des valeurs plus basses que les techniques de 2^{ème} génération, leur utilisation n'était pas possible avec les recommandations KDOQI à moins d'appliquer un facteur de correction aux résultats ou de modifier les valeurs cible, deux solutions loin d'être satisfaisantes. Le problème n'existe plus avec les KDIGO puisque les valeurs recommandées dépendent de la limite supérieure des normes des différentes techniques, et cela quelle que soit la technique, ce qui inclut les techniques de 3^{ème} génération. Enfin, les conditions préanalytiques doivent être prises en compte, et en particulier la nature de l'échantillon sanguin. En effet, des différences significatives entre les valeurs obtenues sur sérum et sur plasma EDTA ont été rapportées avec quelques techniques de dosage et en particulier avec la technique Immulite avec laquelle les valeurs sur sérum sont très significativement plus basses que sur plasma EDTA. De manière

pertinente, l'industriel propose des valeurs de référence différentes pour le sérum et le plasma EDTA ce qui induit donc une différence entre les « valeurs cible KDIGO » pour les dialysés pour ces deux types d'échantillons. Il est donc particulièrement important que le laboratoire indique très clairement au néphrologue la nature du tube qui doit être utilisé pour un dosage de PTH. Bien qu'il n'y ait pas de réel consensus, nous préférons le sérum pour des raisons pratiques (possibilité de doser le calcium sur du sérum mais pas sur du plasma EDTA ; nécessité de remplir le tube EDTA tube mais pas le tube sec ...). Il faut toutefois signaler que, comme la PTH semble un peu plus stable à température ambiante dans le plasma EDTA que dans le sérum, il est important de standardiser la conservation des sérums s'ils ne sont pas utilisés rapidement. Notre recommandation est de congeler le sérum à - 20°C dans les 4-6 heures qui suivent la prise de sang. On peut discuter le cas particulier d'un échantillon sanguin prélevé le soir dans un centre de dialyse et adressé au laboratoire le lendemain matin. Nous avons démontré que, à condition que le tube primaire (utiliser un tube à gel dans ce cas) soit centrifugé et pas ouvert dans le centre de dialyse (ce qui suppose que celui-ci soit équipé d'une centrifugeuse de paillasse), le dosage de PTH peut être différé de 18 heures au moins si ce tube primaire est conservé + 4°C. Le sérum semble par ailleurs préférable si les échantillons doivent être conservés pendant des périodes longues comme dans le cadre d'études de recherche clinique.



Epo
Anti-Epo

Nicole Casadevall

CHAPITRE X

Deux français, Carnot et Deflandre, suggéraient, il y a environ un siècle, l'existence d'un facteur humoral, l'hémopoïétine, capable de stimuler la production de globules rouges chez des animaux rendus anémiques. Dans les quarante dernières années ce facteur humoral appelé plus tard l'érythropoïétine, a été caractérisé, sa synthèse rénale mise en évidence, puis purifié par l'équipe de E. Goldwasser (1977). Le gène humain a été identifié et cloné par FK Lin (1985) et transféré dans des cellules de mammifères. C'était le début de la production d'Erythropoïétine recombinante humaine, rHuEpo, à visée thérapeutique. C'était le premier facteur produit par génie génétique, l'Industrie biotechnologique était née.

Les premières études dans le traitement de l'anémie du patient hémodialysé ont été publiées en 1986/87, montrant son efficacité. La prise en charge de la maladie rénale s'en est trouvée transformée après la mise officielle sur le marché de la première molécule recombinante en France en 1988. Par la suite la rHuEpo a montré son efficacité dans d'autres indications, en particulier dans le traitement de l'anémie chimio-induite dans le cancer et les hémopathies.

La molécule et son mode d'action

L'érythropoïétine (Epo) est une glycoprotéine de 30,4 kDa, portant 4 chaînes glucidiques ce qui assure sa stabilité dans le plasma en limitant sa clairance hépatique. Chez l'adulte elle est majoritairement synthétisée par les cellules péri-tubulaires rénales dans la portion proximale du tubule rénal. Chez le fœtus et pendant la période néo-natale l'hépatocyte est la source majeure de production de l'Epo. Chez l'adulte la production hépatique d'Epo est mineure et ne représente que 10 % environ de la production totale.

L'Epo se lie spécifiquement à son récepteur (R-Epo) présent essentiellement sur les progéniteurs érythroblastiques tardifs et les précurseurs. Le R-Epo est un récepteur homodimérique qui appartient à la famille des récepteurs de cytokine de type I, caractérisé par un domaine transmembranaire unique et un domaine cytoplasmique sans domaine kinase. Il est prédimérisé à la surface cellulaire. Après fixation du ligand, sa conformation dans l'espace est modifiée : les deux parties intra-cellulaires du R-Epo se rapprochent, ce qui induit la transphosphorylation et l'activation des protéines Janus Kinase 2 (JAK2) situées au contact étroit de la portion intracellulaire. Ceci entraîne des phosphorylations en cascade et la transmission du signal via les voies JAK/STAT, RAS – MAP Kinase et PI3 Kinase. Le signal transmis au noyau est essentiellement un signal anti-apoptique qui permet à la cellule d'effectuer sa maturation terminale vers le réticulocyte et le globule rouge.

Cependant l'expression du R-Epo n'est pas réduite à la lignée érythroblastique : on trouve ce récepteur dans des tissus non hématopoïétiques en particulier le cerveau, le cœur, le rein, le poumon, l'intestin et les cellules endothéliales. Dans certaines conditions (stress, hypoxie) il existe dans le cerveau une sécrétion locale d'Epo par les cellules neuronales. L'interaction Epo-Récepteur serait responsable d'un effet protecteur des tissus. Cette hypothèse est actuellement testée en clinique, notamment en Neurologie.

La régulation

La synthèse d'Epo est régulée par le degré d'oxygénation d'un « senseur » de l'oxygène situé au niveau du rein. Dès que l'apport en oxygène est diminué, la synthèse d'Epo est stimulée. L'hypoxie peut être secondaire à une anémie, à un séjour en haute altitude, à une anomalie pulmonaire, à un shunt cardiaque droit-gauche, à une anomalie de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène etc La régulation de synthèse, majoritairement transcriptionnelle, fait intervenir de nombreux facteurs de transcription. Le facteur majeur est le facteur HIF (hypoxia inducible factor) qui se fixe sur une séquence située en 3' du gène de l'Epo, le HRE (hypoxia response element). HIF est un facteur de transcription hétérodimérique composé de deux sous-unités α et β . La production de HIF 1β est constitutive alors que la synthèse de la sous-unité α est dépendante de l'hypoxie. En présence d'oxygène, la sous-unité HIF-1 α est hydroxylée sur un résidu proline ce qui permet son interaction avec l'ubiquitine ligase de Von Hippel-Lindau (VHL) et ensuite sa dégradation par le protéasome. Au contraire, en situation d'hypoxie, HIF-1 α se dimérise avec HIF-1 β , l'hétérodimère se fixe sur HRE, recrute des co-activateurs et augmente la transcription du gène cible.

D'autres mécanismes sont impliqués dans la régulation positive de la synthèse de l'Epo, comme par exemple la stabilisation de son ARN messager.

A l'inverse, la carence protéique et les cytokines inflammatoires (IL6, TNF) diminuent la synthèse de l'Epo ce qui participe à la pathologie de l'anémie inflammatoire et à l'anémie du cancer.

Le dosage : méthodes, intérêt

L'Epo est un facteur humoral circulant qui est produit par le rein en fonction du degré d'hypoxie au niveau du tubule rénal. Il n'y a pas de réserves rénales de l'hormone. La concentration sérique est donc un vrai indicateur de la quantité d'hormone disponible pour l'érythropoïèse.

Les premières techniques de dosage utilisant les souris polyglobuliques étaient extrêmement lourdes et peu sensibles. Elles n'ont jamais été utilisées en routine. Elles restent cependant la technique de référence de dosage *in vivo* pour tester l'efficacité des molécules recombinantes.

Les premières méthodes modernes de dosage ont été les dosages radio-immunologiques. Ceux-ci sont de moins en moins utilisés depuis la mise au point de trousse commerciales immuno-enzymatiques ou immuno-chimioluminescentes. Les valeurs varient selon les techniques mais on peut situer la normalité, pour un sujet ayant un taux normal d'hémoglobine, entre 5 et 25 mU/ml.

D'une façon générale, la concentration sérique d'Epo augmente de façon proportionnelle au degré d'anémie. Cependant dans certaines circonstances, comme par exemple l'anémie inflammatoire ou le cancer, la concentration sérique d'Epo est inférieure à celle observée, à même degré d'anémie, chez des patients souffrant d'une anémie d'une autre origine, par exemple une anémie par carence martiale. On dit qu'il y a, dans ces circonstances, une réponse érythropoïétique inappropriée par rapport à l'anémie.

Le résultat du dosage de l'Epo chez un patient anémique doit donc être interprété en fonction du

degré d'anémie. Idéalement chaque laboratoire devrait avoir établi une courbe de régression de la concentration d'Epo en fonction du taux d'Hémoglobine afin d'évaluer si la réponse érythropoïétique est adaptée ou non au degré de l'anémie. Ceci est important pour éviter des prescriptions de rHuEpo inutiles chez des patients anémiques dont la concentration sérique endogène d'Epo est déjà très élevée, en adéquation avec l'anémie.

Dans quelles circonstances le dosage de l'Epo sérique est-il utile ?

Il est inutile de doser l'Epo chez un patient insuffisant rénal avant la mise sous traitement substitutif par rHuEpo. Par contre il a été démontré que doser l'Epo chez les malades myélodysplasiques ou atteints de myélome avant traitement était utile. Si les concentrations d'Epo endogène sont élevées (> 500 mU/ml), la probabilité de réponse au traitement est faible.

Dans les polyglobulies, une concentration d'Epo endogène élevée est très évocatrice d'une polyglobulie secondaire. Théoriquement dans la polyglobulie de Vaquez on s'attend à une concentration effondrée d'Epo. Malheureusement les performances des trousse de dosage commercialisées sont disparates avec des seuils de détection très variables. Depuis la découverte de la mutation JAK2 V617F, le dosage de l'Epo est moins utile, mais dans les érythrocytoses sans mutation de JAK2 il reprend de l'intérêt. On recommande de le pratiquer après avoir ramené l'hématocrite des patients à une valeur normale.

L'érythropoïétine « médicament »

- Les érythropoïétines recombinantes (rHuEpo) utilisées initialement en thérapeutique époétine alpha (Eprex®) et époétine bêta (NéoRecormon®) sont obtenues après introduction du gène de l'Epo dans des cellules de mammifères (cellules CHO, Ovaires de Hamster Chinois) qui assurent la glycosylation de la molécule. Leur composition en glucides est très peu différente de celle de l'érythropoïétine endogène naturelle et leur partie protéique strictement identique à celle de la protéine endogène. Une autre érythropoïétine, l'époétine δ (Dynepo®) produite dans des cellules d'origine humaine a été développée puis très récemment retirée du marché. Un inconvénient de ces érythropoïétines est que leur demi-vie est brève ce qui nécessite des administrations fréquentes (en moyenne 2 injections par semaine).
- Des érythropoïétines de 2^{ème} génération ont été ensuite développées dans le but d'augmenter la demi-vie in vivo de la molécule : plus la molécule d'érythropoïétine est glycosylée, plus la demi-vie est longue. La darbépoétine alpha (Aranesp®) est une érythropoïétine modifiée qui contient cinq chaînes de N-glycosylation alors que les époétines alpha et beta n'en contiennent que trois comme l'érythropoïétine endogène.

La méthoxy polyéthylène glycol époétine bêta ou CERA (pour Continuous Erythropoietin Receptor Activator) (Mircera®) est une érythropoïétine pégylée à durée de vie très prolongée, aux environs de 130 heures chez l'homme. Ces érythropoïétines à longue demi-vie permettent de limiter la fréquence d'administration, une injection toutes les deux ou trois semaines ([Tableau 1](#)).

Tableau 1 : Les différents ASEs disponibles sur le marché. Données de pharmacocinétique.

	Demi-vie (h) (moyenne ± SEM)	
	IV	SC
Epoetin alfa	6,8 ± 0,6	19,4 ± 2,5
Epoetin beta	8,8 ± 0,5	24,2 ± 2,6
Darbepoetin alfa	25,3 ± 2,2	48,8 ± 5,2
CERA3	133 ± 9,8	137 ± 21,9

- Vingt ans après l'autorisation de mise sur le marché des premières érythropoïétines, l'extinction des brevets les protégeant a amené plusieurs firmes à développer des copies du produit princeps et à les commercialiser : c'est la naissance des « biosimilaires ». Des biosimilaires de l'Epoétine alfa ont reçu une autorisation de mise sur le marché dès 2007 par l'agence de médecine européenne (EMA). La mise sur le marché de ces médicaments est soumise à une réglementation spécifique, différente de celle appliquée aux produits génériques classiques.
- D'autres molécules dérivées de l'Epo sont actuellement développées en pré-clinique ou dans des essais cliniques. Ce sont essentiellement des polymères de l'Epo.
- Un petit peptide, l'Hématide, (produit par Affymax), est actuellement en développement clinique. Bien que n'ayant aucune communauté de structure avec l'érythropoïétine, ce peptide est capable de se fixer au récepteur et d'induire la cascade normale de signalisation. Il est actuellement en expérimentation clinique en phase II et III dans la maladie rénale et en oncologie. De façon intéressante, alors que les anticorps anti-érythropoïétine responsables d'érythroblastopénie reconnaissent toutes les érythropoïétines existant sur le marché, ils ne reconnaissent pas ce peptide : In vitro les anticorps anti-érythropoïétine inhibent la différenciation érythroblastique induite par l'érythropoïétine, par contre ils n'ont aucune action inhibitrice sur la différenciation induite par l'Hématide. Un essai clinique montrant l'efficacité de cette molécule chez 12 patients avec érythroblastopénie et anticorps anti-érythropoïétine vient d'être publié.

Tous ces produits stimulent l'érythropoïèse en activant le récepteur à l'érythropoïétine, aussi les experts du groupe Européen des Recommandations de Bonne Pratique (European Best Practice Guidelines) ont proposé d'utiliser la dénomination générique, d'Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) pour l'ensemble de ces molécules à activité érythropoïétique.

Les Indications - Les risques

La première indication a été le traitement de l'anémie de la maladie rénale chronique dans laquelle la faible production d'Epo endogène est la cause majeure de l'anémie. Les ASEs ont ensuite prouvé leur efficacité dans d'autres types d'anémies de physiopathologie plus complexe, en particulier le traitement de l'anémie du cancer. Cependant alors que pratiquement 95% des malades rénaux répondent aux ASEs, dans le cancer seulement 50 à 60% des patients sont corrigés par le traitement avec des facteurs prédictifs de réponse difficiles à définir.

À côté de ces deux utilisations principales, il existe d'autres indications beaucoup plus larges (Tableau 2).

Hors de tout essai contrôlé, les vertus « dopantes » de l'Epo ont fait l'objet d'un usage détourné dans le monde de la compétition, humaine et animale.

Tableau 2 : ASEs = Les indications thérapeutiques.

Maladie rénale chronique *
Cancer *
Syndromes myélodysplasiques
Transfusion autologue *
Périchirurgie *
Anémie du prématuré *
Anémie inflammatoire
Réanimation
Greffe de moelle osseuse

* Indications enregistrées en Europe.

Immunogénicité

De 1988 à 1998, pendant leurs 10 premières années d'utilisation, les ASE étaient reconnus comme peu immunogènes : très rares cas d'apparition d'anticorps anti-érythropoïétine avaient été décrits.

A partir de 1998, et pendant les quatre années qui ont suivi, on observa des érythroblastopénies (en anglais : pure red cell aplasia, PRCA) en nombre rapidement croissant, surtout chez des patients atteints de maladie rénale, exclusivement traités par la voie sous-cutanée. Ces érythroblastopénies étaient la conséquence de l'apparition d'anticorps anti-érythropoïétine. Ces anticorps reconnaissent l'érythropoïétine endogène, mais aussi tous les ASE actuellement commercialisés. Les anticorps anti-

érythropoïétine sont toujours des anticorps neutralisants, c'est à dire capables d'inhiber l'effet biologique de l'érythropoïétine. La mise en évidence de leur caractère neutralisant se base sur des tests qui étudient la prolifération, soit de précurseurs érythroïdes, soit de lignées cellulaires dont la croissance est dépendante de l'érythropoïétine. Ces tests sont délicats et difficilement standardisables.

Très vite il est apparu que cette augmentation brutale des cas d'erythroblastopénies était liée à une molécule, l'Eporex® (epoetine alpha) et avait coïncidé avec le changement de formulation de l'epoetine alpha commercialisée hors USA : suppression de l'albumine humaine utilisée comme agent stabilisant remplacée par du polysorbate 80. Au total environ 300 cas ont été rapportés dans le monde. L'incidence des cas imputables à Eprex® a atteint un pic entre 2001 et 2002 pour diminuer ensuite très rapidement. L'administration par voie sous-cutanée d'Eporex® chez l'insuffisant rénal a été contre-indiquée en Décembre 2002. Récemment cette contre-indication a été levée dans la plupart des pays où elle avait pris effet.

Mais tous les anticorps n'étaient pas imputables à Eprex® et la communauté médicale a pris conscience que des cas d'érythroblastopénie pouvaient également survenir chez des patients recevant par voie sous-cutanée d'autres ASE. L'incidence précise de cette complications est difficile à donner, elle est très faible, estimée de l'ordre de 1 à 3 cas pour 100 000 patients/année. Cependant, malgré sa rareté il est important de savoir reconnaître précocement cette affection qui peut être traitée de façon efficace.

L'analyse des cas d'érythroblastopénie avec anticorps anti-érythropoïétine a permis d'identifier plusieurs facteurs favorisant leur survenue, mettant en évidence le caractère multifactoriel de cette pathologie iatrogène. Le relargage de composés chimiques contenus dans le caoutchouc des pistons de seringues préremplies à été incriminé. Mais il est clair que d'autres facteurs indépendants du produit comme notamment les conditions de stockage et de manipulation, peuvent influencer l'apparition d'anticorps.

Aucun cas n'a été rapporté chez des patients recevant un ASE en raison d'une anémie induite par une chimiothérapie anticancéreuse. Cela pourrait être du à la fois à une exposition plus brève au produit et au déficit immunitaire induit par la chimiothérapie.

Cette expérience récente vécue avec Eprex® a des implications pour la mise sur le marché des biosimilaires des ASEs. En effet, un simple changement de formulation a montré son impact sur l'immunogénicité du produit. Il importe maintenant aux autorités de santé de définir les exigences requises dans les essais cliniques et surtout les règles de surveillance après la mise sur le marché de ces nouvelles molécules.

En Oncologie

A partir de 2003 des essais cliniques ont rapporté des effets négatifs du traitement par ASE sur la survie par rapport aux groupes placebo. Des méta-analyses plus récentes ont confirmé l'augmentation de mortalité et de risque thromboembolique chez les patients cancéreux traités par ASE. Ceci a amené différentes sociétés savantes et les agences de santé à publier des recommandations quant à l'utilisation des ASEs en oncologie.

Le mécanisme de cette augmentation de mortalité n'est pas totalement clair. Certaines tumeurs pourraient exprimer des récepteurs à l'Epo, mais les outils utilisés pour mettre en évidence ces récepteurs ne semblent pas totalement spécifiques et 2 publications récentes vont dans ce sens. Des études cliniques et biologiques devraient clarifier ces problèmes dans l'avenir.

En Néphrologie

La cible optimale du taux d'hémoglobine n'a jamais été établie avec précision. Le but princeps du traitement chez les patients avec maladie rénale était d'améliorer leur qualité de vie, leurs fonctions cognitives et leur hypertrophie ventriculaire gauche. Et pour cela le concept était que des taux élevés d'hémoglobine étaient bénéfiques. De façon inattendue des essais randomisés récents ont montré à l'inverse que des cibles d'hémoglobine plus élevées avaient un effet délétère. L'interprétation de ces constatations n'est pas simple et soulève plusieurs hypothèses.

En conclusion, un siècle après sa première description et après vingt ans d'utilisation en thérapeutique l'érythropoïétine a apporté un progrès thérapeutique majeur dans la prise en charge des patients atteints de maladie rénale et en oncologie. Cependant des études cliniques récentes mettent en évidence des effets négatifs des ASEs qui incitent à la prudence et au respect des recommandations des sociétés savantes et des agences de santé. En outre, à côté de ses effets érythropoïétiques, il est de plus en plus évident que l'Epo possède des effets pléiotropiques, tissu-protecteurs. Ces effets ouvrent une nouvelle ère de recherche avec potentiellement de nouvelles indications pour les ASEs. Comme c'est le cas dans tous les domaines de recherche, des connaissances nouvelles génèrent de nouvelles questions.

Bibliographie

Casadevall N., Nataf J., Viron B., Kolta A., Kiladjian JJ., Martin-Dupont P., Michaud P., Papo T., Ugo V., Teyssandier I., Varet B., Mayeux P. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med.* 2002 ; 346 : 469-75.

Fried W. Erythropoietin and erythropoiesis. *Exp Hematol.* 2009 ; 37 : 1007-15.

Halstenson CE., Macres M., Katz SA., Schnieders, Watanabe M., Sobota JT., Abraham PA. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50 : 702-12.

Jelkmann W. Erythropoietin after a century of research : younger than ever. *Eur J Haematol.* 2007 ; 78 : 183-205.

Macdougall IC., Gray SJ., Elston O., Breen C., Jenkins B., Browne J., Egrie J. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 2392-5.

Unger EF., Thompson AM., Blank MJ., Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents - Time for a reevaluation. *N Engl J Med.* 2010 ; 362 : 189-92.

**Anticorps anti-cytoplasme
des polynucléaires ou ANCA
(Anti-Neutrophil Cytoplasmic
Auto-antibodies)
et anticorps anti-membranes
basales glomérulaires
ou anti MBG**

Laure-Hélène Noël

ANCA

Les ANCA sont des autoanticorps appartenant à une famille reconnaissant les antigènes présents dans le cytoplasme des polynucléaires.

Ils furent décrits dans les maladies inflammatoires des vaisseaux ou vascularites dans les années 80. Progressivement, il est apparu que les vascularites systémiques, telles la granulomatose de Wegener, les polyangéites microscopiques, le syndrome de Churg et Strauss et les glomérulonéphrites nécrosantes focales (vascularites limitées au rein) avaient très fréquemment ces anticorps reconnaissant des antigènes présents dans le cytoplasme des polynucléaires. Ces vascularites ont en commun de toucher des vaisseaux de petit calibre.

Le rôle des ANCA dans ces différentes pathologies n'est pas définitivement établi, mais la recherche de ces autoanticorps est très utile pour établir le diagnostic et dans certains cas évaluer le pronostic des vascularites.

La spécificité est importante à préciser car elle n'est pas univoque dans celles-ci. Elle permet de les distinguer du nombre croissant de patients avec maladies inflammatoires ou infectieuses ayant des ANCA mais de spécificité différente.

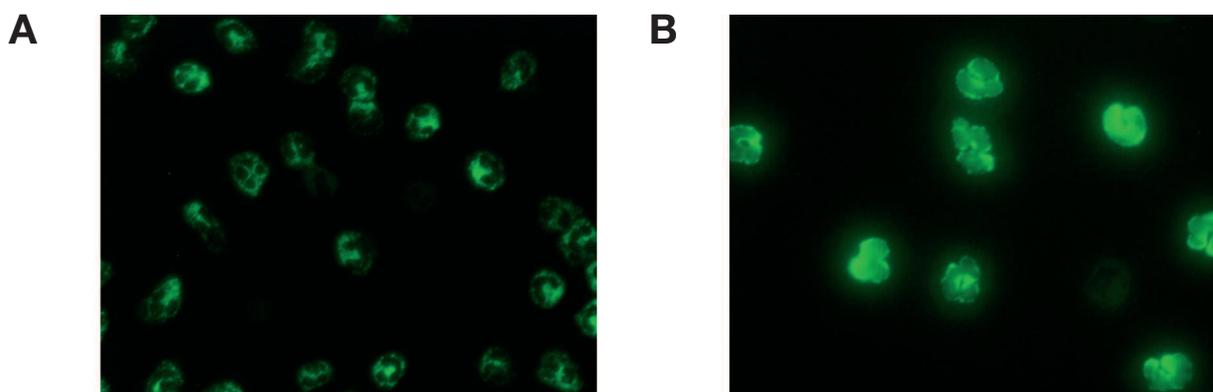
Méthodes de détection

La méthode de détection de référence des ANCA est l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur frottis de polynucléaires humains sains fixés en éthanol. Des préparations sont disponibles dans le commerce. Cette méthode est standardisée et est reconnue internationalement. Elle fut adoptée lors du 1er Workshop sur les ANCA (1989) et non remise en cause depuis.

Lorsque les frottis sont fixés dans l'éthanol, deux aspects principaux sont distingués : l'un cytoplasmique (c-ANCA) et l'autre périnucléaire (p-ANCA). L'aspect c-ANCA est caractérisé par une fluorescence diffuse du cytoplasme des polynucléaires avec un renforcement entre les lobes du noyau. L'aspect périnucléaire est caractérisé par une fluorescence concentrée autour du noyau, plutôt en motte avec débordement sur le noyau (Figure 1).

Figure 1 : Immunofluorescence indirecte sur un frottis de polynucléaires.

- (A) c-ANCA avec fluorescence dans le cytoplasme montrant en négatif le noyau polylobé du polynucléaire**
(B) p-ANCA avec fluorescence en motte autour du noyau et le débordant

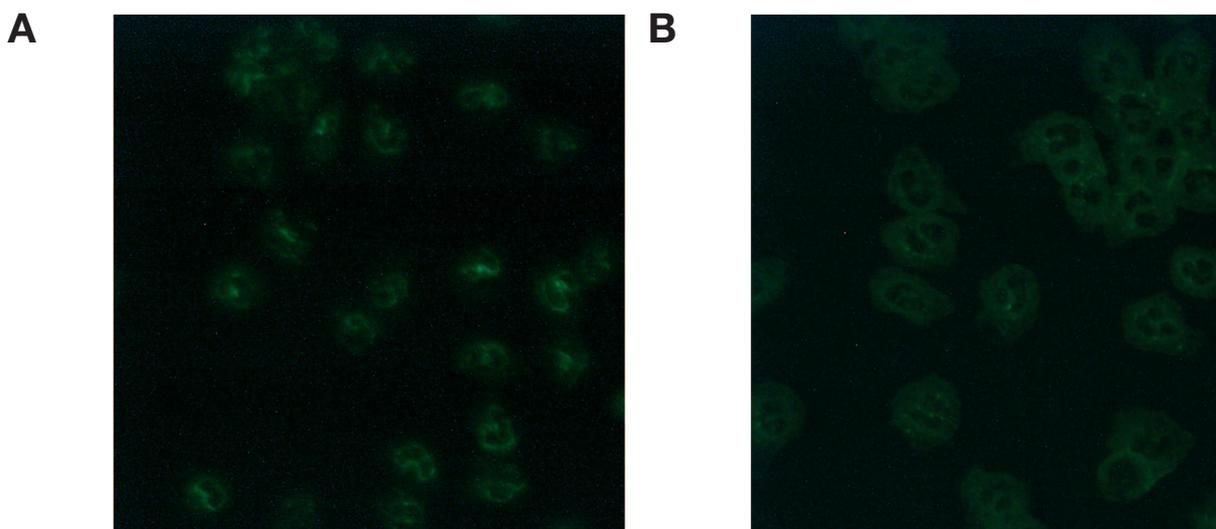


Des p-ANCA atypiques ont été décrits : ils sont caractérisés par une fluorescence annulaire fine régulière autour du noyau. Si les frottis de polynucléaires sont fixés dans le formol, ces p-ANCA atypiques se distinguent des p-ANCA car aucune fluorescence n'est observée (Figure 2).

Figure 2 : Immunofluorescence indirecte sur un frottis de polynucléaires.

(A) p-ANCA atypiques avec fluorescence annulaire du noyau quand le frottis est fixé en alcool

(B) Aucune fluorescence quand le frottis est fixé en formol



Enfin les p-ANCA peuvent se confondre avec certains facteurs antinucléaires (FAN). On peut alors associer une recherche de FAN par les techniques standard (Cellules Hep2, foie de souris). Cette recherche se fait sur du sérum, c'est à dire du sang prélevé sur tube sec. Ces anticorps sont absents chez le sujet normal et leur présence est donc anormale.

En fonction des résultats obtenus, l'investigation est poursuivie par la recherche des cibles antigéniques à l'aide d'ELISA spécifiques, eux aussi disponibles dans le commerce.

Deux antigènes principaux sont en cause dans les vascularites touchant les vaisseaux de petite taille : la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxydase (MPO).

Si l'aspect c-ANCA est pratiquement toujours associé à des anticorps anti-PR3, en revanche, l'aspect p-ANCA a une valeur moindre car pouvant correspondre à des anticorps anti-MPO, mais aussi à des anticorps dirigés contre d'autres cibles antigéniques (elastase, lysozyme, azurocidine, cathepsine G, lactoferrine et protéine 2 de la membrane lysosomique humaine [LAMP-2]) dont la signification clinique est moindre.

La quantification des anticorps anti-PR3 et anti-MPO est obtenue avec des techniques d'ELISA direct. Des études ont montré que les techniques de « Capture ELISA » étaient plus sensibles, mais en pratique, les ELISA du commerce sont fiables et utilisés en clinique.

La combinaison de c-ANCA en IIF avec des anti-PR3 en ELISA et de p-ANCA en IIF avec des anti-MPO en ELISA sont spécifiques d'une vascularite systémique ou limitée au rein.

Utilisation en clinique de la recherche d'ANCA

La recherche d'ANCA doit être proposée quand un patient est suspect d'être atteint d'une vascularite. C'est un examen dont le résultat peut être obtenu rapidement et qui en cas de positivité permet la prise en charge du patient avant même d'avoir un résultat histologique qui reste toutefois toujours nécessaire.

Fréquence et spécificité des ANCA dans les vascularités touchant les vaisseaux de petit calibre

Selon les vascularites, la fréquence et la spécificité des ANCA sont différentes. Dans la granulomatose de Wegener, les PR3-ANCA sont retrouvés chez 60 à 95% des patients, alors que ces ANCA sont moins fréquents dans les polyangéites microscopiques (30-40%), dans les Syndromes de Churg et Strauss (9-30%) et jamais décrits dans les vascularites limitées au rein. Les MPO-ANCA sont plus fréquents dans les polyangéites microscopiques (50-70%), les vascularités limitées au rein (50-70%), les syndromes de Churg et Strauss (30-40%) et peuvent se voir dans les granulomatoses de Wegener (10-15%).

Tableau 1 : Utilité clinique du test.

Type de la vascularité	ANCA-fréquence	Cible antigénique
Granulomatose de Wegener	c-ANCA (70-80%) p-ANCA (10-15%)	PR3 MPO
Polyangéite microscopique	c-ANCA (15-30%) p-ANCA (50-70%)	PR3 MPO
Syndrome de Churg et Strauss	c-ANCA (15-20%) p-ANCA (30-40%)	PR3 MPO
Vascularite limitée au rein	p-ANCA (50-70%)	MPO
Maladie à anti-MBG	p-ANCA (25%)	MPO

Intérêt clinique des ANCA au cours des vascularites

Il est bien admis que les ANCA anti PR3 ou anti MPO ont un intérêt diagnostique et évolutif au cours des différentes vascularités systémiques en particulier celles avec expression pulmonaire. La sensibilité est très grande pour la granulomatose de Wegener, la polyangéite microscopique, les vascularites limitées au rein (Glomérulonéphrites nécrosantes focales pauci-immunes) et le Syndrome de Churg et Strauss. Les périartérites noueuses (vascularites touchant les vaisseaux de moyen calibre) n'ont qu'exceptionnellement des ANCA.

Les études longitudinales du taux des ANCA peuvent avoir un intérêt pour la surveillance du patient. Le traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur s'accompagne généralement d'une baisse du

taux des ANCA. Leur réascension aurait une valeur prédictive pour le diagnostic de rechute. Celle-ci n'est cependant pas constante et la réapparition d'anomalies sérologiques ne doit pas à elle seule faire décider de la reprise du traitement. Dans notre expérience, ce critère est en défaut dans pratiquement la moitié des cas. Inversement, la persistance de la négativité des ANCA est rarement associée à une rechute. Ce fait a un intérêt pour distinguer une éventuelle rechute d'un accident intercurrent éventuellement infectieux.

Rôle des ANCA dans le développement des lésions de vascularites

Pour évaluer le rôle des ANCA, on dispose d'arguments cliniques, d'études in vitro et de modèles expérimentaux. Les observations cliniques indiquent que les ANCA ont un rôle dans la pathophysiologie des vascularites. Les patients traités par échanges plasmatiques ont moins de chance d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale que ceux uniquement traités par bolus de corticoïdes. Cependant, il existe des formes authentiques de vascularites systémiques sans ANCA. Par ailleurs, il n'a pas toujours été trouvé une relation entre l'activité de la maladie et le taux des ANCA. Des études récentes montrent que les propriétés de ces anticorps sont importantes à considérer pour expliquer la relation entre ANCA et inflammation des petits vaisseaux. Ces anticorps ont la propriété d'activer la cascade du complément, de se lier aux macrophages par l'intermédiaire du récepteur Fcγ proinflammatoire, aux cellules endothéliales et aux cellules dendritiques. Les ANCA sont de classe IgG. Il est apparu que les sous classes IgG1 et IgG3 avaient un effet sur l'adhérence et la migration des polynucléaires. Des anticorps dirigés contre la PR3 complémentaire, probablement ayant des réactions croisées avec le plasminogène peuvent induire la production de PR3-ANCA. Un nouvel antigène a été mis en cause (LAMP-2) dans des vascularites faisant concurrence à la PR3 et la MPO.

In vitro, l'activation des polynucléaires est associée au transfert des enzymes à leur surface où ils sont capables d'être à l'origine de réactions immunes. Les polynucléaires peuvent être activés par des agents pathogènes, dégranuler, libérer des radicaux oxygénés, des enzymes protéolytiques, déclencher la production d'anticorps contre les antigènes de surface et induire des lésions endothéliales avec lyse de celles-ci, détachement de la membrane basale et nécrose. La production d'ANCA peut être perpétuée localement du fait de cellules endothéliales présentant l'antigène.

En pathologie expérimentale, il est possible de déclencher des glomérulonéphrites nécrosantes focales, en injectant des splénocytes de souris déficientes en MPO immunisées avec de la MPO, à des souris sauvages. C'est dans ce modèle que le rôle du complément a été le mieux démontré. Il n'a pas été possible d'obtenir de modèle de vascularite avec des anti PR3.

Les anti LAMP-2 injectés au rat sont à l'origine du développement d'une glomérulonéphrite nécrosante focale pauci-immune d'où l'intérêt pour cette cible antigénique.

Les faits cliniques, les études in vitro et les études sur animal permettent donc de montrer le rôle des ANCA dans les vascularites, bien qu'il soit plus évident avec les MPO-ANCA qu'avec les PR3-ANCA. Le rôle des anti-LAMP-2 mérite plus ample démonstration.

ANCA et autres maladies

Les ANCA ont été observés de manière croissante en dehors du cadre des vascularites. En effet, des ANCA de spécificité MPO ont été décrits au cours des maladies à anticorps anti-membrane basale glomérulaire dans environ 25% des cas. Dans des affections proches des vascularites, comme dans le syndrome de Kawasaki, la polychondrite atrophiante, des ANCA sont retrouvés avec une fréquence significative. Dans le lupus érythémateux disséminé, des ANCA anti élastase et anti MPO ont été décrits. Par ailleurs, des ANCA sont détectés dans diverses circonstances où les polynucléaires sont impliqués : syndrome de Sweet, endocardite bactérienne, infection à VIH, mucoviscidose avec suppuration chronique. Des ANCA ont aussi été retrouvés dans les rectocolites hémorragiques, les cholangites sclérosantes, les polyarthrites rhumatoïdes. L'aspect en immunofluorescence correspond à des p-ANCA le plus souvent atypiques dont la spécificité est rarement la MPO (tableau 2).

Tableau 2 : ANCA et autres maladies.

Maladies	Fréquence des ANCA (%)	Antigènes
Polyarthrite rhumatoïde	30-70	Noyau/cytoplasme
Lupus érythémateux	20-30	LF
Rectocolite hémorragique	50-70	LF, CG, BPI
Cholangite sclérosante	70-80	LF, CG, BPI
Hépatite auto-immune	40-50	Noyau/cytoplasme
Médicaments	?	MPO, EI, PR3, Azuro
Mucoviscidose	?	BPI

LF : LactoFerrine ; CG : Cathepsine G ; BPI : Bacterial Permeability Increasing Protein ; EI : Elastase ; Azuro : Azurocidine.

Dans ces situations, les ANCA sont de faible affinité. L'autoréactivité pourrait être secondaire à une immunisation dirigée contre les constituants des granules libérés par activation chronique des neutrophiles et favorisée par une activation polyclonale.

Anti-MBG

Ce sont des anticorps dirigés contre des constituants de la membrane basale glomérulaire (MBG). La maladie à anticorps anti-MBG peut se manifester sous 3 formes : une glomérulonéphrite, une capillarite pulmonaire ou bien un syndrome pneumo-rénal associant les 2 manifestations précédentes. L'appellation de syndrome de Goodpasture est réservée exclusivement à la forme pneumo-rénale. Ce sont des maladies exceptionnelles mais connues depuis plus de 40 ans. Il s'agit de maladies aiguës, brutales qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital avec, s'il y a atteinte rénale, oligo-anurie et, s'il y a atteinte pulmonaire, hémorragie intra-alvéolaire. Si une biopsie rénale est réalisée, il s'agit d'une glomérulonéphrite nécrosante à croissant qui, en immunofluorescence, donne une fixation linéaire du sérum anti-IgG le long des membranes basales glomérulaires (Figure 3). Si une biopsie pulmonaire est effectuée, le sérum anti-IgG donne une fluorescence linéaire segmentée le long des alvéoles pulmonaires (Figure 4).

Figure 3 : Immunofluorescence directe sur un glomérule de patient avec maladie à anticorps anti MBG : Fixation linéaire du sérum anti IgG le long des membranes basales glomérulaires, parfois rompues dans un flocculus déformé par un croissant.

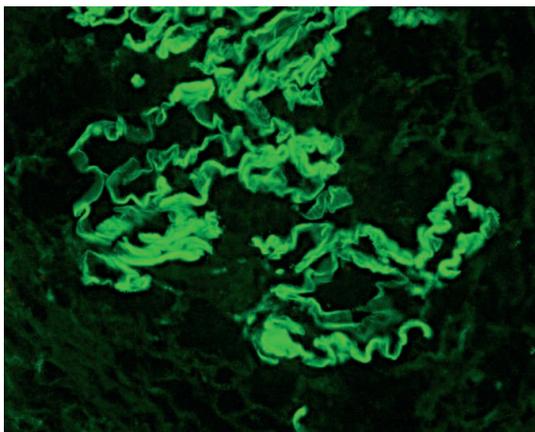
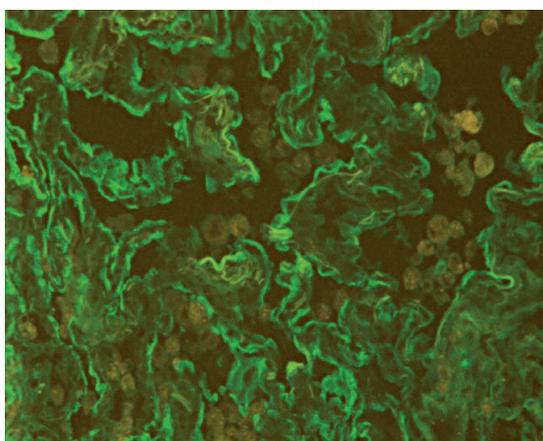


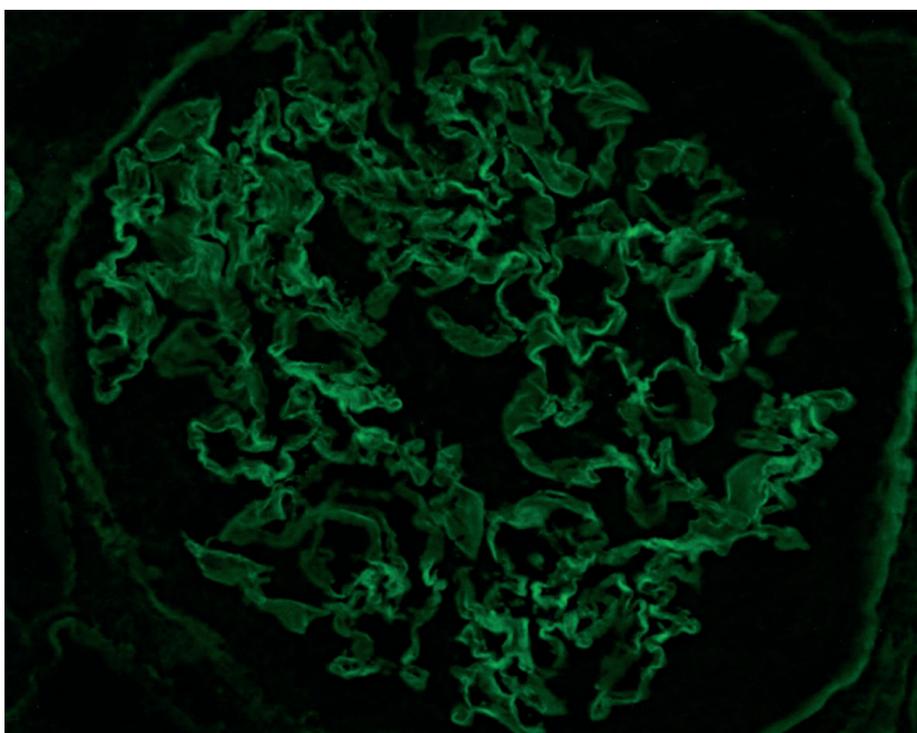
Figure 4 : Immunofluorescence directe sur une biopsie pulmonaire d'un patient avec Syndrome de Goodpasture : Fixation linéaire un peu segmentée du sérum anti IgG le long des alvéoles pulmonaires.



Méthodes de détection

L'étude du sérum de ces patients se fait comme pour les ANCA par immunofluorescence indirecte (IIF) et par ELISA. Les résultats peuvent être obtenus rapidement car lorsque sont détectés ces anticorps, un traitement comportant corticoïdes, immunosuppresseurs et plasmaphérèse doit être instauré en urgence. Dans le commerce, des coupes de rein de singe sont disponibles. Le sérum placé sur ces préparations donnent une fixation linéaire en IIF le long des MBG mais aussi parfois le long des membranes basales des tubes distaux. Les laboratoires d'Anatomie Pathologique peuvent disposer de coupes de rein humain sur lesquelles une technique d'IIF peut être effectuée. Cette technique a le mérite d'être plus spécifique (Figure 5).

Figure 5 : Immunofluorescence indirecte sur du parenchyme rénal normal révélant la présence d'anticorps anti MBG circulant dans le serum : Fixation linéaire le long des MBG avec un sérum anti IgG humain. Fixation linéaire le long des MBG du sérum révélé par un anti IgG humain signifiant l'existence d'anticorps anti MBG.



Des tests ELISA, disponibles dans le commerce, permettent de reconnaître la cible antigénique de ces anticorps : le domaine non collagénique de la chaîne alpha 3 du collagène IV. Ces anticorps sont des IgG essentiellement de type IgG1 et IgG4. Ils sont détectés dans 84 à 87 % des cas. En leur absence, il faut rechercher une autre cible antigénique ou avoir recours à une technique de détection plus sensible un « résonnant minor biosensor ».

Comme cela a déjà été mentionné plus haut, il peut y avoir une association des anti MBG et des ANCA dans environ 25% des cas. Ces ANCA peuvent être dépistés avant, au même moment ou après la découverte des anti MBG.

Rôle pathogène des anticorps anti-MBG

Les anticorps sont dirigés contre un antigène de la membrane basale glomérulaire qui est aussi présent au niveau des alvéoles pulmonaires. Les membranes basales glomérulaires et alvéolaires sont en partie constituées de collagène IV. Chaque molécule de collagène est formée par l'enroulement en triple hélice de 3 chaînes. Il existe 6 différentes chaînes (α_1 , α_2 , α_3 , α_4 , α_5 , α_6) synthétisées par des gènes situés sur des chromosomes différents. Le domaine non collagénique de la chaîne α_3 contient l'antigène mis en cause dans les maladies à anticorps anti MBG. Les anticorps rompent la structure de la membrane basale démasquant des épitopes séquestrés. Des facteurs environnementaux, hydrocarbures, tabac, seraient nécessaires pour que les épitopes de la membrane alvéolaire soient exposés au système immunitaire.

Des modèles expérimentaux ont reproduit des glomérulonéphrites nécrosantes dans différentes espèces animales soit par immunisation active avec de la MBG, soit par immunisation passive avec l'injection d'anticorps hétérologues. Différents protocoles sont en faveur du rôle éventuel de l'activation des voies classique ou alterne du complément, des récepteurs Fc de l'IgG et de la participation des cellules T dans l'induction d'une glomérulonéphrite à anticorps anti MBG.

La maladie à anticorps anti-MBG est exceptionnelle, mais il faut savoir la reconnaître car c'est une urgence. La recherche des anti-MBG par IIF et ELISA peut permettre de faire rapidement le diagnostic et de pouvoir alors instituer les plasmaphèreses avant d'avoir les résultats histologiques.

Bibliographie

Borza DB., Bondar O., Colon S., Todd P., Sado Y., Neilson EG., Hudson BG Goodpasture autoantibodies unmask cryptic epitopes by selectively dissociating autoantigen complexes lacking structural reinforcement: novel mechanism for immune privilege and autoimmune pathogenesis J Biol Chem 2005 ; 280 : 27147-27154.

Chen M., Kallenberg CGM New advances in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. Clin Exp Rheumatol 2009 ; 27 : S108-114.

Falk RJ., Jennette JC Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N Engl J Med 1988 ; 318 : 1651-1657.

Hagen EC., Daha MR., Hermans J., Andrassy K., Csemok E., Gaskin G. *et al* Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. Kidney Int 1998 ; 53 : 743-753.

Lerner RA., Glasscock RJ., Dixon FJ. ; The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. J Exp Med 1967 ; 126 : 989-1004.

Levy JB., Turner AN., Rees AJ., Pusey CD Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma-exchange and immunosuppression *Ann Int Med* 2001 ; 134 : 1033-1042.

Lüdemann J., Utecht B., Gross WL Detection and quantitation of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis by ELISA using affinity-purified antigen. *J Immunol Methods* 1988 ; 114 : 167-174.

Van der Woude FJ., Rasmussen N., Lobatto S., Wiik A., Perman H., van Es LA et al Autoantibodies against neutrophils and monocytes tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener granulomatosis. *Lancet* 1985 ; 1 : 425-429.

Wiik A Clinical and pathological significance of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in vasculitis syndromes *Mod Rheumatol* 2009 ;19 : 590-599.

**Test LED,
complément**

Philippe Rieu

CHAPITRE XII

Introduction

Les examens immunologiques constituent un complément indispensable de la clinique pour confirmer le diagnostic de maladie lupique. Certains font partie des critères de classification du lupus érythémateux systémique proposés par l'American College of Rheumatology (ACR). Ils peuvent aussi aider à évaluer l'évolutivité de l'affection.

Facteurs anti-nucléaires (FAN)

Les facteurs anti-nucléaires (FAN) ou anticorps anti-nucléaires (ANA pour antinuclear antibodies) sont des auto-anticorps dirigés contre des constituants du noyau. Il est recommandé de rechercher la présence de FAN par immunofluorescence indirecte sur cellule Hep2. Les dilutions successives apprécieront le titre du sérum contenant les anticorps. La distribution de la fluorescence nucléaire (homogène, périphérique, moucheté, ou nucléolaire) orientera grossièrement vers un type d'anticorps ([tableau 1](#)). Il est habituel cependant qu'un sérum contienne plusieurs types de FAN, la fluorescence observée est alors mixte.

Tableau 1 : Principaux auto-anticorps associés aux différents types de fluorescence.

Homogène	Moucheté		Nucléolaire
	Gros grains	Grains fins	
Anti-DNA Anti-histone	Anti-U1RNP Anti-Sm	Anti-SSA Anti-SSB Anti-Scl70 Anti-Mi2	Anti-Pm/ScI Anti-U3RNP Anti-RNA polymérase I

La recherche de FAN constitue actuellement le test de dépistage le plus sensible et le plus utilisé pour le diagnostic biologique de maladie lupique.

La spécificité de cet examen est faible (environ 50%) pour la maladie lupique avec une valeur prédictive positive très faible de l'ordre de 10%. En effet, la présence de FAN au 1 : 40^{ème} est retrouvée chez 25-30% des sujets sains, et à un taux supérieur ou égal à 1 : 160^{ème} chez 5% des sujets sains. Le pourcentage de positivité augmente avec l'âge et le sexe féminin. L'examen est positif dans de nombreuses maladies systémiques ([tableau 2](#)). Il est négatif dans seulement 75% des maladies rhumatologiques sans connectivité.

Tableau 2 : Détection des FAN

Pathologie	FAN
Hépatite auto-immune	100%
Syndrome de Sharp	100%
LED	97%
Sclérodermie systémique	60-80%
Syndrome de Sjögren	40-70%
Dermato- polymyosite	30-80%
Polyarthrite rhumatoïde	30-50%
Arthrite chronique juvénile	30-50%
Syndrome de Raynaud	30-50%
Sclérose en plaques	25%
Lupus discoïde	5-25%

Au contraire, la sensibilité de cet examen est très élevée pour la maladie lupique, aux alentours de 93%. La présence de FAN fait partie des critères diagnostiques de la maladie lupique (critères de l'ACR). Un examen négatif permet le plus souvent d'éliminer le diagnostic. Les lupus dit « séronégatif » ou sans anticorps antinucléaires constituent 1% environ des lupus systémiques.

La recherche de FAN est donc un test immunologique de dépistage à réaliser en première intention devant la suspicion clinique de maladie lupique. Le rendu du résultat biologique doit donner la dilution maximale à laquelle l'immunofluorescence est détectée, et indiquer en parallèle le pourcentage de sujets contrôles positifs au même taux. Un résultat positif doit ensuite conduire à caractériser l'antigène nucléaire cible des auto-anticorps.

Enfin, cet examen n'a pas de valeur pronostique car il n'y a pas de corrélation entre le taux de FAN et l'activité de la maladie lupique. Il n'y a donc pas d'intérêt à surveiller le résultat de cet examen.

Anticorps anti-DNA

Les anticorps anti-DNA double brin peuvent être recherchés par immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae* (parasite hémoflagellé qui possède un ADN mitochondrial circulaire), par méthode ELISA, ou par le test radioimmunologique de FARR. Le dosage des anticorps anti-DNA est très utile pour le diagnostic de LED. La sensibilité de ce test est de 57% et sa spécificité de 97%. La présence d'anticorps anti-DNA fait partie des critères diagnostiques de la maladie lupique (critères de l'ACR).

Un examen négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic, mais un test positif permet le plus souvent de confirmer le diagnostic. Il est donc recommandé de réaliser ce dosage en cas de suspicion de LED et en présence de FAN, les anticorps anti-DNA étant très rarement positif (< 1%) en l'absence de FAN.

Cet examen peut avoir un intérêt pronostique car il existe une corrélation entre le taux d'anti-ADN et l'activité de la maladie lupique. Des taux élevés sont plus souvent associés à une atteinte viscérale, en particulier rénale. De même, l'augmentation du taux d'anticorps peut précéder les rechutes de la maladie lupique. Mais il peut y avoir rechute sans réascension du taux d'anticorps et inversement, réascension du taux d'anticorps sans rechute. Dans une étude prospective longitudinale bien conduite, les rechutes de la maladie lupique étaient précédées d'une ascension du taux d'anticorps anti-ADN, et les poussées avec atteinte rénale étaient associées à une diminution concomitante du taux d'anticorps. Il est en général recommandé de surveiller le taux d'anticorps anti-DNA au cours de la maladie lupique. Le rythme des dosages n'est pas consensuel. Les changements de taux d'anticorps ne sont pas suffisants pour modifier le traitement mais ils peuvent conduire à renforcer la surveillance clinique et biologique.

Autres anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires

Anticorps anti-Sm et U1-RNP

Sm et U1-RNP sont des complexes ribonucléoprotéiques nucléaires dont le motif antigénique est porté par les composants protéiques. La prévalence des anticorps anti-Sm est très variable suivant la méthode de détection utilisée et l'origine ethnique des malades, variant de 3% (pour les séries caucasiennes Européennes) à 50% (pour les sujets lupiques d'origine Afro-américaine). La sensibilité est donc faible mais la spécificité est élevée au point d'avoir inclus la positivité de cet examen dans les critères de l'ACR. Les anticorps anti-RNP sont présents chez 30-40% des malades. Ils ne sont pas spécifiques de la maladie lupique. Ils sont aussi retrouvés dans la connectivite mixte de Sharp (95-100%) et dans le syndrome de Gougerot Sjögren (15%).

Anticorps anti SSA et SSB

SSA et SSB sont des complexes ribonucléoprotéiques nucléaires et cytoplasmiques. La prévalence des anti-SSA au cours du LED varie de 25 à 35%, celle des anti-SSB de 5 à 15%. La positivité des anti-SSA au cours du lupus semble plus souvent associée à l'existence d'un syndrome de Sjögren, au lupus cutané subaigu, au lupus cutané néonatal et au bloc auriculo-ventriculaire congénital. Ces anticorps sont présents dans presque 70% des LED dit « séronégatif ». Le dosage de ces auto-anticorps peut aider à identifier ces situations cliniques.

Anticorps anti-histones

Les anticorps anti-histones sont fréquents au cours du LED, avec une prévalence proche de 50%. Ils semblent plus fréquents au cours du lupus induit médicamenteux (60-80%) mais ils ne permettent pas de distinguer le LED du lupus induit. Pour l'instant, ils n'ont pas d'intérêt en pratique clinique.

Anticorps anti-nucléosomes

La prévalence des anticorps anti-nucléosomes est proche de 70% au cours du LED. Ils sont aussi présents au cours de la sclérodermie (45%) et de la connectivite mixte (45%). Une augmentation des anticorps anti-nucléosomes d'isotype IgG3 pourrait être associée à une augmentation du risque d'atteinte rénale. Pour l'instant, le dosage des anticorps anti-nucléosomes n'a pas d'intérêt en pratique clinique.

Autres anticorps non spécifiques d'organe

Anticorps anti-phospholipides

La prévalence des anticorps anti-phospholipides est entre 20 et 47%. La présence du taux élevé de ces anticorps est associée à une fréquence accrue de thrombose artérielle et veineuse, d'avortement répétés, de thrombopénie, de manifestations neurologiques (chorée, myélite, démence, épilepsie), et d'atteinte cardiaque (valvulopathie, HTA pulmonaire). Il existe aussi des manifestations rénales spécifiques associées à la présence de ces auto-anticorps (infarctus rénal, hypertension réno-vasculaire, microangiopathie thrombotique, néphropathie des anti-phospholipides). La plupart des cliniciens dose systématiquement ces anticorps lors du diagnostic de maladie lupique car sa positivité incite à rechercher, lors du suivi, des éléments cliniques en rapport avec un syndrome des antiphospholipides. Le dosage de ces anticorps est systématique en cas de grossesse ou en cas de thrombose car le résultat modifie l'attitude thérapeutique. Un résultat positif doit être confirmé par un second dosage à au moins 3 mois d'intervalle.

Facteurs rhumatoïdes

La présence d'IgM à activité « rhumatoïde » détectée par les tests au latex et de Waaler-Rose est décrite dans environ 30 % des maladies lupiques. Ce test n'a pas d'intérêt en pratique clinique dans le cadre du LED.

Anticorps anti-C1q

La prévalence des anticorps anti-C1q est de l'ordre de 30-40% au cours du LED. L'intérêt pour ces anticorps vient de la forte association entre leur présence et l'existence d'une néphropathie lupique active. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive négative et la valeur prédictive positive de ce test pour la néphropathie lupique active sont respectivement de 97,2%, 70,3%, 97,8% et 68,4%. L'absence d'anticorps anti-C1q pourrait permettre d'éliminer une néphropathie lupique. Ceci reste à confirmer par des études prospectives longitudinales.

Complément sérique

Un taux abaissé du complément hémolytique total et/ou de ses fractions peut résulter soit d'une consommation excessive par des complexes immuns, soit d'un défaut de synthèse. En effet, une

hypocomplémentémie peut traduire un déficit génétique en un des composants du complément. Certains déficits sont associés à un risque élevé de survenue d'une maladie lupique. Les déficits homozygotes en C1q, C4 et C2 sont associés dans respectivement 93%, 78% et 10% des cas à une maladie lupique. Ces déficits complets sont très rares. Les déficits partiels en C4 sont plus fréquents. Ils sont aussi associés à une incidence accrue de LED. Un taux sérique bas de C4 peut donc traduire soit un déficit partiel, soit une consommation du complément.

La diminution des taux sériques de C3 et de C4 est surtout associée à une poussée rénale ou hématologique de la maladie lupique. Elle est concomitante de l'atteinte viscérale. Il peut exister des variations du taux sérique sans activité clinique de la maladie. De plus, la fluctuation des taux sériques de C3 et de C4 ne permet pas de prédire une rechute de la maladie lupique. L'intérêt diagnostique et pronostique du dosage du complément sérique est donc faible.

Bibliographie

Kavanaugh AF., Solomon DH. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases : anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum*, 2002, 47: 546-555.

Solomon DH., Kavanaugh AJ., Schur PH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests : antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum*, 2002, 47: 434-444.

Maladies métaboliques et rein

Pierre Kamoun

CHAPITRE XIII

Deux groupes de maladies métaboliques peuvent être à l'origine d'une insuffisance rénale chronique :

- deux maladies lysosomiques avec accumulation de produits qui sont normalement catabolisés dans les lysosomes : des glycolipides dans le cas de la maladie de Fabry et la cystine dans le cas de la cystinose
- diverses néphrolithiases avec des calculs urinaires constitués d'oxalate (hyperoxalurie de type 1 ou de type 2), de cystine (cystinurie), de xanthine (xanthinurie), de 2,8 dihydroxyadénine (déficit en APRTase), d'acide urique (maladie de Lesch-Nyhan ; déficit partiel en HGPRTase ; gouttes familiales)

Les maladies lysosomiques

La maladie de Fabry

Cette maladie du catabolisme lysosomique des glycosphingolipides est due à un déficit en alpha-galactosidase A ; cet enzyme hydrolyse et libère les parties alpha galactosyl des glycolipides et des glycoptotéines. La maladie atteint les sujets de sexe masculin car le gène GLA est situé sur le chromosome X en q22. mais certaines femmes transmettrices ne sont pas exemptes de signes cliniques, ce qui s'explique par la lyonisation (inactivation d'un chromosome X chez la femme). La fréquence de la maladie chez les garçons est de un cas sur 40 à 120 000 naissances. Le déficit enzymatique provoque l'accumulation de globotriaosylcéramide (Gb3) et de glycolipides apparentés dans le plasma, l'urine des sujets atteints et dans tous les tissus de l'organisme d'où les multiples lésions viscérales observées chez les malades. Les manifestations cliniques les plus précoces sont les lésions cutanées à type d'angiokératome, les opacifications des cornées et des cristallins, les douleurs des extrémités des membres (acroparesthésies), la diminution de la sudation et de l'audition Ces signes apparaissent le plus souvent vers l'âge de 10 ans mais l'âge moyen du diagnostic est de 22 ans. Les lésions cardiaques d'hypertrophie du ventricule gauche et rénales (insuffisance rénale chronique) et les accidents cérébrovasculaires sont les éléments majeurs du pronostic. Des variants cliniques de la maladie ont été décrits avec une hypertrophie isolée du ventricule gauche, l'insuffisance rénale étant inconstante ; ils sont dus à des déficits partiels de l'activité enzymatique liés à certaines mutations du gène.

Les outils diagnostiques sont :

(1) Le dosage de l'alphagalactosidase A sur plasma et surtout dans les leucocytes (isolés par centrifugation du sang hépariné sur gradient de densité) en utilisant , à pH acide, un substrat artificiel et un inhibiteur spécifique d'une activité parasite, l'alphagalactosidase B ; l'enzyme à doser coupe le substrat artificiel et en libère une fraction douée de la propriété de fluorescence ce qui en permet la quantification. Ce dosage est suffisant chez l'homme mais souvent non concluant chez la femme d'où l'utilité dans ce cas du diagnostic moléculaire.

(2) Le gène GLA a été cloné et plus de 200 mutations ont été caractérisées avec une altération fonctionnelle plus ou moins importante de l'enzyme codé par ce gène ; la détermination dans une famille de la mutation en cause permet un diagnostic prénatal au cours d'une nouvelle grossesse.

(3) Le dosage dans les urines du Gb3 et de produits apparentés par des méthodes

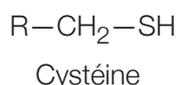
chromatographiques avec utilisation de spectromètres de masse ; les concentrations sont rapportées aux concentrations de créatinine ou de sphingomyéline. Chez les patients les excrétions urinaires sont de 50 à 60 fois plus élevées que celles mesurées chez les sujets témoins. Ce dosage est utile pour le suivi thérapeutique.

Le traitement de la maladie de Fabry est possible depuis une dizaine d'années grâce à l'utilisation d'un enzyme recombinant administré par voie intraveineuse, l'Agalsidase bêta (Fabrazyme[®]) ou l'Agalsidase alpha (Replagal[®]) ; ce traitement devrait éviter la progression de l'insuffisance rénale chronique, les hémodialyses et les transplantations rénales qui étaient nécessaires à ces patients. Ce traitement est souvent à l'origine de l'apparition d'anticorps anti-alpha galactosidase A qui peuvent être détectés dans le plasma des sujets traités.

Un diagnostic néonatal sur sang séché sur buvard type Guthrie a montré chez les garçons une fréquence de 1 cas sur 3100 naissances ce qui justifiera à terme le dépistage néonatal de la maladie de Fabry.

La cystinose

Cette maladie génétique est à transmission autosomique récessive ; elle est liée à une mutation du gène de la cystinosine, gène CTNS situé sur le chromosome 17, et qui code une protéine de la membrane des lysosomes. Dans ces organites intracellulaires où s'effectue la destruction des protéines cellulaires, la cystine est normalement rejetée dans le cytoplasme par un système de transport impliquant la cystinosine. Chez les malades atteints de cystinose, la cystine s'accumule dans les lysosomes. La cystine est le produit de l'oxydation de 2 molécules de cystéine avec formation d'un pont disulfure entre les 2 soufres :



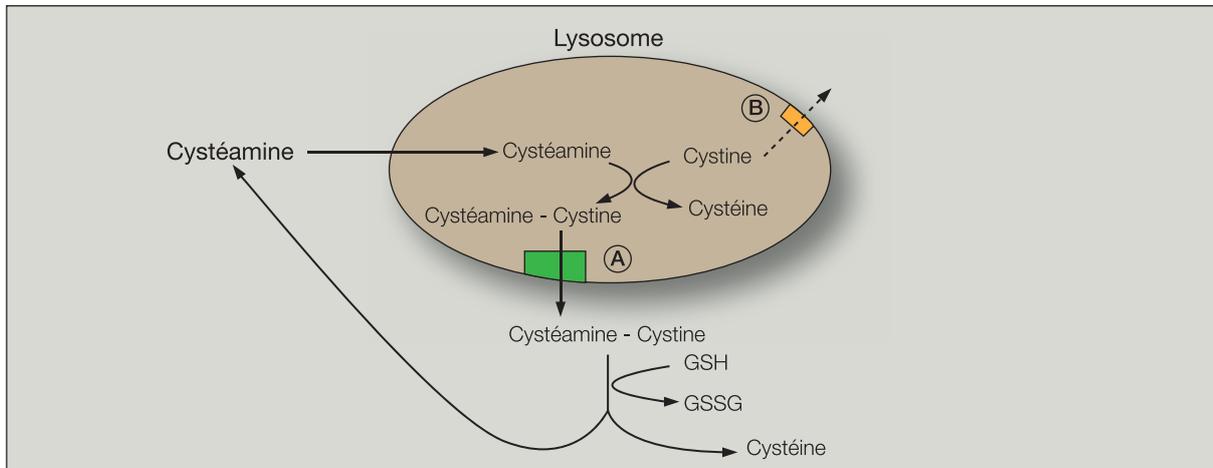
Les protéines cellulaires contiennent à la fois de la cystéine et de la cystine.

La fréquence de la maladie est estimée en France à 1/320.000, mais à 1/26.000 en Bretagne. Dans plus de 50 pour cent des cas la mutation en cause est une délétion de 57 kb ; de nombreuses autres mutations ont été décrites et certaines d'entre elles donnent des phénotypes particuliers, ce qui explique les 3 formes cliniques de la maladie.

La forme infantile est la plus fréquente avec des signes cliniques apparaissant dès l'âge de trois mois : syndrome polyuro-polydipsique avec retard de croissance staturo-pondéral. La dysfonction généralisée des tubules proximaux induit une insuffisance rénale chronique, sévère à l'âge de 8 à 12 ans, imposant hémodialyse et éventuellement transplantation rénale si la maladie n'est que tardivement reconnue et échappe ainsi à la thérapeutique efficace que représente la cystéamine. Ce produit de décarboxylation de la cystéine, possède une fonction thiol ; il peut pénétrer dans les lysosomes et détruit la cystine en cystéine et disulfure cystéamine-cystéine. Ce dernier composé peut quitter les lysosomes grâce au transporteur de la lysine, un acide aminé basique (figure 1).

Figure 1 : Mécanisme d'action de la cystéamine.

(A) Système de transport de la lysine ; (B) Système de transport de la cystine, déficient dans la cystinose. GSH et GSSG sont les formes réduite et oxydée du glutathion.



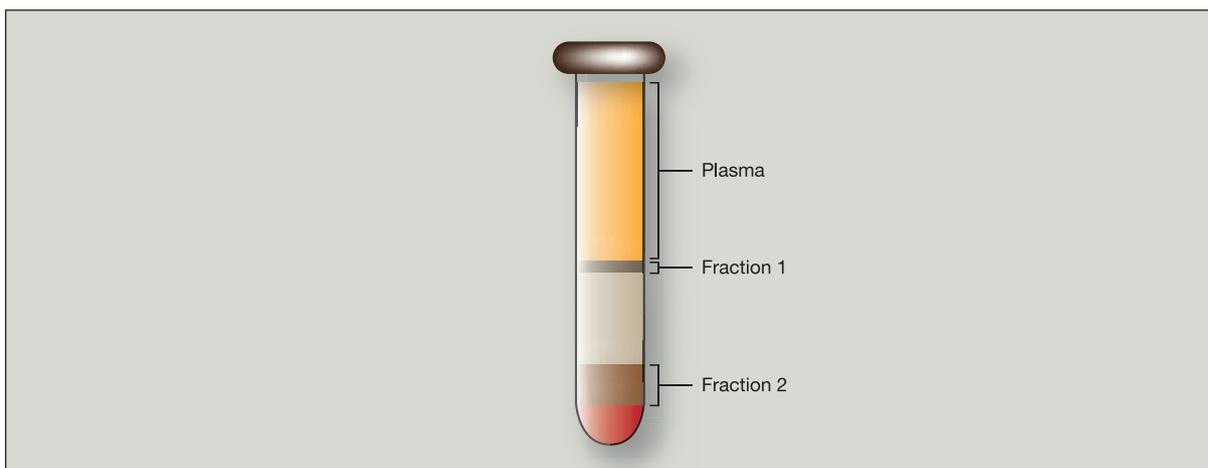
La cystéamine doit être administrée idéalement toutes les 6 heures (40mg/kg/j) ; la compliance au traitement est parfois mauvaise car le produit possède une odeur et un goût détestable ; la phosphocystéamine est mieux acceptée par les patients car moins odorante. Le traitement par la cystéamine permet de ralentir considérablement la progression de la maladie vers une insuffisance rénale terminale ainsi que l'atteinte d'autres organes : cornée, thyroïde en particulier.

Deux autres formes cliniques ont été décrites : la forme juvénile se déclare après l'âge de 6 ans avec un tableau plus discret que celui de la forme classique et avec des mutations différentes du gène de la cystinosine. La forme oculaire est observée chez l'adulte avec seulement une photophobie qui peut être guérie par un traitement local par la cystéamine.

Le diagnostic biologique de la cystinose repose sur le dosage de la cystine dans les polynucléaires. La première étape consiste en la séparation des polynucléaires des lymphocytes et des globules rouges par centrifugation du sang sur un gradient Ficoll-Hypaque (figure 2). Un bref choc hypotonique de la fraction polynucléaire permet l'élimination de contaminants érythrocytaires. Puis après sonication du culot de polynucléaires en présence d'un agent bloquant les thiols libres (donc la cystéine libre), une réduction chimique de la cystine libère de la cystéine qui est dosée soit par radiocompétition, soit par chromatographie liquide couplée à une spectrométrie masse-masse. Les sujets atteints de cystinose ont 5 à 6 fois plus de cystine dans leurs polynucléaires que les sujets normaux. Le diagnostic des hétérozygotes est possible car la concentration de cystine dans leurs polynucléaires est intermédiaire entre celle des malades et celle des témoins. Le diagnostic prénatal de la cystinose est possible par dosage de la cystine dans les villosités chorales ou dans les cellules amniotiques ou chorales en culture.

Figure 2 : Séparation des leucocytes sur gradient Ficoll-Hypaque.

Fraction 1 : lymphocytes ; Fraction 2 : les polynucléaires. Le culot est constitué de globules rouges.



Les néphrolithiases

Les néphrolithiases induites par des maladies métaboliques sont rares et possèdent des caractéristiques communes : survenue précoce des signes cliniques, histoire familiale évocatrice, lithiases bilatérales, multiples, récidivantes. Dans ces différentes maladies la cristallurie et l'analyse des calculs urinaires est d'un grand intérêt. La cristallurie, c'est-à-dire la présence de cristaux dans l'urine, témoigne d'une sursaturation urinaire en une ou plusieurs substances. La détermination de la cristallurie spontanée doit être effectuée sur la première miction matinale ; celle-ci ne peut être conservée au-delà de deux heures à température ambiante avant la réalisation de l'examen. Après homogénéisation de l'urine par simple retournement du flacon de recueil, une goutte d'urine est déposée dans une cellule de Malassez et les cristaux observés par microscopie optique sont classifiés par un opérateur entraîné à cette tâche. L'analyse de calculs urinaires est effectuée après séchage à la température ambiante par spectroscopie infra-rouge.

Les maladies avec cristaux d'oxalate

Les hyperoxaluries primitives sont de deux types : hyperoxalurie de type 1 ou hyperoxalurie de type 2. L'hyperoxalurie de type 1 (PH1) est une maladie à transmission autosomique récessive, de fréquence 1 cas pour 120.000 naissances. Elle est due au déficit en un enzyme dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal, une des formes de la vitamine B6. L'alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT) est un enzyme dont la localisation normale est le peroxysome. Certaines mutations du gène localisé sur le chromosome 2 (en q36-37) sont directement inactivantes mais dans certains cas une mutation crée un adressage anormal de l'enzyme dans la mitochondrie dans laquelle il ne peut trouver ses substrats. En l'absence de cette activité enzymatique dans les peroxysomes, le glyoxylate formé à partir de la glycine s'accumule et est transformé en oxalate dont les sels de calcium sont remarquablement insolubles. Les signes cliniques secondaires à la présence de calculs d'oxalate de calcium monohydraté (whewellite) apparaissent à l'âge de 5 à 6 ans et l'insuffisance rénale est sévère

entre 25 et 40 ans. Les calculs d'oxalate représentent environ 5 pour cent des calculs urinaires de l'enfant. La maladie est suspectée par l'association lithiase-néphrocalcinose.

Le diagnostic de la maladie est réalisé par le dosage d'oxalate dans l'urine (colorimétrie avec utilisation d'oxalate décarboxylase pour les blancs réactifs). L'excrétion d'oxalate est supérieure à la valeur limite normale de 0,5 mmole/1,73 m²/j. Par ailleurs il est possible de mesurer l'excrétion urinaire de glycolate qui est supérieure à la valeur limite normale de 0,5 mmol/1,73 m²/j (le glycolate peut être dosé par chromatographie liquide couplée à une détection par spectrométrie de masse). L'étude de la cristallurie est aussi une étape importante du diagnostic (voir ci-dessus). L'enzyme peut être dosé sur fragment hépatique obtenu par ponction-biopsie (pour le diagnostic prénatal sur foie fœtal). Dans environ 20 pour cent des cas l'utilisation de vitamine B6 à dose pharmacologique permet une amélioration des signes biologiques. Dans les autres cas le traitement est celui d'une lithiase urinaire (action sur la diurèse, l'absorption intestinale calcique, la destruction des calculs) et d'une insuffisance rénale.

L'hyperoxalurie primitive de type 2 (PH2) est une maladie très rare liée à un déficit en glyoxylate réductase/hydroxypyruvate réductase dont le gène est localisé sur le chromosome 9. Cliniquement proche de la PH1 elle s'en différencie par l'absence d'une hyperglycolaturie par la présence d'une importante excrétion urinaire de L-glycérate.

La cystinurie-lysinurie

Maladie génétique à transmission autosomique dont la fréquence en France se situe entre 1 pour 2.500 à 1 pour 100.000 et qui représente environ 5 pour cent des calculs urinaires chez l'enfant. Elle est due à un déficit du transport des acides aminés basiques (cystine, lysine, ornithine et arginine) à la fois au niveau du tubule proximal et de l'épithélium du grêle. La très faible solubilité à pH neutre ou acide de la cystine fait que seuls des calculs de cystine sont observés dans les urines des patients. Deux types de cystinurie, de fréquences à peu près égales, ont été décrits. Une mutation du gène SLC3A1 (chromosome 2p21) est responsable du type A : seuls les homozygotes sont atteints alors que dans le type B les sujets hétérozygotes pour le déficit sont atteints (déficit fonctionnel de la protéine codée par le gène SLC7A9 localisé sur le chromosome 19 en q12-13). Les protéines codées par les deux gènes appartiennent à un complexe protéique responsable du transport des acides aminés basiques. Le type AB est retrouvé chez 2 pour cent des sujets cystinuriques. L'altération de la fonction rénale chez les sujets cystinuriques est inconstante et souvent tardive. Le diagnostic biologique repose sur l'observation des calculs et surtout sur le dosage des acides aminés basiques dans l'urine par chromatographie sur colonne échangeuses d'ions avec détection par colorimétrie. Chez les patients atteints de cystinurie, la cystine urinaire est supérieure à 100 µmoles /mmol de créatinine (normal inférieure à 30) avec une augmentation des autres acides aminés basiques. Le traitement médical par augmentation de l'ingestion d'eau (1,5 à 2 litres /m²/jour) et, si elle est possible, l'alcalinisation des urines par citrate de potassium per os avec une restriction alimentaire des aliments riches en méthionine, le précurseur de la cystine. Si ces mesures n'ont pas suffisamment d'efficacité, un traitement médicamenteux est possible par l'alpha propionylglycine ou par la D-pénicillamine administrée le soir. Le suivi thérapeutique s'effectue par la mesure de la densité urinaire

(but : inférieure à 1010) et la mesure de la cystine libre dans les urines qui doit rester inférieure à 1 mmol/l ou à 100µmol/mmol créatinine.

La xanthinurie

Le déficit en xanthine-oxydase ne permet plus la formation d'acide urique à partir de ses précurseurs, en particulier la xanthine. Ce produit remplace donc l'acide urique dont la concentration plasmatique et urinaire s'abaisse considérablement. La xanthine, peu soluble, forme des cristaux urinaires mais n'est que très rarement responsable d'une insuffisance rénale. Le gène de la xanthine-oxydase est situé sur le chromosome 2 en p22.

Le déficit en APRTase

L'APRTase ou adénine phosphoribosyltransférase est l'activité enzymatique qui permet la récupération de l'adénine produite par le catabolisme des acides nucléiques. L'adénine non récupérée subit l'action de la xanthine-oxydase qui la transforme en un produit extrêmement insoluble, la 2,8-dihydroxyadénine, qui forme des calculs urinaires. Le déficit en APRTase est une maladie largement sous-estimée dans sa fréquence, estimée en fait de l'ordre de 1 pour 50.000. Le gène est porté par le chromosome 16 en q24. L'expression du déficit est très polymorphe avec parfois présence de calculs récidivants et altération de la fonction rénale ou bien les sujets atteints du déficit sont asymptomatiques (dans plus de 15 pour cent des cas). Le diagnostic est fait sur l'aspect et l'analyse des calculs par spectroscopie infrarouge. Dans tous les cas le dosage de l'enzyme dans les globules rouges est indispensable par utilisation du substrat radioactif et séparation de l'AMP radioactif formé. Le traitement par l'allopurinol est très efficace car en inhibant la xanthine oxydase ce produit empêche la formation de la 2,8-dihydroxyadénine.

Le déficit en HGPRTase

L'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase ou HGPRTase est l'enzyme qui permet la récupération des bases puriques, hypoxanthine et guanine, en nucléotides IMP et GMP. Le déficit complet en HGPRTase est à l'origine d'une hyperproduction d'acide urique par destruction des bases puriques non récupérées ; des signes neurologiques sévères sont provoqués par ce déficit (retard mental dans la plupart des cas, mouvements anormaux, automutilations très caractéristiques). Ce tableau clinique est celui de la maladie de Lesch-Nyhan dont la fréquence est de 1 cas pour 300.000 naissances d'enfants mâles : en effet le gène qui code pour cet enzyme est localisé sur le chromosome X (en q26). La lithiase urique apparaît très tôt parfois chez les très jeunes enfants et peut aboutir à une insuffisance rénale. Le diagnostic est réalisé par le dosage de l'enzyme dans les globules rouges (méthode analogue à celle utilisée pour le dosage de l'APRTase). La recherche des mutations est utile pour d'éventuels diagnostics prénataux. Le traitement par l'allopurinol est sans effet sur les signes neurologiques mais permet d'éviter l'altération de la fonction rénale.

Bibliographie

Cochat P., Pichault V., Bacchetta J., Dubourg L., Sabot JF., Saban C., Daudon M., Liutkus A.. Nephrolithiasis related to inborn metabolic diseases *Pediatr Nephrol* 2010, 25, 415-424.

Daudon P. Calculs urinaires in P. Kamoun, JP. Fréjaville *Guide des examens de laboratoire* 4^{ème} édition Flammarion Paris 2002 p 1274-1326.

Hoffmann B Fabry disease : recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. *Orphan J Rare Diseases* 2009, 4, 21-9.

Kamoun P., Vianey-Saban C., Aupetit J., Boyer S., Chadeaux-Vekemans B.. Measurement of Cystine in granulocytes and leukocytes : methodological aspects. *Broyer Ed Cystinosis* 1999 ; 86-92. Elsevier Amsterdam Publ.

Deux sites Internet peuvent être consultés : OMIM Home et Orphanet ; dans ce dernier sont répertoriés les laboratoires français effectuant des examens biochimiques et moléculaires permettant le diagnostic des différentes maladies métaboliques citées dans ce texte.

Dosage des médicaments utilisés après transplantation rénale

Eric Thervet

CHAPITRE XIV

Introduction

Les traitements immunosuppresseurs utilisés après transplantation d'organe ont comme caractéristique commune de présenter un index thérapeutique étroit, c'est-à-dire que leurs concentrations thérapeutiques sont proches des concentrations toxiques. Compte tenu des conséquences cliniques potentiellement graves de ces effets toxiques (sur immunosuppression responsable d'une augmentation du risque infectieux et tumoral et complications spécifiques telles que la néphrotoxicité) et du risque induit par un dosage infra-thérapeutique, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) a une place particulièrement importante pour les traitements immunosuppresseurs. Chacune des classes thérapeutiques ayant des caractéristiques propres, nous allons analyser les données actuelles du dosage de ces traitements selon leurs mécanismes d'action.

Inhibiteurs de la Calcineurine

Ciclosporine

Le STP de la Ciclosporine peut être réalisé soit à partir de la concentration résiduelle (C0), c'est à dire sur l'échantillon sanguin prélevé juste avant la prise du médicament, soit à partir de la concentration déterminée sur un échantillon sanguin prélevé deux heures après la prise du médicament (C2), soit en déterminant l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations en fonction du temps. Bien que le dosage de la ciclosporine puisse être réalisé dans le plasma, la matrice de prédilection reste le sang total du fait de la forte distribution de la ciclosporine dans les érythrocytes (prélèvement sur EDTA sans gel séparateur ; proscrire les tubes héparinés). Parmi les tests disponibles pour mesurer les concentrations sanguines de la ciclosporine, la chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse (LC/MS) reste la méthode de référence car elle est la plus sensible et la plus spécifique. Cependant, compte tenu des difficultés techniques, les techniques immunologiques restent les méthodes de quantification les plus utilisées car elles sont automatisables. Actuellement, les trois méthodes immunologiques les plus fréquemment utilisés sont les méthodes ACMA (Antibody Conjugated Magnetic ImmunoAssay), CEDIA Plus (Cloned Enzyme Donor ImmunoAssay) et EMIT (Enzyme-Multiplied Immunoassay Technique).

Même si les C0 n'ont qu'une mauvaise valeur prédictive individuelle, elles sont devenues le standard du suivi en raison de la facilité de leur réalisation pratique en clinique humaine puisque que les patients viennent dans ce cas réaliser leurs examens sanguins à jeun et avant toute prise médicamenteuse. Cependant, l'étude de profils pharmacocinétiques complets ont montré que les C2 étaient mieux corrélés à l'ASC pendant les 4 premières heures suivant l'administration (ASC0-4). De plus, une étude rétrospective a montré que les patients présentant un épisode de rejet avaient une ASC0-4 basse alors que les patients présentant une néphrotoxicité avaient une ASC0-4 haute. Les C2 ont donc été retenus comme point unique de dosage en transplantation rénale, hépatique, cardiaque et pulmonaire.

Une conférence de consensus a discuté récemment les différents éléments portant sur l'utilisation de la C2 . Le prélèvement sanguin doit être réalisé dans une fenêtre de 15 minutes autour de la deuxième heure. L'analyse des données cliniques a montré qu'il existe une association entre les valeurs de C2 et le risque de survenue d'un épisode de rejet après transplantation d'organe. Ce lien persiste quelque soient les traitements immunosuppresseurs associés à la période initiale après la transplantation. Dans une période plus tardive après transplantation, l'utilisation de la C2 pourrait diminuer les complications liées à la ciclosporine, comme la néphrotoxicité ou l'hypertrophie gingivale. Cette conférence de consensus a proposé des valeurs cibles selon la période après la transplantation ([tableau 1](#)).

Tableau 1 : Recommandations pour les concentrations de C2 cibles après transplantation rénale.

CsA : ciclosporine microémulsion ; MPA : Inhibiteur de l'IMPDH ; STE : stéroïdes ; AntiCD25 : anticorps monoclonal anti récepteur de l'interleukine2 ; AZA : azathioprine ; Inh mTOR : Inhibiteurs de la mammalian Target Of Rapamycine ; M : mois.

ÉQUIPES	RÉGIME IMMUNOSUPPRESSEUR	C2 CIBLES (ng/ml)
Anvers (Belgique)	CsA, MPA, STE ± antiCD25	M1 : 1300 - 1500 M2 - 3 : 900 - 1300 M4 - 6 : 750 - 950 > M6 : 700
Oslo (Norvège)	CsA, MPA, STE	M1 : 1500 - 2000 M2 : 1400 - 1600 M3 : 1000 - 1200
Berlin (Allemagne)	CsA, MPA, STE	M1 : 1400 - 1600 M2 - 6 : 800 - 1100 > M6 : 450 - 700
	CsA, MPA, STE, AntiCD25	M1 : 1000 - 1100 M2 - 6 : 700 - 900 > M6 : 450 - 700
	CsA, Inh mTOR, STE	M1 : 500 - 700 M2 - 6 : 400 - 600 M7 - 12 : 300 - 500 > M12 : 200 - 400
Newcastle (Angleterre)	CsA, AZA, STE, AntiCD25	M1 - 3 : 1000 - 1500 M4 - 6 : 800 - 1200 > M6 : 600 - 1000
Paris Necker (France)	CsA, MPA, STE, AntiCD25	M1 - 3 : 1000 - 1200 M4 - 6 : 800 - 1000 > M6 : 600 - 800

Une revue systématique a porté récemment sur le bénéfice clinique d'un suivi par la C2. Les résultats sont plus nuancés. Dans la période initiale suivant la transplantation, l'utilisation de la C2 par rapport à la C0 est associée à une augmentation de 50 % en moyenne de la dose de CsA utilisée mais n'est pas associée à une diminution significative de l'incidence de rejet aigu. Les résultats chez les patients en situation stable et après la première année suivant la transplantation sont rares. La seule étude portant sur 70 patients comparant un suivi par la C2 à celui par la C0 a montré que les incidences de rejet aigu et de néphrotoxicité étaient identiques dans les deux groupes. En revanche, l'utilisation de la C2 était associée à une diminution d'environ 20 % de la posologie quotidienne de ciclosporine et d'une diminution de la posologie des traitements anti-hypertenseurs.

Compte tenu des limites actuelles du STP, une approche par ASC abrégées, utilisant des outils bayésiens, a été développée. Lors d'une étude multicentrique prospective, l'équipe de Rouen a montré que l'adaptation de la dose quotidienne selon l'ASC abrégée (2,0 à 2,6 µg.h/l) améliore significativement la fonction rénale sans augmentation du risque de rejet aigu.

Tacrolimus

Pour le tacrolimus, la matrice de prédilection est aussi le sang total prélevé sur tube EDTA. La C0 est habituellement déterminée bien que l'ASC puisse être utilisée. Les autres points uniques (comme la C2) n'ont pas démontré de supériorité. Comme pour la ciclosporine, la méthode de dosage de référence est la LC/MS. Toutefois, les méthodes immunologiques restent les plus employées par les laboratoires. Actuellement, les trois techniques principales sont le MEIA IMx II (Microparticle Enzyme-linked ImmunoAssay), l'ACMIA (Antibody Conjugated Magnetic ImmunoAssay) et le CMIA (Chimioluminescent Microparticle ImmunoAssay).

Une conférence de consensus a fait un point sur les connaissances actuelles et a proposé des cibles thérapeutiques (tableau 2).

Tableau 2 : Recommandations pour les concentrations cibles (C0) de tacrolimus en ng/ml après transplantation (Wallemacq P, communication personnelle). AntiCD25 : anticorps monoclonal anti-récepteur de l'interleukine-2 ; HRI : Haut risque immunologique ; MMF : mycophénolate mofétil ; InhmTOR : inhibiteurs de mammalian Target of Rapamycine.

Délai (mois)	Sans induction	antiCD25	Ac polyclonaux/ HRI	MMF/ minimisation des stéroïdes	InhmTOR
Trithérapie					
0-3	10-15	3-7	5-10/10-15	10-15	3-7
3-12	5-15	3-7	5-10/10-15	8-12	3-7
> 12	5-10	3-7	5-10/8-12	5-10	3-7

Même si il n'existe que peu d'études de bonne méthodologie portant sur l'intérêt du STP, les C0 ont été corrélées avec l'existence d'une toxicité. Une étude récente de grande échelle en transplantation rénale a montré que des C0 cibles comprises entre 3 et 7 ng/ml étaient associés aux meilleurs résultats. Dans cette étude, les patients recevant du tacrolimus en association avec du mycophénolate mofétil et des stéroïdes présentaient une meilleure fonction rénale, une moindre incidence de rejet aigu et une meilleure survie à un an du greffon rénal qu'avec les autres traitements. Il est possible qu'à l'avenir la pharmacogénétique, en particulier les polymorphismes génétiques du cytochrome P450 (CYP) 3A5, puisse aider à la meilleure personnalisation du traitement par tacrolimus.

Interactions médicamenteuses (Tableau 3)

Toutes les molécules interagissant avec les CYP3A au niveau intestinal et hépatique peuvent induire une interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs de la calcineurine. De plus, les inhibiteurs de la calcineurine sont des substances transportées par la P-glycoprotéine, codée par le gène ABCB1, qui peut également être impliquée dans des interactions médicamenteuses.

Les médicaments inducteurs enzymatiques des CYP3A ont pour effet une diminution des concentrations circulantes des inhibiteurs de la calcineurine. La choléstyramine (résine échangeuse d'anion) peut entraîner une diminution de l'absorption intestinale des inhibiteurs de la calcineurine par un phénomène de chélation des sels biliaires.

Les médicaments inhibiteurs enzymatiques des CYP3A augmentent les concentrations circulantes des inhibiteurs de la calcineurine. C'est le cas de nombreux inhibiteurs des canaux calciques, de certains anti-fongiques imidazolés et des antibiotiques de la famille des macrolides. Enfin, certains agents anti-rétroviraux (inhibiteurs de protéase utilisés dans le traitement de l'infection à VIH) sont des inhibiteurs très puissants des CYP3A.

Inhibiteurs de l'Inosine Monophosphate Déshydrogénase

Le mycophénolate mofétil (MMF) est le morpholinoethylester de l'acide mycophénolique (MPA), qui est le principe actif. Le MMF est rapidement hydrolysé dans le tube digestif supérieur, pour produire du MPA. Le sel sodique de l'acide mycophénolique libère le MPA à un pH neutre dans l'intestin grêle avec de ce fait une absorption plus lente. Le MPA est métabolisé principalement dans le foie par les enzymes du système uridine diphosphate glucuronosyltransférase. La comparaison du mycophénolate mofétil et du mycophénolate de sodium (MPS) montre que ce dernier donne une concentration maximale (C_{max}) retardée en relation avec une absorption plus tardive, mais une augmentation du C_{max} et de l'ASC normalisée à la dose.

Dans tous les cas, le STP est réalisé par le dosage du MPA. La première approche consiste à doser la C0 de MPA mais les résultats sont sujets à caution puisque l'existence d'un deuxième pic plasmatique entraîne des modifications non reproductibles par de nombreux facteurs en particulier alimentaires. La seconde approche consiste à étudier l'ASC du MPA. Si la méthode la plus fiable consiste à réaliser de multiples prélèvements sanguins pour calculer une ASC complète, elle est

inutilisable en pratique clinique. Des stratégies de prélèvements limités à deux ou trois temps après la prise ont été développées avec l'utilisation d'algorithmes de régression linéaire ou d'estimation bayésienne qui présente l'avantage d'une plus grande souplesse pour les heures de prélèvements.

Les conférences de consensus recommandent l'utilisation du STP du MPA et proposent une cible thérapeutique comprise entre 30 et 60 mg.h/l. Cependant, la question se pose de l'intérêt clinique de ce suivi. Deux études prospectives randomisées ont apporté des résultats contradictoires. La première étude internationale n'a pas montré d'amélioration de l'incidence de rejet aigu ou des effets indésirables en cas d'adaptation selon le STP. La seconde étude, française, a porté sur la valeur du STP du MPA dans une population homogène de patients recevant un traitement par ciclosporine, avec une adaptation réalisée selon l'ASC calculée par méthode bayésienne et des concentrations obtenues par LC/MS. Dans ce contexte, l'adaptation selon le STP est associée à moins d'échec de traitement. En raison du caractère contradictoire des deux études cliniques citées, le bénéfice est discutable.

Toutes ces études ont été réalisées avec le MMF. Pour le MPS, en raison d'une variabilité plus marquée des caractéristiques pharmacocinétiques en relation avec une absorption moins prévisible, il n'a pas été possible de proposer une approche de l'ASC par des algorithmes de régression linéaire ou des estimateurs bayésiens.

Une autre piste pourrait être l'utilisation de la pharmacogénétique comme l'a montré récemment une étude internationale.

Inhibiteur de la Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)

Les inhibiteurs de mTOR, le sirolimus et l'everolimus, inhibent la synthèse d'ADN et la synthèse protéique, bloquant ainsi le cycle cellulaire à une phase tardive de G1 et son passage vers la phase S. Ils ont une marge thérapeutique étroite justifiant, un recours au STP.

Sirolimus

Il existe une relation entre les C0, les ASC de sirolimus et l'incidence de rejet aigu. Par ailleurs, certains effets indésirables ont été rapportés plus fréquemment en cas de concentrations élevées. La matrice de dosage la plus adaptée est le sang total puisque la majorité (95%) du sirolimus est séquestré dans les globules rouges. Plusieurs techniques ont été développées. La technique de référence est la LC MS/MS ou la LC/UV. D'autres techniques, en particulier une EMIA, sont également disponibles avec une surestimation des concentrations pouvant aller jusqu'à $42,5 \pm 16,9\%$ par rapport à la LC/MS.

Les C0 cibles retenues pour prévenir les rejets et minimiser les effets indésirables étaient comprises entre 4 et 12 ng/ml en association avec des inhibiteurs de la calcineurine et de 12 à 20 ng/ml en leur absence. Il faut noter cependant que les cibles actuelles sont plus basses, comprises entre 5 et 10 µg/l en l'absence d'inhibiteur de la calcineurine. En raison de sa longue demi-vie, les modifications de posologie du sirolimus doivent idéalement être effectuées 5 à 7 jours après l'initiation du traitement ou une modification de posologie.

Le sirolimus présente les mêmes interactions pharmacocinétiques que celles observées avec les inhibiteurs de la calcineurine (tableau 3) puisqu'il est transporté et métabolisé par les mêmes protéines. Ces interactions pourraient aussi expliquer une partie de la néphrotoxicité synergique du sirolimus associé aux inhibiteurs de la calcineurine. Enfin, il existe aussi des arguments plaçant pour l'influence de facteurs génétiques expliquant une partie de la variabilité inter-individuelle.

Tableau 3 : Molécules augmentant ou diminuant significativement les concentrations sanguines des anti-calcineurines (liste non exhaustive).

Molécules augmentant les concentrations sanguines d'anti-calcineurines	Molécules réduisant les concentrations sanguines d'anti-calcineurines
Amlodipine Contraceptifs oraux Dildiazem Fluconazole Itraconazole Kétoconazole Macrolides Métoprolamide Nicardipine Ritonavir Stéroïdes anabolisants Vérapamil	Barbituriques Carbamazépine Choléstyramine Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Phénytoïne Rifabutine Rifampicine Ticlopidine

Everolimus

L'everolimus a une structure et un mode d'action similaires à ceux du sirolimus. Il existe une bonne relation entre les concentrations en everolimus et la réponse pharmacologique. La matrice idéale est le sang total et si les méthodes de dosage de référence sont la LC/MS ou LC/UV, d'autres techniques par ELISA, FPIA, ont été développées mais sont responsables d'une surestimation des concentrations obtenues.

Les fenêtres thérapeutiques recommandées pour l'everolimus sont comprises entre 3 à 8 ng/ml en association avec des inhibiteurs de la calcineurine. En leur absence, la recommandation actuelle est d'obtenir des concentrations résiduelles comprises entre 6 et 10 ng/ml.

Les mêmes interactions médicamenteuses que pour le sirolimus doivent être prises en compte lors de l'utilisation de l'everolimus.

NB La Nomenclature des actes de Biologie Médicale impose pour un dosage de médicament :

- l'indication de la prescription : recherche d'efficacité thérapeutique ou de toxicité
- heure du prélèvement, date de début du traitement et/ou d'une modification de posologie avec indication de la quantité administrée, la fréquence de celle-ci, la voie d'administration
- âge, taille et poids du sujet

- les traitements en cours susceptibles d'interférer avec le dosage ou la biodisponibilité de la substance à doser
- l'appréciation de la fonction rénale (créatininémie).

Bibliographie

Mabasa VH., Ensom MHH. The role of therapeutic monitoring of everolimus in solid organ transplantation. *Ther Drug Monit* 2005 ; 27 : 666-676.

Nashan B., Bock A., Bosmans JL., Budde K., Fijter H., Jaques B., Johnston A., Luck R., Midtvedt K., Pallardo LM., Ready A., Salame E., Salizzoni M., Suarez F., Thervet E. Use of Neoral C2 monitoring : A European Consensus. *Transplant Int* 2005 ; 18 : 768-778.

Stenton SB., Partovi N., Ensom MHH. Sirolimus. The evidence for clinical pharmacokinetic monitoring. *Clin Pharmacokinet* 2005 ; 44 : 769-786.

van Gelder T., Le Meur Y., Shaw LM., Oellerich M., DeNofrio D., Holt C., Holt DW., Kaplan B., Kuypers D., Meiser B., Toenshoff B., Mamelok R. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit* 2006 ; 28 : 145-54.

Wallemacq P., Armstrong VW., Brunet M., Haufroid V., Holt DW., Johnston A., Kuypers D., Meur YL., Marquet P., Oellerich M., Thervet E., Toenshoff B., Undre N., Weber LT., Westley IS., Mourad M. Opportunities to Optimize Tacrolimus Therapy in Solid Organ Transplantation : Report of the European Consensus Conference. *Ther Drug Monit* 2009 ; 31 : 139-52.



ISSN : 1293-2892
ISBN : 2-913633-59-5
SOUS-TITRE
19, avenue d'Italie 75013 Paris
Dépôt légal : Mars 2011



CAHIER DE **Formation** Biologie médicale

Cahiers de formation déjà parus

- N° 1 : Hématologie
 - N° 2 : Immunoanalyse
 - N° 3 : Parasitologie
 - N° 4 : Bactériologie
 - N° 5 : Hormonologie - Gazométrie
 - N° 6 : G.B.E.A
 - N° 7 : Immuno-allergie (1)
 - N° 8 : Hémoglobines glyquées - Lipides
 - N° 9 : Dosage des médicaments Tome I
 - N° 10 : Hématologie Cas illustrés
 - N° 11 : Amibes et flagellés intestinaux
 - N° 12 : Les maladies à Prions
 - N° 13 : Autoimmunité et autoanticorps
 - N° 14 : L'exploration de la thyroïde
 - N° 15 : Dépistage de la trisomie 21
 - N° 16 : Immuno-allergie (2)
 - N° 17 : Virus des hépatites A (VHA) et E (VHE)
 - N° 18 : Dosage des médicaments Tome II
 - N° 19 : Vaginites et vaginoses
 - N° 20 : Hémostase et thrombose
 - N° 21 : Virus des hépatites B (VHB), Delta (VDH), C (VHC), autres
 - N° 22 : Syndrome des anti-phospholipides
 - N° 23 : Parasites sanguins
 - N° 24 : Biochimie pédiatrique
 - N° 25 : Les moisissures d'intérêt médical
 - N° 26 : Immuno-hématologie et groupes sanguins
 - N° 27 : Les marqueurs cardiaques
 - N° 28 : Immunoglobulines monoclonales
 - N° 29 : Mycobactéries - Mycobactérioses
 - N° 30 : Exploration de la fonction de reproduction - versant féminin
 - N° 31 : Les dermatophytes
 - N° 32 : Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides
 - N° 33 : Sport et Biologie
 - N° 34 : Borréliose de Lyme
 - N° 35 : L'Inflammation
 - N° 36 : Le virus Epstein-Barr et les marqueurs de l'infection
 - N° 37 : Maladies auto-immunes du foie
 - N° 38 : Les vitamines
 - N° 39 : Les dosages biologiques dans l'ostéoporose
 - N° 40 : Des agents très spéciaux en bactériologie
 - N° 41 : Le vieillissement hormonal - Tome 1
 - N° 42 : Exploration de la fonction de reproduction - versant masculin
 - N° 43 : Le pancréas
 - N° 44 : Les levures et levuroses
 - N° 45 : Les Lymphomes
 - N° 46 : Protéomique, spectrométrie de masse et analyses multiples
-

BIOFORMA est la structure nationale qui gère et organise la formation continue conventionnelle des directeurs et directeurs adjoints de L.b.m privés.

A ce titre, BIOFORMA édite des cahiers de formation comme celui-ci.

Ces ouvrages sont distribués à chaque laboratoire de biologie médicale, privé ou hospitalier, aux pharmaciens et médecins conseils des CRAM, aux inspections des DRASS, et aux diverses personnalités de la Biologie, de la DGS et du Ministère de la Santé. Les précédents numéros sont disponibles à la consultation sur le site Internet www.bioforma.net.

Ces livres ne sont pas en vente dans le commerce et le tirage est de 6000 exemplaires.

ISSN : 1293-2892

ISBN : 2-913633-59-5

Dépôt légal : MARS 2011