

Evaluation du débit de filtration glomérulaire et de la protéinurie

Marie COURBEBASSE

Service de Physiologie

Explorations Fonctionnelles Rénales

HEGP



Objectifs pédagogiques

- Comprendre l'utilité de l'évaluation du DFG et de la protéinurie pour le diagnostic et la classification de la MRC et les implications pratiques de cette classification.
- Comprendre les limites des formules d'estimation du DFG et leur utilité en pratique clinique.
- (Re)connaître les situations dans lesquelles la mesure du DFG par un traceur exogène est nécessaire.
- Connaître les différents types de protéinurie et leurs mécanismes.
- Savoir comment évaluer la protéinurie.

Classification de la MRC: KDIGO 2012

CKD is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for > 3 months, with implications for health. (*Not Graded*)

Criteria for CKD (either of the following present for > 3 months)

Markers of kidney damage (one or more)	<ul style="list-style-type: none"> Albuminuria (AER \geq 30 mg/24 hours; ACR \geq 30 mg/g [\geq 3 mg/mmol]) Urine sediment abnormalities Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders Abnormalities detected by histology Structural abnormalities detected by imaging History of kidney transplantation
Decreased GFR	GFR < 60 ml/min/1.73 m ² (GFR categories G3a-G5)

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

GFR categories in CKD

GFR category	GFR (ml/min/1.73 m ²)	Terms
G1	\geq 90	Normal or high
G2	60–89	Mildly decreased*
G3a	45–59	Mildly to moderately decreased
G3b	30–44	Moderately to severely decreased
G4	15–29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

*Relative to young adult level

In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

A quoi sert cette classification?

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

			Persistent albuminuria categories Description and range			
			A1	A2	A3	
			Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased	
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol	
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

RISKS ASSOCIATED WITH CKD

Metabolic complications

Cardiovascular events

Moranne O. JASN 2002

Van der Velde M. KI 2011

CKD FOLLOW-UP

Monitoring of CKD progression

Monitoring of CKD complications

KDIGO

DRUG DOSE
ADAPTATION

INITIATION OF RENAL
REPLACEMENT THERAPY

Cooper NEJM 2010

Adaptation de la fréquence du suivi en fonction de la sévérité de la MRC

Guide to frequency of monitoring by GFR and albuminuria categories: This GFR and albuminuria grid reflects the risk for progression by intensity of coloring. The numbers in the boxes are a **guide to the frequency of monitoring (number of times per year)**.

ACR = albumin-creatinine ratio; CKD = chronic kidney disease; GFR = glomerular filtration rate.

				Persistent Albuminuria Categories Description and Range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				ACR <30 mg/g	ACR of 30–300 mg/g	ACR >300 mg/g
GFR Categories (mL/min per 1.73 m ²) Description and Range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

L'insuffisance rénale est un facteur de risque cardiovasculaire : Recommandations 2005 de la HAS

Évaluation du risque cardio-vasculaire

Facteurs de risque utilisés pour estimer le RCV global

- Âge (> 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme)
- Tabagisme (tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans)
- Antécédents familiaux d'accident cardio-vasculaire précoce
 - infarctus du myocarde ou mort subite, avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin ;
 - infarctus du myocarde ou mort subite, avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin ;
 - AVC précoce (< 45 ans)
- Diabète (diabète traité ou non traité)
- Dyslipidémie
 - LDL-cholestérol $\geq 1,60$ g/l (4,1 mmol/l) ;
 - HDL-cholestérol $\leq 0,40$ g/l (1 mmol/l) quel que soit le sexe.

Autres paramètres à prendre en compte pour la prise en charge du patient hypertendu

- Obésité abdominale (périmètre abdominal² > 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme) ou obésité (IMC ≥ 30 kg/m²)
- Sédentarité (absence d'activité physique régulière)
- Consommation excessive d'alcool (plus de 3 verres de vin/j chez l'homme et 2 verres/j chez la femme)

Atteinte des organes cibles (AOC)

- Hypertrophie ventriculaire gauche
- Microalbuminurie : 30 à 300 mg/j ou 20 à 200 mg/l

Maladies cardio-vasculaires et rénales

- IR (DFG < 60 ml/min) ou protéinurie > 500 mg/j
- AIT et AVC
- Insuffisance coronarienne
- Artériopathie aorto-iliaque et des MI

Stratification des niveaux de risque cardio-vasculaire

	PA 140-159/90-99	PA 160-179/100-109	PA $\geq 180/110$
0 FDR associé	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
1 à 2 FDR associés	Risque moyen		
≥ 3 FDR et/ou AOC et/ou diabète	Risque élevé	Risque élevé	
Maladie cardio-vasculaire/rénale			→

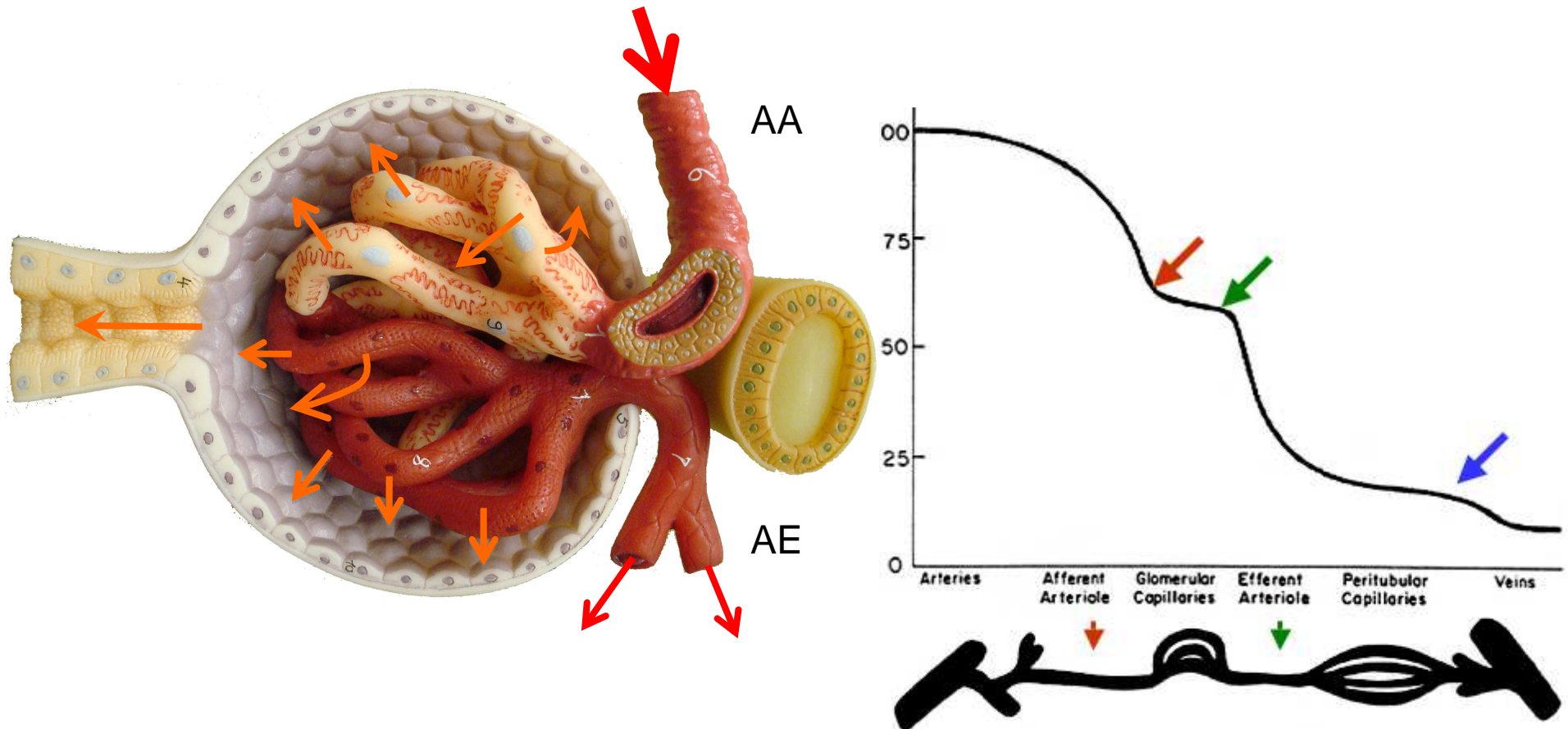
Conséquence sur la gestion des dyslipidémies :
Recommandations 2012 de la société Européenne de Cardiologie

- **Risque faible** (score < 1): LDL < 1,9 g/l
- **Risque modéré** (score entre 1 et 5): LDL < 1,15 g/l
- **Risque élevé** (score entre 5 et 10): LDL < 1 g/l
- **Risque très élevé** (maladie cardiovasculaire documentée, diabète de type 2 ou diabète de type 1 avec retentissement sur les organes-cibles, **maladie rénale chronique modérée à sévère** ou un niveau de score \geq à 10 %) :
LDL < 0,7 g/l.

Il n'est pas licite de proposer une statine si le LDL est spontanément < 0,7 g/l

La filtration glomérulaire : rappels physiologiques

Système porte artériolo-artériolaire

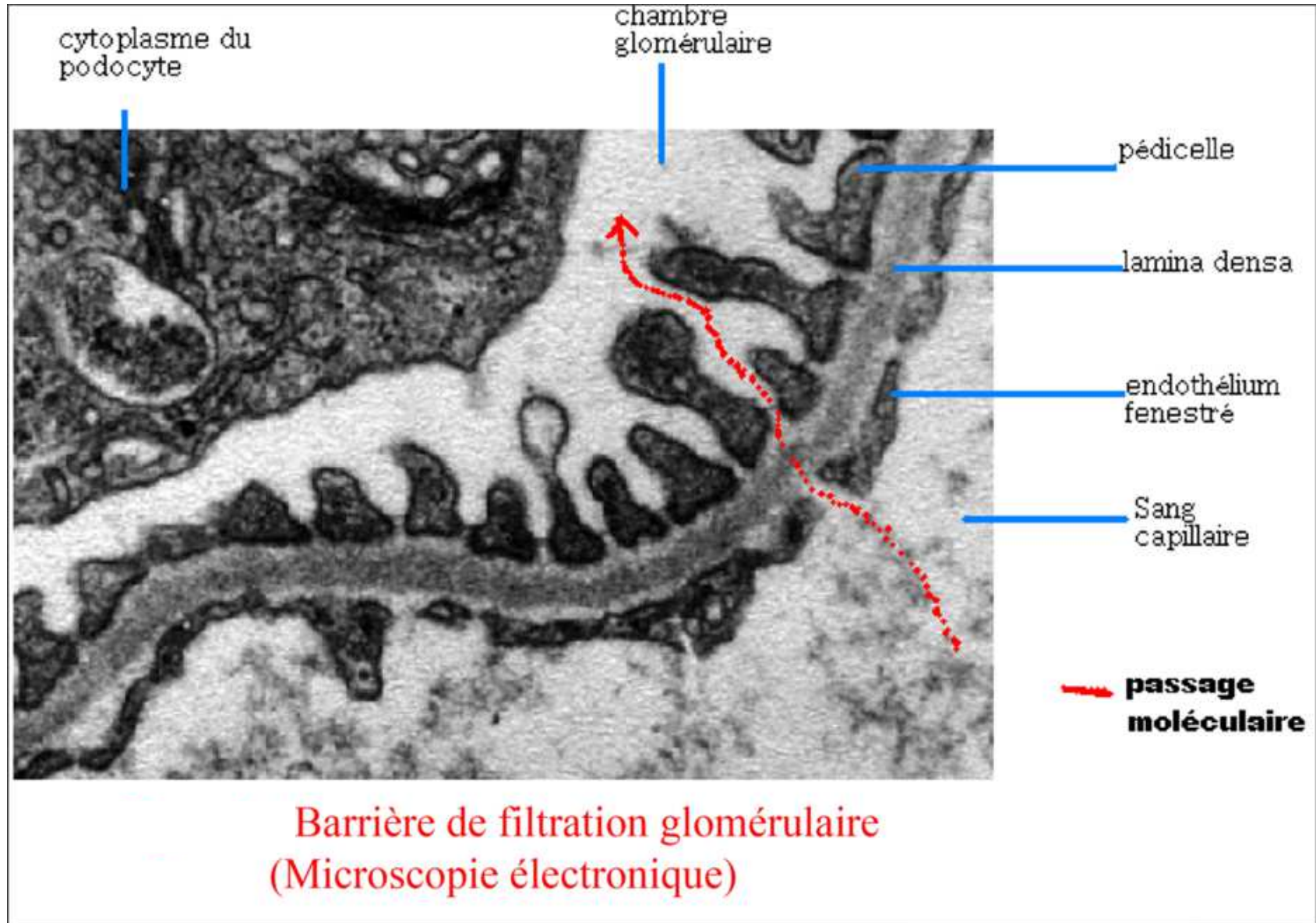


Débit sanguin rénal = 20% du débit cardiaque = 1000 ml/min

Débit plasmatique rénal = 600 ml/min

Débit de filtration glomérulaire = 120 ml/min (180 l/24h)

La barrière de filtration glomérulaire

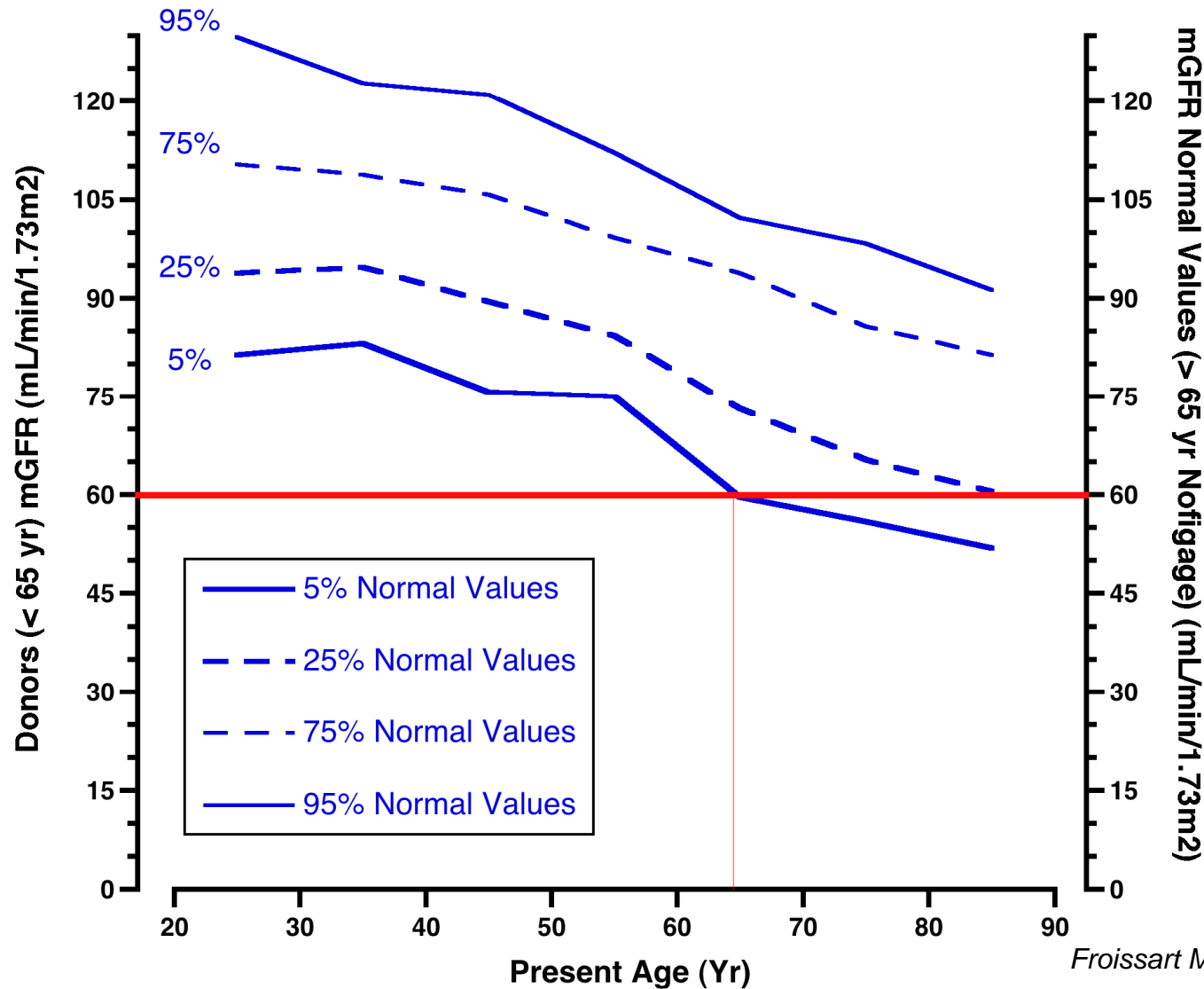


Diminution physiologique du DFG avec l'âge

NOFIGAGE Study
Intermediate Analysis (> 65 yr old)
Pooled with data from potential donors (< 65 yr old)



(N = 439)

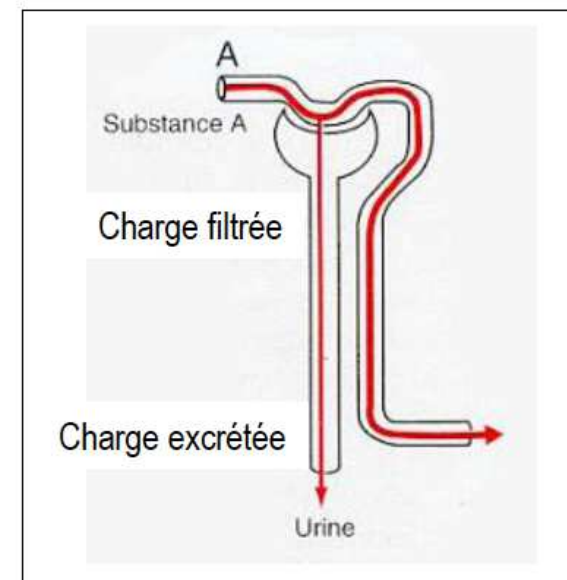


Traceur idéal pour mesurer le DFG

Renal clearance of substances with specific behaviour reflects GFR
(Smith The Kidney 1951)

SUBSTANCE A

- 1 Filtration glomérulaire libre
 - . faible PM
 - . non lié aux protéines
- 2 Pas de sécrétion ni réabsorption tubulaire

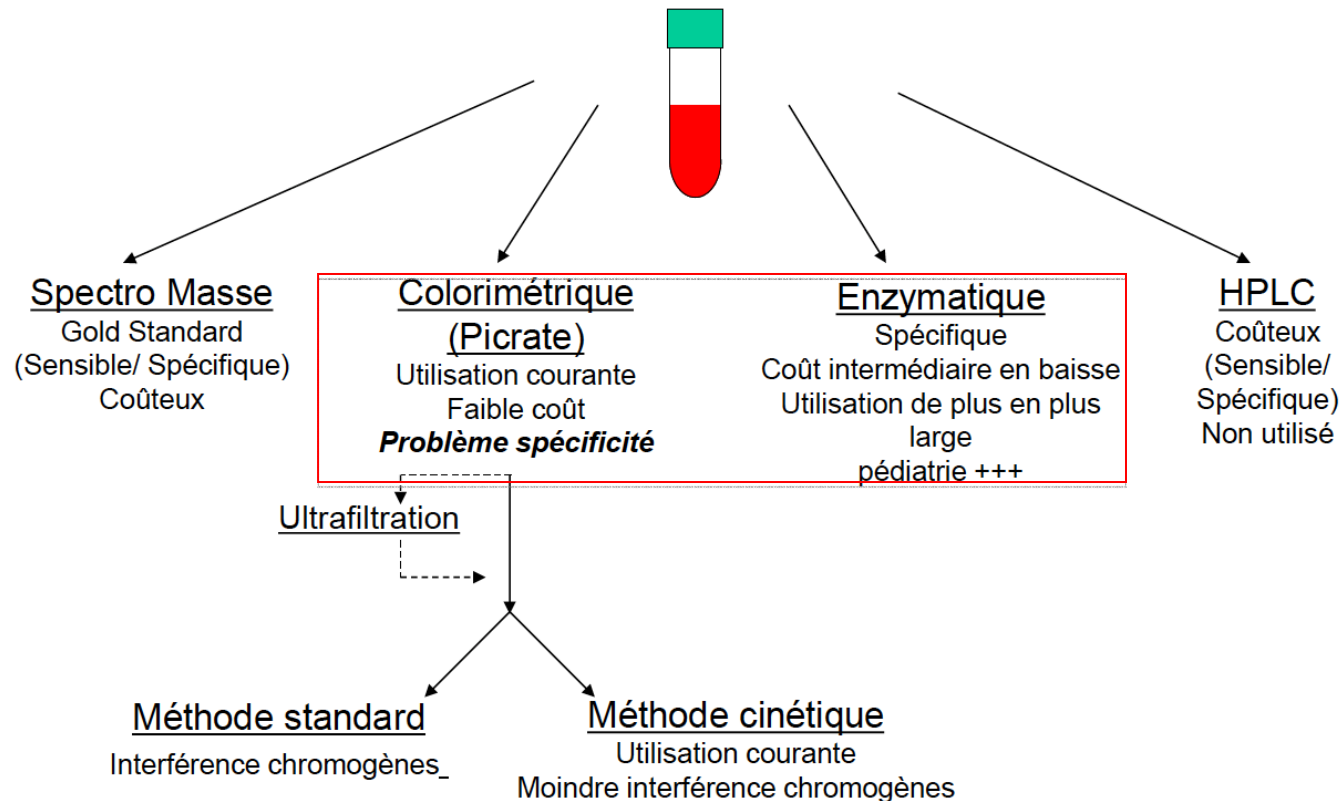


$$\text{Charge excrétée dans l'urine } (U_A \cdot \dot{V}) \stackrel{2}{=} \text{Charge filtrée } (P_A \cdot \text{DFG}) \stackrel{1}{}$$

$$\frac{U_A \cdot \dot{V}}{P_A} = \text{DFG} \quad \Rightarrow \quad \text{Clairance rénale (A) = DFG}$$

- Plusieurs traceurs exogènes disponibles: Inuline, ⁵¹Chrome EDTA, Iohexol, Iothalamate
- Substance endogène dont la clairance est la plus proche du DFG = Créatinine
(mais sécrétion tubulaire...)

Différentes méthodes de mesures de la créatinine



HAS 2011

- Utilisation des techniques de dosage de créatinine traçables à l'IDMS
- Techniques enzymatiques recommandées dans toutes les situations cliniques

Formules d'estimation du DFG à partir de la créatininémie : GC vs MDRD

	CG Cockcroft & Gault, Nephron 1976	MDRD Levey Annals 1999 Levey 2001 (4vMDRD) Levey Annals 2006 (IDMS)
Référence	Clairance Creat	DFG (Iothalamate)
Population	Hommes > Femmes n=200	MRC n=2000
Résultat	ml/min	ml/min/1.73m ²
Facteurs	Sexe - Age - Poids	Sexe - Age - Ethnie
Méthode Creat	Jaffe	Jaffe cinétique
Standardisation IDMS	Non	Non / Oui
Recommandations	ANAES 2002	NKF - KDOQI 2002

▪ **PRECISION**
MDRD > CG

▪ **BIAIS**

Age

- **CG**

Biais + < 65 ans

Biais nég > 65 ans

- **MDRD**

Biais faible

BMI

- **CG**

Biais + si BMI < 18.5 ou > 30

- **MDRD**

Biais + si BMI < 18.5

(*Froissart M, JASN, 2005*)

$$eGFR = A \times \frac{1}{Creat P^{1,154}} \times Age^{-0.203} \times 0,742 \text{ (femme)} \times 1.21 \text{ (Afro-Américains)}$$

A=186 si non standardisé IDMS

A=175 si standardisé IDMS

Formules d'estimation du DFG à partir de la créatininémie

	CG Cockcroft & Gault, Nephron 1976	MDRD Levey Annals 1999 Levey 2001(4vMDRD) Levey Annals 2006 (IDMS)	CKD-EPI Levey Annals 2009 Stevens Kidney Int 2011
Référence	Clairance Creat	DFG (Iothalamate)	DFG (multi)
Population	Hommes>Femmes n=200	MRC n=2000	n=12150 (8250 + 3900)
Résultat	ml/min	ml/min/1.73m ²	ml/min/1.73m ²
Facteurs	Sexe - Age - Poids	Sexe - Age - Ethnie	Sexe - Age - Ethnie
Méthode Creat	Jaffe	Jaffe cinétique	“ Enzymatique ”
Standardisation IDMS	Non	Non / Oui	Oui
Recommandations		NKF - KDOQI 2002	KDIGO 2013

$$eGFR = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018 [\text{femme}] \times 1.159 [\text{noirs}]$$

- **CKD-EPI** : Meilleures performances aux valeurs normales ou élevées de DFG mais comparable à MDRD pour MRC stades 3 à 5
- **Recommandations HAS 2011** : utilisation préférentielle du CKD-EPI (mais nécessite d'avoir le dosage enzymatique...)



Formule d'estimation du DFG chez les sujets âgés

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

Two Novel Equations to Estimate Kidney Function in Persons Aged 70 Years or Older

Elke S. Schaeffner, MD, MS*; Natalie Ebert, MD, MPH*; Pierre Delanaye, MD, PhD; Ulrich Frei, MD; Jens Gaedeke, MD; Olga Jakob; Martin K. Kuhlmann, MD; Mirjam Schuchardt, PhD; Markus Tölle, MD; Reinhard Ziebig, PhD; Markus van der Giet, MD; and Peter Martus, PhD

$$\text{BIS1} = 3736 \times \text{Creatinine}^{0.87} \times \text{age}^{0.95} \times 0.82 \text{ (if female).}$$

$$\text{BIS2} = 767 \times \text{Cystatine C}^{0.61} \times \text{Creatinine}^{0.40} \cdot \text{Age}^{0.57} \times 0.87 \text{ (if female)}$$

Facteurs Afro-Américains chez les Afro-Européens?

Facteurs correctif pour les Afro-Américains : 1.21 MDRD
1.159 CKD-EPI

Facteur correctif pour les Afro-Européens : **x 1,077**

*Flamant M, Am J Kidney Dis. 2013 Jul;62(1):182-4.
Performance of GFR estimating equations in African Europeans: basis for a
lower race-ethnicity factor than in African Americans.*

Intérêt de la Cystatine?

Intérêt théorique

Protéine non glycosylée – Inhibiteur de protéases

PM: 13 250 Da Filtration glomérulaire libre

Production cellulaire à taux constant

Indépendant de la masse musculaire,

Très faiblement dépendant du sexe et de l'âge (3 mois- 70 ans)

Non sécrétée mais réabsorbée par le tubule et totalement dégradée

Taux plasmatique = α /DFG (et α proche de 1)

$$DFG = 133 \times (Scyst/0,8) - 0.499 \times 0.996age [x0.932 \text{ if female}]$$

Comparaison des formules d'estimation du DFG à partir de la créatinine seule (CKD-EPI) de la cystatine C seule (CKDEPI Cys) de la cystatine C et de la créatinine (CKD-EPI mix)

n = 5352 (Inker LA, NEJM, 2012, 367(1):20-9)

- CKDEPICys seule est moins performante que CKDEPI
- CKD-EPI mix = Amélioration de la précision et classification

De nombreux cas où les formules
d'estimation du DFG sont inapplicables
→ penser à demander la mesure du DFG

- poids extrêmes



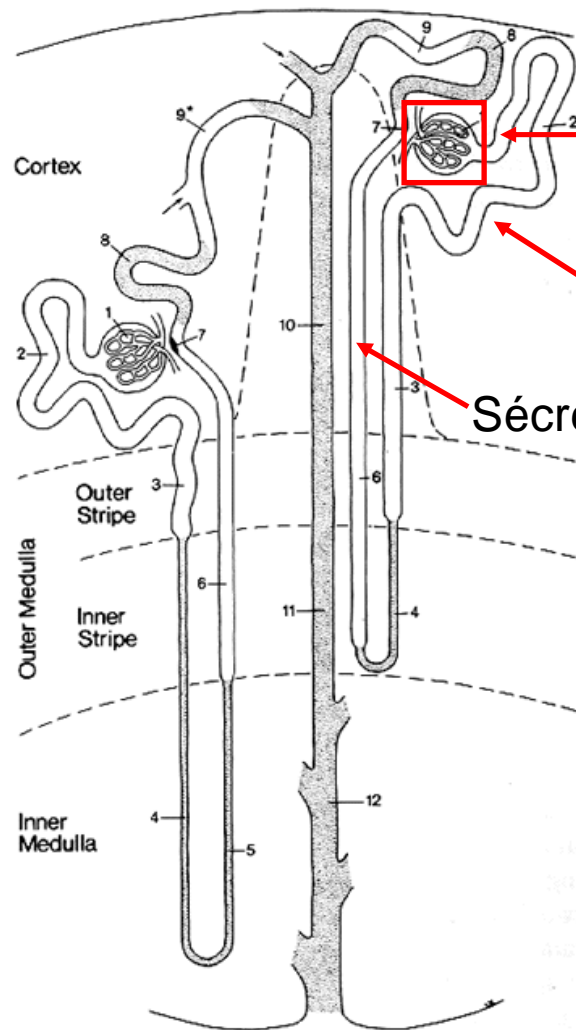
- âges extrêmes

- dénutrition

- 3^{ème} secteur



Protéines urinaires physiologiques



Filtration glomérulaire

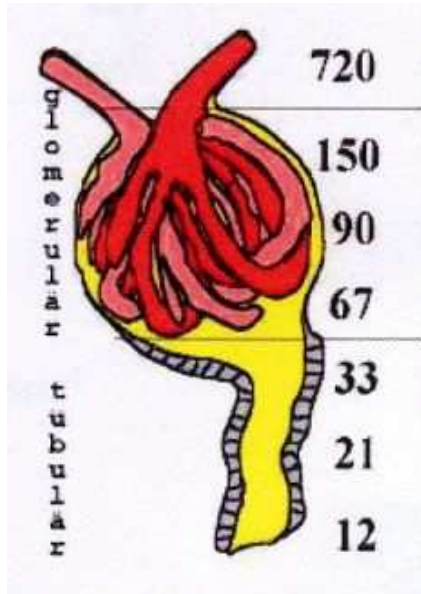
($PM < \text{Albumine}$), dans l'urine primitive : 13 mg/l de protéines (2.3 g/24 h)

Réabsorption tubulaire

Sécrétion tubulaire

- ❖ protéinurie: de 5 à 10 mg/mmol créatininurie soit 50 à 100 mg/24 heures.
- ❖ micro-albuminurie : inférieure à 3 mg/mmol créatininurie soit 10-30 mg/ 24 heures
- ❖ variations physiologiques: effort, fièvre, grossesse (2ème et 3ème trimestres). (mais $< 300 \text{ mg/24h}$, 30 mg/mmolC)
- ❖ protéinurie orthostatique

Protéinurie glomérulaire



IgG = 154 kDa

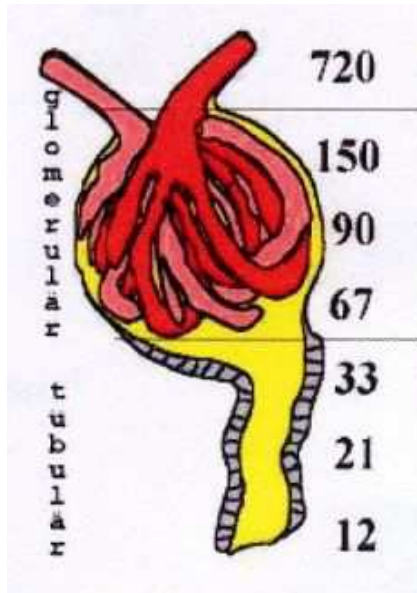
Transferrine = 76 kDa

Albumine = 65 kDa

Protéines
de haut PM

- secondaire à des anomalies de la paroi des capillaires glomérulaires
- protéinurie sélective: plus de 80 % d'albumine
- protéinurie non sélective: moins de 80% d'albumine, altération plus sévère du filtre glomérulaire : attestée par la présence de Transferrine, voire d'IgG
- micro-albuminurie: dosage spécifique; élément essentiel de dépistage de maladie rénale diabétique; marqueur le plus sensible d'atteinte glomérulaire débutante

Protéinurie tubulaire



α 1 microglobuline = 30 kDa

Retinol binding protein = 21 kDa

β 2 microglobuline = 11.8 kDa

Protéines de bas
poids moléculaires

Anomalie du tubule

-diminution de la réabsorption tubulaire de protéines de bas poids moléculaires (<albumine), normalement filtrées à travers le glomérule

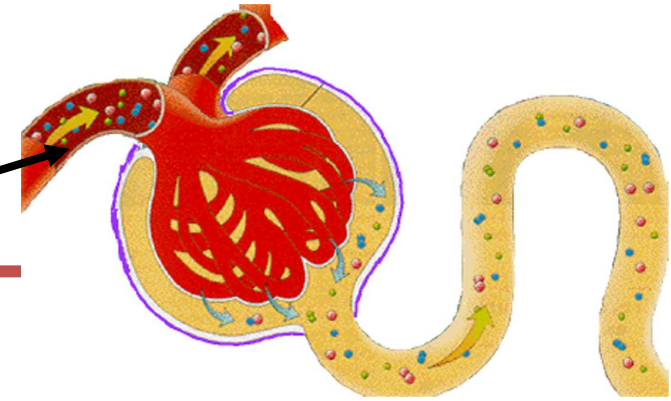
-<1 g/24h

-Signes associés

❖ leucocyturie amicrobienne et/ou anomalie morphologique de l'appareil urinaire : orientation vers une atteinte interstitielle

❖ Glycosurie, diminution du TmP/DFG, amino-acidurie, acidose métabolique, hypouricémie : orientation vers une tubulopathie proximale




Protéinurie de "surcharge"





- Présence anormale ou en excès dans le plasma de protéines de petit PM (<65 kDa)
 - librement filtrées
 - pour lesquelles les capacités de réabsorption tubulaires sont dépassées
- ❖ Myoglobine (PM 17 kDa) : myoglobinurie post-rhabdomyolyse
- ❖ Chaînes légères libres d'Ig d'isotype κ ou λ (PM 25 kDa) : Protéinurie de Bence Jones

Analyse quantitative de la protéinurie

Bandelette urinaire

- Semi-quantitative 
- Dépistage
- Fait partie de l'**examen clinique**
- Détecte une albumurie > 50 mg/L
- **Anormale** si 2+ (1 g/L) ou 3+ (3 g/L)
- Faux +: Urines très concentrées, pHu alcalin, Ammonium quaternaire, Hématurie macrosocpique 
- Faux - : **Ne détecte pas les chaînes légères**, ni la myoglobine, ni l'hémoglobine, faible sensibilité pour protéines de bas PM 

Dosage pondéral

- **Quantitative** 
- Exprimé en **g/24h ou mg/g ou en mg/mmol de créatinurie**
- Détecte la **quasi-totalité des protéines**, y compris les chaînes légères
- Une **pyurie** et une **hématurie importantes** peuvent fausser l'analyse de la protéinurie 

Microalbuminurie

- **Spécifique** 
- marqueur de néphropathie débutante

Protéinurie sur urines des 24h versus Prot/Créat ou (micro)Alb/créat? : rapport HAS 2012/KDIGO 2012

La détermination de l'**excrétion urinaire d'albumine ou protéine rapportée à la créatininurie** doit être réalisée **à partir d'un échantillon urinaire** *pouvant être prélevé à tout moment de la journée.*

En conséquence, le recueil des urines des 24 h n'est pas nécessaire pour évaluer la protéinurie.

in all cases an early morning urine sample is preferred

Albuminuria categories in CKD

Category	AER (mg/24 hours)	ACR (approximate equivalent)		Terms
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal to mildly increased
A2	30-300	3-30	30-300	Moderately increased*
A3	> 300	> 30	> 300	Severely increased**

Abbreviations: AER, albumin excretion rate; ACR, albumin-to-creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease.

*Relative to young adult level.

**Including nephrotic syndrome (albumin excretion usually > 2200 mg/24 hours [ACR > 2220 mg/g; > 220 mg/mmol]).



Points importants

- L'estimation du DFG doit être réalisée à partir des formules MDRD ou si possible (dosage enzymatique de la créatinine) CKD-EPI.
- Dans certaines situations (poids et âge extrêmes, 3^{ème} secteur...), le recours à la mesure du DFG avec un traceur exogène est nécessaire.
- Utiliser la microalbuminurie, albuminurie ou protéinurie rapportées à a créatininurie sur un échantillon urinaire (et non les urines des 24 h)
- En cas de dissociation entre (micro)albuminurie et protéinurie totale : chercher protéinurie tubulaire, chaines légères d'Ig, myoglobinurie
- L'évaluation correcte du DFG et de l'ACR permettent de dépister, de classifier, de surveiller et de traiter de façon optimale les patients atteints de MRC (KDIGO 2012).

Pourquoi normaliser le DFG à la SC?

Capital néphronique variable physiologiquement

Corrélation poids du rein/SC > corrélation poids du rein /Poids (Taylor et al 1923)

DFG brut est corrélé à la SC

1928 McIntosh normalisation 1.73m² rend comparable la clairance de l'urée entre adultes et enfants sains

Justifications



Permet de classer de façon identique des patients

ayant un capital néphronique différent

Exemple

Poids 50Kgs Taille 1.50 SC 1.4m²

DFG 80ml/min

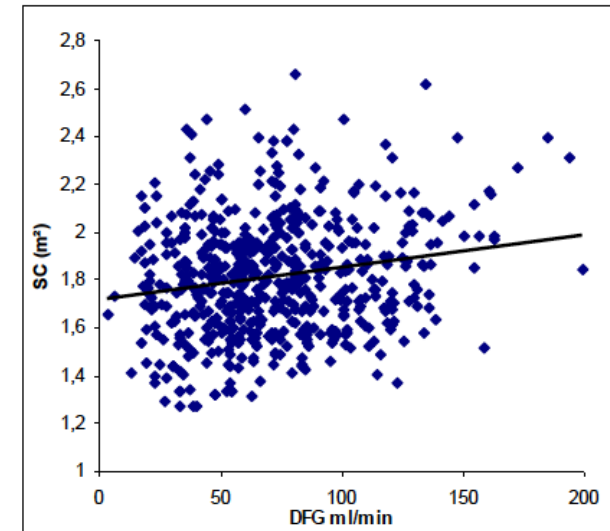
$DFG_{1.73} = 110\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$

Poids 90Kgs Taille 2.00 SC 2.4m²

DFG 140ml/min

$DFG_{1.73\text{m}^2} = 110\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$

ayant un volume plasmatique différent



Limites :

Obèse

Perte du lien SC/capital néphronique

Perte du lien SC/VEC/Volume plasmatique

Créatinine sérique vs DFG mesuré

