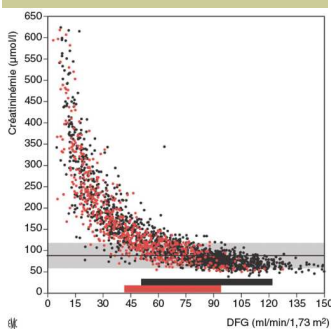


Sommaire :

- Insuffisance rénale chronique
- Diabète gestationnel

L'estimation du DFG est la plus fiable avec la formule MDRD



Insuffisance rénale chronique

En France environ 70 000 personnes sont atteintes d'insuffisance rénale terminale (IRT), dont 35 000 sont concernées par une méthode d'épuration extrarénale, qui correspond à 2% du budget des dépenses de santé (4 milliards €). C'est presque 5% de la population européenne qui est touchée par l'insuffisance rénale chronique (IRC). Par conséquent c'est un problème de santé publique majeur. C'est 7 à 8000 nouveaux cas par an en France.

Définition de l'IRC

C'est une atteinte rénale de plus de 3 mois, définie soit:

1) par une anomalie urinaire ou radiologique:

- ♦ Albuminurie: Albuminurie/ Créatininurie > 30 mg/g
- ♦ Hématurie (>10/mm³), leucocyturie (> 10/mm³), Cylindres,
- ♦ Anomalies des fonctions tubulaires.
- ♦ Echographie rénale: asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petites tailles ou gros reins polykystiques, néphrocalcinose, calcul, hydronéphrose.

2) par un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60ml/min/1.73m², ce qui correspond à une réduction néphronique de 50%.

Diagnostic biologique: le DFG

Un diagnostic biologique fiable, via le dosage de la créatinine,

est particulièrement important: un résultat erroné modifierait l'estimation du DFG et est susceptible d'altérer la prise en charge des patients atteints de maladie rénale et l'adaptation d'un traitement médicamenteux à cette IR.

La mesure réelle du DFG se fait à l'aide de traceurs exogènes (Inuline (gold standard), EDTA⁵¹Cr, lohexol). La technique est longue, coûteuse, réalisée en milieu spécialisé. Elle est réservée aujourd'hui à des indications très spécifiques notamment le don de rein. En ambulatoire quelle que soit la méthode, on estime le DFG. Pour cela, on utilise un traceur endogène: la créatinine.

- Conditions pré-analytiques:

Le sang et les urines sont acheminés à température comprise entre 20 et 25 °C.

Après centrifugation et décantation du plasma ou du sérum, la créatinine est stable sept jours à +4 °C et plusieurs mois voire plusieurs années à -20 °C.

Les urines peuvent être conservées trois jours à 20-25 °C, sept jours à +4 °C, plusieurs mois à -20 °C.

- Phase analytique:

2 techniques de dosage en pratique courante: une méthode chromogène (technique de Jaffé), qui représente environ 70% des techniques utilisées par les laboratoires. Elle présente quelques risques d'interférence avec d'autres chromogènes. Une méthode enzy-

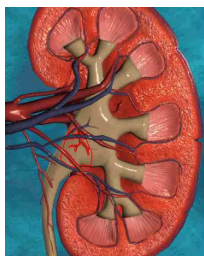
matique est également disponible.

On distingue la clairance à la créatinine mesurée sur 24 heures et les formules pour déterminer ce DFG:

La clairance à la créatinine mesurée ($U_{CR} \times V / P_{CR}$) donc celle obtenue par le recueil des urines de 24 heures (U_{CR} : créatininurie des 24h; P_{CR} : créatininémie; V : débit des urines en ml/mn). L'expression se fait en ml/min/1.73m² de surface corporelle. En fait elle est peu fiable pour au moins 2 raisons: la première est la difficulté du recueil, l'autre est qu'il existe une sécrétion ≤ 15% chez le sujet sain, et cette proportion augmente avec la maladie rénale et pouvant aller jusqu'à 40%. La mesure de la clairance n'est donc plus adaptée. On considère qu'elle mésestime 30% des insuffisances rénales.

Les formules d'estimations du DFG.

1- Cockcroft et Gault(CG) (ses caractéristiques ont déjà été détaillées dans Pipette de janvier 2010): elle tient compte de l'âge, du sexe et du poids du patient. Elle présente des inconvénients importants: pour les patients dont la morphologie diffère par trop de la population générale, elle devient très approximative, il en est ainsi pour les valeurs extrêmes de l'âge comme du poids mais aussi pour les créatinémies très basses. Nous allons donc ne plus la faire apparaître sur nos comptes rendus pour n'y laisser que l'estimation de la clairance selon la formule MDRD, qu'il faut préférer.



**Protéinurie/
Albuminurie:
Un échantillon
d'urines est
suffisant grâce
aux ratios**



2 – MDRD (modification of diet in renal disease) (ses caractéristiques ont déjà été détaillées dans Pipette de janvier 2010); dans sa version simplifiée elle ne tient compte que de l'âge et du sexe. Elle n'est pas sans imprécisions et inconvénients mais c'est elle en pratique courante qui fait consensus en ce moment. Elle a une valeur prédictive supérieure à celle de CG chez le patient âgé et obèse .

3 – Formule de Shwartz: particulièrement adaptée à la pédiatrie où le DFG = taille (en cm) x k / cr (k = constante qui varie en fonction de l'âge et du sexe à partir de 12 ans)

4- CKD-EPI (chronic kidney disease)

Conclusion: En biologie comme en médecine rien n'est statique. De nombreux travaux et enquêtes sont en cours pour parfaire et améliorer l'estimation du DFG et il est donc déjà écrit que demain d'autres formules verront le jour. Mais le but est bien de classer de définir des stades dont la finalité est la standardisation des prises en charge (voir tableaux I et II)

Place de la protéinurie et l'albuminurie:

- Objectifs: Diagnostic nosologique d'une maladie rénale, évaluation de la progression de la maladie rénale chronique et de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique, appréciation du risque de maladie cardiovasculaire

Physiologiquement on peut classer les protéinuries en 3 catégories:

a) Glomérulaire: signe une atteinte glomérulaire si DFG élevé.

b) Tubulaire correspond à une augmentation de l'excrétion des protéines de bas PM normalement réabsorbées au niveau proximal.

c) Protéinurie de débordement par dépassement de capacité de réabsorption (dysglobulinémie).

- Valeurs seuils
Normoalbuminurie: <30mg/j
Microalbuminurie: 30 à 300mg/j
Protéinurie: > 500mg/j

- Phase préanalytique
Le gold standard reste le recueil des urines de 24 heures, avec ses inconvénients. On conseille aujourd'hui de travailler sur échantillon d'urine, et de calculer un ratio:

1) albuminurie/créatininurie, réservé plus particulièrement au patient diabétique ou

2) protéinurie/ créatininurie. Le calcul de ces ratios va être prochainement généralisé sur les compte-rendus du groupe Biolys.

L'échantillon urinaire recommandé actuellement est le recueil des urines du matin. **Attention** il ne s'agit pas des urines de la nuit (urines de la nuit = le patient vide sa vessie au lever); il convient de recueillir un échantillon des urines de la miction suivante (qui correspondent aux urines du matin). Celles-ci sont recueillies dans un flacon sans conservateur.

- Phase analytique
Les Protéines urinaires sont dosées par une méthode colorimétrique, et l'albuminurie par immunoturbidimétrie.

- Interprétation:
Une microalbuminurie, en dehors du diabète, signe une altération rénale et est associée à un risque cardiovasculaire accru. En cas de diabète, il s'agit alors d'une néphropathie diabétique débutante

Une protéinurie clinique est définie de la manière suivante

♦ Ratio albuminurie / créatininurie > 300mg/g

♦ Ratio protéinurie / créatininurie > 300mg/g

♦ Protéinurie > 500 mg/ 24h

♦ Albuminurie > 300mg/24h

C'est donc une aide au diagnostique, un marqueur pronostique au cours de l'évolution de l'insuffisance rénale, une cible thérapeutique dans le diabète et dans l'hypertension. Il faut noter cependant qu'il existe des variations intraindividuelles importantes et il convient donc de s'assurer du caractère permanent de l'albuminurie en réitérant le dosage dans le cadre d'une microalbuminurie à visée diagnostique. Enfin, chez le diabétique il est recommandé un dosage par an et chez l'hypertendu 2 fois par an. Il n'existe toutefois pas de consensus sur la fréquence des dosages à réaliser en suivi.

D'un point de vue pratique et d'une manière générale, l'amélioration du dépistage de l'IRC passe donc par la généralisation de l'utilisation de l'estimation du DFG (la formule MDRD est actuellement celle qui fait consensus) et du ratio albuminurie / créatininurie.

Les populations à risque à explorer particulièrement sont: diabète, HTA et maladies cardiovasculaires, médicaments néphrotoxiques, antécédents d'uropathies, ou antécédents personnels ou familiaux de maladie rénale.

Références:

- (1) RFL – vol 41, N) 429bis - février 2011- pp 28-31
- (2) HAS - -Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte recommandation septembre 2002.
- (3) EMC Biologie clinique [90-10-0345]
- (4) Dominique Joly. Élévation de la créatinine. EMC, AKOS. (Traité de médecine) ,I-1220, 1998
- (5) Houillier P, Froissart M. sérum créatinine. Rev Prat 2005; 55:91-6.
- (6) Evaluation rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chez l'adulte Société française de néphrologie Janvier 2009.
- (7) Evaluation rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chez l'adulte. Recommandation pour la pratique clinique. Groupe de travail de la société française de néphrologie Février 2009.
- (8) Cahier Bioforma, n°47, 2011, Insuffisance rénale, diagnostic et suivi biologique

Stade	DFG (ml/min/1.73 m 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	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

Tableau I: Classification internationale de l'insuffisance rénale chronique

Stades 1 et 2	- Diagnostic étiologique et traitement - Ralentissement de la progression de l'IR - Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et des maladies associées - Eviction des produits néphrotoxiques
Stade 3	Idem stades 1 et 2 + Diagnostic, prévention et traitement des complications de la maladie rénale chronique et des maladies associées + Préservation du capital veineux pour les futurs abords vasculaires + Vaccination contre l'hépatite B
Stade 4	Idem stades 1, 2 et 3 + information et préparation au traitement de suppléance
Stade 5	Traitement de suppléance par transplantation rénale et/ou dialyse (l'indication dépend du DFG et du contexte clinique) Ou Prise en charge palliative

Tableau II: Prise en charge diagnostique et thérapeutique du patient



Diabète gestationnel: actualités

Une définition théorique:

D'après l'OMS, le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution à l'issue de l'accouchement.

Relation entre glycémie maternelle et morbidité périnatale:

Les bénéfices du dépistage et de la prise en charge du diabète gestationnel sont assez bien évalués; en effet le diabète gestationnel est associé à une augmentation des risques fo-

tomaternels, en particulier mortalité périnatale et des risques liés à la macrosomie (dystocie de l'épaule, lésions du plexus brachial, césarienne), de l'hypertension artérielle gravidique et des risques à long terme pour l'enfant ou la mère.

La prise en charge est elle efficace sur l'évolution fœtale et le risque périnatal?

L'étude Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes (HAPO) réalisée sur 23316 femmes suivies en aveugle par 15 centres dans le monde a été conçue pour répondre aux questions suivantes:

-l'hyper glycémie maternelle modérée est elle associée à une augmentation des événements périnataux?

-Y a t-il une relation entre hyperglycémie maternelle, hyperinsulinisme fœtal et macrosomie?

Au total l'étude HAPO apporte la notion d'un continuum de l'effet de la glycémie maternelle sur les paramètres de la grossesse, il n'y a pas de valeurs seuils, et la glycémie à jeun compte de manière considérable.



**BULLETIN
D'INFORMATION
BIOLOGIQUE DES
LABORATOIRES DU
GROUPE BIOLYSS**

Comité de rédaction:

Corinne Aupetit
(c.aupetit@biolyss.fr)
Xavier Balavoine
(x.balavoine@biolyss.fr)
Sylvie Maach-Barbarie
(s.maach@biolyss.fr)
Thierry Ménard
(t.menard@biolyss.fr)
Eric Sevin
(e.sevin@biolyss.fr)

Et les autres biologistes de Biolyss

**Un dépistage en
un seul temps
peut maintenant
être proposé**

L'étude HAPO a apporté des arguments robustes pour fixer les niveaux seuils d'hyperglycémie à l'état basal, et après un test de charge glucosée.

Le dépistage en deux temps, pratiqué selon les recommandations actuelles (O'Sullivan puis HGPO à 100g) est critiqué du fait de la perte de temps engendrée par la succession des deux tests et la tolérance médiocre à l'HGPO à 100 g. L'étude HAPO a permis la révision des critères en particulier de l'HGPO à 75 grammes.

Dépistage: nouvelles valeurs seuils, conduite à tenir:

Valeurs seuils définissant en début de grossesse un diabète patent méconnu: (lors de la première visite)

- ◆ Glycémie à jeun: **1.26 g/l** (ou 7,0 mmol/l)
- ◆ Glycémie non à jeun: **2.0 g/l** (ou 11,1 mmol/l)
- ◆ HbA1c 6.5%
- ◆ Glycosurie non recommandée

Si à ce stade, la glycémie à jeun est supérieure à 0.92 g/l mais inférieure à 1.26 g/l, il est nécessaire de réaliser d'emblée une HGPO entre la 26^e et 28^e semaine d'aménorrhée.

En présence de facteur de risques (âge supérieur à 30 ans, antécédents de diabète dans la

famille, de macrosomie, de mort in utero ou à la naissance, de surpoids ou d'obésité), il est préconisé la réalisation de l'HPGO 75 grammes dès le premier trimestre.

Valeurs seuils définissant le diabète gestationnel lors d'un test d'hyperglycémie à 75g: (dépistage systématique au 6^e mois de grossesse)

- ◆ Glycémie à jeun: **0.92 g/l** (ou 5.1 mmol/l)
- ◆ Glycémie à 1 h: **1.80 g/l** (ou 10 mmol/l)
- ◆ Glycémie à 2h: **1.53 g/l** (ou 8.5 mmol/l)

Le diabète gestationnel est défini lorsqu'une seule de ces valeurs seuils est franchie.

Rappelons les glycémies normales, pour 75 % de la population lors d'une hyperglycémie à 75 g:

- ◆ Glycémie à jeun: 0.85 g/l
- ◆ Glycémie à 1h: 1.50 g/l
- ◆ Glycémie à 2h: 1.24 g/l

Conséquences de la découverte d'un diabète gestationnel:

- mise en place d'une éducation nutritionnelle.
- mise en place d'une autosurveillance de la glycémie
- monitoring foetomaternel régulier.

Le test en pratique au Laboratoire Biolyss:

La patiente, à jeun, se présente au laboratoire où elle ingère une solution glucosée. Elle

reste présente au laboratoire durant toute la durée du test. Trois prélèvements seront effectués en vue du dosage de la glycémie.

Le résultat sous forme de courbe est communiqué dans la journée au patient et au médecin; Le test est remboursé par la sécurité sociale (B25 soit 6.75 €)

Conclusion:

Le renouveau de ces critères ne sera pas tant la simplification du test à 75 grammes (stratégie en 1 temps préconisée par l'HAS en 2005) que la nouvelle valeur de la glycémie à jeun;

Le dépistage systématique ou ciblé du diabète gestationnel est controversé et se traduit par une grande hétérogénéité des recommandations internationales et des pratiques professionnelles; l'étude HAPO apporte des arguments robustes pour fixer les niveaux seuils d'hyperglycémie à l'état basal et après un test de charge glucosée et inspire les recommandations internationales édictées par l'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group que l'on espère consensuelles et durables

Référence:
HAPO Study Cooperative Research group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. B.Eng.J. Led 2008, 358 : 1991-2002 HAS, juillet 2005.

