



X.O.A.:EX C://:A .X C.A.C.O

Département de Pharmacie
N° d'ordre : 026/FM/DP/2016

PROJET DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement

Le : 30 Juin 2016

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Exploration de la fonction rénale au CHU de Tizi Ouzou Débit de Filtration Glomérulaire

Réalisé par :

MOUZAOUI Hadia

OUSSADI Ouassila

Encadré par :

Dr MEHNI Mohamed El Hadi

Composition du jury :

D ^r DAHMANI Dalila	MAHU Biochimie	Présidente de jury
D ^r MEHNI Mohamed El Hadi	MAHU Biochimie	Promoteur
D ^r BELKAID Nawal	MAHU Biochimie	Examinatrice
D ^r YATA Nabila	Assistante Biochimie	Examinatrice
M ^r CHIBAH Amar	MA Biochimie	Invité

DEDICACES

A mon très cher père SAID

Pour tout l'amour et l'affection que tu me portes. Tu as toujours été présent pour me protéger et me soutenir dans tout ce que j'entreprends.

Tu as été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions. Je te serai cher papa reconnaissant toute ma vie pour tout ce que tu m'as donné. J'espère être la fille que tu as voulu que je sois.

Ce titre de docteur je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

A ma très chère mère OUIZA

A toi la plus belle des mamans, je te remercie pour ton amour sans fin, ton écoute permanente, ta tendresse et ton soutien inconditionnel.

Tu étais toujours là quand j'avais besoin de toi. Aucun mot ne saurait exprimer l'estime, le grand amour et le respect que je te porte. Je te dis tout simplement : Je t'aime ma maman chérie.

A mes très chers frères,

HOCINE, sa femme LYDIA et leur adorable fille SARAH,

AHCENE

AHMED.

A mes très chères sœurs

NORA, son mari HACENE ainsi que leurs adorables enfants : LILIA, YASMINE, NASSER, IDIR.

GHNEMA, son époux HAKIM.

TASSADIT, son époux HAMID.

Ainsi que ma petite adorable sœur HASSIBA.

A travers ce travail, je vous exprime tout mon amour et mon affection. Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût. Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur et de prospérité.

A mes oncles et tantes maternels.

A la mémoire de mes grands-parents DEBIA et AHMED

A mon oncle RABAH, sa femme DEHBIA

A mon oncle AMMAR, sa femme GRAZIELLA

A ma tante FERROUDJA, son mari OMAR

A ma tante SAFIA et son époux AREZKI

Mon grand amour et respect.

A mes très chères cousins et cousines

KAHINA, DIHIA, MOUHAMMED, MERZOUK, GHILAS, KARIM², DEHBIA², DALILA LYDIA, IMANE, KAMEL, ALICIA.

Il n'y a aucun mot qui peut vous exprimer mon amour, je vous adore mes chères cousins et cousines.

A ma chère et meilleure amie OUASSILA

Aux meilleures amies du monde :

RAZIKA, HASSIBA, NORA, LYDIA, MANEL, HAOUA, SARA, SADIA, LAMIA, SAMIRA, KATIA, NAWEL, SAMIA, SALIHA...

Les mots ne pourront pas exprimer l'amitié qui nous a unis, et nous unira pour toujours. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour votre soutien et votre présence à chaque instant de ma vie. Que ce travail soit le témoignage de mon affection et mon amour.

MOUZAOUI Hadia.

DEDICACES

*Afin d'être reconnaissante envers ceux qui m'ont appuyé et encouragé à effectuer ce travail
de recherche,*

je dédie ce mémoire :

Aux deux êtres chers qui m'ont aidé à découvrir le 'savoir' le trésor inépuisable.

*À ma très chère mère OUIZA et à mon très cher père ALI qui n'ont cessé de me combler par leur
amour et leur tendresse.*

Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études.

A mes très chers frères

AMAR, KARIM, DJAMEL, NASSIM ainsi que leurs femmes : IMANE, ILONA, KATIA.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement.

*Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude
pour tous les sacrifices consentis, votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi une
source de courage, de confiance et de patience.*

*A mes très chères sœurs KAHINA, LEILA, SABRINA, OUISSANE ainsi que leurs époux :
AHCENE, HACENE, DJAFER, SAMIR.*

*Quoique je dise je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour vous.
Je vous dédie ce travail pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a pu partager
ensemble.*

*Je remercie spécialement OUISSANE et son mari SAMIR, vous m'avez toujours soutenu,
compris et réconforté vous êtes et vous resterez toujours mes préférés.*

A nos petits anges

*ANIS, OUASSIM, AMINE, ILYAS, NASSIM, WALID, SAMY
ELIANE*

A nos adorables princesses

MELISSA, INES et NELIA

A tous les membres de ma famille sans aucune exception.

*Que dieu le tout puissant vous donne santé, bonheur, et longue vie afin que je puisse un jour
vous rendre ne serait ce qu'un peu de ce que vous avez fait pour moi.*

*A toutes mes amies : en tête de liste HADIA ma chérie, SADIA, MANEL, HASSIBA, DYHIA,
SARAH, HOUA, SAMIRA, KATIA, NAWEL, LISA...*

Et à tous ceux que ma réussite leur tient à cœur.

OUSSADI Ouassila.

Remerciements

*A M^{me} Dr DAHMANI D, Maitre-Assistante en Biochimie,
Qui nous a fait l'honneur de présider ce jury,
Veuillez trouver ici notre profonde reconnaissance.*

*A M^r Dr MEHNI MEH, Maitre-Assistant en Biochimie,
Pour avoir accepté d'encadrer ce travail,
Nous vous remercions pour votre soutien, vos conseils avisés,
Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.*

*A M^{me} Dr BELKAID N, Maitre-Assistante en Biochimie,
Pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse,
Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.*

*A M^{me} Dr YATA N, Assistante en Biochimie,
Pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse,
Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.*

*A M^r CHIBAH A, Maitre-Assistant en Biochimie,
Pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse,
Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.*

**MOUZAOUI Hadia
OUSSADI Ouassila**

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

INTRODUCTION GENERALE.....1

OBJECTIFS.....3

PREMIERE PARTIE : GENERALITES.....4

CHAPITRE I : RAPPELS ANATOMO – PHYSIOLOGIQUES DU REIN.....4

1. Anatomie..... 4

2. Physiologie..... 7

2.1 Fonction de maintien de l'homéostasie..... 7

2.2 Fonction endocrine.....10

CHAPITRE II : PATHOLOGIES RENALES..... 11

1. Vue d'ensemble : Démarche diagnostique 11

2. Insuffisance rénale aiguë..... 12

3. Insuffisance rénale chronique.....13

CHAPITRE III : METHODES D'EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE ...17

1. Explorations statiques de la fonction rénale 17

1.1 Examens biologiques sanguins (standards).....17

1.2 Examens biologiques urinaires25

2. Explorations dynamiques de la fonction rénale..... ..27

3. L'échographie et/ou l'urographie intraveineuse 28

DEUXIEME PARTIE : METHODES DE DETERMINATION DU DFG 29

CHAPITRE I : LES METHODES BASEES SUR LA CLAIRANCE 30

1. Notion de clairance 30

2. Les marqueurs exogènes = la mesure directe de DFG..... 31

2.1 L'inuline..... 31

2.2 Les isotopes radioactifs.....32

2.3 Les agents de contraste radiologique32

3. Les marqueurs endogènes 33

3.1 La clairance de l'urée.....33

3.2 La clairance de la créatinine.....	33
CHAPITRE II : LES METHODES BASEES SUR LES FORMULES.....	36
1. Formule de Cockcroft et Gault (CG)	37
2. Formule de MDRD (Modified Diet in Renal Disease).....	38
3. Formule de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)	40
4. Autres méthodes.....	42
4.1 Equation de Schwartz.....	42
4.2 Equation BIS (Berlin Initiative Study) 2012.....	42
5. Les formules basées sur la cystatine C	43
CHAPITRE III : Comparaison entre DFG mesuré et DFG estimé par les trois équations principales : CG, MDRD, CKD –EPI.....	45
CHAPITRE IV : Intérêt clinique et recommandations de la mesure du DFG	48
1. Intérêt clinique du DFG	48
2. Recommandations de la mesure du DFG.....	49
PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE	
Introduction	52
1. Objectifs	53
2. La part des cliniciens.....	53
2.1 Matériel et Méthodes	53
2.2 Résultats	53
2.2.1 Les méthodes utilisées par les médecins pour l'évaluation du DFG.....	54
2.2.2 Les méthodes utilisées par les médecins selon les services.....	54
2.2.3 Comparaison entre les trois formules et impact du choix de la formule sur le classement des IR	55
2.2.4 Classification en stades des IR en fonction du DFG estimé par les trois formules.....	58
3. La part du Laboratoire de biochimie.....	58
3.1 Etude descriptive.....	59
3.2 Etude Pratique.....	61
3.2.1 Matériel et méthodes.....	61
3.2.2 Les résultats.....	67

3.2.2.1 Répartition de la population selon le sexe.....	67
3.2.2.2 Répartition de la population selon l'âge.....	67
3.2.2.3 Répartition de la population selon l'IMC.....	69
3.2.2.4 Relation entre DFG estimé et Age/sexe.....	70
3.2.2.5 Relation entre DFG estimé et Créatinine sanguine.....	71
3.2.2.6 Relation entre la créatinine dosée par une méthode enzymatique et la créatinine dosée par une méthode de Jaffé (Automate ADVIA 1800).....	72
3.2.2.7 Relation entre la créatinine dosée sur Architect 4100 et la créatinine dosée sur Cobas integra 400 par une méthode de Jaffé.....	75
3.2.2.8 Classement des IR en utilisant le DFG estimé avec la CREAT ARCHITECT versus CREAT COBAS.....	78
3.2.2.9 Erreurs totales concernant les échantillons urinaires de 24H.....	80
Discussion	81
Conclusion générale.....	89
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
Annexes	
Résumé	

LISTE DES ABREVIATIONS

BPM:	Bas Poids Moléculaire
CKD-EPI:	Chronic kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation
Cl_{créat}:	Clairance de la créatinine
CREAT:	Créatinine
Créa_{sérum}:	Créatinine dans le sérum
Créa_{urine}:	Créatinine dans les urines
Clp:	Clairance plasmatique
Clu:	Clairance urinaire
CRP:	Protéine C réactive
CG:	Cockcroft et Gault
D:	Diurèse
Da:	Dalton
DFG:	Débit de filtration glomérulaire
DFGm:	Débit de filtration glomérulaire mesuré
DFGe:	Débit de filtration glomérulaire estimé
DSR:	Débit sanguin rénal
EER:	Epuration Extra-rénale
EPO:	Erythropoïétine
ECG:	Electro-cardiogramme
FENA:	Fraction Excrétée du sodium
FG:	Filtration glomérulaire
FNS:	Formule Numération Sanguine
HAS:	Haute Autorité de Santé
HTA:	Hypertension artérielle
IC:	Insuffisance cardiaque
IMC:	Indice de masse corporelle
IDMS:	Spectrométrie de Masse par Dilution Isotopique
IonoU:	Ionogramme Urinaire
IR:	Insuffisance Rénale
IRA:	Insuffisance Rénale Aiguë
IRC:	Insuffisance Rénale Chronique
IRT:	Insuffisance Rénale Terminale
KDa:	Kilo Dalton
KDIGO:	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI:	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KK:	KinineKallicréine.
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
MRC:	Maladie Rénale Chronique
NIST:	National Institute of Standards Technology
NTA:	Nécrose Tubulaire Aiguë
OAP:	Œdème Aigu Pulmonaire
P:	Concentration plasmatique en mmol/l de la substance

PCR:	Rapport Protéinurie / Créatininurie
PG:	Prostaglandine
PM:	Poids Moléculaire
PNF:	Pression Nette de Filtration
PTH:	Hormone Parathyroïdienne
RIFLE:	Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidneydisease
SRA:	Système Rénine Angiotensine
TC:	Tube collecteur
TCD:	Tube contourné distal
TCP:	Tube contourné proximal
U:	Concentration urinaire en mmol /l de la substance
VitD:	Vitamine D

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	Classification de The RIFLE de 2004 ; modifiée par KDIGO en 2012.....	12
Tableau 2 :	Classification des stades d'évolution de la MRC par HAS 2012.....	15
Tableau 3 :	Classification des stades d'évolution de la MRC par KDIGO 2012.....	16
Tableau 4 :	Facteurs modifiants la production et l'élimination de la créatinine.....	23
Tableau 5 :	Avantages et inconvénients de l'urée et de la créatinine.....	24
Tableau 6 :	Avantages et inconvénients des méthodes de référence pour mesurer le DFG	34
Tableau 7 :	Principales équations de DFG chez l'adulte.....	36
Tableau 8 :	L'équation de CKD-EPI.....	41
Tableau 9 :	Différence entre les trois formules (CG, MDRD, CKD-EPI).....	45
Tableau 10 :	Comparaison des formules CG, MDRD, CKD-EPI.....	46
Tableau 11 :	Caractéristiques des différentes formules.....	46
Tableau 12 :	Comparaison entre les différents automates.....	60
Tableau 13 :	Equation CKD-EPI.....	65
Tableau 14 :	Statistiques descriptives (Données quantitatives) de l'âge la population.....	67
Tableau 15 :	Statistiques descriptives de la population : relation entre DFG estimé et Créatinine sanguine.....	71
Tableau 16 :	Corrélation entre DFG estimé et Créatinine sanguine : valeur de p (p values)	71
Tableau 17 :	Statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre la créatinine dosée par une méthode enzymatique et par une méthode de Jaffé (automate Advia 1800).....	72
Tableau 18 :	Corrélation entre la créatinine dosée par une méthode enzymatique et par une méthode de Jaffé : matrice de corrélation(Pearson).....	72
Tableau 19 :	Corrélation entre la créatinine dosée par une méthode enzymatique et par une méthode de Jaffé : valeur de p (p-values).....	72
Tableau 20 :	Concordance entre la créatinine dosée par la méthode de Jaffé et la créatinine dosée par la méthode enzymatique : coefficients du modèle.....	74
Tableau 21 :	Statistiques descriptives d'un échantillon de la population d'étude : relation entre la créatinine dosée sur automate Architect 4100 et Cobas Integra 400 par une méthode de Jaffé.....	75
Tableau 22 :	Corrélation entre la créatinine dosée sur Architect 4100 et créatinine dosée sur Cobas Integra 400 par une méthode de Jaffé : Matrice de corrélation (Pearson)	75

Tableau 23 :	Corrélation entre la créatinine dosée sur Architect 4100 et créatinine dosée sur Cobas Integra 400 par une méthode de Jaffé : valeurs de p (p-values).....	76
Tableau 24 :	Concordance entre créatinine dosée sur Cobas 400 Integra et créatinine dosée sur Architect 4100 : Coefficients du modèle.....	77
Tableau 25 :	Etude retrouvant une baisse du DFG mesuré avec l'âge.....	84

LA LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Coupe longitudinale du rein humain.....	4
Figure 2 :	Corpuscule rénal.....	5
Figure 3 :	Barrière filtrante.....	6
Figure 4 :	Structure du néphron.....	6
Figure 5 :	Forces en jeu dans la filtration glomérulaire.....	8
Figure 6 :	Schéma illustrant la fonction du maintien de l'homéostasie par le rein.....	10
Figure 7 :	Démarche diagnostique.....	11
Figure 8 :	Relation non linéaire entre la Créatininémie et le DFG.....	21
Figure 9 :	Evolution d'une néphropathie.....	21
Figure 10 :	Formation de la créatinine.....	22
Figure 11 :	Chimie des urines.....	26
Figure 12 :	Relation entre la créatinine et le DFG.....	35
Figure 13 :	Corrélation entre Cl Créatinine CG et Cl Créatinine endogène.....	37
Figure 14 :	Comparaison des formules CG et MDRD.....	39
Figure 15 :	Comparaison des formules MDRD et CKD-EPI.	41
Figure 16 :	Performance du DFG mesuré (Cl Créatinine) et DFG estimé par MDRD.....	45
Figure 17 :	Mortalité en fonction du DFG.....	48
Figure 18 :	Recommandations de la HAS 2012.....	50
Figure 19 :	Recommandations de la HAS 2012 et du KDIGO2012.....	51
Figure 20 :	Les méthodes utilisées par les médecins pour évaluer le DFG.....	54
Figure 21 :	Les méthodes d'estimation du DFG utilisées par les médecins selon les services.....	54
Figure 22 :	Graphes de Bland-altman illustrant la différence entre MDRD et CG.....	56
Figure 23 :	Graphes de Bland-Altman illustrant la différence entre CKD-EPI et CG.....	56
Figure 24 :	Graphes de Bland-Altman illustrant la différence entre CKD-EPI et MDRD.....	57
Figure 25 :	Relation entre CKD-EPI et MDRD.....	57
Figure 26 :	Différence de classement des IR selon les trois méthodes CG, MDRD et CKD-EPI....	58
Figure 27 :	Répartition de la population selon le sexe.....	67
Figure 28 :	Répartition de la population en fonction de l'âge.....	68
Figure 29 :	Répartition de la population en tranches d'âge.....	68
Figure 30 :	Répartition de la population selon l'IMC.....	69

Figure 31 :	Relation entre DFG estimé et l'âge.....	70
Figure 32 :	Relation entre DFG estimé et le sexe.....	70
Figure 33 :	Relation non linéaire (hyperbole inverse) entre créatinine et DFG estimé.....	71
Figure 34 :	Relation entre la créatinine dosée par une méthode enzymatique et la créatinine dosée méthode de Jaffé (Automate ADVIA 1800).....	73
Figure 35 :	concordance entre la créatinine dosée par la méthode de Jaffé et la créatinine dosée par la méthode enzymatique.....	73
Figure 36 :	Différence entre créatinine dosée par la méthode enzymatique et la créatinine dosée par la méthode de Jaffé.....	74
Figure 37 :	Différence de classement des IR selon le DFGestimé, en utilisant la CREAT JAFFE ou CREAT ENZY.....	74
Figure 38 :	Relation entre créatinine dosée sur Cobas 400 integra et créatinine dosée sur Architect 4100.....	76
Figure 39 :	Régression de Créatinine sur Architect par Créatinine sur Cobas.....	77
Figure 40 :	Différence entre CREAT Cobas et CREAT sur Architect.....	77
Figure 41 :	DFG estimé avec CREAT Architect et CREAT Cobas.....	78
Figure 42 :	Différence de Clairance entre CREAT Architect et CREAT Cobas.....	78
Figure 43 :	Différence de classement des IR selon le DFG en utilisant CREAT Architect ou CREAT Cobas.....	79
Figure 44 :	Erreurs concernant les urines de 24 heures.....	80
Figure 45 :	Comparaison entre le dosage de la créatinine par une méthode de Jaffé traçable à l'IDMS et par une méthode enzymatique pour l'estimation du DFG par l'équation de CKD-EPI chez les sujets sains et diabétiques.....	87

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

L'insuffisance rénale, définie par une diminution du DFG, est aujourd'hui un problème de santé publique majeur [1].

L'IRA a une prévalence faible (moins de 5% des hospitalisations), cependant, elle est coûteuse et sévère (la mortalité est de 50%) [2].

L'IRC est l'une des maladies les plus fréquemment non diagnostiquées, bien qu'elle concerne plus d'un sujet sur dix dans la population générale, dont 4/100 000 atteindront le stade de la dialyse [3]. Son incidence et sa prévalence sont en constante augmentation, dans les pays industrialisés, et sa morbi-mortalité, principalement par complications cardiovasculaires est d'autant plus élevée que la fonction rénale est altérée [1]. Enfin, son coût de prise en charge est très important au stade terminal lorsqu'il y a nécessité d'EER ou de transplantation rénale [4].

Des traitements aptes à ralentir ou à stopper l'évolution défavorable de la MR sont maintenant disponibles ; il est donc très important de dépister et de diagnostiquer de façon précoce l'IR et d'en évaluer l'importance tant pour les patients que pour la communauté [4].

Le pronostic de l'IR et les nombreuses décisions thérapeutiques dépendent très nettement du moment du diagnostic et de l'état de la fonction rénale, donc l'appréciation précise de celle-ci a une très grande importance [5]. Des recommandations récentes proposées par le groupe de recherche K/DOQI de la NKFA et reprises à l'international par le groupe KDIGO, ont établi une classification en cinq stades de la MRC selon le niveau du DFG, et en trois stades selon le niveau de l'albuminurie, et ce, quelle que soit la cause. Cette classification est associée à un plan d'action clinique adapté aux différents stades de la maladie rénale, dont le but est de ralentir la progression de celle-ci et de traiter ses complications [4].

Il est donc nécessaire d'évaluer avec exactitude le DFG d'un patient pour pouvoir utiliser cette classification [6].

Une mesure précise de la FG n'est possible qu'en recourant à la mesure de la clairance d'une substance exogène, non métabolisable, éliminée exclusivement par FG, par exemple l'inuline ou une substance radio-marquée comme l'iohexol ou l'EDTA, il est vrai, que c'est incontestablement la méthode de référence, mais qui en pratique est très compliquée et inutilisable [7].

Le DFG est le plus souvent estimé à partir d'un marqueur endogène éliminé par les reins principalement la créatinine, soit en mesurant sa clairance, ou à l'aide de plusieurs formules d'estimation du DFG utilisant la créatininémie et des facteurs de correction censés prendre en compte les variations interindividuelles de production de créatinine par la masse musculaire [6].

Cependant, la dépendance de cette approche qui utilise la créatinine, à la masse musculaire, à la méthode de dosage (enzymatique ou Jaffé), à l'âge, au sexe, à l'ethnie et au stade d'IR du patient, rend l'interprétation très délicate.

Les deux formules les plus fréquemment utilisées sont celle de CG et celle dérivée des données de l'étude MDRD [8]. Mais, les dernières recommandations préconisent l'utilisation d'une nouvelle formule CKD-EPI, et un dosage de la créatinine par une méthode enzymatique standardisée à l'IDMS [9].

Ce travail a pour but d'évaluer l'exploration de la fonction rénale, par la mesure du DFG utilisé par les cliniciens et les biochimistes du CHU de Nedir Mohamed de Tizi Ouzou.

OBJECTIFS

Objectifs :

- Evaluer les différentes stratégies de mesure du DFG dans le cadre de l'exploration de la fonction rénale au CHU de Tizi Ouzou, par les cliniciens et les biochimistes.
- Evaluer l'impact sur le classement des IR, d'un changement d'un déterminant de la mesure du DFG : choix de la formule, technique de dosage de la créatinine, automate.

PARTIE THEORIQUE I :

GENERALITES

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

L'appareil urinaire a pour fonction vitale le maintien de la constance du milieu intérieur, il extrait du sang circulant les déchets et les substances toxiques pour les rejeter à l'extérieur sous forme d'urine [10].

CHAPITRE I : RAPPELS ANATOMO – PHYSIOLOGIQUES DU REIN**1. Anatomie**

Les reins sont deux organes appartenant au système urinaire, présentant une forme d'haricot, localisés dans l'abdomen de part et d'autre de la colonne vertébrale [11].

Le rein est formé de 3 grandes régions (figure 1) :

- Le cortex, qui représente la couche externe du rein immédiatement sous la capsule rénale ;
- La médulla, qui représente la partie médiane du rein et qui renferme les pyramides de Malpighi ;
- Le bassinet, qui est l'extrémité élargie de l'uretère [11].

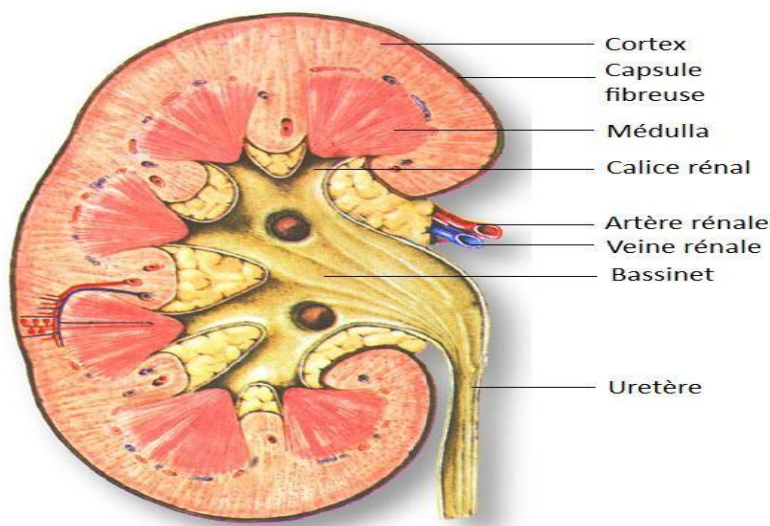


Figure 1 : Coupe longitudinale du rein humain [12].

La plus grande partie du parenchyme rénal est occupée par les néphrons (figure 4) et les vaisseaux qui les entourent [13].

Les néphrons sont au nombre de deux millions. Chacun des néphrons est composé du corpuscule rénal (glomérule et capsule de Bowman) (figure 2) et du tubule rénal [13].

➤ **Corpuscule rénal = Glomérule + Capsule de Bowman :**

- a un rôle capital dans le début de formation de l'urine primitive (= filtrat du plasma) ;
- est constitué par l'ensemble des artérioles glomérulaires ; entouré par la capsule de Bowman qui recueille le filtrat [14].

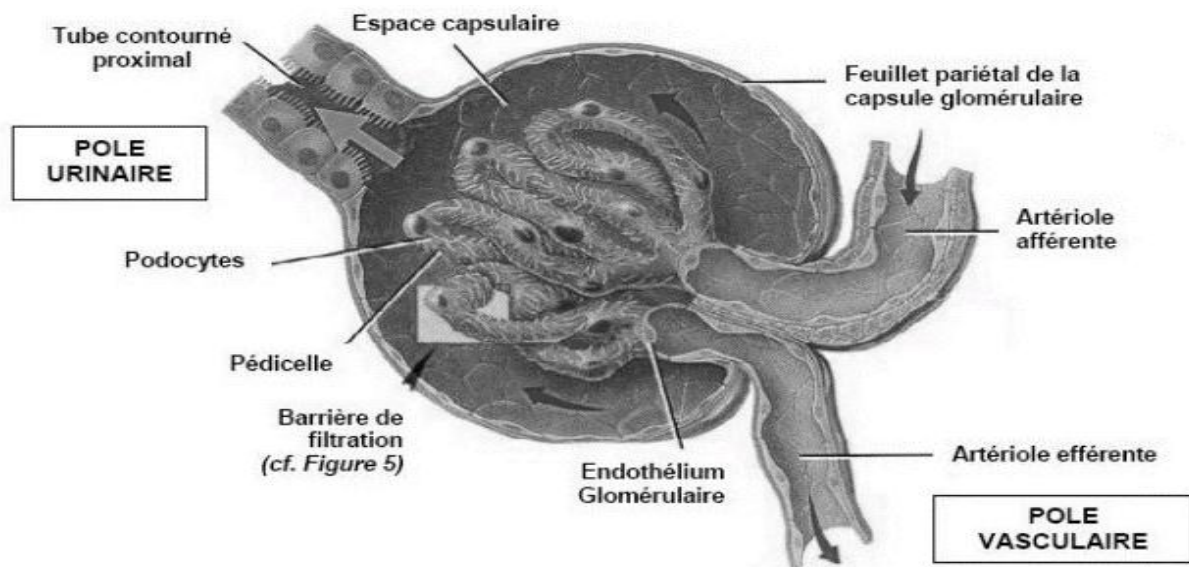


Figure 2 : Corpuscule rénal [15].

- assure la filtration du sang grâce à la barrière filtrante (figure 3) constituée de trois couches :
 1. La paroi de l'endothélium capillaire (fenestré avec des pores) ;
 2. La membrane basale qui est composée d'un gel de glycoprotéines chargées négativement ;
 3. La couche de cellules épithéliales (les Podocytes) [14].

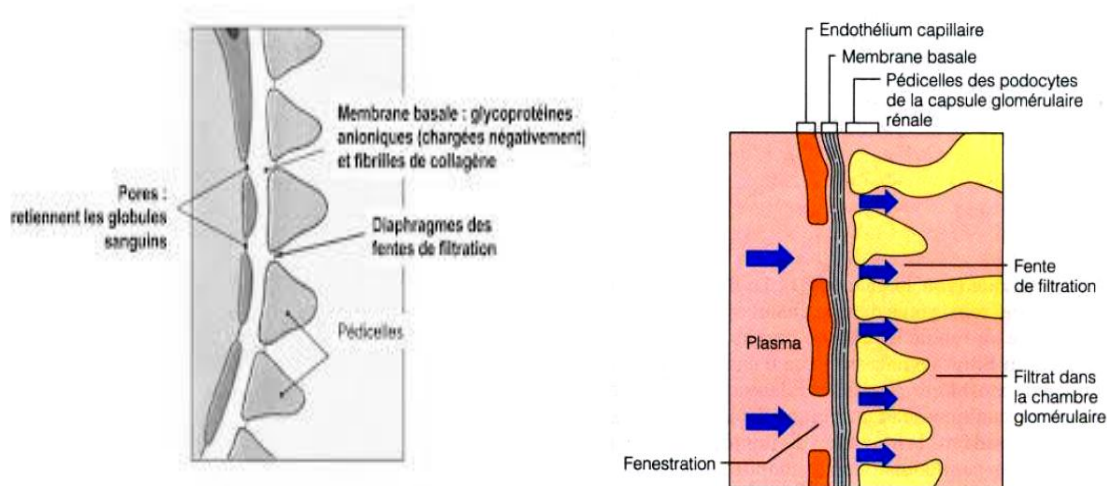


Figure3 : Barrière filtrante [16].

- La surface et la perméabilité de cette barrière filtrante glomérulaire déterminent l'amplitude et la qualité du transfert.
- Les critères de sélections lors de la FG sont :
 - Le PM et la forme : la taille des substances du plasma doit être inférieure à 70 KDa ;
 - La charge : le critère de charge est important car le filtre est chargé négativement, or à PH physiologique du sang les protéines sont, elles aussi, chargées négativement, elles sont donc repoussées par le filtre [14].

➤ Tubule Rénal :

- C'est le lieu de l'élaboration progressive de l'urine définitive ;
- Il est constitué du TCP, de l'anse de Henlé, d'un TCD qui se termine dans un TC et qui se déverse dans les voies urinaires [14].

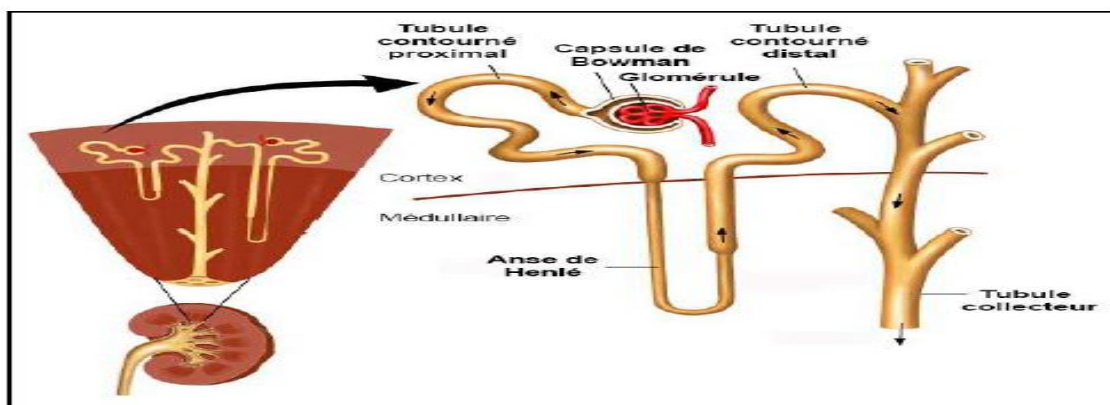


Figure 4 : Structure du néphron [11].

2. Physiologie

Le rein assure plusieurs fonctions essentielles pour l'organisme :

- D'une part il épure l'organisme de ses déchets endogènes [produits du catabolisme : urée, ammoniacale...] et des substances exogènes [toxiques, médicaments...];
- D'autre part, il joue un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre homéostatique de l'eau et de nombreux ions et solutés [sodium, potassium, calcium, phosphore, protons...], ce qui permet entre autres le contrôle du pH et de la pression sanguine;
- Enfin, le rein exerce un certain nombre de fonctions endocrines, et métaboliques [17].

2.1. Fonction de maintien de l'homéostasie

Le rein a pour fonction essentielle la formation de l'urine (figure 6). Elle passe par deux étapes successives :

2.1.1 Première étape : la filtration glomérulaire

Réalise un transfert passif et unidirectionnel par ultrafiltration d'une grande quantité de liquide plasmatique depuis le compartiment capillaire des glomérules vers leur espace urinaire, cette filtration est totale et libre pour les molécules de petit PM, comme l'eau, les électrolytes et les petits peptides, cependant, elle est nulle pour les particules de haut PM de plus de 70KDa [18].

L'ultra filtrat obtenu constitue l'urine primitive ou le filtrat du plasma [18], qui est :

- De composition ionique proche à celle du plasma, quasiment dépourvu de protéines et de macromolécules;
- Elaboré à raison de 180 litres quotidiennement;
- Largement modifié par les sécrétions/réabsorptions, actives ou passives, au niveau des segments spécialisés du tubule, menant à une production finale d'urine d'environ 1,5 litre par jour [17].

2.1.1.1 Le débit de filtration glomérulaire (= DFG)

Il est communément admis que le meilleur paramètre reflétant la fonction rénale est le DFG, il

correspond au débit de formation de l'urine primitive.

Le DFG est le volume de filtrat formé par l'activité combinée des deux millions de glomérules des deux reins en une minute. La valeur du DFG est un marqueur quantitatif de la fonction rénale, puisqu'il est corrélé au nombre de néphron fonctionnels [19].

Les valeurs de référence de DFG estimé sont de $130 \pm 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$, et de ce fait le volume filtré par 24 h est considérable, de l'ordre de 180 Litre /24h.

Trois facteurs déterminent ce débit dans les lits capillaires :

- L'aire totale ou la surface disponible pour la filtration ;
- La perméabilité de la membrane de filtration ;
- La PNF.

➤ Pression Nette de Filtration (PNF) :

La PNF est la résultante des forces de pression hydrostatique et de pression oncotique (figure 5).

La pression hydrostatique est mécanique, entraînant un mouvement d'eau du secteur à haute pression vers le secteur à basse pression [19].

La pression oncotique est la force osmotique induite par les protéines ne passant pas la barrière de filtration, et générant de ce fait un mouvement d'eau du secteur le moins osmotique vers le secteur le plus osmotique [19].

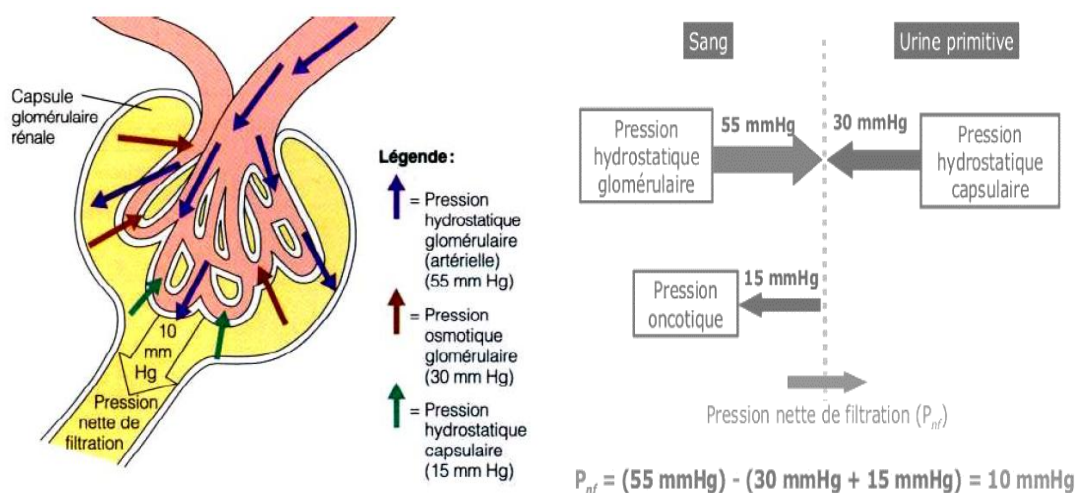


Figure 5 : Forces en jeu dans la filtration glomérulaire [16].

Ces deux forces opposées définissent la Pression Nette d'Ultrafiltration(PUF), à un facteur de perméabilité près, suivant la relation :

$$\begin{aligned} \text{PUF} &= K_f (\Delta P - \Delta \Pi) \\ \text{PUF} &= K. S. [(PCG - PU) - (\Pi_{CG} - \Pi_U)] \end{aligned}$$

Avec :

PUF: Pression nette d'Ultrafiltration.

K_f: Coefficient de filtration.

ΔP: Différence de pression hydrostatique entre le capillaire glomérulaire (PCG) et la chambre urinaire (PU).

ΔΠ: Différence de pression oncotique entre le capillaire glomérulaire (ΠCG) et la chambre urinaire (ΠU).

K : Constante de perméabilité hydraulique (inhérent à l'espèce).

S : Surface de filtration modulable [19].

➤ Régulation du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire

Le DSR n'est pas déterminé par les besoins métaboliques du rein car le rein ne consomme que 10 à 15 % de l'oxygène qui lui est présenté. Le rôle majeur de la circulation rénale est de protéger et donc de maintenir la FG contre des variations hémodynamiques systémiques [18].

On distingue 2 niveaux de régulation du DSR et de la FG :

- Une régulation intrinsèque avec une autorégulation et une régulation hormonale ;
- Une régulation extrinsèque de nature nerveuse sympathique et hormonale extra rénale [18].

2.1.2 Deuxième étape : des ajustements tubulaires

L'urine primitive subit plusieurs modifications par des transferts bidirectionnels qui s'effectuent tout le long du tube urinifère, ce qui, déterminent la composition de l'urine finalement excrétée [18].

Ces transferts passifs ou actifs s'effectuent dans 2 sens :

- La Réabsorption : qui se fait de la lumière tubulaire vers le tissu interstitiel et les capillaires péri tubulaires [18], cette réabsorption a lieu au niveau des tubules, et permet de réabsorber

certaines éléments filtrés grâce à des transporteurs spécifiques de certaines molécules comme le glucose au niveau du TCP, des échanges d'ions au niveau du TC et de l'anse de Henlé, et une réabsorption d'eau au niveau du TCP, l'anse de Henlé et de TC.

Nous distinguons la réabsorption obligatoire, et la réabsorption facultative qui est régulé par des hormones [20].

- La sécrétion : se fait des capillaires péri tubulaires vers la lumière tubulaire [18], cette étape a lieu au niveau du tubule (et plus particulièrement le TC), elle permet l'élimination de substances indésirables n'ayant pas été suffisamment filtrées par le glomérule (certains médicaments, ions H^+ , potassium) par un mécanisme de transport actif [21].

Chez l'homme les phénomènes de réabsorption sont nettement plus importants que les phénomènes de sécrétion [18].

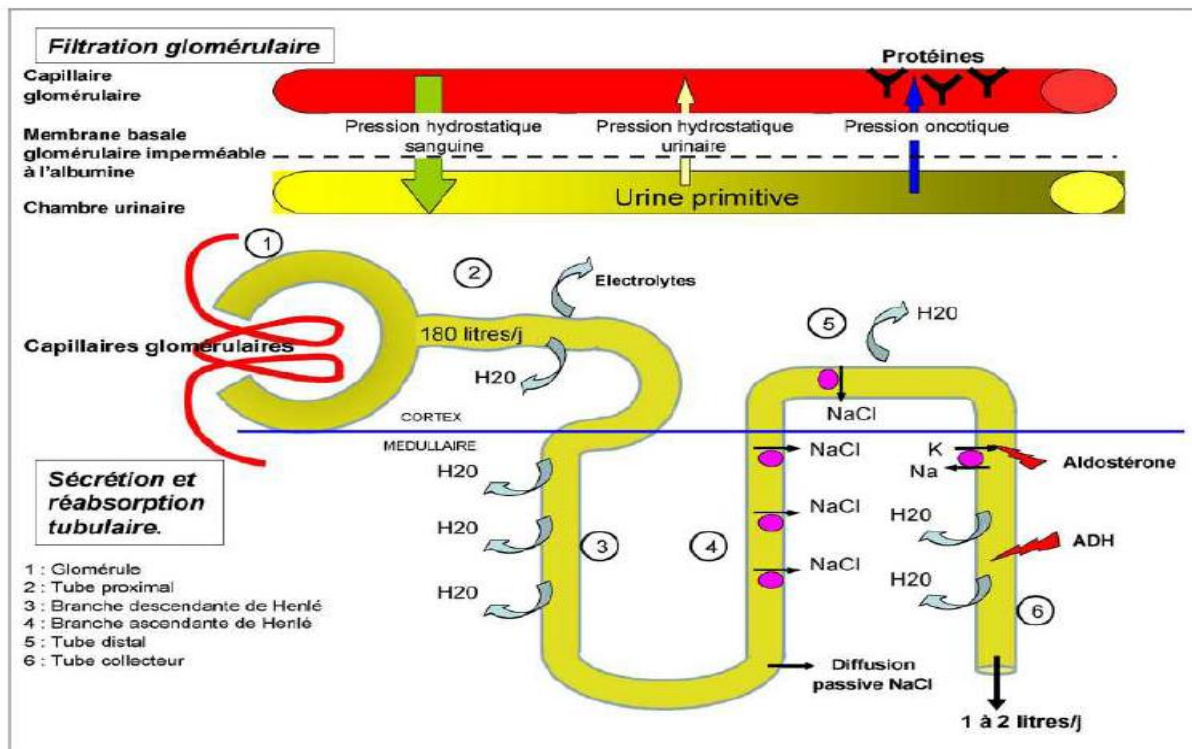


Figure 6 : Schéma illustrant la fonction du maintien de l'homéostasie par le rein [22].

2.2. Fonction endocrine

Le rein représente le site de formation de plusieurs hormones :

- L'EPO ;
- La forme active de la vit D ;
- La rénine et le SRA ;
- La PG et le système KK [18].

CHAPITRE II : PATHOLOGIES RENALES

Toutes les fonctions du rein sont essentielles pour le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Cependant, certaines situations vont entraîner une altération de la fonction rénale conduisant à l'IRA voir par la suite à l'IRC (conséquence d'une IRA ou d'un autre mécanisme) [11].

1. Vue d'ensemble : Démarche diagnostique

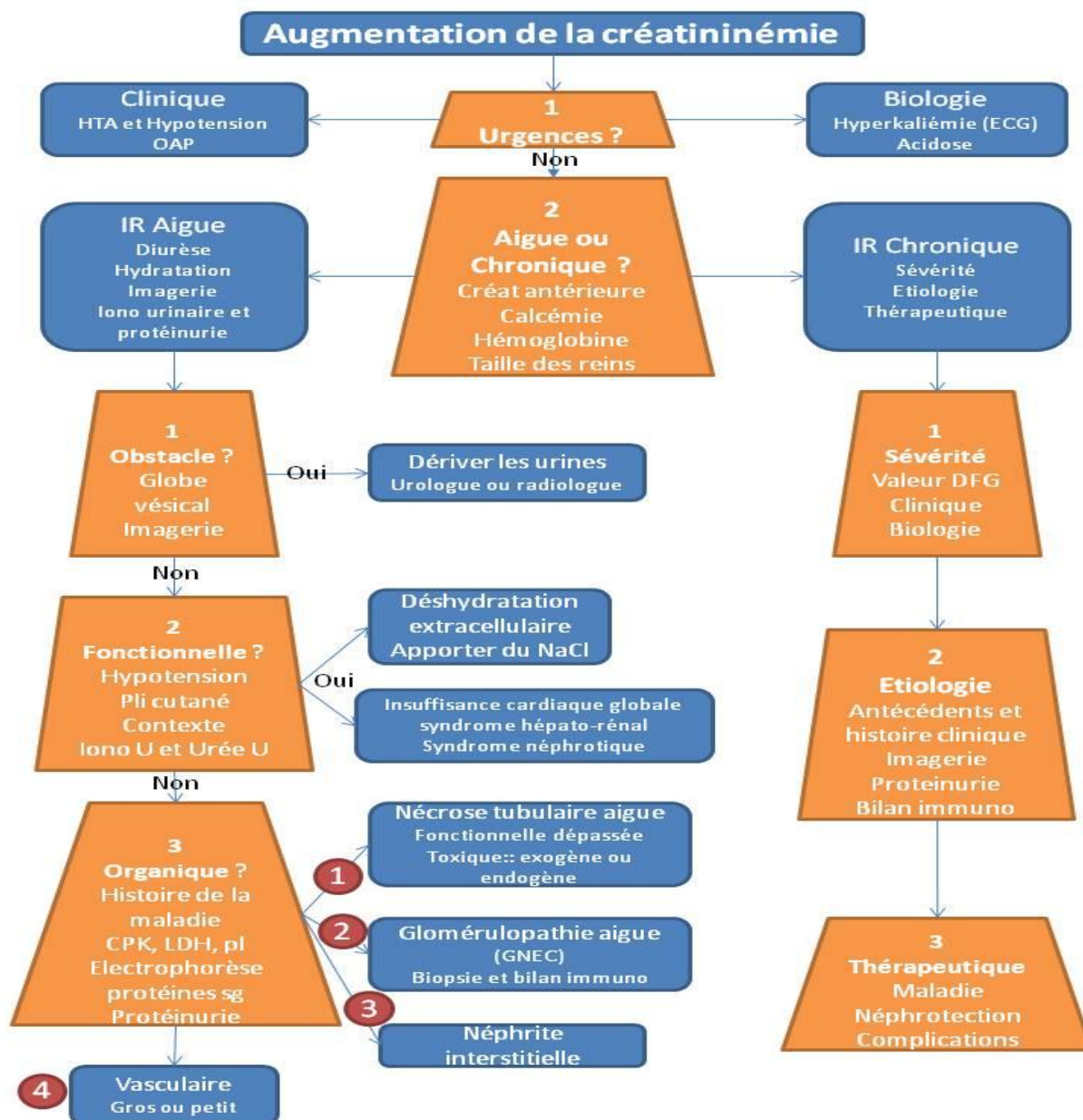


Figure 7 : Démarche diagnostique [23].

2. Insuffisance rénale aiguë

2.1 Définition

L'IRA est définie par une altération brutale (en quelques minutes à quelques heures) et importante de la fonction rénale qui se traduit par une augmentation rapide de l'urée et de la créatinine sanguine (rétention des déchets azotés) [24]. Elle traduit la perte de l'homéostasie hydro-électrolytique et acido-basique et/ou l'accumulation de déchets organiques. Elle se manifeste chez un patient sans IR préalable ou chez un patient atteint d'IRC.

- L'IRA est habituellement réversible après traitement [24].
- La diurèse peut être conservée au cours de l'IRA, ou en oligoanurie qui est définie par une diurèse inférieure à 500 ml/24 heures ou 20 ml/heure [24].
- Le DFG n'est pas applicable pour définir l'IRA, ni même sa sévérité. Seule, la valeur de la créatinine plasmatique et la diurèse sont utilisables [24]

En 2012, le KDIGO donne la définition de l'IRA, à savoir :

- Une augmentation de la créatinine plasmatique de $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$ sur une période de 48h;
ou
- Une augmentation de la créatinine plasmatique de ≥ 1.5 fois la valeur de base sur une période de 7 jours ;
- Une diminution de la diurèse de $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ sur 6h [25].

2.2 Classification et sévérité

En 2004, il y a eu la classification en stades de The RIFLE qui a été modifiée par KDIGO en 2012 (tableau 1).

Tableau1 : Classification de The RIFLE de 2004 ; modifiée par KDIGO en 2012 [25].

Stade	Créatinine	Diurèse
1	1,5-1,9 × la baseline Ou Augmentation $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$.	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pour 6-12h.
2	2,0-2,9 × la baseline	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pour $\geq 12\text{h}$.
3	3,0 × la baseline Ou Augmentation $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ Ou Début de l'épuration extra-rénale Ou Chez patient $< 18\text{ans}$, diminution du DFGe $< 35 \text{ ml/min/1,73m}^2$.	$< 0,3 \text{ ml/kg/h}$ pour $\geq 24\text{h}$ Ou Anurie pour $\geq 12\text{h}$.

Aussi nous distinguons

• **selon la diurèse :**

- IRA anurique : $D < 100$ cc/24h ;
- IRA oligurique : $100 < D < 500$ cc/24h ;
- IRA à diurèse conservée = diurèse supérieure à 500 cc/24h [26].

• **selon le mécanisme étiologique :**

- IRA pré rénale ou IR fonctionnelle, conséquence d'une hypo perfusion rénale ;
- IRA rénale, secondaire à une lésion touchant un ou plusieurs composants du tissu rénal (= IR organique), première cause : NTA, toxiques ou ischémiques ;
- IRA post rénale ou obstructive due à un obstacle sur les voies urinaires (=IR obstructive), les voies excrétrices ou intra tubulaires => obstacle bilatéral ou rein unique [24].

2.3 Diagnostic

La démarche diagnostique générale devant une IRA :

1- Confirmer le caractère aigu :

- La notion d'une fonction rénale normale (ou significativement moins altérée) récente ;
- L'absence d'anémie et d'hypocalcémie ;
- La présence de reins de volume et de cortex normaux à l'échographie [24].

2- Apprécier le stade de sévérité et les éventuelles complications vitales : ionogrammes ;

3- Rechercher le mécanisme impliqué :

- Obstructif : imagerie ;
- Fonctionnel ou organique : clinique et biologie : FENA [27].

3 Insuffisance rénale chronique

3.1 Définition

L'IRC est définie par la diminution progressive et irréversible du DFG qui est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal. Elle résulte de l'évolution d'une MRC.

La MRC est définie indépendamment de sa cause par la présence pendant plus de trois mois, d'un ou de plusieurs marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du DFG en dessous de 60ml/min/1,73m² [28].

La MRC a pour conséquences :

- L'altération de la FG (accumulation de déchets azotés et de toxines urémiques) ;
- L'altération des fonctions tubulaires (troubles de l'équilibre hydro-électrolytique) ;
- L'altération des fonctions endocrines (baisse de production d'EPO et de calcitriol (vitamine D3) [29].

Elle peut aboutir à l'IRT et au décès. Chez la plupart des patients, l'IRT peut être traitée par la transplantation rénale et/ou l'EER (hémodialyse ou dialyse péritonéale) [30].

La MRC est en constante augmentation dans les sociétés, cette augmentation d'incidence et de prévalence est liée à la prévalence accrue du diabète et de l'hypertension [31,32].

3.2 Facteurs de risque

Le risque de développer une IRC est élevé chez certains individus :

- Hypertendus ;
- Diabétiques ;
- Atteints d'IC;
- Âgés de plus de 60 ans ;
- Obèses (IMC > 30 kg/m²) ;
- Atteints des infections urinaires récidivantes, des lithiases urinaires récidivantes ou d'un obstacle sur les voies excrétrices ;
- Ayant une diminution (congénitale ou acquise) de leur capital néphronique ;
- Exposés à des substances néphrotoxiques (médicaments ou toxiques) ;
- Ayant des antécédents familiaux de MR;
- Ayant une maladie auto-immune ;
- Ayant des infections systémiques [28].

3.3 Physiopathologie

Le rein peut assurer ses capacités excrétrices pendant très longtemps puisqu'il lui suffit de 20% de ses néphrons pour fonctionner (lorsque les lésions touchent plus de 80% des

néphrons, les troubles commencent à apparaître, l'IRC débute). La destruction du parenchyme rénal peut se faire en quelques semaines (Glomérulonéphrite rapidement progressive) ou très lentement (Néphrites interstitielles chroniques) [29].

L'IRC se traduit par un ensemble d'altérations biologiques et de troubles cliniques. Elle s'exprime essentiellement par une augmentation de la créatininémie et de l'urémie suite à la diminution du DFG [30].

3.4 Classification

Selon la HAS [28], le stade de la MRC est défini à partir du DFG estimé et de la présence de marqueurs d'atteinte rénale (Tableau 2).

Tableau 2 : Classification des stades d'évolution de la MRC par HAS 2012 [28].

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	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

*avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens successifs).

Selon KDIGO 2012[25], Le stade de la MRC est défini à partir du DFG estimé et de l'albuminurie (Tableau 3).

Tableau 3 : Classification des stades d'évolution de la MRC par KDIGO 2012 [25].

Pronostic, fréquence (nb par an) et stratégie de suivi des maladies rénales chroniques(MRC) en fonction du débit de filtration glomérulaire et de l'albuminurie KDIGO 2012				Albuminurie ou protéinurie (mg/g ou mg/mmol)		
				A1	A2	A3
				Normale à légèrement augmentée	Légèrement à modérément augmentée	Augmentation importante
				<30 ou <150 <3 ou <15	30-300 ou 150-500 3-30 ou 15-50	> 300 ou >500 >30 ou >50
Débit de filtration glomérulaire estimé (formule de CKD-EPI 2009) exprimé en ml/min/1.73m ² .	G1	Normal ou haut	>90	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G2	Légèrement diminué	60-89	1 si MRC	1 Suivi MG	2 Avis Néphro
	G3a	Légèrement à modérément diminué	45-59	1 Suivi MG	2 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G3b	Modérément à sévèrement diminue	30-44	2 Suivi MG	3 Suivi MG	3 Avis Néphro
	G4	Diminution importante	15-30	3 Avis Néphro	3 Avis Néphro	≥4 Avis Néphro
	G5	Faillite rénale	<15	≥4 Avis Néphro	≥4 Avis Néphro	≥4 Avis Néphro

Risque de progression : faible (vert), modéré (jaune), important (orange), très important (rouge).

3.5 Démarche Diagnostique

La démarche diagnostique comprend 6 étapes (figure 7) :

- Affirmer la MRC ;
- Préciser son stade et son rythme évolutif ;
- Faire le diagnostic étiologique ;
- Evaluer et prendre en charge les facteurs de progression ;
- Rechercher le retentissement, si le DFG est inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ;
- Rechercher les facteurs de risque cardio-vasculaires [30].

CHAPITRE III : METHODES D'EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE

L'exploration biologique rénale est conduite dans le sang et les urines selon un ordre : du plus simple au plus complexe ; celle-ci est confrontée à une exploration radiologique (échographie, urographie intraveineuse), ceci suffit généralement à établir un diagnostic.

1. Explorations statiques
2. Explorations dynamiques spécialisées [33].

1. Explorations statiques de la fonction rénale

La fonction rénale est évaluée par des examens statiques au niveau du sang et des urines tel que : l'ionogramme, la créatinine, l'urée, diurèse, chimie des urines : ces examens évaluent l'efficacité de la filtration (élimination de métabolites) ; aussi, l'étude de la protéinurie, évalue l'intégrité du filtre glomérulaire [33].

1.1 Examens biologiques sanguins (standards)

La créatinine, la FNS, les électrolytes (sodium, potassium, chlore, calcium, phosphore), les bicarbonates, les protides et l'albumine, la glycémie et de façon plus espacée en fonction du degré de la maladie et de son origine : l'acide urique, le cholestérol et ses fractions, les triglycérides, la CRP, la sidérémie, la ferritine...[33].

1.1.1 Dosage des électrolytes (ionogramme)

❖ Le sodium

La natrémie normale est comprise entre 135 et 145 mmol/l. L'excrétion fractionnelle du sodium augmente au fur et à mesure que le DFG diminue. L'homéostasie du sodium est maintenue jusqu'à un stade avancé de l'IRC grâce à des mécanismes de compensation au niveau des néphrons restants faisant intervenir la Na-K⁺ ATPase, l'aldostérone [34].

❖ Le potassium

L'hyperkaliémie se définit par une concentration de potassium supérieure à 5 mmol/L. Au-dessus de 7 mmol/L, l'hyperkaliémie peut mettre en jeu le pronostic vital. Une concentration supérieure à 9 mmol/L est létale. Les risques d'une hyperkaliémie sont avant tout cardiaques avec des troubles du rythme.

L'hyperkaliémie peut être observée dans une IRA, ou à un stade terminal d'IRC. En effet, la kaliémie reste pratiquement normale jusqu'à un stade avancé de l'IRC grâce à des mécanismes d'adaptation [35].

❖ Le calcium

Le calcium plasmatique est normalement compris entre 2,30 et 2,63 mmol/L.

La régulation de la calcémie dépend de :

- L'absorption intestinale du calcium ;
- La résorption osseuse ;
- La réabsorption tubulaire du calcium.

La 1,25-(OH)₂D₃ (le calcitriol), forme active de la vit D synthétisée dans le rein, stimule l'absorption intestinale du calcium et la réabsorption tubulaire du calcium.

En cas d'IRC, par défaut de synthèse rénale de la 1,25(OH)₂D₃, il apparaît une hypocalcémie[35].

❖ Le phosphore

La Cp du phosphore est faible, comprise entre 0,8 mmol /L et 1,45 mmol/l.

Au cours de l'IRC, le taux plasmatique du phosphore augmente à cause de la baisse du DFG mais cette hyperphosphorémie n'est observée qu'à un stade évoluée de l'IRC (DFG < 30 ml/min) puisque l'IRC entraîne une hypocalcémie qui stimule la sécrétion de PTH et diminue ainsi la réabsorption tubulaire du phosphore [35].

1.1.2 Dosage de l'urée

L'urée, petite molécule de PM de 60 Da, le produit final du catabolisme des protéines, peptides, acides aminés. Sa synthèse a lieu dans le foie : il s'agit de l'uréogénèse. Son dosage est une pratique ancienne en médecine et le terme d'urémie a été longtemps utilisé comme synonyme d'IR [11].

L'urée sanguine est utilisée comme marqueur biologique de la fonction rénale. Malgré, qu'il est physiologiquement loin de rencontrer tous les pré-requis du marqueur idéal (à savoir : production constante, FG libre et totale, absence de réabsorption et de sécrétion tubulaire, absence de métabolisation extra-rénale) [36].

Au total, le taux d'urée est un mauvais marqueur de l'état de la fonction rénale. En revanche, l'urée reste utilisée pour distinguer une baisse de la perfusion rénale d'une NTA. La baisse de la fraction d'excrétion de l'urée (<35%) [37] et son augmentation sanguine traduisent la baisse de la perfusion rénale réversible. Alors que la réduction du ratio Uurée/Purée avec l'augmentation de l'urée sanguine plus que la créatininémie oriente vers la NTA [38].

Pour finir il est intéressant de savoir qu'une concentration d'urée élevée est toxique et stimule le vieillissement de l'organisme dans son entier [39] c'est pourquoi elle est parfois demandée par le néphrologue chez l'insuffisant rénal chronique au stade terminal pour évaluer son intoxication azotée [40].

✓ Les facteurs pouvant influencés l'urée sanguine

Le taux d'urée ne dépend pas seulement du fonctionnement rénal mais est influencé par d'autres facteurs, notamment :

- La synthèse hépatique [11] ;
- Le contenu du régime en protéines : un régime riche en protéines entraîne une élévation de l'urée ;
- Le métabolisme musculaire :
 - Les situations d'anabolisme (muscultation) sont associées à une baisse de l'urée sanguine ;

- Les situations de catabolisme (chirurgie, infections, cancers, corticothérapie...) entraînent une élévation de l'urée sanguine [41];
- L'apport de boissons abondantes et le volume de la diurèse : la réabsorption tubulaire d'urée dépend de la réabsorption d'eau. Ainsi, dans les situations d'antidiurèse (déshydratation par exemple), l'urée est réabsorbée en même temps que l'eau. A l'inverse, en cas de réabsorption tubulaire d'eau faible, la réabsorption d'urée diminue [40] ;
- La fonction rénale : l'urémie est augmentée dans l'IR par défaut d'excrétion rénale, comme pour les autres substances azotées (syndrome urémique) [11].

1.1.3 La créatinine

La créatinine sérique est l'un des premiers biomarqueurs qui ait été utilisé en médecine et plus particulièrement en néphrologie [42,43]. Sa mesure reste simple et peu coûteuse (par la méthode de Jaffé). Son intérêt n'est plus à démontrer, mais il faut continuer à en souligner les nombreuses limites [44].

A l'état normal, la créatinine est éliminée par le rein. Lors d'une IR, son élimination devient insuffisante, entraînant une élévation de son taux dans le sang. Son dosage est le moyen le plus simple pour évaluer le degré de l'IR. La créatininémie dont l'utilisation est la plus répandue, ne donne qu'une estimation extrêmement grossière de la fonction rénale et expose à de multiples erreurs. C'est la raison pour laquelle, il est recommandé d'utiliser le DFG comme marqueur de la fonction rénale [45] en particulier au stade de l'IR débutante, où la créatininémie est peu sensible (reste normale).

La créatininémie garde néanmoins un intérêt évident pour le diagnostic d'IR aiguë, et est un marqueur excellent au stade d'IR avancée.

Elle peut s'avérer trompeuse dans certains cas :

- Chez les sujets âgés et dénutris, la créatininémie peut être normale malgré un DFG abaissé, elle surestime donc la fonction rénale [45] ;
- Elle est d'autant plus élevée que la masse musculaire est importante, elle sous-estime donc la fonction rénale des jeunes athlètes musclés ;

- De plus, la relation unissant créatininémie et DFG n'est pas linéaire (hyperbole inverse) (figure 8) : par exemple, à une créatininémie 80 $\mu\text{mol/l}$ peut correspondre un DFG de 20 à 130 ml/min/1,73m^2 [46].

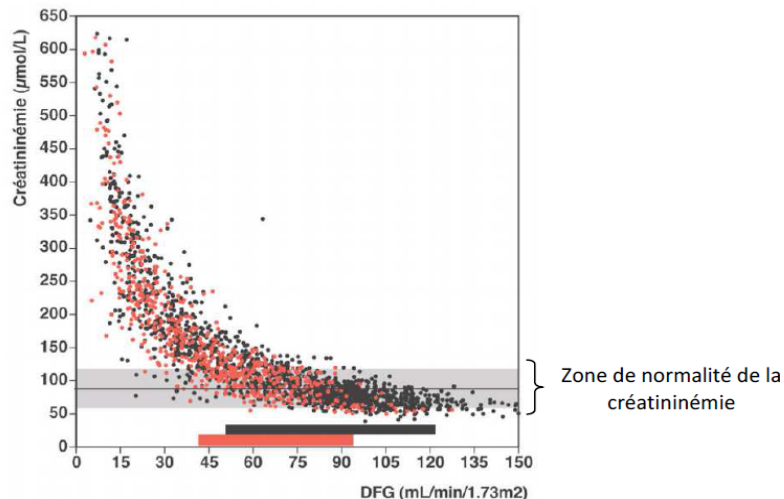


Figure 8 : Relation non linéaire entre la créatininémie et le DFG.

En noir : créatininémie des patients de moins de 65 ans, en rouge : créatininémie des patients de plus de 65 ans [46].

-Il faut savoir qu'une élévation sensible de la créatininémie ne se produit qu'au-delà d'une réduction de 50 % du DFG (figure 9). Aussi, dans l'IRA la créatininémie ne commence à s'élever que 12 à 24 h après le début de l'atteinte rénale [11].

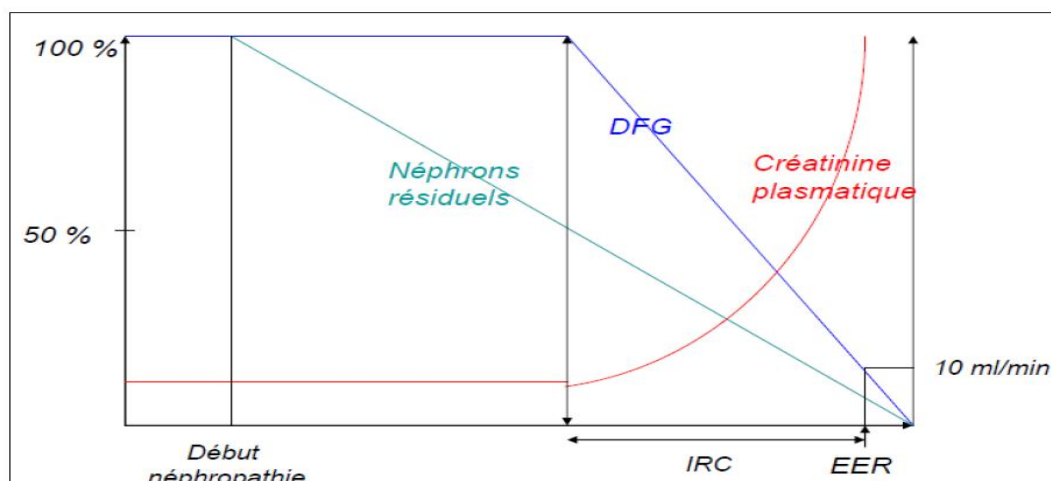


Figure 9 : Evolution d'une néphropathie [11].

Il est recommandé de ne pas interpréter directement la créatinine en particulier dans l'IR débutante, mais de l'utiliser comme marqueur endogène afin de déterminer le DFG, puisqu'elle dispense d'utiliser les marqueurs exogènes idéals mais onéreux et compliqués [47].

✓ Synthèse

La créatinine est une petite protéine de 113 Da, produit du métabolisme musculaire, formée par déshydratation non enzymatique de la créatine d'origine hépatique. Ainsi chaque jour, 1 à 2% de la créatine musculaire est convertie en créatinine (figure 10) [11].

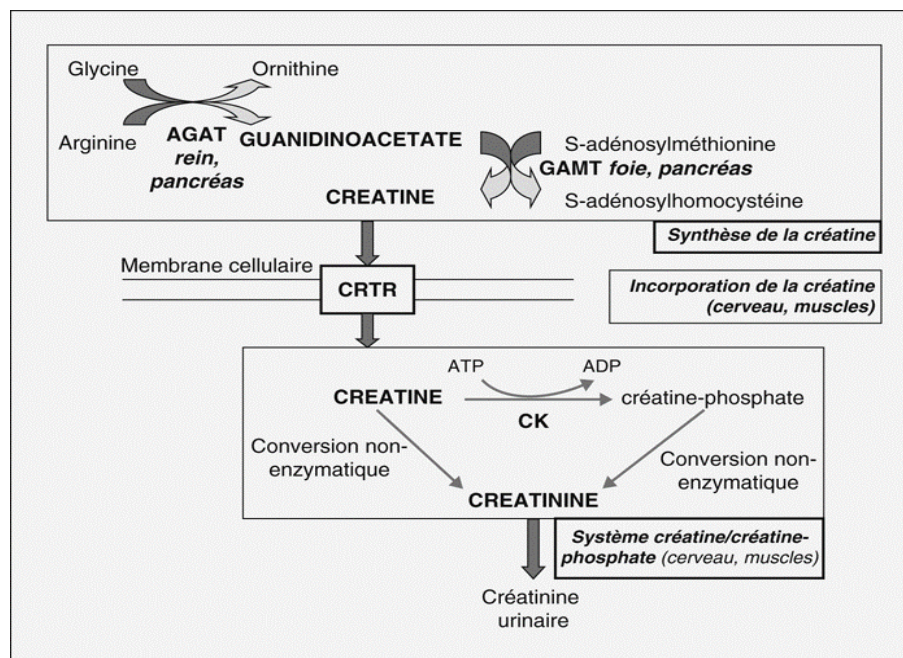


Figure 10 : Formation de la créatinine [48].

La quantité de créatinine produite quotidiennement chez un sujet dépend de plusieurs facteurs : âge, sexe, masse musculaire, situation métabolique (anabolisme, catabolisme) et apports alimentaires. De façon schématique, la production de créatinine endogène est en moyenne de 25 mg/kg/j chez un adulte, avec des extrêmes allant de 15 à 35 mg/kg/j. A noter néanmoins qu'une faible quantité de créatinine exogène apportée par l'alimentation (viande) vient s'ajouter à celle produite par l'organisme et se retrouve excrétée dans les urines [45].

✓ **Fluctuation de la créatinine**

La valeur normale de la créatinine chez un individu sain est comprise entre 80 et 130 $\mu\text{mol/l}$. Cependant, La créatinine est soumise à des fluctuations de sa concentration sérique qui ne dépendent pas de la FG. Les facteurs qui modifient la production de la créatinine sont détaillés dans le tableau 4. En pédiatrie, les variations en créatinine observées chez les enfants en croissance sont expliquées par le gain en masse musculaire [11].

Tableau 4 : Facteurs modifiant la production de la créatinine [49].

Facteurs :	Effets sur la créatininémie
Age	Diminution
Sexe féminin	Diminution
Ethnie noire (Réf caucasienne)	Augmentation
Masse musculaire :	
Maladies neuromusculaires	Diminution
Musculation	Augmentation
Régime alimentaire :	
Type végétarien	Diminution
Type carné	Augmentation
Insuffisance rénale	Augmentation

✓ **Le dosage de la créatinine (dans le sang et les urines)**

Ces dernières années, les techniques de dosage de la créatinine ont connu des évolutions importantes, spécialement depuis la promotion de la MR au rang de problème majeur de santé publique. Les méthodes peuvent être regroupées en trois groupes :

- Méthodes colorimétriques basées sur la réaction de Jaffé ;
- Méthodes enzymatiques ;
- Méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse [50].

Les méthodes de référence du dosage de la créatinine reposent exclusivement sur la dilution isotopique associée à des méthodes chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse (IDMS), mais leur coût et leur lourdeur technique les cantonne aux laboratoires de référence et de métrologie. Les échantillons de référence sont conservés au NIST [50].

Les automates avec des techniques colorimétriques basés sur la réaction de Jaffé équipaient encore 80% des laboratoires en 2009. Le principal inconvénient de ces méthodes est son

manque de spécificité, en effet 20% du signal colorimétrique généré peut provenir de substances chromogènes non créatinine (protéines, glucose, acide ascorbique, Bilirubine...) ce qui est susceptible de faire varier la concentration de la créatinine de 10 à 40 $\mu\text{mol/l}$ [50]. Pour pallier à ce biais, la méthode est « corrigée » ou « compensée » à l'aide d'un facteur moyen fourni par le fabricant. Les méthodes enzymatiques sont plus performantes et ont l'avantage d'être directement liées aux méthodes de référence. Nombreux sont les acteurs (KDIGO, 2012), (HAS, 2011) recommandant l'utilisation des techniques de dosage de créatinine traçables à l'IDMS dont les méthodes enzymatiques, car d'une part la standardisation est indispensable pour l'amélioration de la reproductibilité et de l'interprétation des résultats et d'autre part ce type de dosage est un pré-requis à l'utilisation de certaines formules estimant le DFG (CKD-EPI) [25,28].

Tableau 5: Avantages et inconvénients de l'urée et de la créatinine.

	Avantages	Inconvénients
Urée	- Indicateur de la fonction rénale, indicateur du catabolisme accéléré des protéines (brûlures, traumatisme), indicateur des atteintes hépatiques [33]. -Elle reste utilisée pour distinguer une baisse de la perfusion rénale d'une NTA [37]. - Demandée par le néphrologue chez l'insuffisant rénal chronique au stade terminal pour évaluer son intoxication azotée [40].	- Indicateur peu spécifique de la fonction rénale (dépend de l'ingestion de protéines et du fonctionnement hépatique) [51]. -Production pas constante, existe une réabsorption tubulaire très variable [52]. - Son dosage n'a d'intérêt qu'associé à celui de la créatinine dans le cas de l'IR [33]. -Très mauvais marqueur de la fonction rénale (soumis à d'importantes variations qui ne dépendent pas du DFG)
Créatinine	-Production et excrétion constante chez un sujet en bonne santé [51]. -Utilisée comme marqueur biochimique de la fonction glomérulaire : le plus simple, le plus fiable [33]. -Indicateur plus spécifique que l'urée [51].	- Sa production dépend de la masse musculaire +++ et de l'alimentation [52]. -Son élimination n'est pas strictement par FG [52]. - Sécrétion tubulaire. -Marqueur peu sensible au stade d'IR débutante, marqueur non précoce

	-Marqueur excellent au stade de l'IR avancée [47]. -Facilité de dosage et de standardisation [52]. -Permet le calcul de la Clcréat, du DFG estimé par MDRD et CKD-EPI [52]. -Peu coûteuse [25 ,42].	[52]. -Trompeuse dans certains cas (sujets âgés dénutris musclés) [45]. -Relation non linéaire entre créatininémie et DFG [46]. -N'est pas un marqueur idéal de la fonction rénale mais le plus utilisé car simple et coût très bas [33]. -Méthode de dosage la plus répandue présente des interférences et souvent non standardisée.
--	---	--

1.2 Examens biologiques urinaires

1.2.1 Echantillons urinaires [53]

Prélèvement : il existe trois types de prélèvements.

1.2.1.1 Collecte des urines de 24 heures

- Modalité de la récolte d'urines sur 24 heures (chez des sujets sains)

Eliminer la première miction du matin à une heure précise, puis à partir de ce moment, toutes les mictions seront recueillies et ce, jusqu'à la même heure du lendemain dans un récipient propre et sec. Le dosage de la créatinine urinaire permet de pouvoir juger la qualité de la récolte en le comparant à la norme de la créatininurie.

- **Avantages** : elle tient compte des fluctuations nyctémérales.

- **Limites** : le recueil long, souvent erroné et difficile à obtenir (incontinence, personnes en activité, enfants, personnes âgées) ainsi que le problème de justesse des résultats avec des faux positifs et négatifs liés à des collectes souvent incomplètes.

1.2.1.2 Recueils minutés

Ils sont moins contraignants que les urines de 24 h, différents temps sont proposées : 1 h, 3h, 4h ou 8h. Les résultats sont exprimés en débit par min (mmol/min, mg/min...).

1.2.1.3 Echantillon de miction (spot urinaire)

L'échantillon s'agit de préférence de la miction matinale si non un échantillon aléatoire. Le résultat est exprimé en concentration g/l (ou mol/l), il n'est pas fiable vu la fluctuation du rythme d'excrétion.

Cependant, en demandant la créatininurie (dont l'excrétion est stable pendant les 24 h), on peut calculer le rapport de la substance à doser sur créatinine urinaire exemple (U_{prot}/U_{crat}) en mg de protéine/mmol de créatinine (ou mg/g).

-Avantage: le prélèvement est facile et pratique et permet d'éviter la contrainte du recueil urinaire sur 24 h (Absence d'influence de l'état d'hydratation).

-Inconvénient: il est sensible à la dilution des urines et dépend de la masse musculaire, âge, ethnies, sexe.

1.2.2 Examen chimique des urines (bandelette réactive)

C'est l'examen de première intention : simple, semi-quantitatif, multiparamétrique, adapté au dépistage à grande échelle des maladies rénales, dans la population générale ou dans des populations ciblées (diabétiques, hypertendus) (figure 11), mais attention aux erreurs (faux positifs, faux négatifs) [33].

Prélèvement : échantillon des premières urines fraîches du matin (après toilette génitale, acheminé dans les 2 heures au laboratoire) [33].

Résultat : leucocytes, nitrites, urobilinogènes, protéines (sensibilité > 150 à 300 mg/l), PH, hémoglobine, densité, corps cétoniques, bilirubine, glucose, hématie [33].



Figure 11 : Chimie des urines [54].

1.2.3 Examen physique des urines

La surveillance de l'élimination urinaire sur 24 heures en observant la quantité, l'aspect, et la couleur des urines fournit des renseignements importants sur les reins.

La diurèse : Quantité, norme = 1–2,5 L ; <500 ml (oligurie), >3500ml (polyurie)

Limpidité : limpide, trouble (infection ; lipidurie; cristallurie)

- Couleur : légèrement jaune, rouge (hématurie); brun foncé (bilirubine)
- Poids spécifique, norme = 1,005–1,030, <1,005 (polydipsie; diabète insipide), >1,030 (IR pré rénale; liquide de contraste)
- pH, norme = 5,0–6,0, >6,0 (acidose rénale tubulaire ; infection des voies urinaires) [33].

1.2.4 La créatinine dans les urines (la créatininurie)

Le taux de créatinine dans les urines des 24 heures est généralement normal. Son dosage est nécessaire au calcul de la Cl_{créat} [55].

1.2.5 La protéinurie et l'albuminurie

Le dosage de la protéinurie se fait sur les urines des 24 heures pour connaître la perte journalière en protéines qui peut être importante et dépasser 3g/24 heures [55]. L'élévation des protéines dans l'urine permet de déceler une néphropathie de façon précoce bien avant une diminution significative du DFG [51].

1.2.6 Examen cyto bactériologique des urines

La présence de GB en nombre élevé (leucocyturie) associée ou pas à un germe évoque une infection urinaire qui pourra nécessiter une antibiothérapie. La cyto-bactériologie urinaire peut révéler aussi la présence de sang (hématurie) dont il faudra rechercher la cause [55].

2. Explorations dynamiques de la fonction rénale

Ce sont les examens qui permettent essentiellement l'exploration de la fonction tubulaire, qui trouvent deux grandes indications : la recherche et la caractérisation d'un déficit primitif

d'une ou de plusieurs fonctions tubulaires et la détection des altérations précoces des fonctions tubulaires au cours des maladies rénales glomérulaire, par exemple :

- L'exploration de la fonction de réabsorption tubulaire proximale : un calcul qui mesure les capacités maximales de réabsorption ou T_m , du glucose, du phosphate ou du bicarbonate ;
- L'exploration de la fonction de réabsorption distale de chlorure de sodium : test de réponse aux diurétiques, test de charge en chlorure de sodium hypotonique ;
- L'exploration de la fonction de concentration/dilution : tests de restriction hydrique, test de charge aqueuse ;
- L'exploration de la fonction d'acidification distale des urines : test de charge acide, test de charge en bicarbonates, test au furosémide [33].

3. L'échographie et/ou l'urographie intraveineuse

Ce sont les examens les plus courants. Ils permettent de mesurer le rein dans ses trois dimensions (longueur, largeur, épaisseur) [33].

PARTIE THEORIQUE II :
METHODES DE
DETERMINATION DU DEBIT DE
FILTRATION GLOMERULAIRE.

DEUXIEME PARTIE : METHODES DE DETERMINATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

Le DFG est le volume de liquide filtré par le rein par unité de temps [19].

C'est probablement le meilleur reflet de la fonction globale du rein. Cependant il n'est pas possible de mesurer physiquement à l'échelle glomérulaire le DFG [56].

Les diverses méthodes existantes le déterminent indirectement et font fréquemment intervenir soit le concept de clairance rénale (ou urinaire) d'une substance, soit par l'intermédiaire de formules (CG, MDRD, CKD-EPI) [42].

Chez des humains ayant une PA normale, le DFG est environ de 0,12 l/min (120 ml/min, soit 180 l/j). Le DFG diminue avec l'âge et lors de certaines maladies du rein [45].

La baisse du DFG évolue de façon parallèle à celle de la perte rénale. Ainsi, une baisse de 50% du DFG traduit une amputation de moitié de la masse néphronique [45].

CHAPITRE I : LES METHODES BASEES SUR LA CLAIRANCE

La mesure du DFG repose sur le concept de clairance rénale ou plasmatique d'un marqueur approprié [57].

1. Notion de clairance

La clairance plasmatique (Clp) d'une substance correspond au volume théorique de plasma exprimé en ml, totalement épuré par les reins de la substance considérée par unité de temps(min)[59].Ce principe s'applique également pour les autres processus d'élimination (hépatique, salivaire...). La mesure de la clairance de certaines substances particulières (marqueurs de FG) permet de déterminer le DFG [59].

La clairance rénale d'une substance est le volume virtuel de plasma, complètement débarrassé de cette substance, lors de son passage par le rein [60], elle est :

- Egale à la Clp, lorsque la substance est exclusivement éliminée par la voie rénale ;
- La somme des clairances résultant de la FG et de la sécrétion tubulaire [60] ;
- Egale au DFG si la substance n'est ni sécrétée, ni réabsorbée, ni métabolisée dans les tubules ;
- Calculée par la formule classique suivante : $Cl \text{ (ml/min)} = U \times V/P$.

U : concentration urinaire en mmol /l de la substance.

V : débit urinaire en ml/min.

P : concentration plasmatique en mmol/l de la substance.

Si la substance utilisée remplit les conditions d'un marqueur idéal de FG établies par Smith, le DFG est égal à la clairance rénale. D'où : $DFG = Clu = U \times V/P$ [61].

Le DFG normal est dépendant de la taille et du poids, on normalise la valeur du DFG par la surface corporelle moyenne (1,73 m²).Le DFG s'exprime alors en ml/min/1.73m² [19].

➤ Le marqueur biologique idéal est une substance :

- Dont la production et la concentration sanguine sont constantes ;
- Qui ne se lie pas aux PP ;

- Qui n'est pas métabolisée ;
- Qui n'est pas toxique ;
- Qui n'interfère pas sur la fonction rénale ;
- Qui est complètement et exclusivement filtrée par le glomérule et n'est ni réabsorbée, ni sécrétée ;
- Qui peut être dosée facilement et avec exactitude [62].

➤ **Inconvénients :**

- Difficulté de la récolte des urines en général, et en particulier chez les personnes âgées, les enfants et les nourrissons ;
- Des erreurs expérimentales peuvent être commises lors de la vidange complète de la vessie (difficultés techniques) ;
- Dans certains cas, la récolte des urines requiert un cathétérisme urinaire dont l'anesthésie risque d'induire une infection urinaire basse ;
- Cette méthode requiert deux dosages (urinaire, et plasmatique), donc deux erreurs possibles.

Donc cette mesure apparaît comme une méthode lourde, difficilement réalisable en pratique quotidienne [63].

2. Les marqueurs exogènes=la mesure directe de DFG

La mesure dite « directe » du DFG, repose sur le calcul de la Clu de substances exogènes, librement filtrées et non sécrétées ou réabsorbées par le tubule rénal et ne sont pas métabolisées ;leur clairance rénale est donc égale au DFG [61].

Historiquement, la première substance utilisée a été l'inuline, maintenant d'autres substances exogènes sont utilisées telles que la créatinine, le sulfanilate de sodium ou les molécules chélatrices (EDTA et DTPA), ainsi que les produits de contraste tels que l'iohexol ou l'iothalamate [61].

2.1 L'inuline

La Clu de l'inuline est considérée comme le «gold standard » pour la détermination du DFG chez l'homme. Il s'agit d'une molécule de faible PM (environ 5200 Da), non toxique,

éliminée en majeure partie par FG. Elle n'est pas métabolisée et ne se lie pas aux PP. Toutes ces propriétés font de l'inuline un marqueur parfait pour la mesure du DFG [64].

- **Le principe**

La technique initiale, mesurant la Clu, consiste à commencer par une dose de charge d'inuline puis à poursuivre par une perfusion continue afin d'obtenir une concentration plasmatique constante.

Par la suite, il est procédé à plusieurs recueils urinaires, à des instants déterminés, ce qui nécessite souvent un cathétérisme vésical [47].

2.2 Les isotopes radioactifs

Dans les années 1960, des substances marquées par un corps radioactif apparaissent telles que :

- ^{51}Cr -EDTA;
- ^{125}I -Iothalamate;
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA.

Le radio-traceur est injecté dans l'organisme. Lorsqu'il y a distribution homogène, l'analyse se fait à partir de la décroissance plasmatique Clp ou de la Clu [65].

2.3 Agents de contraste radiologique

Parmi ces substances nous retrouvons l'Iothalamate non marqué ou l'Iohexol. Ils n'ont pas les désavantages des manipulations de produits radioactifs et certains auteurs en conseillent l'utilisation plus fréquente en cas de besoin [65]; Ainsi la Clp du Iohexol semble précise selon une méthode relativement simple et peu invasive pour le patient (une injection unique et une prise de sang)[66] ; Il convient néanmoins de noter un des points négatifs, l'utilisation de la chromatographie liquide à haute pression pour les petites doses de Iohexol ou Iothalamate utilisées [47].

Le dosage de ces molécules est facilité par l'utilisation de radio-isotopes (^{14}C -Inuline, ^3H Inuline, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA...). En revanche, l'étude et le dosage ne peuvent alors être réalisés qu'en laboratoire spécialisé ayant un agrément pour les radioéléments [47].

Tableau 6 : Avantages et inconvénients des méthodes de référence pour mesurer le DFG [65, 67,68].

Marqueurs	Forces	Limites
Inuline	Gold standard(ou historique) Pas d'effets secondaires	Coûteux Dosage ni facile, ni standardisé Uniquement Clu
Tc-DTPA	Facile à mesurer	Isotopique Liaison aux protéines Demi-vie courte
Cr-EDTA	Facile à mesurer	Isotopique Pas disponible aux USA
Iohecol	Existence d'un contrôle externe Facile à mesurer Relativement peu coûteux	Allergie
Iothalamate	Le plus utilisé aux USA Méthode isotopique ou froide Difficilement disponible en Europe	Sécrétion tubulaire Allergie

3. Les marqueurs endogènes

3.1 La clairance de l'urée

Il est possible de calculer la clairance de l'urée, cependant, l'urée subit une réabsorption tubulaire, qui sous-estime fortement la FG (DFG) [41].

Cette clairance peut être utile dans le cas où il y a une FG basse (stade IV), ou la clairance de la créatinine est trop élevée sous l'effet d'une sécrétion accrue. Ces erreurs peuvent se compenser par la moyenne des clairances de la créatinine et de l'urée [41].

3.2 La clairance de la créatinine

Les limites de la dépendance de la production de créatinine par la musculature peuvent être contournées par le dosage de la quantité de créatinine effectivement excrétée, ce qui demande une collecte d'urines sur 24 heures. La quantité totale de créatinine dosée peut être mise en

relation avec la concentration sérique et le temps, ce qui donne le volume de sang épuré de créatinine par unité de temps :

$$Cl_{\text{créat}}(\text{ml/min}) = \frac{\text{Créat}_{\text{urines}} (\mu\text{mol/l}) \times \text{Volume urinaire (ml)}}{\text{Créat}_{\text{sérum}} (\mu\text{mol/l}) \times \text{Durée de collecte (min)}}$$

Cette méthode a été largement utilisée afin d'évaluer le DFG. Cependant, actuellement, la clairance de la créatinine est de moins en moins utilisée [69].

Difficultés et erreurs possibles

- ✓ La nécessité de recueils urinaires qui sont fastidieux voir impossibles (les erreurs associées à ces récoltes sont souvent considérables et rédhibitoires) [42,70] ;
- ✓ Le manque de précision de certaines méthodes de dosage de la créatinine sanguine et urinaire [25,42] ;
- ✓ La variation intra-individuelle (la variation observée chez un même sujet, par exemple, à une semaine d'intervalle dans les mêmes conditions cliniques et analytiques) de l'excrétion urinaire de créatinine [42,71] ;
- ✓ Une sécrétion tubulaire et digestive. Cette sécrétion est très variable d'un sujet à un autre et est tout à fait impossible à prévoir. Chez le sujet avec une fonction rénale normale, cette sécrétion tubulaire et digestive est négligeable mais elle augmente en cas d'IR ce qui surestime le DFG [42,72] ;
- ✓ La créatinine sérique à une relation hyperbolique avec sa Cl_u (Figure12) du fait d'une sécrétion tubulaire, cela conduit à une surestimation du DFG de 10% à plus de 40% selon les stades d'IRC [36,74].
- ✓ La sécrétion tubulaire proximale de créatinine fait surestimer le DFG lorsqu'il est évalué par la mesure de la clairance urinaire de créatinine (figure 12) (par exemple traditionnelle collecte d'urines pendant 24 h).

En effet, l'inhibition de la sécrétion de créatinine par la cimétidine peut faire chuter le rapport de clairance entre la créatinine et l'inuline jusqu'à 40 % [98].

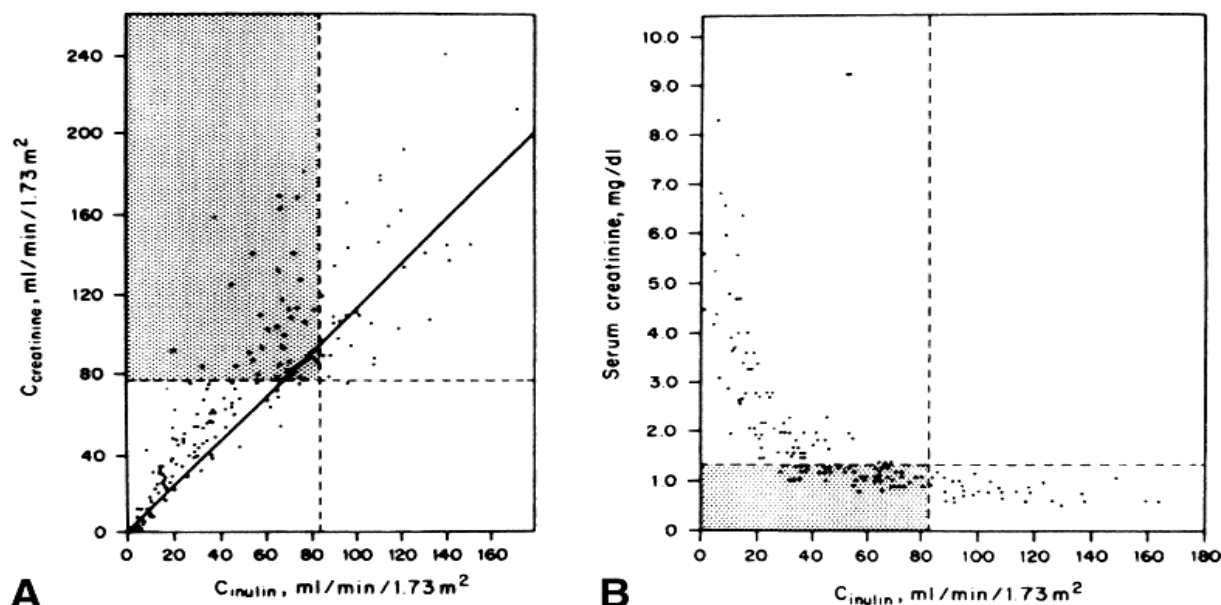


Figure 12: Relation entre la créatinine et le DFG [74].

A : Relation entre la clairance de la créatinine et le vrai DFG mesuré par la clairance de l'inuline.

B : Relation entre la créatinine plasmatique et le vrai DFG mesuré par la clairance à l'inuline.

Le manque de précision de la clairance de créatinine de 24 heures a été illustré dans de très nombreuses études la comparant à un DFG mesuré par une méthode de référence. La performance globale de cette mesure est inférieure à celle des équations que nous allons discuter. La clairance de créatinine sur urines de 24 heures ne doit plus être utilisée que dans des situations cliniques très spécifiques, connues des néphrologues [25,42].

Cette clairance est d'ailleurs absente de toutes les recommandations néphrologiques pour l'estimation du DFG. La récolte d'urines de 24 heures reste cependant utile en néphrologie pour l'évaluation d'autres paramètres, notamment nutritionnels ou ioniques [25,75].

CHAPITRE II : LES METHODES BASEES SUR LES FORMULES

Ces formules mathématiques (Tableau 7) ont pour objectif l'estimation du DFG en réduisant les limites intrinsèques des marqueurs endogènes, en particulier celui de la créatinine plasmatique [76].

Tableau 7 : Principales équations du DFG chez l'adulte [77].

Equation	Formule	Principale indication
Cockcroft et Gault	$((140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times [0,85 \text{ si femme}]) / (72 \times \text{Pcr (mg/dl)})$	N'est plus recommandée.
MDRD 1999	$186,3 \times \text{Pcr}^{-1,154} (\text{mg/dl}) \times \text{âge}^{-0,203} (\text{années}) \times [0,742 \text{ si femme}] \times [1,212 \text{ si afro-américain}]$	Suivi de la fonction rénale en cas de MRC (2 ^e intention après CKD-EPI 2009 : voir texte)
MDRD 2006 (traçable IDMS)	$175 \times \text{Pcr}^{-1,154} (\text{mg/dl}) \times \text{âge}^{-0,203} (\text{années}) \times [0,742 \text{ si femme}] \times [1,212 \text{ si afro-américain}]$	
CKD-EPI 2009 (créatinine seule)	$141 \times \min(\text{Pc} / \text{K}.1)^a \times \max(\text{Pc}/\text{K}.1)^{1,209} \times 0,993^{\text{âge}} \times [1,018 \text{ si femme}] \times [1,159 \text{ si afro-américain}]$ où $K=0,7$ si femme et $0,9$ si homme ; $a = -0,329$ si femme ou $-0,411$ si homme	Détection et suivi de la fonction rénale dans la population générale (équation de 1 ^{ère} intention)
CKD-EPI 2012 (créatinine et cystatine C)	$135 \times \min(\text{Pc} / \text{K}.1)^a \times \max(\text{Pc}/\text{K}.1)^{1,209} \times \min(\text{Pcys}/\text{K}.1)^{-0,375} \times \max(\text{Pcys}/\text{K}.1)^{0,711} \times 0,995^{\text{âge}} \times [0,969 \text{ si femme}] \text{ ou } -0,207 \text{ si homme}$	Absence de consensus actuel (Voir texte)
BIS 1	$3,736 \times \text{Pcr}^{-0,87} \times \text{Age}^{-0,95} \times [0,82 \text{ si femme}]$	Population gériatrique (voir texte)
BIS 2	$767 \times \text{P Cys}^{-0,61} \times \text{P Cr}^{-0,40} \times \text{âge}^{-0,57} \times [0,87 \text{ si femme}]$	

1. Formule de Cockcroft et Gault (CG)

La formule de CG a été décrite en 1976 à partir de 249 hommes hospitalisés. Elle permet d'estimer la clairance rénale de la créatinine en (ml/min) et non pas le DFG en (ml/min/1,73 m²) [71]. Elle a été établie à partir de dosages de créatininémie non standardisée IDMS [78]. Cette méthode a consisté donc à recueillir l'urine des 24h (deux recueils) et à doser la créatinine plasmatique par une technique de Jaffé au point final [47].

La formule de CG donne une estimation plus précise de la fonction rénale, par rapport à la créatinine sérique seule, car elle introduit trois paramètres permettant d'apprécier la masse musculaire : le poids, l'âge et le sexe [52].

L'équation obtenue est la suivante [47] :

$$\text{ClCr}_{\text{estimé}} = K \times (140 - \text{Age}(\text{an})) \times \text{Poids}(\text{kg}) / \text{Cr}_{\text{plasmatique}} (\mu\text{mol/l})$$

$K=1,04$ chez la femme et $K=1,23$ chez l'homme

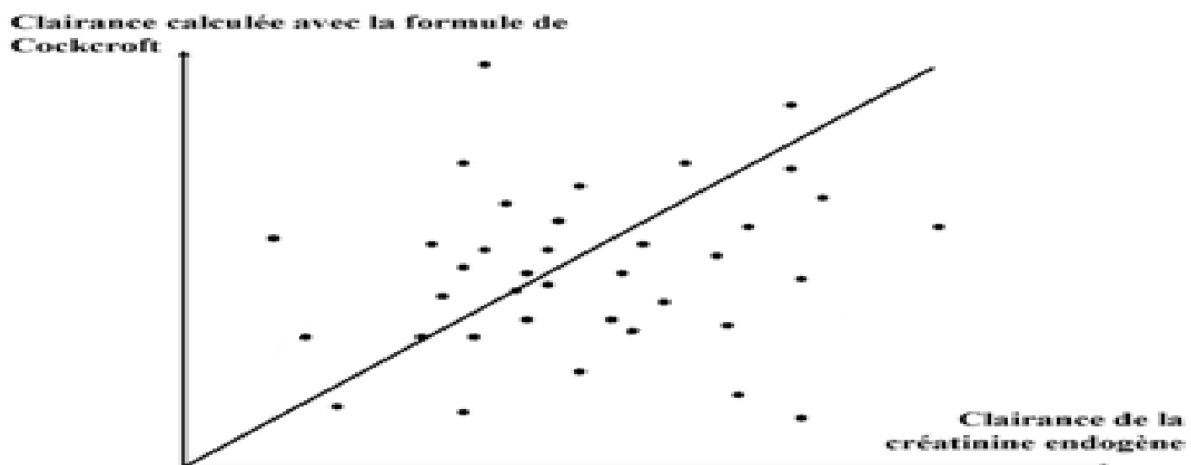


Figure 13 : Corrélation entre ClCréatCG et ClCréat endogène [52].

Il y a une bonne corrélation globale entre la Cl Créat endogène et la Cl Créat CG (figure 13) mais la dispersion est importante à l'échelle individuelle [52].

✓ Les avantages de la formule de CG :

- Est facile et rapide à mettre en œuvre et à calculer [8] ;

- Permet le suivi dans le temps de la fonction rénale d'un sujet donné ;
- Permet d'éviter de surestimer le DFG chez la personne âgée, car elle tient compte de la diminution de la clairance de la créatinine moyenne avec l'âge ;
- Elle donne une estimation plus précise de la fonction rénale que la créatininémie car elle introduit deux éléments qui permettent d'approcher la masse musculaire : le poids et l'âge.

✓ **Les limites de la formule de CG :**

- Le résultat de la Cl Créat CG obtenu s'exprime en ml/min. Afin de comparer les études et les individus entre eux il faut le rapporter à la SC ;
- Cette équation estime la clairance de la créatinine qui elle-même est une surestimation du DFG variant avec le degré d'IR, du fait de la sécrétion tubulaire de créatinine comme vu précédemment [73];
- Elle n'est pas valable chez les sujets obèses : $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ (surestime le DFG), très maigres : $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ (sous-estime le DFG ou œdémateux) [79];
- Elle n'est, en principe, pas validée chez les sujets âgés de plus de 75 ans (sous-estime le DFG) ni chez l'enfant (surestime le DFG) et même pas chez la femme enceinte [79] ;
- Elle n'est pas valide ou d'interprétation difficile en cas :
 - ❖ de cirrhose décompensée avec ascite ;
 - ❖ de production endogène de créatinine qui peut être modifiée par :
 - Dénutrition sévère, nutrition parentérale prolongée ;
 - Augmentation ou diminution de la masse musculaire, quelle que soit l'étiologie (corticothérapie, maladies musculaires squelettiques, para et tétraplégie) ;
 - Dans le cadre du suivi d'administration au long cours de médicaments potentiellement néphrologiques [80].

2. Formule de MDRD (Modified Diet in Renal Disease)

- C'est probablement la formule la plus utilisée actuellement. Elle a été conçue pour calculer le DFG indexé à la SC du patient. Il s'exprime donc en ml/min/1.73 m^2 . Il existe deux types :

La MDRD non standardisée où le dosage de la créatinine repose sur une méthode de Jaffé cinétique, et la MDRD standardisée où le dosage de la créatinine repose sur le dosage enzymatique de la créatinine étalonnée par un étalon IDMS.

L'équation initiale date de 1999 et les régressions mathématiques ont permis de déterminer les variables, à intégrer, biologiques (urée plasmatique, créatinine sérique, albumine) et clinique (sexe, âge)[47].

Le DFG, servant de référence, a été mesuré avec le Iothalamate marqué et la créatinine plasmatique avec une méthode de Jaffé cinétique. La cohorte comportait 1628 patients, qui a servi au développement et à la validation de la formule, est celle de l'étude "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD), qui étudiait l'impact du régime hypoprotidique et du contrôle de la tension sur l'évolution de la fonction rénale [47].

$$\text{DFG}_{\text{estimé}} = 170 \times S_{\text{Cr}}^{-0,999} \times \text{Age}^{-0,176} \times \text{Urée}_{\text{plasmatique}}^{-0,170} \times \text{Albuminémie}^{0,318}$$

×0,762 chez la femme ; ×1,180 chez l'afro-américain

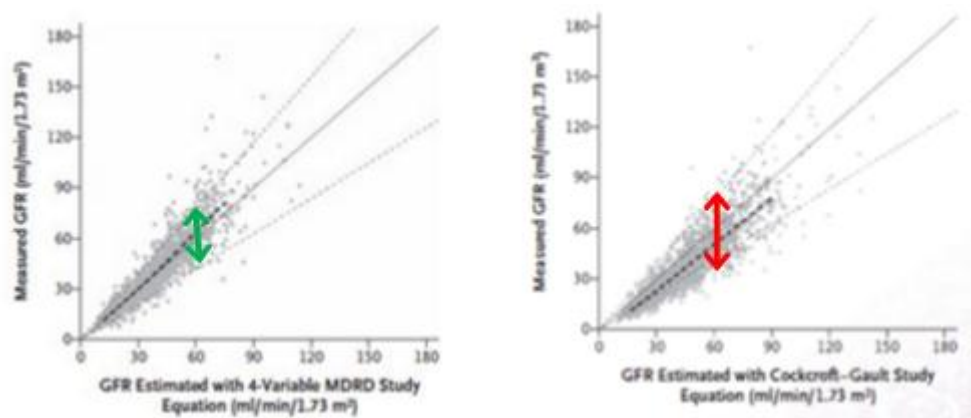


Figure 14 : Comparaison des formules CG et MDRD [77].

L'équation MDRD est plus performante si on la compare avec CG (figure 14), qui a tendance à surestimer le DFG mesuré. Les auteurs reconnaissent tout de même quelques limites à cette formule :

- L'échantillon de validation est issu de la même population, peu de données chez les afro-américains, et les autres ethnies ;
- La MDRD n'a été testé ni chez la personne âgée de plus de 70 ans ni chez l'adulte sain ;

- En cas d'albuminémie aux valeurs extrêmes ;
- En cas d'utilisation de certains médicaments (cimétidine, céphalosporines...) [47].

En 2000, Levey a simplifié la formule en n'incorporant que quatre variables pour en faciliter l'utilisation et limiter les biais introduits par les diverses mesures[47].

En 2007, la formule est adaptée aux nouvelles méthodes de dosage de la créatininémie après calibration par IDMS [47].

$$\text{DFG}_{\text{estimé}} = 175 \times (\text{S}_{\text{Cr}}(\text{mg/dl}))^{-1,154} \times \text{Age}(\text{an})^{-0,203} \times 0,742 \text{ chez la femme} \times k$$

k=1 pour tous les sujets sauf les Afro-Américains et les Asiatiques, d'autres facteurs sont en cours de validation

Un des problèmes de l'équation MDRD finale à quatre variables (outre les limites de l'équation initiale ci-dessus) est une importante diminution de la précision avec les valeurs de $\text{DFG} > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ à tel point que de nombreux acteurs proposent de noter le résultat comme supérieur à $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ sans chiffre précis [47].

3. Formule de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

Le CKD-EPI est un groupe de recherche américain, comprenant Levey et ses collègues [77], qui publie une nouvelle équation, dont l'objectif est d'être plus performante que le MDRD tout particulièrement pour les $\text{DFG} > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. D'autres chercheurs ont collaboré avec CKD-EPI en fournissant leurs données de mesure du DFG. Ainsi l'équation a été développée et testée sur une population répartie sur 10 études comprenant 8254 individus chez lesquels le DFG est mesuré par la clairance urinaire du Iothalamate (tableau 8). Une validation externe est faite d'emblée chez 3896 individus (disposant également de mesures du DFG par des techniques de référence), issus de 16 études. Les dosages de créatinine sérique ont été recalibrés afin d'avoir des mesures standardisées liées à l'IDMS. L'âge moyen de la population est de 47 ans, 69 sujets ont 76 ans et plus. Ils sont insuffisant rénaux à cause de pathologies diverses ou donneurs de rein et donc en bonne santé. L'IMC moyen est à 28 kg/m^2 et le DFGm à $68 \text{ ml/min/1,73m}^2$ [47].

Tableau 8 : L'équation de CKD-EPI [47].

Race / Sexe	Créatinine sérique dosage IDMS obligatoire $\mu\text{mol/l}$ (mg/dL)	Equation
Noir		
Femme	$\leq 62 \mu\text{mol/l}$ ($\leq 0,7$)	$\text{DFG} = 166 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{age}}$
	$> 62 \mu\text{mol/l}$ ($> 0,7$)	$\text{DFG} = 166 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{age}}$
Homme	$\leq 80 \mu\text{mol/l}$ ($\leq 0,9$)	$\text{DFG} = 163 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{age}}$
	$> 80 \mu\text{mol/l}$ ($> 0,9$)	$\text{DFG} = 163 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{age}}$
Blanc ou autre		
Femme	$\leq 62 \mu\text{mol/l}$ ($\leq 0,7$)	$\text{DFG} = 144 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{age}}$
	$> 62 \mu\text{mol/l}$ ($> 0,7$)	$\text{DFG} = 144 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{age}}$
Homme	$\leq 80 \mu\text{mol/l}$ ($\leq 0,9$)	$\text{DFG} = 141 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{age}}$
	$> 80 \mu\text{mol/l}$ ($> 0,9$)	$\text{DFG} = 141 \times (\text{S}_{\text{Cr}}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{age}}$

Scr  at en mg/dl Age en année.

L'  quation CKD-EPI est aussi performante pour les DFG inférieurs à 60ml/min/1,73m² et surtout elle a moins de biais pour les DFG à 60ml/min/1,73m². Comparé au MDRD, elle réduit le taux de faux-positifs diagnostiqués chez les femmes au stade 3 de maladie rénale. Elle retrouve également une diminution de la prévalence de l'IR en population générale (13,1% avec MDRD versus 11,5% avec CKD-Epi aux Etats-Unis)(figure 15)[77]. Ses points forts sont incontestablement la taille et la diversité de la population ayant servi à la développer ainsi que la rigueur des analyses statistiques. Cependant, elle inclut les même variables que le MDRD c'est-à-dire l'âge, le sexe et la race comme facteurs non DFG impactant le niveau de créatinine sérique. Toutes trois sont associées à la masse musculaire, déterminant principal de la production de créatinine par l'organisme. Des variations anormales de masse musculaire vont alors prendre la formule en défaut comme pour les autres équations prédictives ci-dessus. Et pour finir, peu de personnes âgées et très âgées se trouvaient dans la population ayant servi à développer le CKD-EPI [47].

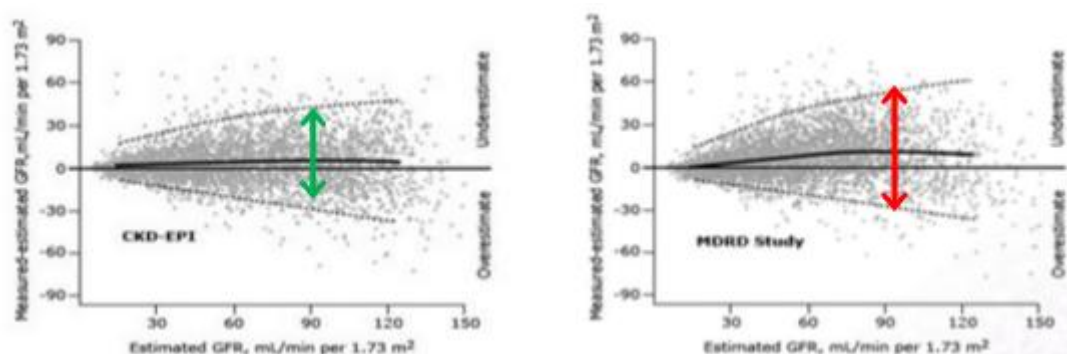


Figure 15 : Comparaison des formules MDRD et CKD-EPI [77].

Remarque

L'adaptation des posologies des médicaments se fait actuellement en fonction de la clairance estimée par la formule de CG, comme indiqué dans les résumés des caractéristiques des produits(RCP). Une révision de ces RCP permettant d'adapter les posologies selon le DFG estimé par l'équation CKD EPI est souhaitable [28].

4. Autres méthodes**4.1 Formule de Schwartz**

Recommandations américaines (NKF) : pour un âge inférieur à 18 ans.

DFG = k x T (cm)/ créatinémie (mg/dL)	
< 1an et poids< 2.5kg	k=0.35
< 1an et poids> 2.5kg	k=0.45
2< âge <13 ans	k=0.55
> 13 ans et sexe F	k=0.55
> 13 ans et sexe M	k=0.7

4.2 L'équation BIS «Berlin Initiative Study» 2012 :pour les sujets âgées

C'est une formule basée sur la créatinine, mais étudiée, et idéalement validée, dans des populations spécifiques. Elle a été développée à partir d'une population de sujets de plus de 70ans, La méthodologie de cette étude est extrêmement rigoureuse, et par bien des aspects, plus rigoureuse que celle utilisée pour l'équation CKD-EPI [81-83].

Cependant, même si elle mérite une attention particulière, l'équation BIS-1, n'est pas encore recommandée par les recommandations internationales car trop récente.

BIS 1: $DFG (ml/min/1,73m^2) = 3,736 \times SCr^{-0,87} \times age^{-0,95} \times 0,82$ [25].

BIS 2: $DFG (ml/min/ 1,73 m^2) = 767 \times P Cys^{-0,61} \times P Cr^{-0,40} \times âge^{-0,57} \times [0,87 \text{ si femme}]$ [25].

5. Les formules basées sur la cystatine C

La recherche de nouveaux marqueurs plasmatiques est motivée par ce constat d'insuffisance de la créatinine sérique dans l'évaluation du DFG, en particulier dans les formes débutantes d'atteinte rénale et chez les patients présentant des variations importantes de leur constitution corporelle (obésité, amyotrophie, etc.)[40,41].

La cystatine C (anciennement appelée gamma-trace ou post-gammaglobuline) est une protéine de bas PM constituant un puissant inhibiteur des protéases à cystéine produite dans toutes les cellules nucléées, dont la production est quasiment constante et pratiquement indépendante de l'alimentation et la masse musculaire. Son taux sanguin normal est compris entre 0,50 et 0,98 mg/l. Pour ces caractéristiques, la cystatinémie constitue un marqueur endogène adéquat de la fonction rénale, plus fiable que la créatininémie [40,41].

Malheureusement, la recherche récente a trouvé certains défauts à ce marqueur, des variations dans la production en cas de dysthyroïdie, de syndrome inflammatoire, de tabagisme, selon l'âge, selon le polymorphisme et une élimination extra-rénale. Néanmoins, chez la personne âgée, la Cystatine C semble être moins sensible aux facteurs métaboliques ou extra-rénaux par rapport à la créatinine et tout particulièrement aux variations de la masse musculaire, les données ne sont pas concluantes pour l'instant. Elle est librement filtrée par le glomérule mais est réabsorbée et catabolisée en quasi-totalité par les cellules tubulaires. La concentration urinaire de cystatine C est très faible (sauf en cas d'atteinte tubulaire proximale) et instable. Pour ces raisons, la mesure de sa clairance rénale ne permet pas d'estimer le DFG [41].

Le développement de nombreuses formules d'estimation du DFG intégrant la valeur de cystatinémie est actuellement à l'étude. De nombreuses équations basées sur la Cystatine C ont été développées mais aucune n'a été validée et ne montre de réelle supériorité par rapport au MDRD [84].

De nombreuses études sont menées afin de comparer cystatinémie et créatininémie comme marqueur endogène de la fonction rénale d'une part, et d'autre part diverses formules intégrant la cystatinémie sont comparées à la formule de CG, la formule de MDRD et la mesure du DFG à partir d'une méthode de référence [22].

Les conclusions de ces études sont les suivantes :

- La cystatinémie est un meilleur marqueur endogène de la fonction rénale que la créatininémie, fournissant ainsi une estimation de la fonction rénale indépendamment de la créatininémie et de la masse musculaire ;
- L'estimation du DFG à partir d'une formule incluant la cystatinémie seule donne des résultats presque aussi précis que l'estimation du DFG par la formule de CG ou la formule de MDRD ;
- Les formules d'estimation du DFG incluant la cystatinémie, l'âge, le sexe et l'origine ethnique donnent des résultats plus précis que celles incluant uniquement la cystatinémie. Les formules incluant cystatinémie, créatininémie, âge, sexe et origine ethnique donnent des résultats encore plus fiables.

Les formules d'estimation du DFG utilisant la cystatinémie sont les suivantes :

- Formule incluant uniquement la cystatinémie :

DFG estimé (ml/min) = $[1 / \text{cystatinémie (mg/L)}] \times 100$ [85] ;

- Formule incluant la cystatinémie, l'âge, le sexe, l'origine ethnique : CKD-EPI :

DFGe = $127,7 \times (\text{Scys})^{-1,17} \times (\text{âge})^{-0,13} \times (0,91 \text{ si femme}) \times (1,06 \text{ si afro-américain})$

Scys : cystatinémie en mg/l ;

- Formule incluant la cystatinémie, la créatininémie, l'âge, le sexe, l'origine ethnique : CKD-EPI mixte :

DFGe = $3271 \times (\text{Scr})^{-0,06} \times (\text{Scys})^{-0,57} \times (\text{âge})^{-0,20} \times (0,82 \text{ si femme}) \times (1,11 \text{ si afro-américain})$

Scys : cystatinémie en mg/l

Scr : créatininémie en $\mu\text{mol/l}$ [84].

La cystatinémie reste peu utilisée en pratique quotidienne de médecine générale en raison d'une part de son coût élevé, et d'autre part, du fait que tous les laboratoires ne sont pas suffisamment équipés pour effectuer ce dosage non standardisé (qui risque de provoquer les mêmes problèmes que pour la créatinine) [86].

Ceci l'empêche de représenter pour le moment une alternative sérieuse [87] à la créatinine malgré le soutien de certains acteurs [25].

CHAPITRE III : Comparaison entre débit de filtration glomérulaire mesuré et DFG estimé par les trois équations principales : CG, MDRD, CKD-EPI

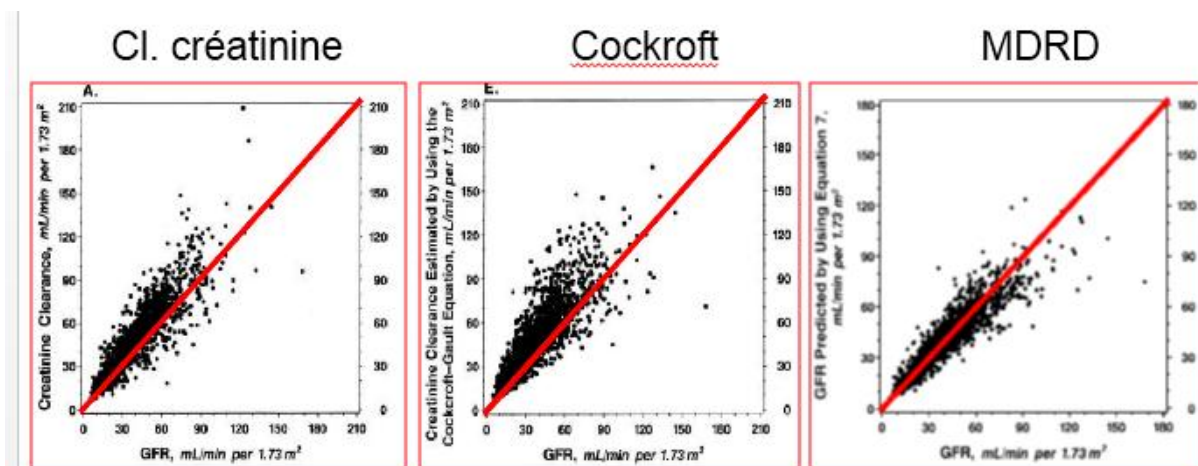


Figure 16 : Performance du DFG mesuré (Cl Créat) et DFG estimé par CG et MDRD

Tableau 9 : Différence entre les trois formules (CG, MDRD, CKD-EPI) [89].

	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

La formule de CG estime la clairance de la créatinine et non le DFG. La clairance de la créatinine est supérieure au DFG car la créatinine est filtrée par le glomérule mais également sécrétée par les tubules rénaux, d'autant plus élevée que la fonction rénale est altérée et donc de façon inversement proportionnelle au DFG [79].

La formule MDRD sous-estime significativement le DFG « vrai » d'environ 1 ml/min/1,73 m² alors que la formule de CG le surestime d'environ 2 ml/min/1,73 m².

De plus, selon les patients, les performances des formules varient. Le tableau 9 suivant indique les formules à utiliser préférentiellement dans chaque population [79].

Tableau 10 : Comparaison des formules CG, MDRD, CKD-EPI[90].

	CG	MDRD	CKD-EPI
Sujets insuffisant rénaux		×	×
Sujets à fonction rénale normale	×	×	×
Sujets diabétiques		×	
Chez l'homme		×	×
Chez la femme	×		×
Sujets maigres, Obèses (BMI entre 25 et 30)	×		×
Sujets obèses		×	×

Tableau 11 : Caractéristiques des différentes formules [91-95].

Formule*	Caractéristiques
Cockcroft-Gault	■ N'est pas ajustée à la surface corporelle. ■ Sous-estimation : patient âgé. ■ Surestimation : patient obèse, sujet jeune ayant une diminution du DFG, cirrhose hépatique, maladie rénale avancée, population générale d'âge moyen. ■ Limites en présence d'une masse musculaire diminuée (paraplégie, amputation, cachexie)
MDRD	MDRD seulement ■ MDRD ne s'applique pas à la population sans IRC, aux jeunes patients avec diabète de type 1 sans microalbuminurie ou aux personnes sélectionnées pour un don de rein¹. (DFGe > 60 mL/min/1,73m²) après don de rein ■ Non validée chez les > 85 ans.
CKD-EPI	CKD-EPI seulement ■ Plus précise que MDRD, en particulier chez les patients avec un DFGe élevé > 60 mL/min/1,73 m². ■ Aussi précise que MDRD si DFGe < 60 mL/min/1,73 m². MDRD et CKD-EPI ■ Surestimation : IMC faible, cirrhose hépatique, régime végétarien, maladie rénale avancée, nanisme, amputation et amyotrophie. ■ Sous-estimation chez les patients ayant une hypertrophie musculaire. ■ Non validée : < 18 ans, les femmes enceintes et certains groupes ethniques (p. ex., hispaniques).

✓ **Les limites des équations**

Selon la HAS 2011, aucune équation n'est actuellement validée pour :

- Patient âgés > 75 ans ;
- Poids extrêmes et variations de la masse musculaire ;
- Alimentation pauvre en protéines animales et patients dénutris.

...le recours à la mesure du DFG par marqueur exogène peut être utile.

CHAPITRE IV : Intérêt clinique et recommandations de la mesure du DFG**1. Intérêt clinique du DFG**

Au cours de la MRC, la perte néphronique s'accompagne d'une baisse globalement proportionnelle du DFG : une baisse de 50% du DFG traduit une amputation de moitié de la masse néphronique active [45].

Estimer précisément le DFG pour refléter la fonction rénale est depuis longtemps un objectif d'intérêt clinique, mais aussi de recherche médicale et de santé publique. De nombreuses études démontrent le lien entre la baisse progressive du DFG et l'excès de morbi-mortalité (figure 17) [96].

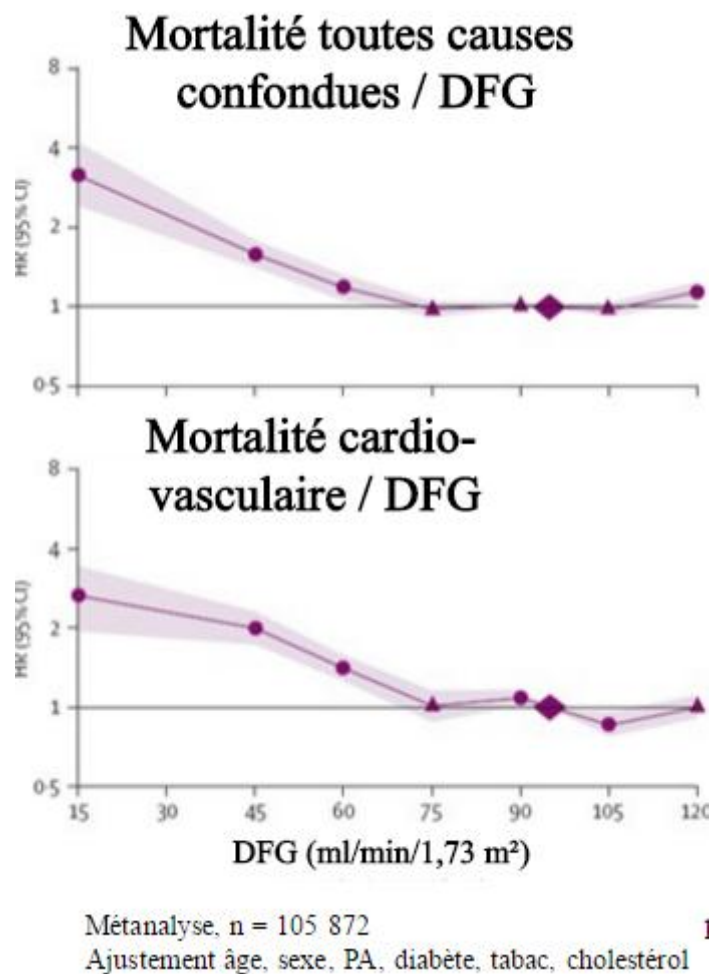


Figure 17 : Mortalité en fonction du DFG [89].

- ✓ Le DFG est ainsi une variable quantitative aidant au dépistage, diagnostic, classification, et au suivi des maladies rénales, qu'elles soient aiguës ou chroniques [96] ;
- ✓ Outre son utilité pour le suivi de la MRC, l'estimation du DFG est une aide au pronostic, sévérité et à l'indication de dialyse dans les stades terminaux, même si dans ce cas, d'autres paramètres pondèrent cette décision clinique [96,97] ;
- ✓ De plus, il est nécessaire d'estimer le DFG pour adapter la posologie des médicaments qui est indispensable quand le médicament est majoritairement éliminé sous forme inchangée active par le rein (>50 %), des métabolites actifs ou toxiques sont éliminés par le rein. L'adaptation de la posologie, rendue nécessaire par la relation qui existe entre $t_{1/2}$ et concentration plasmatique [96,97].

La formule d'estimation de CKD-EPI, actuellement recommandée pour estimer le DFG dans le diagnostic et le suivi de la population adulte par la HAS, est inadaptée pour le calcul des posologies des médicaments qui doit être réalisé selon les AMM en fonction de la clairance de la créatinine estimée avec la formule de CG.

Des imprécisions dans l'estimation du DFG au cours de ces différentes indications peuvent amener à des erreurs diagnostiques ou pronostiques (par exemple, sur ou sous-estimation de la prévalence de la MRC). L'adéquation de la posologie médicamenteuse au DFG repose également sur sa précision d'estimation et des erreurs d'estimation peuvent amener à délivrer des posologies inadéquates. Ceci est particulièrement vrai pour des drogues à spectre thérapeutique étroit avec un risque élevé d'effets secondaires toxiques (par exemple : chimiothérapie, antibiothérapie), mais peut concerner bien d'autres classes médicamenteuses.

2. Recommandations de la mesure du DFG

Nous rapportons ci-dessous, les conclusions des recommandations de la HAS 2012 (figure 18), la HAS et le KDIGO 2012 (figure 19), qui se résument :

- 1- Utilisation de la formule CKD-EPI pour l'estimation du DFG, cependant, il faut adapter les facteurs ethniques.
- 2- Utilisation d'une méthode de dosage de la créatininémie traçable IMDS, en outre la méthode enzymatique.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Évaluation des équations permettant d'estimer DFG

Après analyse des données de la littérature et consultation des experts, la HAS conclut :

- Pour le diagnostic précoce et le suivi de l'IRC d'une population adulte, le diagnostic doit reposer sur une estimation du DFG obtenu avec l'équation CKD-EPI, qui présente les meilleures performances en termes d'exactitude. Le facteur de correction ethnique de l'équation n'est pas applicable en France.
- Dans l'attente de l'appropriation de cette nouvelle équation par les professionnels de santé, la formule MDRD peut-être utilisée.

La HAS ne peut pas se prononcer sur la validation de cette équation chez les patients :

- âgés de plus de 75 ans ;
- présentant un poids extrême ou des variations de la masse musculaire ;
- recevant une alimentation pauvre en protéines animales ou dénutris.

La HAS attire l'attention sur les difficultés liées au calcul des posologies des médicaments, dont les résumés des caractéristiques de produits (RCP) mentionnent une adaptation des posologies en fonction de la clairance de la créatinine estimée avec la formule de CG.

Il serait souhaitable de revoir ces RCP pour permettre d'adapter les posologies des médicaments en fonction du DFG estimé par l'équation CKD-EPI.

Évaluation des méthodes de dosage de la créatinine

Après analyse des données de la littérature, des évaluations externes de la qualité et consultation des experts, la HAS conclut :

- Pour permettre d'estimer le débit de filtration glomérulaire avec l'équation CKD-EPI, jugée plus performante dans le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, les dosages de créatininémie doivent être réalisés avec des méthodes traçables à l'IDMS.
 - Les performances analytiques des méthodes enzymatiques permettent leur utilisation quelle que soit la concentration sanguine en créatinine et dans toutes les situations cliniques, alors qu'à des concentrations de créatinine basses et proches du seuil de décision clinique, les performances analytiques des méthodes de Jaffé n'atteignent pas toujours les limites acceptables fixées par le NKDEP et ne sont donc pas utilisables dans toutes les situations. Il n'a toutefois pas été possible de définir un seuil de créatininémie au-delà duquel les différences de performances analytiques entre méthodes n'ont plus d'impact clinique.
 - Pour des raisons pratiques et pour faciliter le suivi des patients, la HAS recommande les techniques enzymatiques dans toutes les situations cliniques.
-

Figure 18 : Recommandations de la HAS 2012.

1.4.3: Evaluation of GFR

1.4.3.1: We recommend using serum creatinine and a GFR estimating equation for initial assessment. (1A)

1.4.3.2: We suggest using additional tests (such as cystatin C or a clearance measurement) for confirmatory testing in specific circumstances when eGFR based on serum creatinine is less accurate. (2B)

1.4.3.3: We recommend that clinicians (1B):

- use a GFR estimating equation to derive GFR from serum creatinine (eGFR_{creat}) rather than relying on the serum creatinine concentration alone.
- understand clinical settings in which eGFR_{creat} is less accurate.

1.4.3.4: We recommend that clinical laboratories should (1B):

- measure serum creatinine using a specific assay with calibration traceable to the international standard reference materials and minimal bias compared to isotope-dilution mass spectrometry (IDMS) reference methodology.
- report eGFR_{creat} in addition to the serum creatinine concentration in adults and specify the equation used whenever reporting eGFR_{creat}.

Kidney International Supplements (2013) 3, 5–14

- report eGFR_{creat} in adults using the 2009 CKD-EPI creatinine equation. An alternative creatinine-based GFR estimating equation is acceptable if it has been shown to improve accuracy of GFR estimates compared to the 2009 CKD-EPI creatinine equation.

When reporting serum creatinine:

- We recommend that serum creatinine concentration be reported and rounded to the nearest whole number when expressed as standard international units (μmol/l) and rounded to the nearest 100th of a whole number when expressed as conventional units (mg/dl).

When reporting eGFR_{creat}:

- We recommend that eGFR_{creat} should be reported and rounded to the nearest whole number and relative to a body surface area of 1.73 m² in adults using the units ml/min/1.73 m².
- We recommend eGFR_{creat} levels less than 60 ml/min/1.73 m² should be reported as “decreased.”

1.4.3.5: We suggest measuring cystatin C in adults with eGFR_{creat} 45–59 ml/min/1.73 m² who do not have markers of kidney damage if confirmation of CKD is required. (2C)

- If eGFR_{cys}/eGFR_{creat-cys} is also < 60 ml/min/1.73 m², the diagnosis of CKD is confirmed.
- If eGFR_{cys}/eGFR_{creat-cys} is ≥ 60 ml/min/1.73 m², the diagnosis of CKD is not confirmed.

1.4.3.6: If cystatin C is measured, we suggest that health professionals (2C):

- use a GFR estimating equation to derive GFR from serum cystatin C rather than relying on the serum cystatin C concentration alone.
- understand clinical settings in which eGFR_{cys} and eGFR_{creat-cys} are less accurate.

1.4.3.7: We recommend that clinical laboratories that measure cystatin C should (1B):

- measure serum cystatin C using an assay with calibration traceable to the international standard reference material.
- report eGFR from serum cystatin C in addition to the serum cystatin C concentration in adults and specify the equation used whenever reporting eGFR_{cys} and eGFR_{creat-cys}.
- report eGFR_{cys} and eGFR_{creat-cys} in adults using the 2012 CKD-EPI cystatin C and 2012 CKD-EPI creatinine-cystatin C equations, respectively, or alternative cystatin C-based GFR estimating equations if they have been shown to improve accuracy of GFR estimates compared to the 2012 CKD-EPI cystatin C and 2012 CKD-EPI creatinine-cystatin C equations.

When reporting serum cystatin C:

- We recommend reporting serum cystatin C concentration rounded to the nearest 100th of a whole number when expressed as conventional units (mg/l).

When reporting eGFR_{cys} and eGFR_{creat-cys}:

- We recommend that eGFR_{cys} and eGFR_{creat-cys} be reported and rounded to the nearest whole number and relative to a body surface area of 1.73 m² in adults using the units ml/min/1.73 m².
- We recommend eGFR_{cys} and eGFR_{creat-cys} levels less than 60 ml/min/1.73 m² should be reported as “decreased.”

1.4.3.8: We suggest measuring GFR using an exogenous filtration marker under circumstances where more accurate ascertainment of GFR will impact on treatment decisions. (2B)

Figure 19 : Recommandations de la HAS 2012 et du KDIGO 2012

PARTIE PRATIQUE :
EXPLORATION DE LA
FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE
DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION
GLOMERULAIRE

INTRODUCTION

L'estimation de la fonction rénale demeure une donnée capitale en néphrologie, avec des implications importantes dans la pratique clinique, mais aussi dans le domaine de l'épidémiologie et de la prévention. De nombreuses données sur le sujet sont régulièrement publiées. En 2012, des recommandations internationales ont été proposées visant à définir et à stratifier la MRC. Aujourd'hui, le diagnostic de la MRC et sa classification reposent principalement sur les résultats de laboratoire qui sont l'estimation du DFG et la quantification de l'albuminurie.

Dans notre pratique, on s'intéressera au DFG : comment est-il estimé au niveau du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou, quelles sont les techniques de dosage de la créatinine que le Laboratoire de Biochimie utilise, quelles formules sont appliquées, par les médecins du CHU, pour estimer le DFG des patients ? Et quel est l'impact sur la prise en charge du patient ?

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

1. Objectifs

Evaluer la manière d'exploration de la fonction rénale, en particulier, le DFG au niveau du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou :

1-De la part des Cliniciens : Constater l'état des lieux : comment les médecins du CHU de Nedir Mohamed de Tizi Ouzou évaluent-ils la MRC ?

2-De la part du laboratoire : Analyser les différentes techniques présentes au niveau du laboratoire :

- Comparer les trois méthodes d'évaluation du DFG : CG, MDRD, CKD-EPI ;
- Comparer les deux méthodes de dosage de la créatinine : la méthode de Jaffé et la méthode enzymatique ;
- Comparer entre deux automates qui dosent de la créatinine.

2. La part des cliniciens

2.1 Matériel et Méthodes

Les informations qui portaient sur un échantillon de 179 médecins de différents grades, tous exerçant au niveau des différents services du CHU (figure 21) ont été obtenues par l'intermédiaire d'une enquête, c'est-à-dire à partir d'un questionnaire simple et oral, pour avoir le maximum de réponse sans les déranger.

Les questions principales étaient: quelle méthode utilisez-vous pour évaluer le DFG ? Et pourquoi ? Avec comme réponse possible : la clairance de la créatinine, la formule de CG, MDRD, CKD-EPI.

2.2 Résultats

Les méthodes d'estimation du DFG utilisées par les médecins au niveau du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou sont illustrées dans les figures 20 et 21.

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

2.2.1 Les méthodes utilisées par les médecins pour l'évaluation du DFG

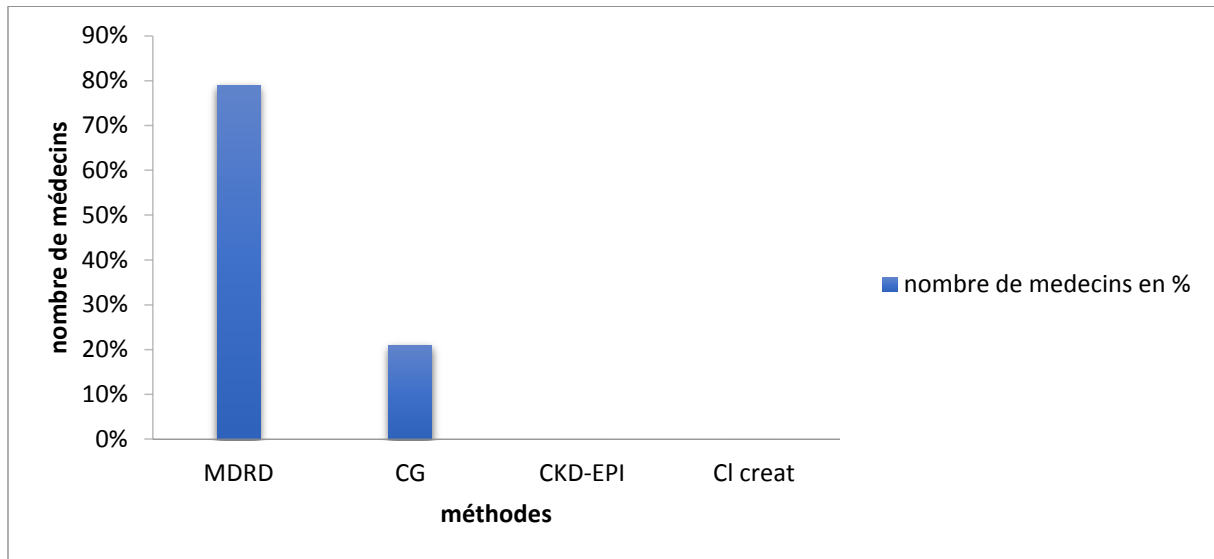


Figure 20 : Les différentes méthodes utilisées par les médecins pour évaluer le DFG.

2.2.2 Les méthodes utilisées par les médecins selon les services

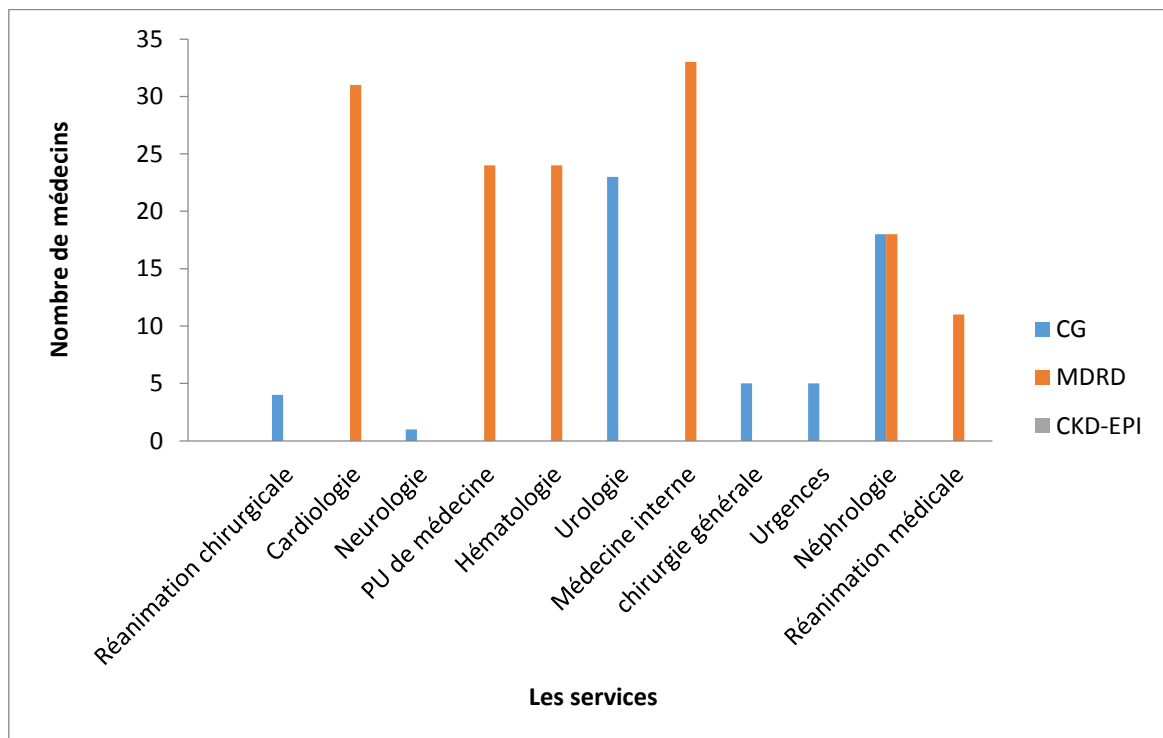


Figure 21 : Les méthodes d'estimation du DFG utilisées par les médecins selon les services.

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

Interprétation

Au niveau du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou :

1. Les Médecins des services de Réanimation Chirurgicale, Neurologie, Urologie, Chirurgie Générale, les Urgences utilisent la méthode de CG vu la facilité de son application (calcul mental possible) contrairement à la formule de MDRD jugée comme complexe et mal connue par certains ;
2. Les Médecins des services de Cardiologie, PU de Médecine, Hématologie, Médecine Interne et Réanimation Médicale utilisent la méthode de MDRD qu'ils jugent meilleure et plus précise que CG ;
3. En ce qui concerne le service de Néphrologie, les médecins utilisent la formule de MDRD et CG lorsqu'il s'agit d'adapter la posologie médicamenteuse ;
4. La clairance de la créatinine et la formule de CKD-EPI ne sont pas utilisées par les médecins du CHU.

Nous concluons que l'usage de la formule MDRD par la plupart des médecins du CHU de Tizi Ouzou est une bonne résolution, puisque cette méthode d'exploration du DFG reste plus précise que la clairance de la créatinine et la formule CG ; cependant, les dernières recommandations de la HAS, et KDIGO préconisent l'utilisation de CKD-EPI, quand le dosage standardisé de la créatinine (enzymatique) est disponible, ce qui n'est pas encore le cas.

2.2.3 Comparaison entre les trois formules et impact du choix de la formule sur le classement des IR

Pour évaluer l'impact du choix des médecins de la formule à utiliser sur le DFG. Nous avons calculé les DFG des patients par les trois méthodes : CG, MDRD, CKD-EPI suite aux résultats de dosage de la créatinine fournis par le laboratoire de biochimie du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou. Le matériel utilisé ainsi que les méthodes appliquées sont détaillés ci-dessous (voir 3.2 Partie pratique ,3.2.1 Matériels et méthodes à partir de la page60).

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

2.2.3.1 Différence entre MDRD et CG

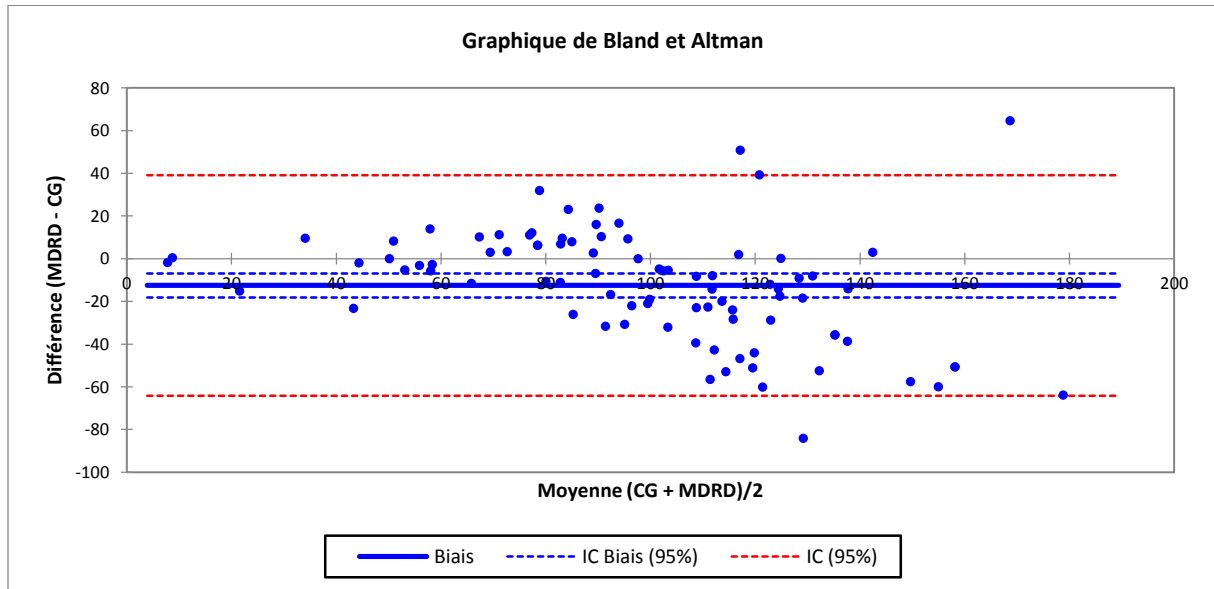


Figure 22 : Graphe de Bland-altman illustrant la différence entre MDRD et CG.

2.2.3.2 Différence entre CKD-EPI et CG

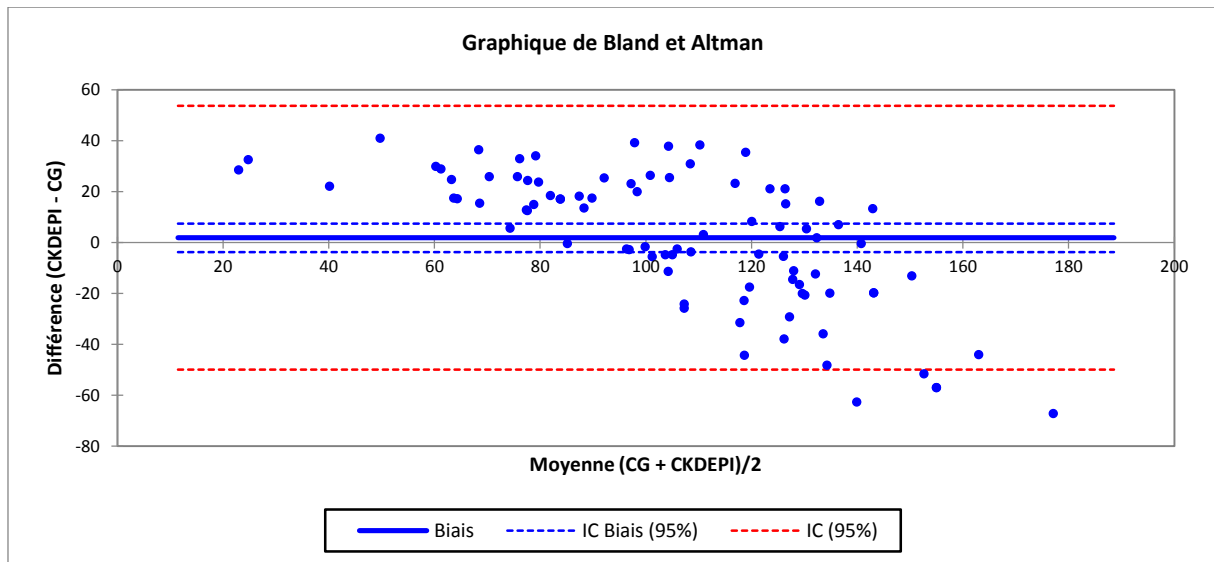


Figure 23 : Graphe de Bland-Altman illustrant la différence entre CKD-EPI et CG.

2.2.3.3 Différence entre CKD-EPI et MDRD

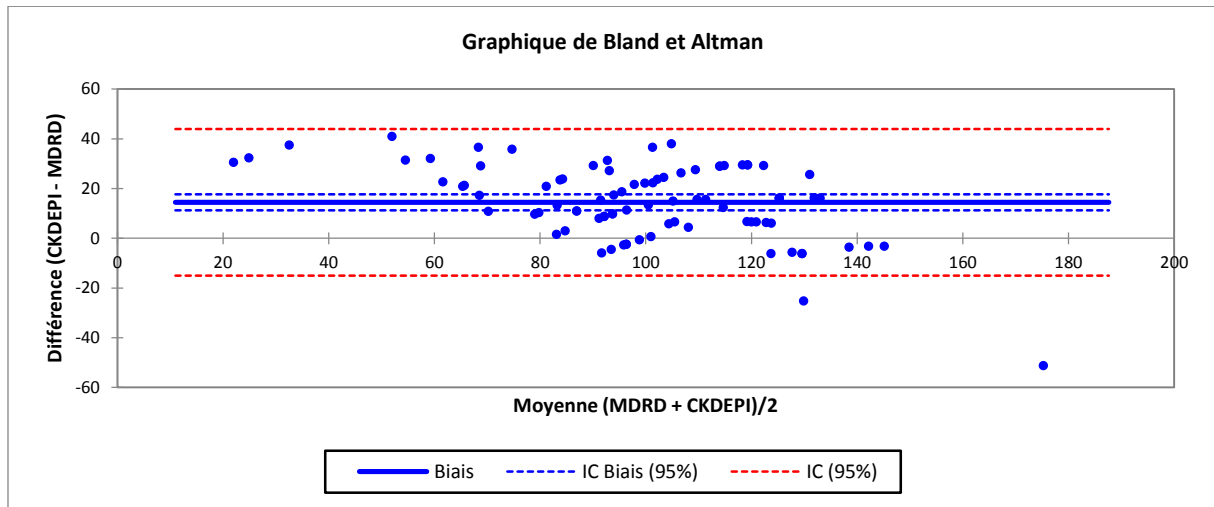


Figure 24 : Graphe de Bland-Altman illustrant la différence entre CKD-EPI et MDRD.

Les représentations de Bland-Altman retrouvent un biais moyen entre -12 (figure 22) et +1 (figure 23) lorsque l'on compare CG au DFGe par MDRD ou DFGe par CKD-EPI traduisant une surestimation systématique des deux estimateurs du DFG. Le biais moyen entre DFGe par MDRD et DFGe par CKD-Epi est de +14 (figure 24).

2.2.3.4 Corrélation entre CKD-EPI et MDRD

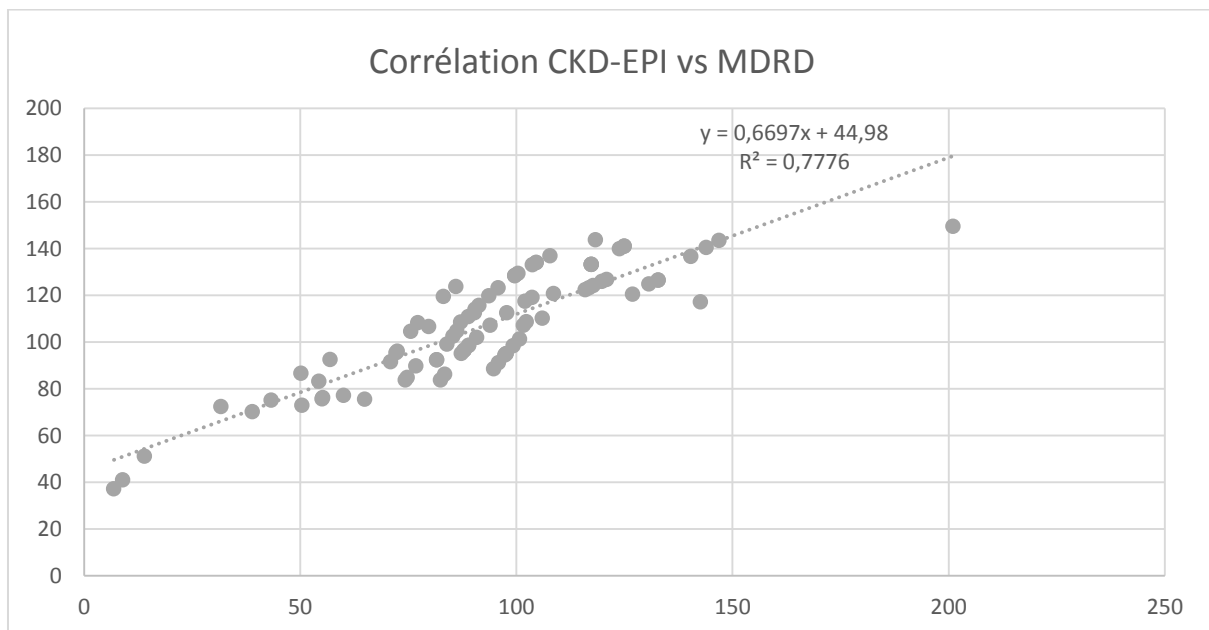


Figure 25 : Corrélation entre CKD-EPI et MDRD.

Commentaire

Il y a une bonne corrélation entre la formule CKD-EPI et MDRD (figure 25).

2.2.4 Classification en stades des IR en fonction du DFG estimé par les trois formules

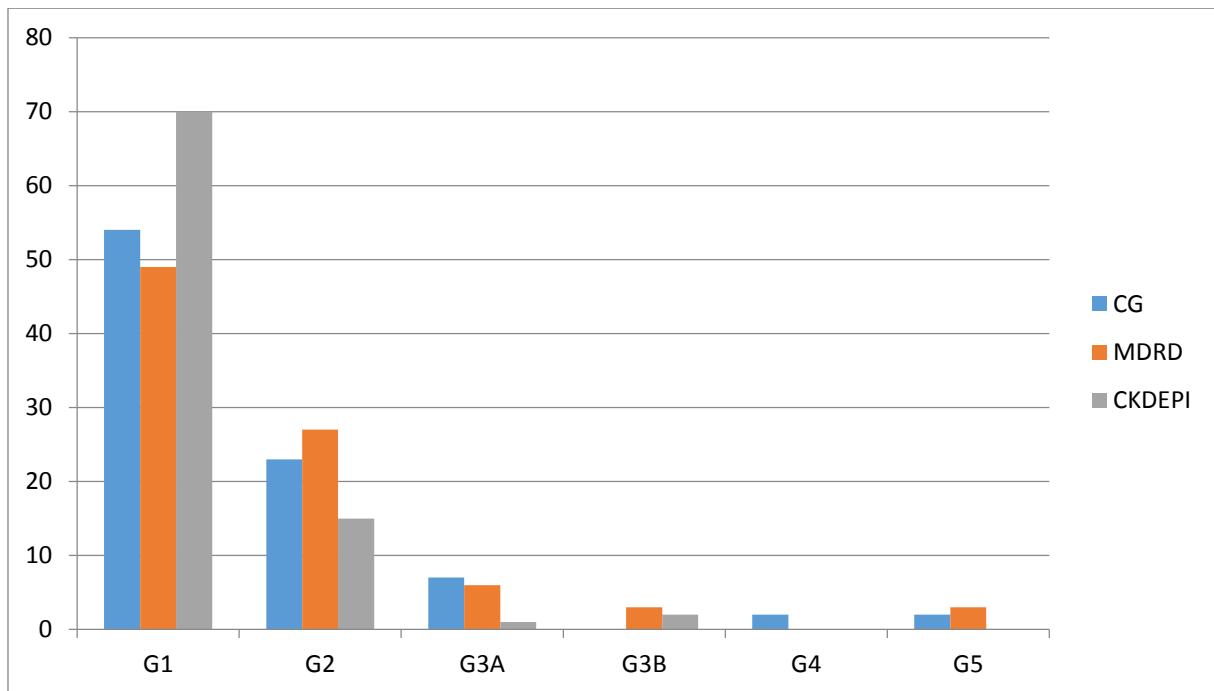


Figure 26 : Différence de classement des IR selon les trois méthodes CG, MDRD et CKD-EPI.

Commentaire

Des différences existent dans le classement des IR selon la formule utilisée (figure 26).

3. La part du Laboratoire de biochimie

Le paramètre essentiel disponible au niveau du laboratoire et qui permet l'évaluation du DFG, est la créatinine.

3.1 Etude descriptive

Le Laboratoire de Biochimie du CHU de Tizi Ouzou, pour le dosage de la créatinine, possède 6 automates de biochimie, de grandes et moyennes cadences, de 4 firmes différentes (tableau 12).

La présence d'analyseurs utilisant plusieurs techniques dans un même laboratoire pose le problème de la concordance des résultats du dosage de la créatinine au cours de l'évaluation du DFG, ceci, exige l'exclusion de toute variabilité dans les analyses, qui risque d'engendrer une évaluation erronée du DFG, et donc un plan thérapeutique différent. Notre étude a pour but d'évaluer la concordance des résultats obtenus à partir des automates différents présents dans notre laboratoire.

PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI

OUZOU

LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

Tableau 12 : Comparaison entre les différents automates.

Aut	Cobas 400Integra Cobas 6000	Cobas 400 Integra Cobas 6000	Advia 1800	Advia 1800	Dimension Xpand Plus	Architect 4100	Architect 4100	CX9 Pro	Méthode manuelle
Firm	Roche	Roche	Siemens	Siemens	Siemens	Abbott	Abbott	beckman coulter	Biolabo
Méthode	Jaffé corrigée à la méthode enzymatique par la formule donnée en bas.	Enzymatique créatininase, créatinase sarcosine-oxydase/ peroxydase	Jaffé cinétique avec compensation :selon les recommandations SFBC qui exigent d'effectuer une lecture cinétique sur un blanc réactif.	Cinétique Enzymatique/Créatinine déiminase/GLDH	Cinétique de Jaffé selon Larsen 1972	Jaffé Cinétique	Enzymatique Créatinase Sarcosine Oxidase Ascorbate Oxidase	cinétique de Jaffé modifiée avec déclenchement (c'est une configuration utilisant un blanc échantillon)ou sans déclenchement Heinegard 1973	cinétique de Jaffé optimisée à deux point
Conservati on Rf	T ambiante jusqu'à la pérémpion 8 semaines ouvert	2-8 ° jusqu'à la pérémpion Dans l'automate 4 semaines ouvert	T ambiante jusqu'à la pérémpion 20 jours à 45 jours ouvert	2-8 ° jusqu'à la pérémpion Dans l'automate 21 jours ouvert	2-8 ° jusqu'à la pérémpion Dans l'automate 5 jours ouvert	T ambiante jusqu'à la pérémpion 5 jours ouvert	2-8 ° jusqu'à la pérémpion Dans l'automate 60 jours ouvert	T ambiante jusqu'à la pérémpion 20 jours ouvert	T ambiante jusqu'à la pérémpion Après reconstitution 30j 2-8 °
Lin	147	305	250	300	200	370	400	250	150
Se	2	0.6	1	0	0.5	2	1	3	
Corr ela	Méthode enzymatique y = 1.030x - 1.81 µmol/L r = 0.999	cobas c 701 y = 0.987x + 6.88 µmol/L r = 1.000	Methode de reference y = 1.00x + 0.12 r = 0.999	Methode de reference y = 1.04x + 0.09 r 0.998	CX7 y = 1x - 0.15 r 1.00	AEROSET y = 1.02x + 0.01 r 1.000	AEROSET y = 1.011x - 0.079 r 0.999		Méthode du commerce y= 1.06x- 5.4 r 0.9981
Standardisation	traçables viaIDMS : c'est un étalon de créatinine préparé par la technique IDMS.	traçables via DI-MS	Méthode de référence candidate CLHP referenced to the National Institute of Standards and Technology (NIST)	Méthode de référence candidate CLHP referenced to the National Institute of Standards and Technology (NIST)		National Institute of Standards and Technology (NIST) : isotope dilution mass spectrometry (IDMS).	National Institute of Standards and Technology (NIST) : isotope dilution mass spectrometry (IDMS).		Traçable sur IDMS, validé selon AFSSAPS
Dispo	Oui	Non	Oui	non	oui	oui	non	Non	Oui

Les interférences et les performances des différentes méthodes sont mentionnés en annexe.

Aut :automate, Firm :firme,Lin: domaine de mesure mg/l, Se : sensibilité mg/l, Dispo : disponibilité.

3.2 Etude Pratique

3.2.1 Matériel et Méthodes

3.2.1.1 Population de l'étude

Dans cette étude, on a essayé de réaliser une comparaison des valeurs du DFG obtenues à partir de différentes méthodes ; (clairance de la créatinine ; CG, MDRD...) ; suite à un dosage de la créatinine dans le sang et les urines, par différents automates et différentes méthodes chez un groupe hétérogène de patients (âge, sexe, poids ...).

La population étudiée se compose de:

- ❖ 46 patients hospitalisés dans les services du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou :
 - ✓ Service de Médecine Interne ;
 - ✓ Service de Cardiologie ;
 - ✓ Service de Réanimation Médicale.

- ❖ 41 patients de l'association des diabétiques de la wilaya de Tizi Ouzou

Les antécédents pathologiques, ainsi que les paramètres anthropométriques : le poids, la taille, le tour de taille ... ont été récoltés à l'aide d'une fiche de renseignement dûment remplie.

Nous avons exclu ceux où il manquait les données obligatoires au calcul de l'une des formules comme le poids, la créatininémie ou l'âge.

Au final, nous avons pu réaliser une étude sur 87 patients atteints de maladies différentes tous sexes et âges confondus : parmi eux, 43 femmes et 44 hommes, l'âge des patients est compris entre 19 ans et 85 ans.

3.2.1.2 Les échantillons sanguins

Pour chaque malade, on a réalisé un prélèvement sanguin pour doser la créatinine plasmatique, ainsi qu'un bilan biochimique. Les prélèvements sont effectués sur tube sec ou hépariné de 5 ml. Dès la réception au laboratoire, les tubes sont centrifugés pendant 3 min à 3800 tours/min. Les échantillons lactescents, troublés ou hémolysés sont, à ce stade, écartés

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

de l'étude afin de limiter la possibilité d'interférences analytiques sur le dosage de la créatinine.

3.2.1.3 Les échantillons urinaires : les urines de 24 heures

Nous avons demandé aux patients de recueillir, dans un contenant, toutes les urines sur une période de 24 heures et de bien respecter le protocole de la collecte.

Protocole de la collecte

1. Eliminer la première miction du matin ;
2. Noter l'heure et la date : c'est à partir de cette heure que commence la collecte de 24 heures ;
3. Recueillir toutes les urines du jour, du soir et de la nuit suivante dans un même contenant ;
4. Ajouter la dernière miction dans le même contenant, le matin suivant, à la même heure du début du test notée la veille.

Ceci termine la collecte de 24 heures.

Le protocole à suivre pour la collecte des urines de 24 heures n'a pas été toujours bien respecté par les patients, par manque de compréhension ou de coopération.

Sur 87 échantillons des urines de 24 H, seulement 22 échantillons sont exploitables.

3.2.1.4 Les méthodes de dosage de la créatinine plasmatique ou urinaire

L'estimation au plus juste du DFG à partir des formules de calcul dépend de la qualité du dosage de la créatinine plasmatique.

Au niveau du laboratoire central du CHU de Nedir Mohamed de Tizi Ouzou, la créatinine est dosée par la technique colorimétrique (réaction de Jaffé) ; sur différents automates.

A des fins de comparaison, Nous avons ramené le réactif pour le dosage de la créatinine par la technique enzymatique sur ADVIA 1800.

a) La technique colorimétrique basée sur la réaction de Jaffé

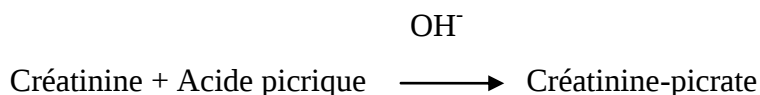
En 1886, Jaffé décrit la réaction, qui portera son nom, entre le picrate et la créatinine, qui, en milieu alcalin, donne une solution de couleur rouge-orangée [99].

La présence d'une quantité mesurable de créatinine dans les urines sera rapidement confirmée par plusieurs auteurs à la fin du XIXe [100]. En 1905, Folin est le premier à véritablement quantifier, par colorimétrie, la créatinine dans les urines [101]. La détection puis la quantification de la créatinine dans le sang, initialement débattues, seront décrites plus tardivement [102].

➤ **Principe de l'ADVIA 1800**

En milieu alcalin, la créatinine réagit avec l'acide picrique et forme alors le complexe créatinine-picrate de coloration rouge. La vitesse de formation du complexe est mesurée à 505/571 nm. Elle est proportionnelle à la concentration de la créatinine. La méthode CREA_2, utilisée par l'automate **ADVIA** a été adaptée à partir de la méthode de Jaffé avec compensation et correction du point d'interception. La compensation permet de minimiser l'interférence de la bilirubine (la bilirubine masque le développement de la coloration, donnant des résultats de créatinine faussement bas.). Il est, par ailleurs, apparu que des interactions non spécifiques avec les protéines sériques et plasmatiques produisent un biais positif d'environ 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l). Les mesures sériques et plasmatiques sont donc automatiquement corrigées par une déduction de 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) de chaque résultat.

Equation de la réaction



Siemens recommande d'utiliser des échantillons de sérum, de plasma (héparinate de lithium) ou d'urine avec cette méthode.

b) La technique enzymatique

Plusieurs fabricants ont développé des méthodes enzymatiques pour surmonter le manque de spécificité des méthodes colorimétriques de type Jaffé.

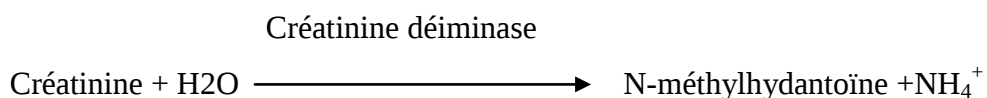
Cette méthode a l'avantage de présenter moins d'interférences, une meilleure justesse mais à un coût plus élevé.

➤ **Principe ADVIA 1800**

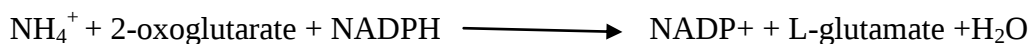
La méthode Créatinine enzymatique (CREA_E) par l'automate ADVIA est basée sur la réaction enzymatique de Tanganelli, Prencipe, Bassi et al, qui mesure la diminution de l'absorbance provoquée par l'oxydation du NADPH.

La créatinine est transformée en ammoniacque et N-méthylhydantoïne par la créatinine déiminase. L'ammoniacque se combine avec le 2-oxoglutarate et le NADPH qui, en présence de glutamate déshydrogénase (GLDH), produit du glutamate et du NADP. La réaction est suivie à 340/410 nm et sa vitesse est inversement proportionnelle à la concentration en créatinine. Une pré-incubation de l'échantillon avec de la glutamate déshydrogénase, du 2-oxoglutarate et du NADPH permet d'éliminer toute trace d'ammoniacque endogène à l'intérieur de l'échantillon.

Equation de la réaction



GLDH



Siemens Diagnostics recommande d'utiliser des échantillons de sérum ou de plasma (héparinate de lithium) avec cette méthode.

➤ **Principe de l'Architect et Cobas : voir Annexe.**

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

3.2.1.5 Clairance de la créatinine

Calculée à partir de la formule UV/P et corrigée par rapport à la SC.

3.2.1.6 Le DFG estimé

Calculé à partir des formules

CG

$$ClCr_{\text{estimé}} = K \times (140 - \text{Age}(\text{an})) \times \text{Poids}(\text{kg}) / Cr_{\text{plasmatique}} (\mu\text{mol/l})$$

K=1,04 chez la femme et K=1,23 chez l'homme

MDRD

$$DFG_{\text{estimé}} = 175 \times (S_{Cr}(\text{mg/dl}))^{-1,154} \times \text{Age}(\text{an})^{-0,203} \times 0,742 \text{ chez la femme} \times k$$

k=1 pour tous les sujets sauf les Afro-Américains et les Asiatiques, d'autres facteurs sont en cours de validation

Tableau 13 : Equation de CKD-EPI

Race / Sexe	Créatinine sérique dosage IDMS obligatoire $\mu\text{mol/l}$ (mg/dL)	Equation
Noir		
Femme	$\leq 62 \mu\text{mol/l}$ ($\leq 0,7$) $> 62 \mu\text{mol/l}$ ($> 0,7$)	$DFG = 166 \times (S_{Cr}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{age}}$ $DFG = 166 \times (S_{Cr}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{age}}$
Homme	$\leq 80 \mu\text{mol/l}$ ($\leq 0,9$) $> 80 \mu\text{mol/l}$ ($> 0,9$)	$DFG = 163 \times (S_{Cr}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{age}}$ $DFG = 163 \times (S_{Cr}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{age}}$
Blanc ou autre		
Femme	$\leq 62 \mu\text{mol/l}$ ($\leq 0,7$) $> 62 \mu\text{mol/l}$ ($> 0,7$)	$DFG = 144 \times (S_{Cr}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{age}}$ $DFG = 144 \times (S_{Cr}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{age}}$
Homme	$\leq 80 \mu\text{mol/l}$ ($\leq 0,9$) $> 80 \mu\text{mol/l}$ ($> 0,9$)	$DFG = 141 \times (S_{Cr}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{age}}$ $DFG = 141 \times (S_{Cr}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{age}}$

3.2.1.7 Méthodes d'analyse statistique

Différentes techniques statistiques ont été nécessaires pour étudier les relations qui existent entre les mesures que nous avons effectuées. Nous avons utilisé des logiciels : EXCEL, MEDCALC, XLSTAT.

a) Corrélation de Pearson : $y = ax + b$

Nous avons utilisé le test de corrélation de Pearson, pour étudier la relation linéaire (corrélation) entre les différentes méthodes de dosage.

Le degré de corrélation est évalué par le coefficient de corrélation R de Pearson. La probabilité d'observer une corrélation « d'intensité » R est mesurée par la valeur du p. Le seuil de significativité est fixé à 5% ($p \leq 0,05$).

b) Méthode de concordance

La concordance des résultats a été évaluée, selon les recommandations du COFRAC, à l'aide de la droite de régression de Passing-Bablok et du diagramme des différences de Bland-Altman.

❖ Bland et Altman

Le principe de la concordance est d'estimer l'écart observé entre les deux valeurs obtenues pour la même mesure. La méthode de Bland et Altman détermine le biais et les limites de concordance. Le biais correspond à la moyenne des différences et permet d'évaluer l'exactitude des mesures. Il représente la moyenne de l'écart systématique d'une série de valeurs par rapport à l'autre.

❖ Méthode de Passing Bablok $y = ax + b \rightarrow y = x$

La méthode de Passing Bablok est une procédure non paramétrique d'estimation de la pente. La relation a (qui doit être proche de 1) entre deux mesures et l'estimation du point d'intersection de la droite avec l'axe vertical (qui doit être proche de 0).

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

3.2.2 Les résultats

3.2.2.1 Répartition de la population selon le sexe

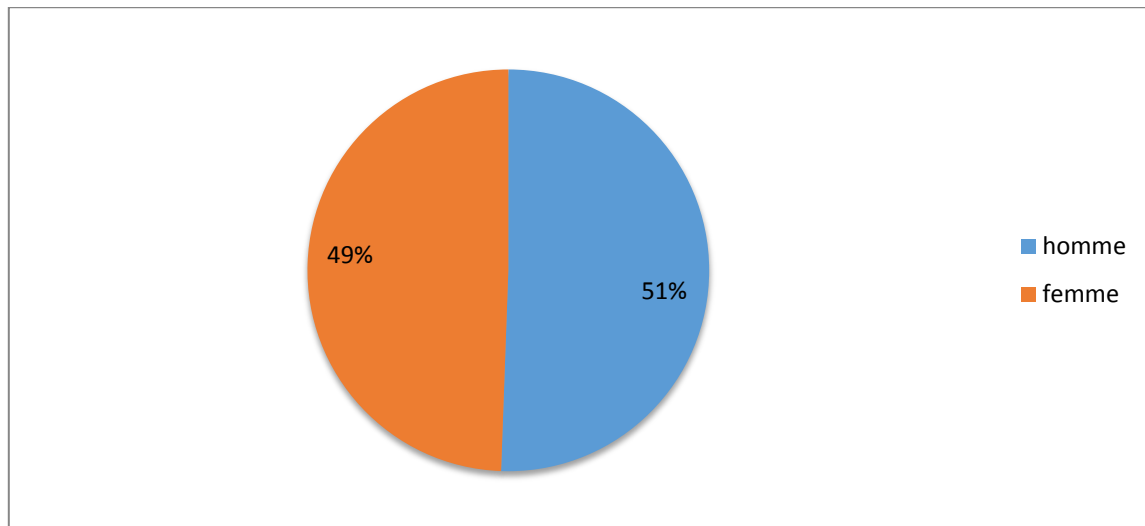


Figure 27 : Répartition de la population selon le sexe.

Interprétation

Notre population d'étude comporte 49% de femmes et 51% d'hommes sexe ratio =1 (figure 27).

3.2.2.2 Répartition de la population selon l'âge

Tableau 14 : Statistiques descriptives (Données quantitatives) de l'âge de la population:

Statistique	AGE
Nb. d'observations	87
Minimum	19,000
Maximum	85,000
Moyenne	47,080
Ecart-type (n-1)	18,185

PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

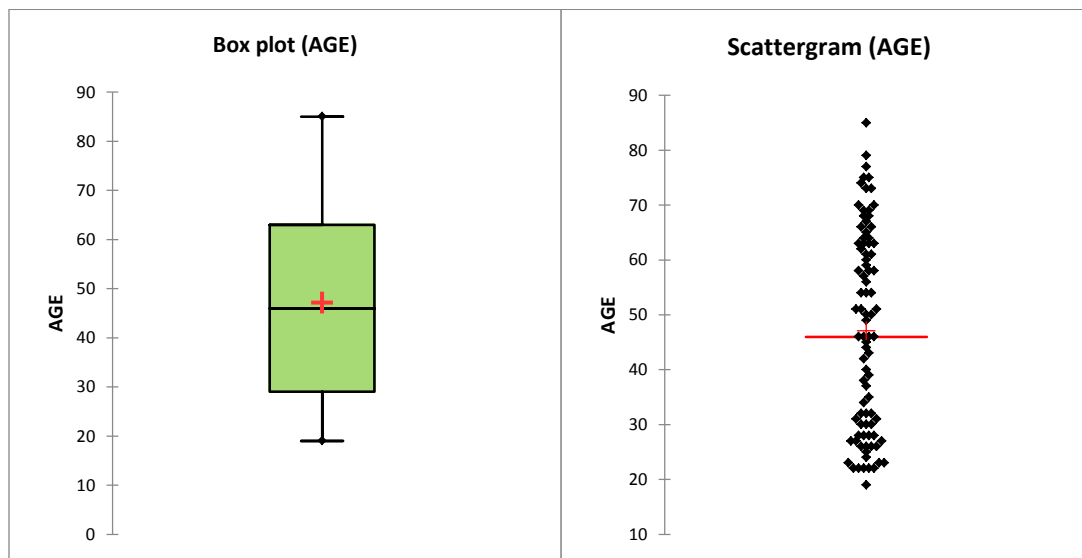


Figure28 : Répartition de la population en fonction de l'âge.

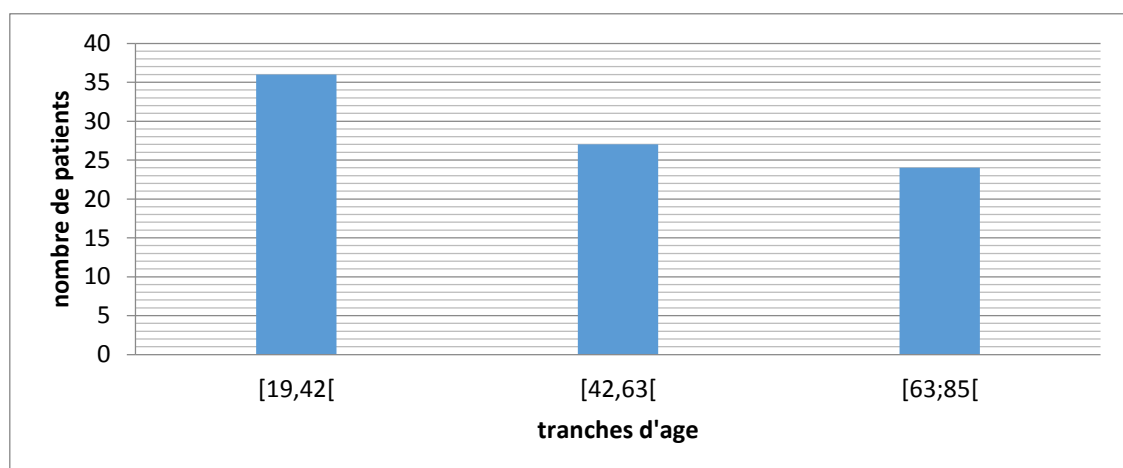


Figure 29:répartition de la population en tranches d'âge.

Interprétation

Notre population est établie sur trois tranches d'âge (figure 29):

- [19 ; 42[: 36 patients ;
- [42 ; 63[:27 patients ;
- [63 ; 85[: 24 patients.

3.2.2.3 Répartition de la population selon l'IMC

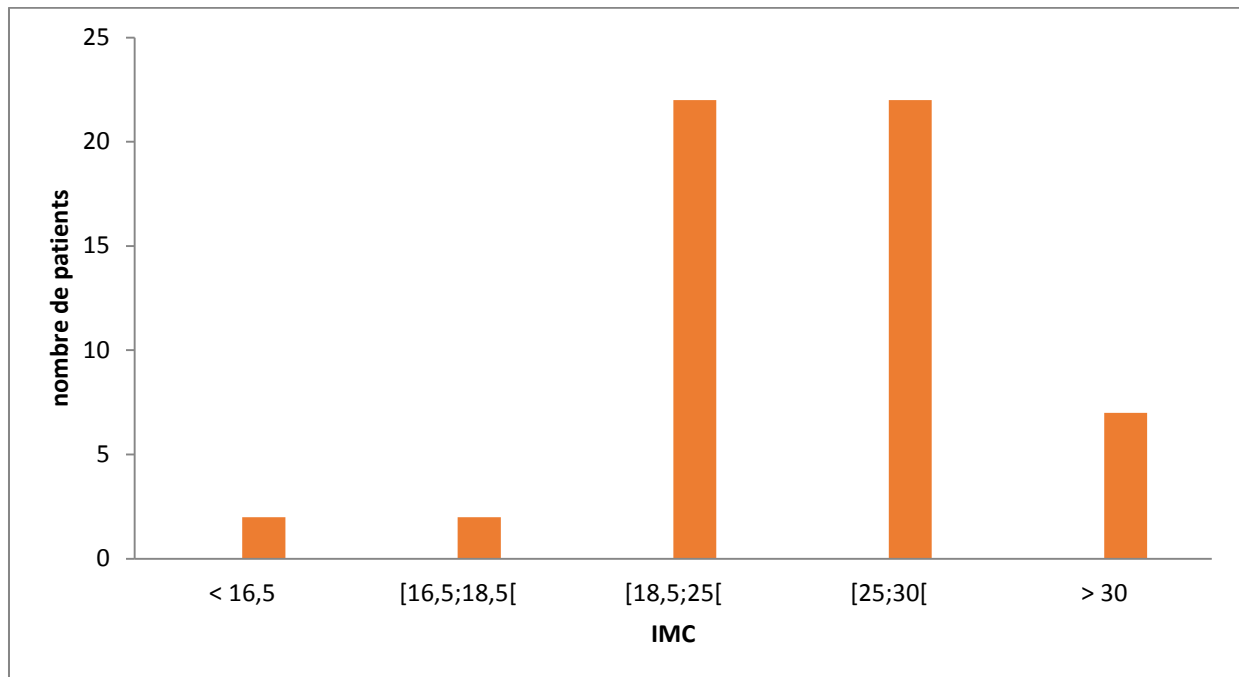


Figure 30 : la répartition de la population selon l'IMC.

Interprétation

Notre étude comporte des patients dont l'IMC (figure 30) est :

- < 16.5 : 2 patients sont en état de famine ;
- [16.5 ; 18.5 [: 2 patients sont maigres ;
- - [18.5 ; 25[: 22 patients sont normaux ;
- - [25 ; 30[: 22 patients sont en surpoids ;
- - >30 : 7 patients sont obèses.

Conclusion

Notre population est représentative des deux sexes (sexe ratio : 1), des différentes tranches d'âges (19-85 ans) ; et principalement, sur des sujets normaux ou en surpoids, avec une IMC entre 18.5 kg/cm² et 30kg/cm².

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

3.2.2.4 Relation entre DFG estimé et Age / sexe

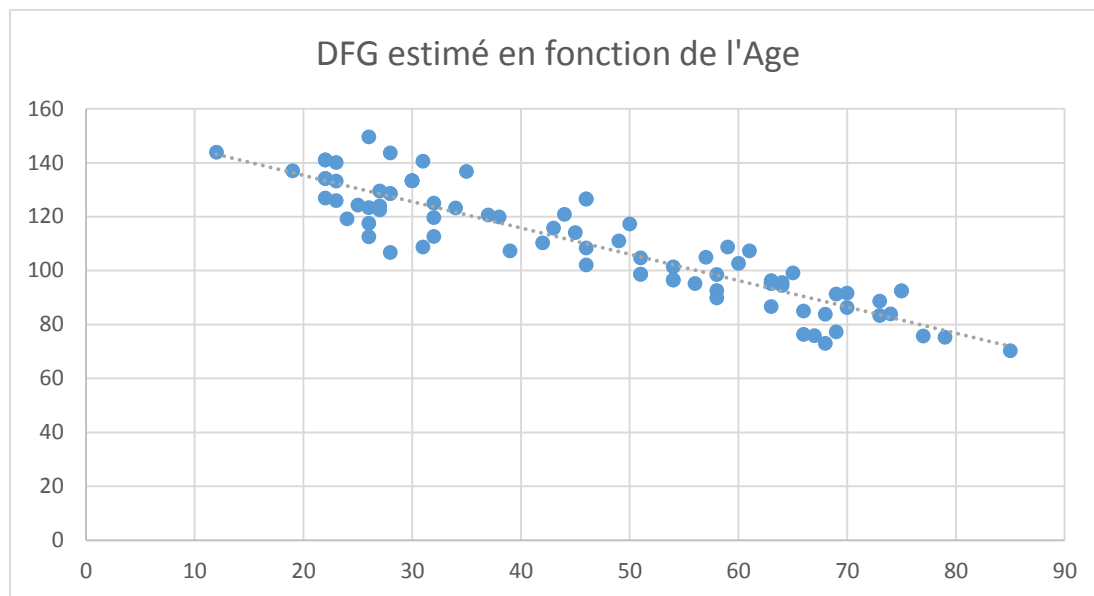


Figure 31 : Relation entre DFG estimé et l'âge.

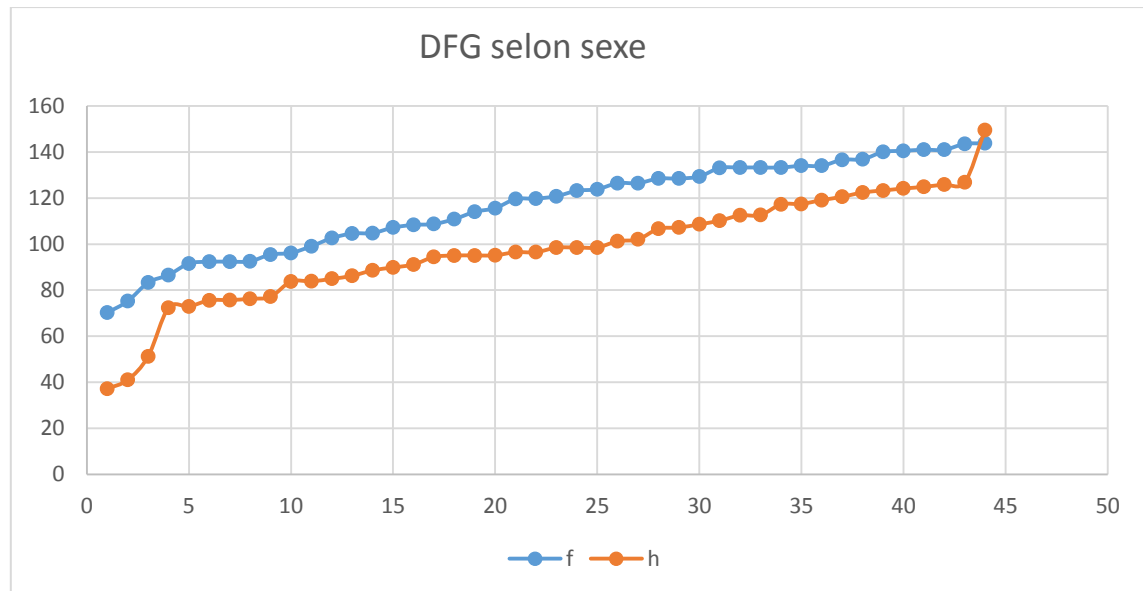


Figure 32 : Relation entre DFG estimé et le sexe.

Interprétation

Le DFG diminue avec l'âge (figure 31) et il est relativement plus élevé chez les femmes(figure 32).

PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

3.2.2.5 Relation entre DFG estimé et Créatinine sanguine

Tableau 15 : Statistiques descriptives de la population : relation entre DFG estimé et créatinine sanguine.

Variable	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
DFG estimé	87	37,162	149,560	112,031	21,351
Créatinine	87	5,000	80,000	8,641	6,804

Tableau 16 : Corrélation entre DFG estimé et créatinine sanguine : valeurs de p(p values).

Variables	DFG estimé	Créatinine
DFG estimé	0	< 0,0001
Créatinine	< 0,0001	0

Les valeurs en gras sont différentes de 0 à un niveau de signification $\alpha=0,05$

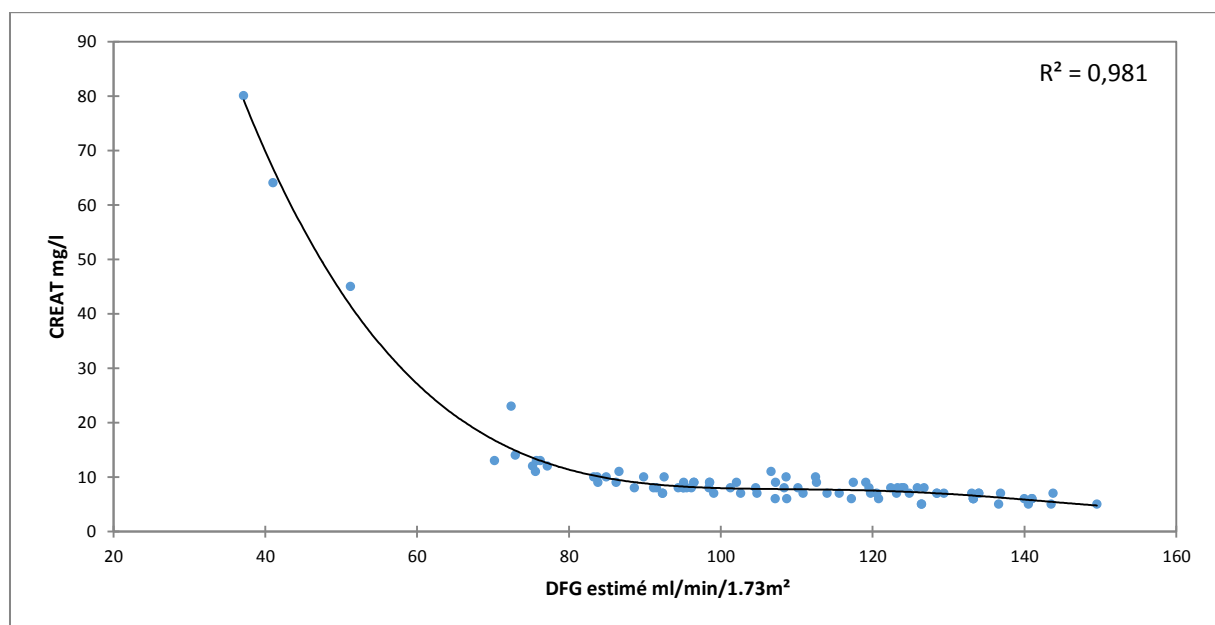


Figure 33 : Relation non linéaire (hyperbole inverse) entre créatinine et DFG estimé.

Commentaire

La créatininémie et le DFG sont liés par une relation hyperbole inverse (figure 33).

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

3.2.2.6 Relation entre la créatinine dosée par une méthode enzymatique et la créatinine dosée par une méthode de Jaffé (Automate Advia 1800)

Tableau 17 : Statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre la Créatinine dosée par une méthode Enzymatique et par une méthode de Jaffé (Automate ADVIA 1800).

Variable	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
Méthode de Jaffé en mg/l	54	1,000	50,000	19,322	16,812
Méthode Enzymatique en mg/l	54	1,300	48,700	18,848	16,580

Test de corrélation

Tableau 18 : Corrélation entre la Créatinine dosée par une méthode Enzymatique et par une méthode de Jaffé (Automate ADVIA 1800) : matrice de corrélation (Pearson).

Variables	Méthode de Jaffé en mg/l	Méthode Enzymatique en mg/l
Méthode de Jaffé en mg/l	1	0,999
Méthode Enzymatique en mg/l	0,999	1
<i>Les valeurs en gras sont différentes de 0 à un niveau de signification alpha=0,05</i>		

Tableau 19 : Corrélation entre la créatinine dosée par la méthode Enzymatique et la créatinine dosée par la méthode de Jaffé (automate ADVIA1800) : valeur de p (p-values).

Variables	Méthode de Jaffé en mg/l	Méthode Enzymatique en mg/l
Méthode de Jaffé en mg/l	0	0,000
Méthode Enzymatique en mg/l	< 0,0001	0
<i>Les valeurs en gras sont différentes de 0 à un niveau de signification alpha=0,05</i>		

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

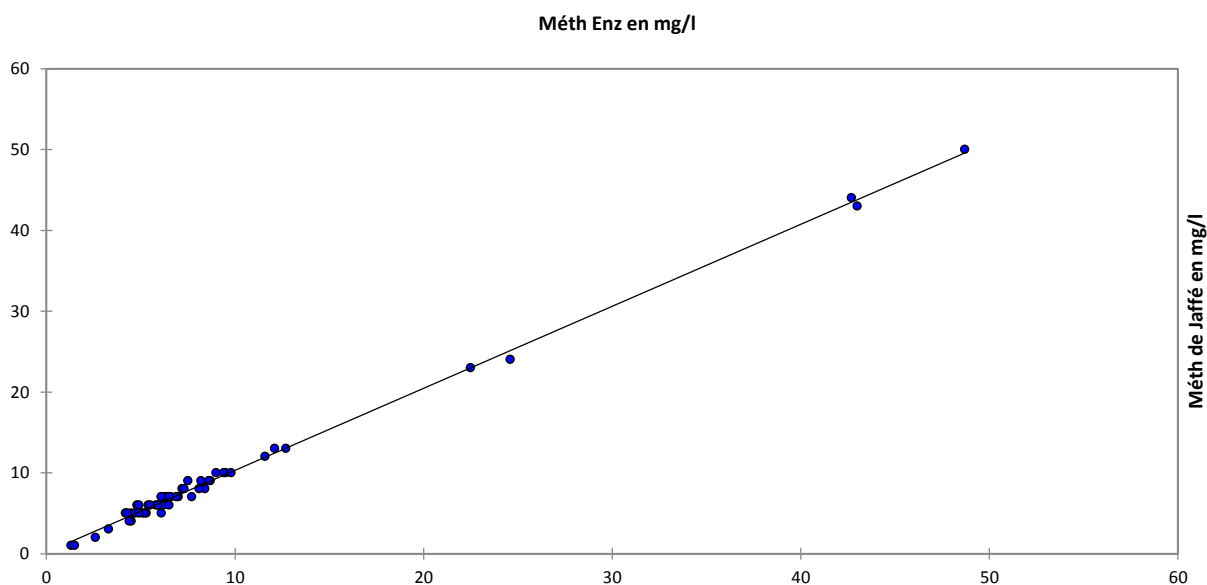


Figure 34 : Relation entre la créatinine dosée par une méthode enzymatique et la créatinine dosée méthode de Jaffé (Automate ADVIA 1800).

Commentaire

Les deux méthodes sont significativement corrélées ($p < 0,0001$)(tableau 19) (figure 34).

Régression de passing and bablok

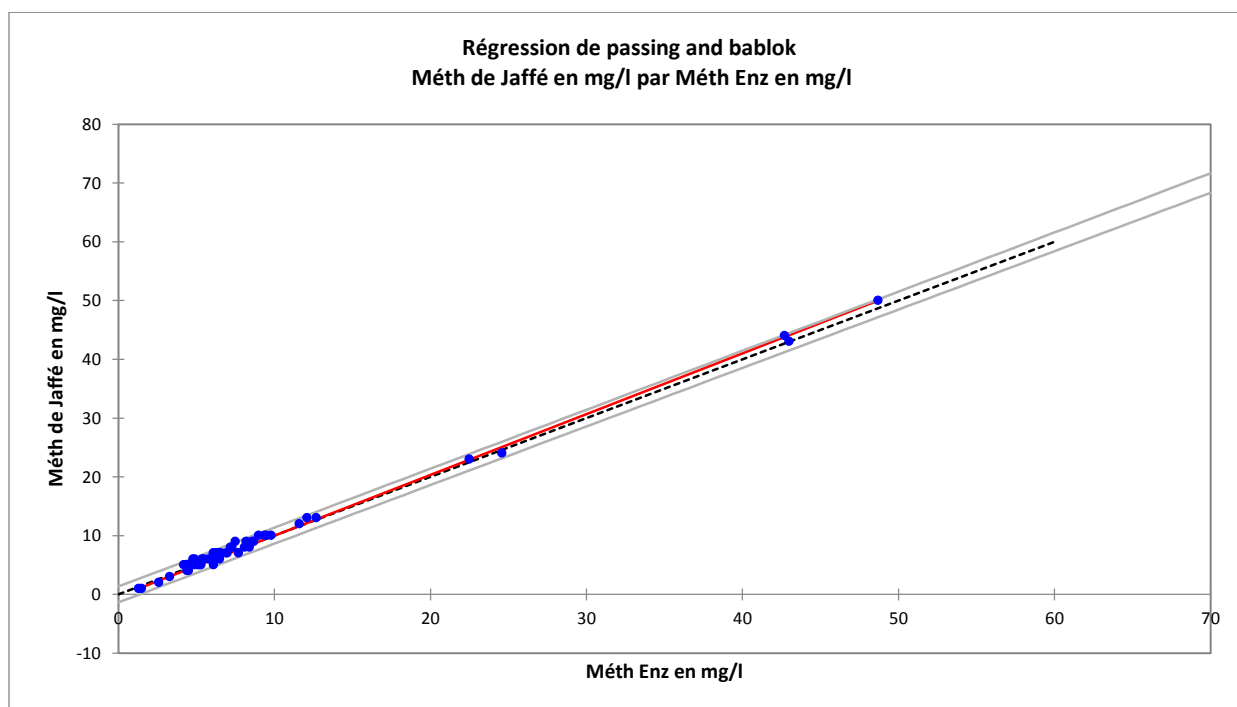


Figure 35 : Concordance entre la créatinine dosée par la méthode de Jaffé et la créatinine dosée par la méthode enzymatique.

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

Tableau 20 : Coefficients du modèle.

	Valeur	Borne inférieure 95% (Moyenne)	Borne supérieure 95% (Moyenne)
Constante	-0,158	-0,556	0,204
Coefficient de pente	1,053	1,018	1,111

Diagramme des différences

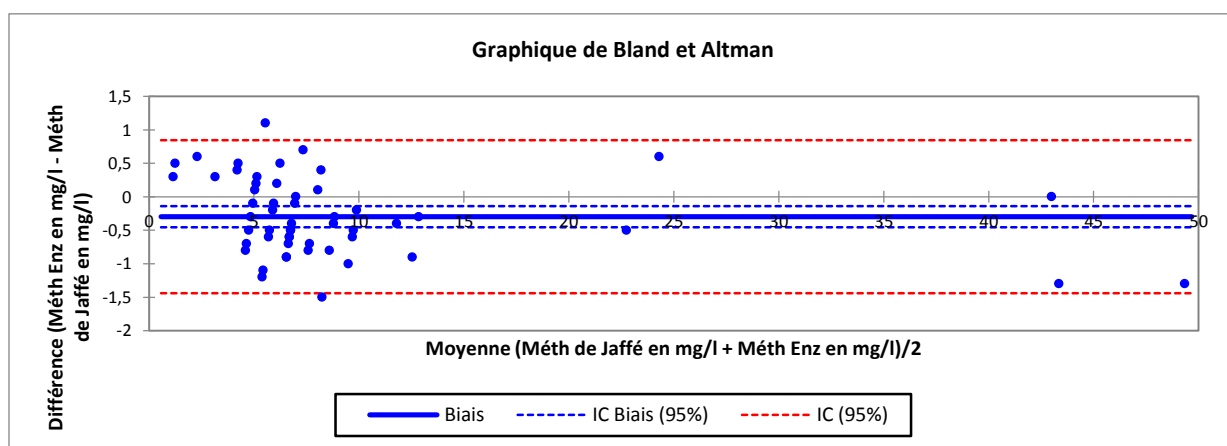


Figure 36 : Différence entre créatinine dosée par la méthode enzymatique et la créatinine dosée par la méthode de Jaffé.

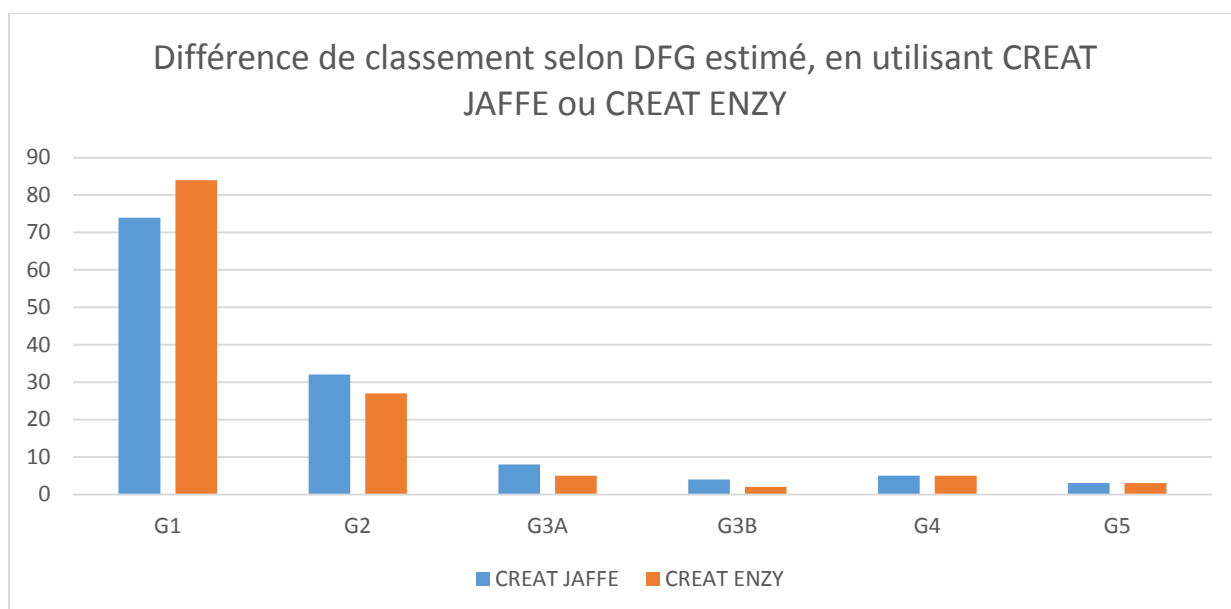


Figure 37 : Différence de classement des IR selon le DFG estimé, en utilisant la CREAT JAFFE ou CREAT ENZY.

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

Interprétation

- ✓ Il y a une très bonne corrélation entre les deux méthodes ($R=0.999$)(tableau 18)(figure 34)($p<0.0001$) (tableau 19);
- ✓ La droite de Passing and Bablok est de $y = 1.053x - 0.158$ montre une bonne concordance des résultats (figure 35) ;
- ✓ Toutes les différences dans le graphe de Bland et Althman sont réparties de façon homogène dans IC 95%. La moyenne des différences est légèrement négative, la méthode de Jaffé donne des valeurs légèrement plus élevées, expliquées par les interférences (figure 36) ;
- ✓ Toutefois il y a une petite différence dans le classement des IR selon que la créatinine est dosée par méthode enzymatique ou une méthode de Jaffé (figure 37).

3.2.2.7 Relation entre la créatinine dosée sur automate Architect 4100 et la créatinine dosée sur Cobas Integra 400 par une méthode de Jaffé

Tableau 21 : Statistiques descriptives d'un échantillon de la population : relation entre la créatinine dosée sur Architect 4100 et la créatinine dosée sur Cobas Integra 400 par une méthode de Jaffé.

Variable	Observations	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
Créatinine sur Cobas	35	3,620	23,541	10,775	4,503
Créatinine sur Architect	35	2,961	21,209	9,567	4,173

Test de corrélation

Tableau 22 : Corrélacion entre la Créatinine dosée sur Architect 4100 et créatinine dosée sur Cobas integra 400 par une méthode de Jaffé : matrice de corrélation (Pearson).

Variables	Creatinine Architect 24	Créatinine Cobas 24
Créatinine Architect 24	1	0,999
Créaitinine Cobas 24	0,999	1
<i>Les valeurs en gras sont différentes de 0 à un niveau de signification $\alpha=0,05$</i>		

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

Tableau 23 : Corrélation entre la créatinine dosée sur Architect 4100 et la créatinine dosée sur Cobas Integra 400 par une méthode de Jaffé: valeurs de p (p-values).

Variables	Créatinine sur Architect 24	Créatinine sur Cobas 24
Créatinine sur Architect 24	0	0,000
Créatinine sur Cobas 24	< 0,0001	0
<i>Les valeurs en gras sont différentes de 0 à un niveau de signification alpha=0,05</i>		

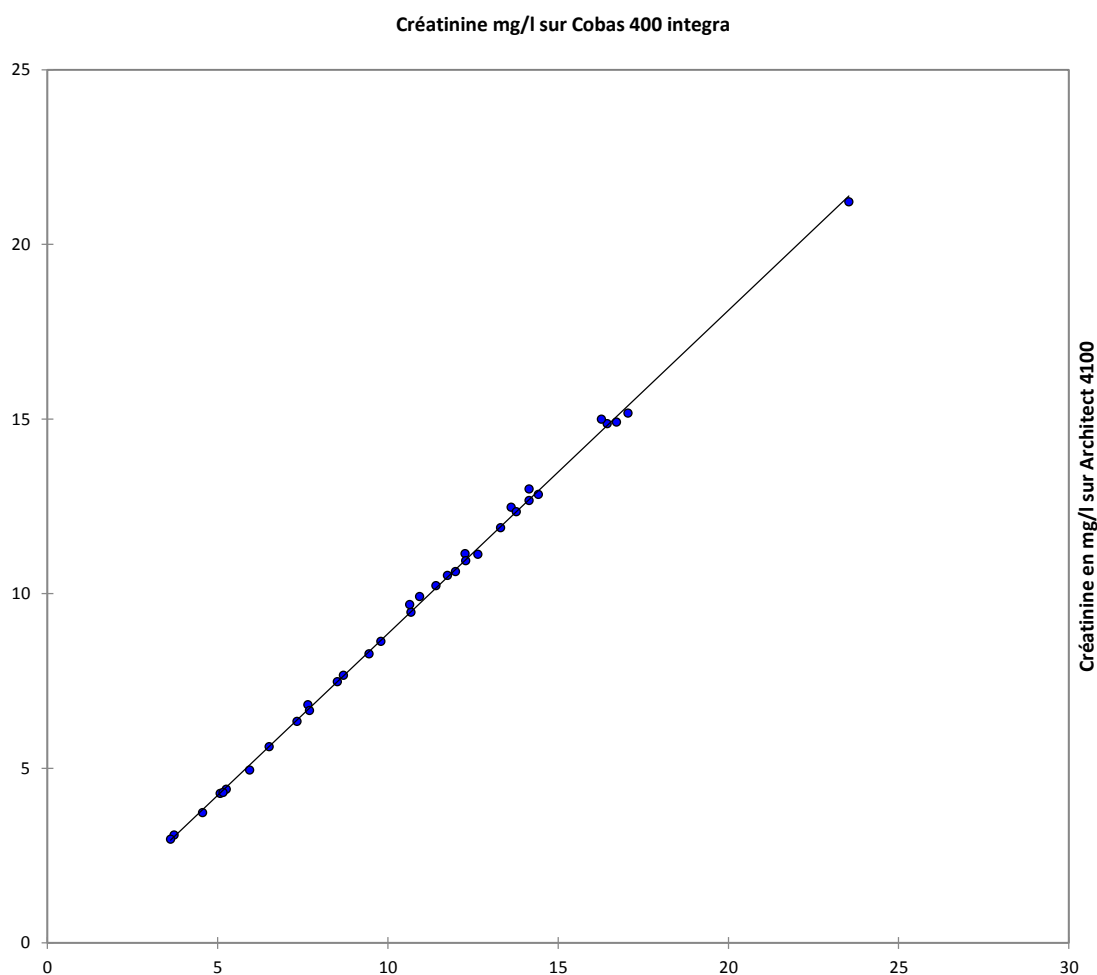


Figure 38 : Relation entre la créatinine dosée sur Cobas 400 Integra et la créatinine dosée sur Architect 4100.

PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

Régression de Passing and Bablok

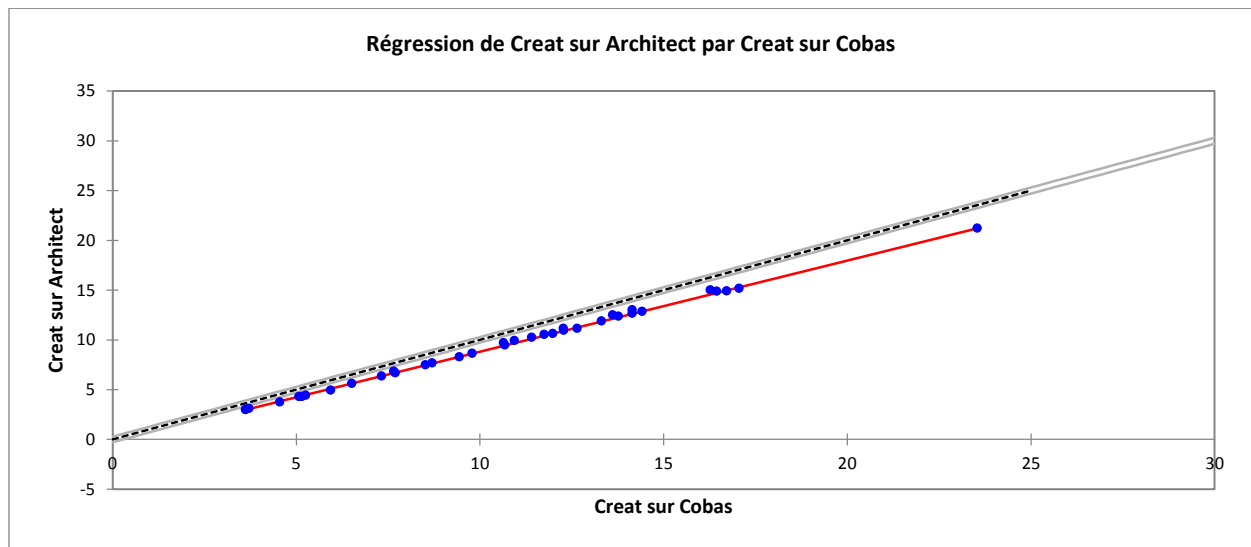


Figure 39 : Régression de Créatinine sur Architect par Créatinine sur Cobas.

Tableau 24 :Concordance entre la Créatinine dosée sur Architect 4100 et la créatinine dosée sur Cobas Integra 400 par une méthode de Jaffé : Coefficients du modèle.

	Valeur	Borne inférieure 95% (Moyenne)	Borne supérieure 95% (Moyenne)
Constante	-0,438	-0,544	-0,347
Coefficient de pente	0,927	0,917	0,937

Diagramme des différences

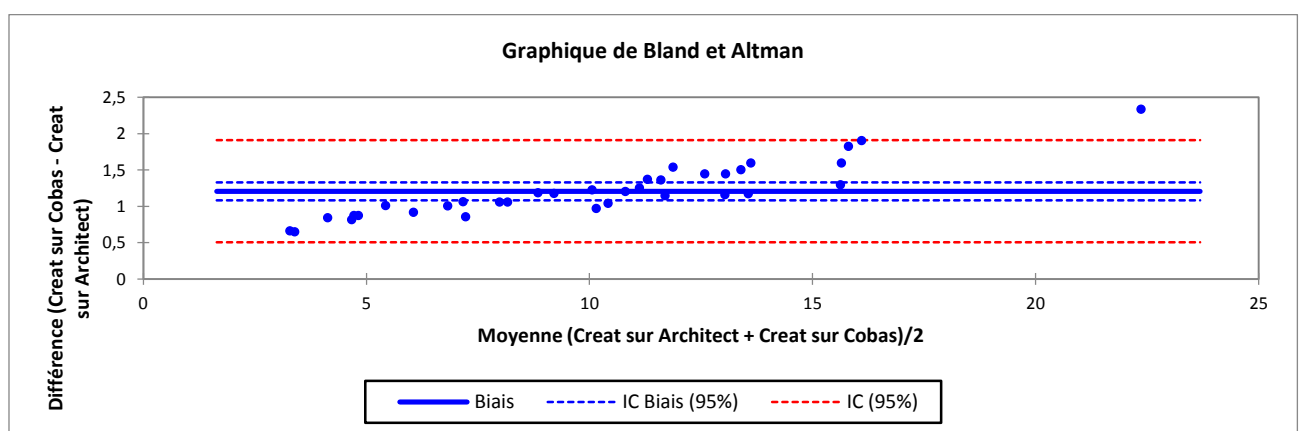


Figure 40 : Différence entre la créatinine dosée sur Cobas et la créatinine dosée sur Architect.

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

**3.2.2.8 Classement des IR en utilisant le DFG estimé avec la CREAT ARCHITECT
versus CREAT COBAS**

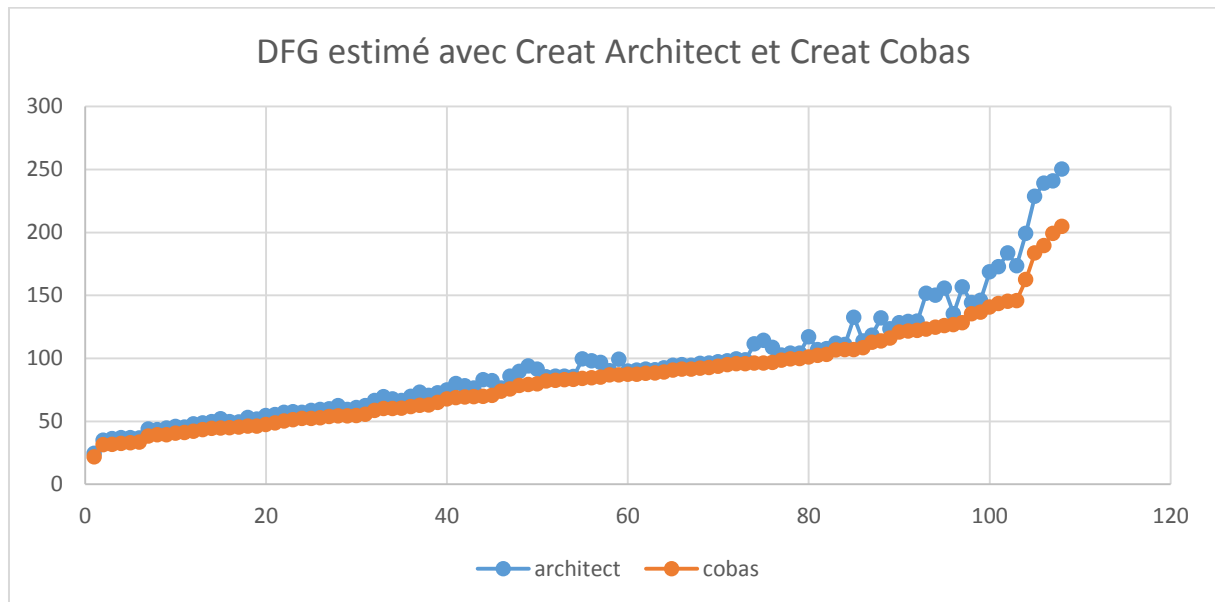


Figure 41 : DFG estimé avec CREAT Architect et CREAT Cobas.

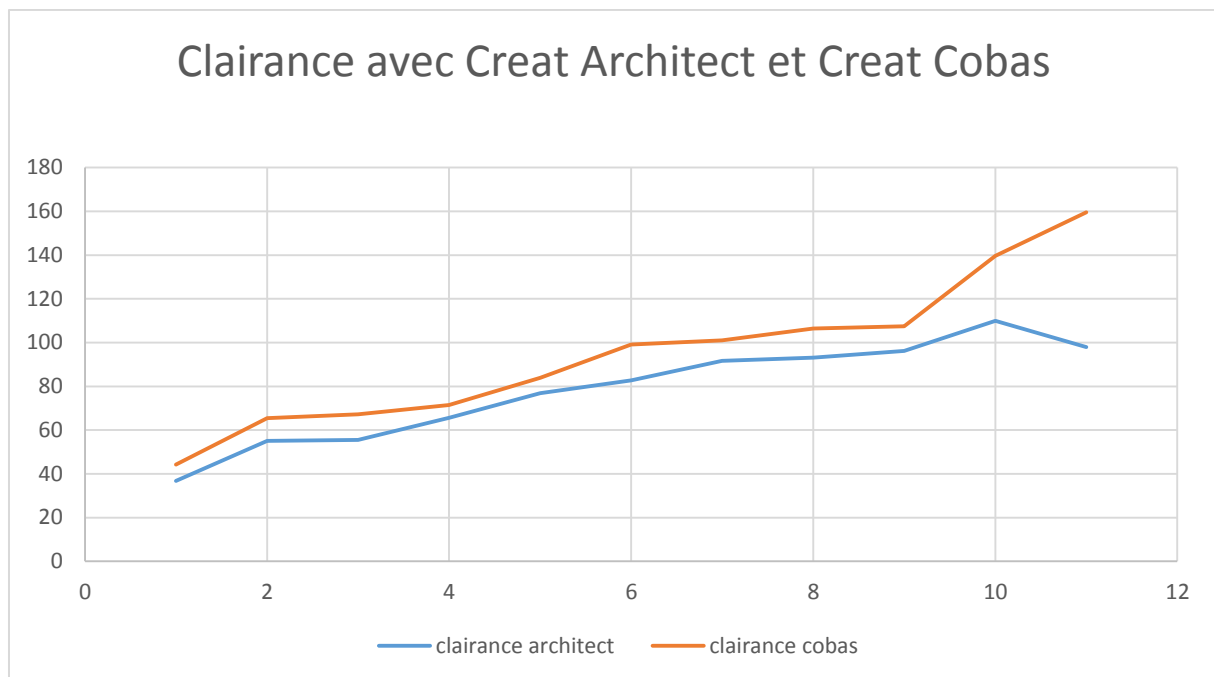


Figure 42 : Différence de Clairance entre CREAT Architect et CREAT Cobas.

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

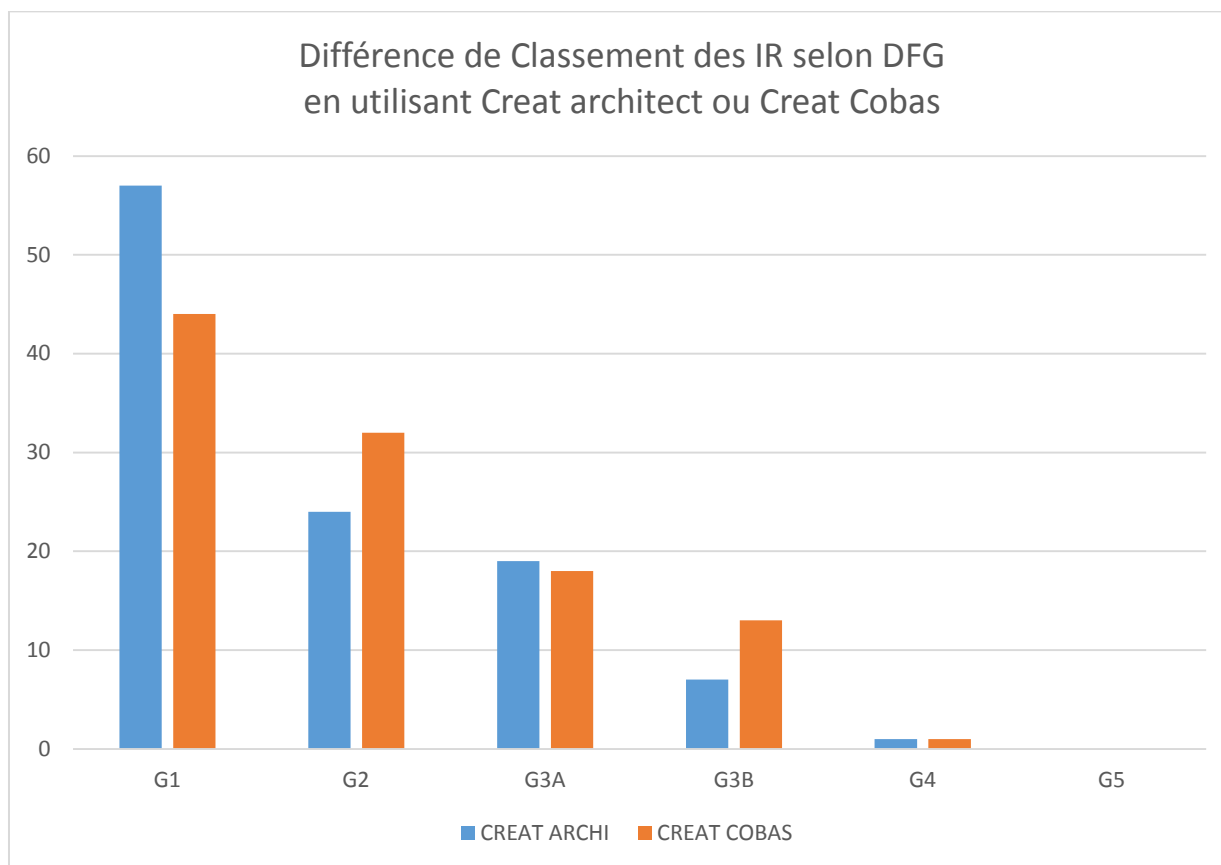


Figure 43 : Différence de classement des IR selon le DFG en utilisant CREAT Architect ou CREAT Cobas.

Commentaire

- ✓ Il y a une très bonne corrélation entre les deux méthodes ($R=0.999$) (tableau 22)(figure 38) $p<0.0001$ (tableau 23) ;
- ✓ La droite de Passing and Bablok est de $y = 0.927x - 0.438$ (tableau 24: les valeurs de la créatinine sont plus élevées sur le Cobas (figure39) ce qui fait abaisser le DFG(figure 41) ;
- ✓ Toutes les différences dans le graphe de Bland et Altman sont réparties dans IC 95%, cependant la moyenne des différences est nettement positive, ce qui confirme la supériorité des valeurs du Cobas (figure 40) ;
- ✓ Suite à ces résultats, la clairance de la créatinine calculée par le Cobas est supérieure à celle calculée par l'Architect (figure 42) ;
- ✓ Tout ceci engendre des différences dans le classement des IR selon que la créatinine est dosée sur Cobas ou sur Architect (figure 43).

3.2.2.9 Erreurs totales concernant les échantillons urinaires de 24 H

L'étude a englobé 87 patients. Les erreurs de collecte des urines de 24 heures sont :

- Des erreurs déclarées par les patients suite à un manque de compréhension et de coopération : seulement 41 patients ont établi la collecte ;
- Des erreurs découvertes après analyses au laboratoire de la diurèse et de la créatininurie suite au non-respect du protocole de collecte,

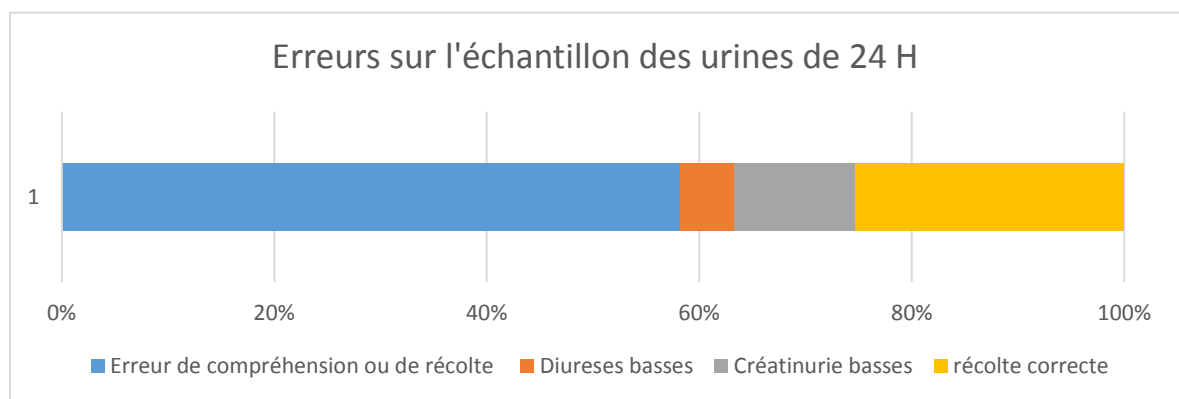


Figure 44 : Erreurs concernant les urines de 24 heures.

Commentaire

75 % des échantillons des urines de 24H sont non conformes. Seulement 25% des récoltes sont correctes (22 échantillons des 87), cependant, dans la pratique, les aléas du laboratoire, et la disponibilité de certaines informations sur la fiche de renseignement, ont fait que seuls 13 échantillons étaient utilisables (DFG estimé vs DFG mesuré).

Notre Objectif était de comparer le DFG mesuré par la clairance à la créatinine au DFG estimé par les formules, cependant, ce nombre limité d'échantillon (13), est statistiquement inexploitable.

Ce résultat démontre, encore une fois, toute la difficulté d'obtenir des urines de 24 H exploitables.

Les études ont bien montré que la variabilité de la clairance de créatinine sur récolte de 24 heures atteint 25% chez des sujets entraînés, mais peut augmenter jusqu'à 50 à 70 % chez des sujets non habitués [103].

Discussion

Notre étude a été réalisée dans le but d'évaluer l'exploration de la fonction rénale en particulier l'estimation du DFG au niveau du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou.

Nous avons étudié les différents points qui influencent la valeur du DFG, et ce, du côté des cliniciens et du côté du laboratoire.

1. Du côté des cliniciens

Actuellement, le DFG est calculé au niveau des services par les cliniciens, vu le manque d'informations importantes (Age, IMC, ...) qui parviennent au laboratoire.

Sur 179 médecins du CHU interrogés :

- 79% des médecins ont abandonné la formule de CG au profit de la formule de MDRD ce qui est une bonne résolution. En 2009, la Société de Néphrologie et l'Agence de Biomédecine préconisent « l'abandon de la formule de CG pour l'utilisation de la formule MDRD » pour le dépistage et le suivi de la Maladie Rénale Chronique [104] ;
- 21% des médecins utilisent toujours la CG, malgré son abandon exigé par la HAS 2012 :
 - Certains d'entre eux connaissent la MDRD mais vu la simplicité de l'équation de CG(calcul mental possible) et la complexité de la MDRD (nécessité d'un calculateur ce qui, selon eux, dévalorise le médecin devant son patient) préfèrent ne pas l'utiliser.
 - Les autres ignorent l'existence d'une autre équation que CG.
- Le service de Néphrologie a marqué l'exception par son utilisation des deux méthodes : la MDRD pour l'estimation du DFG et la CG pour l'adaptation des posologies ce qui correspond aux recommandations de la HAS 2012 : « L'adaptation des posologies des médicaments se fait actuellement en fonction de la clairance estimée par la formule de Cockcroft et Gault,... » [105].

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

- La clairance de la créatinine n'est plus utilisée au CHU : abandonnée suite aux difficultés liées aux recueils des urines de 24 heures et l'apparition des formules

Selon KDIGO 2012 : le manque de précision de la clairance de créatinine de 24 heures a été illustré dans de très nombreuses études la comparant à un DFG mesuré par une méthode de référence. La performance globale de cette mesure est inférieure à celle des équations. La clairance de créatinine sur urines de 24 heures ne doit plus être utilisée que dans des situations cliniques très spécifiques, connues des néphrologues [25,42]. Cette clairance est d'ailleurs absente de toutes les recommandations néphrologiques pour l'estimation du DFG. La récolte d'urines de 24 heures reste cependant utile en néphrologie pour l'évaluation d'autres paramètres, notamment nutritionnels ou ioniques [25,75].

- La formule de CKD-EPI n'est pas utilisée bien qu'elle soit préconisée par les recommandations internationales, la plupart des médecins interrogés ne la connaissent pas et pour ceux qui la connaissent, ils ne savent pas qu'il faut une technique enzymatique pour son application ce qui n'est pas disponible au laboratoire.

La HAS, et KDIGO préconisent de remplacer la méthode (MDRD) par une troisième équation, CKD-EPI plus exacte que la MDRD pour les DFG $> 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ mais ne pouvant s'appliquer que pour des dosages enzymatiques de créatinine raccordés à l'IDMS. Etant donné le coût des techniques enzymatiques (alors que le dosage de la créatinine est coté B7 à la nomenclature quel que soit la méthode utilisée) et en attendant l'appropriation de cette méthode par les professionnels de santé, la HAS avait cependant également recommandé aux laboratoires de biologie médicale d'utiliser la formule MDRD [104].

Nous concluons que les recommandations internationales de l'estimation du DFG par les formules sont bien respectées par la plupart des médecins du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou mais les efforts doivent être multipliés afin de sensibiliser le reste des médecins utilisant encore la CG et ceci pour garantir un diagnostic précis et une meilleure prise en charge de la MRC.

PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

Néanmoins, nous n'avons trouvé aucune étude sérieuse pour la validation de ces formules (MDRD, ou CKDEPI), sur la population Algérienne.

➤ Comparaison entre les trois formules et Impact sur le classement des IR selon le choix de la formule

Du fait que les cliniciens calculent le DFG estimé à partir de la créatininémie, à l'aide des formules ; nous avons voulu évaluer l'impact d'utilisation des différentes formules sur le classement des IR et sur le calcul du DFG.

Nous avons calculé le DFG des patients par les trois méthodes (CG, MDRD, CKD-EPI) à partir des résultats de dosage de la créatinine fournis par le laboratoire.

Nous pouvons voir :

Dans le graphique de Bland Altman MDRD - CG (figure 22) que le biais est négatif (-12) ce qui explique que CG surestime le DFG par rapport à la MDRD ceci est conforté par la littérature : l'équation MDRD est plus performante si on la compare avec CG, qui a tendance à surestimer le DFG mesuré [47] , la formule MDRD sous-estime significativement le DFG « vrai » d'environ 1 ml/min/1,73 m² alors que la formule de CG le surestime d'environ 2 ml/min/1,73 m² [79].

Dans la littérature : la CG estime la clairance de la créatinine qui elle-même est une surestimation du DFG variant avec le degré d'insuffisance rénale, du fait de la sécrétion tubulaire de créatinine [73];

Nous avons trouvé une bonne corrélation entre les deux méthodes MDRD et CKD-EPI (figure 25).Cependant, nous observons des différences dans le classement des IR selon la formule utilisée (figure 26).

Ceci expose les médecins à des erreurs de diagnostic de la MRC ce qui conduit à des plans thérapeutiques inadéquats.

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

2. Le laboratoire de biochimie

Pour évaluer la créatinine, le laboratoire dispose de 6 automates, de 4 firmes différentes (tableau 12). Notre étude a pour but d'évaluer la concordance des résultats obtenus à partir des automates différents présents dans notre laboratoire.

Relation entre DFG estimé et l'âge/sexe

Comme résultat, nous avons trouvé que le DFG diminue avec l'âge (figure 31) et selon la littérature cette diminution est liée au vieillissement du rein (tableau 25).

De nombreuses équipes, en particulier celles impliquées dans les transplantations rénales, ont publié leurs résultats puisqu'elles disposent d'une mesure du DFGm [47].

Tableau 25: Etudes retrouvant une baisse de DFG mesuré avec l'âge [47].

Auteur	Année	Méthode et nombre de patients	Résultats
DAVIES	1950	70 hommes DFGinuline	Perte linéaire de 46 % (123mL/min/1,73m ² à 30 ans et 65mL/min/1,73m ² à 89 ans)
RULE	2004	365 donneurs vivants potentiels DFGiothalamate	perte de 4,9mL/min/1,73m² par décade (20 ans 111mL/min/1,73m ² et 84 mL/min/1,73m ² à 75 ans)
FEHRMAN-EKHOLM	2004	52 patients âgés sains (70-110ans) DFGiohexol	perte de 1,05mL/min/1,73m² par an chez les sujets très âgés
POGGIO	2009	1057 donneurs de rein DFGiothalamate	perte de 3,73mL/min/1,73m² par décade jusqu'à 45 ans doublé après 45 ans à 7,53mL/min/1,73m² par décade
RULE	2010	1203 donneurs vivants potentiels DFGiothalamate	perte de 6,3mL/min/1,73m² par décade

Le vieillissement physiologique entraîne des modifications fonctionnelles et anatomiques au niveau rénal. Elles sont à distinguer des pathologies majorant l'altération de la fonction rénale chez le sujet âgé, comme l'HTA, le diabète ou l'IC.

PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

D'un point de vue anatomique, une diminution du poids des reins, touchant principalement la corticale et la transformation des glomérules (dont 10% sont scléreux) sont à prendre en compte [106].

Le DFG diminue ainsi de 30 à 45% ainsi que le flux sanguin rénal. Les fonctions d'excrétion, via la réabsorption et la sécrétion tubulaire sont également modifiées. De façon générale, les fonctions de diffusion, distribution et élimination déclinent avec l'âge [99].

➤ Relation entre DFG estimé et Créatinine sanguine

L'analyse visuelle des graphiques en nuage de points retrouve une relation d'hyperbole inverse liant le DFG et la créatininémie de nos patients (figure 33). Cette relation non linéaire est similaire aux données de la littérature : la relation unissant créatininémie et DFG n'est pas linéaire (hyperbole inverse) : par exemple, à une créatininémie 80 $\mu\text{mol/l}$ peut correspondre un DFG de 20 à 130 ml/min/1,73m^2 (figure 8) [46].

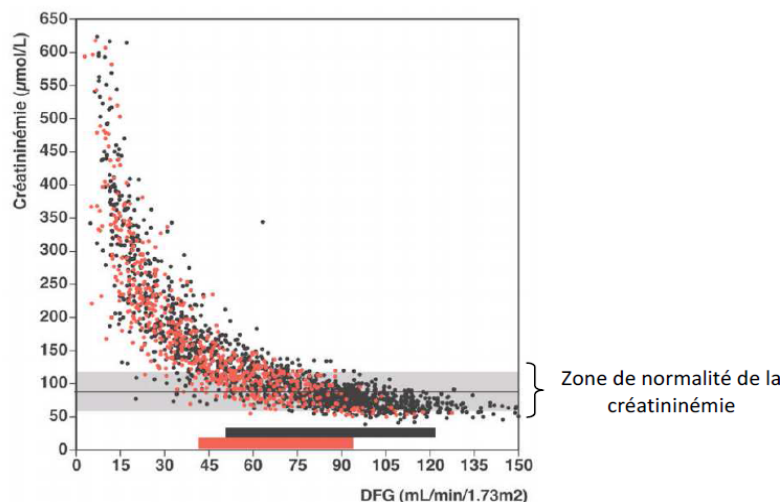


Figure 8 : Relation non linéaire entre la créatininémie et le DFG.

En noir : créatininémie des patients de moins de 65 ans, en rouge : créatininémie des patients de plus de 65 ans [46].

Une augmentation de la créatininémie de 100 à 120 $\mu\text{mol/l}$ ou de 500 à 600 $\mu\text{mol/l}$ traduisent ainsi toutes les deux une baisse de 20 % du DFG. La créatininémie est donc un marqueur peu sensible d'IR débutante mais excellent au stade d'IR avancée. En outre, la créatinine dépend d'autres paramètres que le DFG et notamment de la masse musculaire ; ainsi, une même

PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

valeur peut correspondre à une fonction rénale normale chez un patient à masse musculaire développée et à une IR chez un sujet à faible masse musculaire [61].

Le simple dosage de la créatininémie ne peut donc être utilisé pour estimer de façon fiable la fonction rénale. Elle garde néanmoins un intérêt évident pour le diagnostic d'IR aiguë et IR avancée [61].

En règle générale, dès que la créatininémie s'élève au-dessus de la normale, de 30 à 50% du taux de FG a été perdu, et ce, en raison de l'augmentation de la sécrétion tubulaire de créatinine, qui masque en quelque sorte la diminution du taux de filtration. Compte tenu de ce qu'elle peut représenter comme perte de fonction rénale, le clinicien ne devra donc pas négliger une élévation, même légère, de la créatininémie au-dessus de la normale [107].

Il faut savoir qu'une élévation sensible de la créatininémie ne se produit qu'au-delà d'une réduction de 50 % du DFG. Ainsi, la créatinémie ne commence à s'élever que 12 à 24 h après le début de l'atteinte rénale [11].

Nous pouvons constater que la littérature conforte notre pratique : la créatininémie seule ne permet pas l'évaluation de la fonction rénale.

➤ Relation entre la créatinine dosée par une méthode enzymatique et par une méthode de Jaffé (Automate Advia1800) et Impact sur le classement des IR

L'analyse visuelle des graphiques en nuage de points montre une très bonne corrélation linéaire entre les deux méthodes, avec un coefficient de Pearson $R=0.999$ (tableau 18), $p < 0,0001$ (significativement corrélés) (tableau 19). Nous retrouvons également une très bonne concordance (la droite de Passing and Bablok est de $y = 1.053x - 0.158$) (figure 35) ce qui traduit une relation très forte liant les deux méthodes mais avec une légère augmentation des valeurs de créatinine dosée par la méthode de Jaffé expliquée par les interférences.

Nous pouvons alors conclure que l'utilisation de la technique de Jaffé corrigée pour le dosage de la créatinine par le laboratoire ne donne pas des résultats erronés mais légèrement

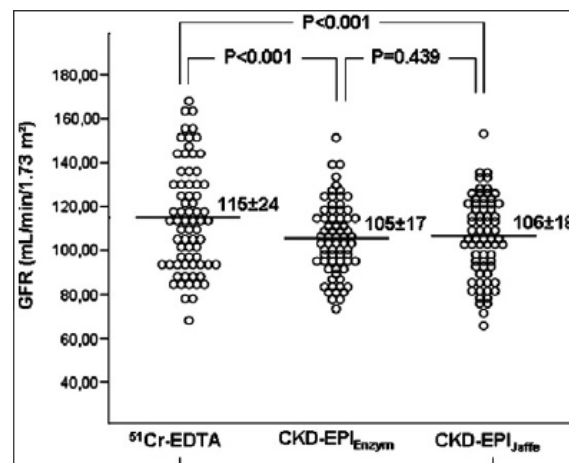
PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

augmentés suite aux interférences. Il reste préférable d'utiliser une méthode enzymatique pour un dosage précis de la créatinine.

Selon la HAS 2012 : « Les performances analytiques des méthodes enzymatiques permettent leur utilisation quelle que soit la concentration sanguine en créatinine et dans toutes les situations cliniques, alors qu'à des concentrations de créatinine basses et proches du seuil de décision clinique, les performances analytiques des méthodes de Jaffé n'atteignent pas toujours les limites acceptables fixées par le NKDEP et ne sont donc pas utilisables dans toutes les situations. – Pour des raisons pratiques et pour faciliter le suivi des patients, la HAS recommande les techniques enzymatiques dans toutes les situations cliniques » [28].

Nous constatons l'existence d'une petite différence dans le classement des IR selon la méthode de dosage utilisé. Ceci engendre des différences dans le diagnostic de la MRC par les médecins donc une prise en charge différente. Des études récentes confirment ce résultat. (Figures 36,37).

Figure 45: Comparaison entre le dosage de la créatinine par une méthode de Jaffé traçable à l'IDMS et par une méthode enzymatique pour l'estimation du DFG par l'équation de CKD-EPI chez les sujets sains et diabétiques.



➤ Relation entre la créatinine dosée sur automate Architect 4100 et Cobas Integra 400 par une méthode de Jaffé

L'analyse visuelle des graphiques en nuage de points donne une très bonne corrélation (linéaire) entre les deux méthodes avec un coefficient de Pearson $R=0.999$ (tableau 22), p

**PARTIE PRATIQUE : EXPLORATION DE LA FONCTION RENALE AU NIVEAU
DU CHU NEDIR MOHAMED DE TIZI OUZOU
LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE**

<0,0001(significativement corrélés)(Tableau 23). Nous pouvons voir une supériorité des valeurs de créatinine dosée sur l'automate Cobas Integra par rapport aux valeurs de créatinine dosée sur l'automate Architect, les DFG résultants seront abaissés en utilisant Cobas Integra par rapport à l'Architect ce qui signifie que pour quelques patients le classement sera différent suivant l'automate utilisé (figure 43).

Nous concluons que la présence d'analyseurs utilisant plusieurs automates (techniques) dans le laboratoire, pouvait éventuellement dans certains cas augmenter le risque d'une classification non similaire en stades de la MRC, et ce malgré la maîtrise des variabilités analytiques.

Selon la HAS 2012 : Le laboratoire doit préciser la technique employée pour le dosage de la créatininémie et, s'il en dispose, indiquer les résultats des analyses antérieures effectuées chez le patient. Il est préférable de suivre un patient dans un seul laboratoire pour permettre la comparaison avec les résultats antérieurs [105].

Nous rapportons ci-dessous les conclusions de notre étude :

- Les cliniciens du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou suivent les recommandations internationales en utilisant pour la plupart la formule de MDRD, cependant, une formation continue dans ce thème est indispensable pour les cliniciens et les biologistes afin de cerner tous les détails influençant l'évaluation du DFG ;
- Le laboratoire doit s'atteler à faire des études de corrélation, de concordance, et éventuellement définir des facteurs de correction, et les conditions pré-analytique et analytique, nécessaires pour minimiser les variabilités analytiques ;
- Le laboratoire de biochimie est tenu de suivre les patients avec la même méthode et le même automate ; afin d'élaborer des antécédents (un historique) d'un patient exploitables en terme de suivi ;
- Une étude sur la population algérienne doit être faite afin de voir la précision des formules d'estimation du DFG mondiales sur nos patients.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

De par le monde, et en Algérie, une épidémie silencieuse progresse de façon alarmante, et concerne des millions d'êtres humains. Comme l'HTA ou le diabète, dont elle est d'ailleurs souvent une des conséquences, l'IRC se développe sans signe d'alerte. Pour les cas les plus graves, les seules solutions sont la dialyse ou la greffe d'organes.

Un diagnostic précoce est une condition à une politique efficace de prévention de la MRC, qu'il s'agisse de la prévention de son évolution ou de la prévention de ses complications. Nous avons exposé les moyens diagnostiques actuels à notre disposition qui se base essentiellement sur le DFG. L'estimation du DFG reste une donnée importante dans la pratique quotidienne de tout médecin.

De nos jours, la créatinine reste encore le principal biomarqueur utilisé pour estimer le DFG. La créatinine est en effet l'analyse la plus prescrite après la glycémie. L'estimation du DFG par les formules basées sur la créatinine peut sembler un sujet simple, voire simpliste, mais les nombreuses publications parues sur le sujet au cours des dernières années démontrent que le thème reste, au contraire, complexe et, à bien des égards, source de polémiques.

Pour le prescripteur, il est important d'intégrer les inconvénients de la créatinine et de ses déterminants non rénaux lors de l'interprétation des résultats et de tenir compte des situations qui ne permettront pas une interprétation fiable du DFG estimé par l'équation utilisée.

Pour le laboratoire, il est important de maîtriser toutes les variables qui influencent l'estimation du DFG.

Le consensus actuel est d'utiliser CKD-EPI 2009 comme équation de 1^{ère} ligne dans la population générale, et une méthode de dosage enzymatique standardisé IDMS du dosage de la créatinine, ainsi que d'établir des antériorités exploitable pour chaque patient.

La recherche dans ce domaine reste très active avec, notamment, l'émergence de nouveaux marqueurs plasmatiques et formule du DFG comme la cystatine C.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalisation. *The New England Journal of Medicine*, 2004 ; 351 : 1 296-305.
- [2] Fourcade J. Insuffisance rénale aigue. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes. Néphrologie. Mai 2006.
- [3] Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population. Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal Kidney Diseases* Jan, 2003; volume 41: p 1–12.
- [4] Levey AS, Eckardt KU, Tsukamotoy et al. Definition and classification of kidney disease: a position statement from kidney disease improving global outcomes (KDIGO). *Kidney International* Jun, 2005; volume 67: p 2 089-2100.
- [5] K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal Kidney Diseases* Feb, 2002; 39:S1–266.
- [6] Stevens LA, Coresh J, Greene T *et al.* Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. *The New England Journal of Medicine*, 2006; 354: 2473-83
- [7] Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney International* 1990; 38: p 167–184.
- [8] De la faille R. Estimation de la fonction rénale MDRD mieux que CG. *Revue générale, néphrologie, hôpital européen Georges Pompidou*, Paris.
- [9] Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. Haute Autorité de Santé, Juil. 2012.
- [10] Chakroun N. Appareil urinaire. Faculté de médecine de Sfax. Tunisie.
- [11] Sacchetto E. Intérêt de la NGAL comme marqueur précoce de l'insuffisance rénale aiguë dans le remplacement valvulaire aortique sous circulation extracorporelle chez les sujets âgés [Thèse]. Université de Nantes, Déc 2014.
- [12] Le système urinaire.mooc.isupnat.com.
- [13] Allassane F. Insuffisance rénale aiguë en réanimation. [Thèse].Université de Bamako, 2008. Mali.
- [14] Geelen GB, Bernard A Michel T.Physiologie rénale.Oct 2007.
- [15] Hadj-Aissa A. Physiologie rénale. Service d'exploration fonctionnelle rénale et métabolique hôpital Herriot E, pavillon P .Faculté de médecine, Lyon-Est .2013
- [16] Diane R. La filtration glomérulaire et sa régulation. [Thèse].Université Joseph Fourier de Grenoble ,2010.
- [17] Thi quynh huong N. Insuffisance rénale chronique: épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant à l'Hôpital National Pédiatrique de Hanoi et analyse

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

histologique de l'expression du récepteur B1 de la bradykinine sur des biopsies de transplants rénaux. [Thèse].Université de Toulouse. Fev, 2009.

[18] Pallot JL.physiologie rénale. [Thèse] .Service de réanimation polyvalente, CHI Andre Gregoire Montreal.

[19] Flamant M.Filtration glomérulaire, débit sanguin rénal. Service de néphrologie.[publication du Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie] CHU Bichat, Paris.2010.

[20] Système urinaire. Physiologie humaine N 8 pdf.

[21] Dr Mehni MEH. Le rein. Cours 2012.Faculté de médecine.Université Mouloud Mammeri . Algérie.

[22] Moro C. Place de la bandelette urinaire en médecine générale dans le cadre du dépistage de la protéinurie chez le sujet à risque. [Thèse] . Université Henri Poincare Nancy,2010.

[23] Automne PU .[Article] dans le site www.perruchenaautomne.eu , Fév 2002.

[24] Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie .Insuffisance rénale aiguë. Néphrologie 6^e édition.Chapitre 14,item 343 . Sept 2014.

[25] The Kidney Disease Improving Gloval Outcomes (KDIGO) Working Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute nKidney Injury. Kidney Int Suppl 2012; 2:1-138.

[26] Insuffisance rénale aigue pdf.

[27] Dr Mehni MEH. Le rein. 2013.

[28] Haute Autorité de Santé .Fév 2012.

[29] Perrault E, Dulbecco. Dépistage et prise en charge de l'IRC modérée et sévère. [Thèse]. Université Henri Poincaré Nancy.2011.

[30] Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie. Insuffisance rénale chronique et maladies rénales chroniques.Néphrologie 6^e édition chapitre15 item 261.Sept 2014.

[31] Macron NF, Vernay M, Ekong E, et al. The prevalence of ESRD treated with renal dialysis in France in 2003. American Journal Kidney Diseases, 2005, 46, 309-315.

[32] Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, et al. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. Annals of Internal Medicine, Jul 2004, 141, 95-101.

[33] Dr Mehni MEH. Cours du rein.Université Mouloud Mammeri, faculté de médecine . 2015.

[34] Izzedine H.Néphrologie pratique : Comment interpréter une protéinurie, une hématurie, une anomaliede la natrémie.Encyclopédie Médicale Chirurgicale. (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris). AKOSEncyclopédie Pratique de Médecine. 2003 ; 5-0485 : 10 p.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [35] Kanfer A, Kourilsky O, Peraldi MN. Troubles hydroélectrolytiques. In : Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques.- 2ème édition. Paris : Masson, 2001.- pp 283-362.
- [36] Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*, 1992, 38, 1933-1953. pdf delanaye
- [37] Carvounis CP, Nisar S & Guro-Razuman S. 2002. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney international*, 62(6), 2223-2229. 2002.
- [38] Bankir L & Yang B. New insights into urea and glucose handling by the kidney, and the urine concentrating mechanism. *Kidney international*, 81(12), 1179-1198. 2012.
- [39] White WE., Yaqoob MM & Harwood SM. Aging and uremia: is there cellular and molecular crossover?. 2015.
- [40] Dussol B, Jourde-Chiche N. Fonction rénale : comment la mesurer ? Comment interpréter les mesures ? Encyclopédie Médicale Chirurgicale. (Elsevier Masson SAS, Paris). Traité de Médecine AKOS ; 1-1224 : 6 p. 2009.
- [41] Tsinalis D, Binet. Appréciation de la fonction rénale : créatininémie, urée et filtration glomérulaire. *Forum Medical Suisse*. 2006 ; 6 : pp 414-419.)
- [42] Delanaye P, Cavalier E, Maillard N et al. La créatinine : d'hier à aujourd'hui. *Annals Biologiques Cliniques (Paris)*, 2010, 68, 531- 543.
- [43] Delanghe JR, Speeckaert MM. Creatinine determination according to Jaffe-what does it stand for? *NDT plus*, 2011, 4, 83- 86.
- [44] Delanaye P chef de clinique. Krzesinski JM professeur ordinaire ,service de nephro-dialyse transplantation. Estimation du DFG en 2014 *Revue Médicale. Université de Liège .CHU de Liège.*, Liège 2014; 69 : Synthèse 2014 : 47-52.
- [45] Canaud B. Elévation de la créatininémie – Orientation diagnostique .*Revue Pratique*. 2008 ; 58 : pp 1837-46.
- [46] Froissart M, Rossert J. Comment estimer la fonction rénale des sujets âgés ? *Revue Pratique*. 2005 ; 55 : pp 2223-9.
- [47] Colas ST . Evaluation de la fonction glomérulaire chez la personne âgée selon les formules CG, MDRD, CKD – EPI et son impact sur les prescriptions médicamenteuses.[Thèse] .Faculté de médecine. Université Paris Diderot, Paris 7. Sept 2015.
- [48] Van Noolen L, Monneret D, Ducros V, Corne C, Lunardi J, Faure P. Détermination simultanée du guanidinoacétate, de la créatine et de la créatinine par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem : outil de diagnostic biochimique pour les syndromes de déficit en créatine et perspectives d'utilisation sur les fibroblastes. *Annales de biologie clinique [en ligne]*. Volume 71. Numéro 4. Juil-Aou 2013.
- [49] Dussol B .Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée*. 2011.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [50] Delatour. Developpement d'une méthode de référence pour le dosage de la créatinine pour améliorer le diagnostic et le suivi de l'IR .Revue française de métrologie no 26, Volume 2011-2 .http://www.metrologiefrancaise.fr/publications/revue_francaise_metrologie/2011-02/RFM26-1108-Delatour-web.pdf.2011.
- [51] Pagana, KD et Pagana TJ.Comprendre le fonctionnement rénal. Mosby' Diagnostic and Laboratory Test Reference (8e. éd.), St. Louis (MO), Mosby, 2007.
- [52] Dussol B .Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale.Faculté de medecine.Marseille.Sep 2010.
- [53] Dr Mehni MEH. Biochimie du rein 2016.Faculté de médecine.Université Mouloud Mammeri.Algérie.
- [54] Exploration de la fonction rénale TD pdf .Fév 2016.
- [55] Olmer M.Vivre avec une maladie des reins 3^e édition Tome 1 : la MRC.Edition LIEN (Liaison Information En Néphrologie). [Ouvrage].Sept 2007.
- [56] Brenner and Rector's: The kidney. 8th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier 2008. Volume 1; 23:724.
- [57] Lefebvre, Braun, Watson. Evaluation du DFG. Communication.2005.
- [58] Kallner A, de Verdier CH. The concept of clearance. Scand J Clin Lab Invest, 1982, 42, 473-475.
- [59] Heiene et Moe. Pharmacokinetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog .Revue. Journal of Veterinary Internal Medicine. 1998; 12:401-14.
- [60] Harbonnier M. Evaluation de la précision de la clairance de la créatinine estimée par la formule de CG avec le poids déclaré par les patients : étude prospective dans un service d'accueil des urgences.[Thèse] .2014.
- [61] Serrano F, Vidal-petiot E, Flamant M. Evaluer la fonction rénale .Revue du praticien. Service de physiologie, explorations fonctionnelles, hôpital Bichat, APHP, 75018 Paris. martin.flamant@aphp.fr sept 2015.
- [62] Smith HW. The kidney: structure and function in health and disease. New York. Oxford University Press, 1951, 1-1049.1951.
- [63] Massal M. Comparaison de la clairance urinaire et plasmatique de la créatinine exogène chez le chat sain. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2013, 68 p.
- [64] Beaudeau JL, Durand G. Marqueurs actuels et perspectives .2^e édition. Livre. Collection de la biologie à la clinique.Ouvrage 608p. Sept 2011.
- [65] Stevens L A., Levey, AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. Journal of the American Society of Nephrology, 20(11), 2305-2313. 2009.
- [66] Brandstrom E, Grzegorzcyk A, Jacobsson L, Friberg P, Lindahl A., & Aurell M.GFR measurement with iohexol and 51Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers inEurope. Nephrology Dialysis Transplantation, 13(5), 1176-1182. 1998. 1998.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [67] Delanaye P, Maillard N, Thibaudin L et al. Exploration de la fonction glomérulaire rénale (I). Méthodes de référence et créatinine sérique. EMC, 2011, Néphrologie, 18-011-A-10.
- [68] Soveri I, Berg UB, Bjork J, et al. Measuring GFR: A Systematic Review. American Journal Kidney Diseases, 2014, Epub ahead of print.
- [69] Pirlich M, Schwenk A, Mueller MJ. DGEM Guidelines Enteral Nutrition: Nutritional Status. *Aktuel Ernaehr Med* 2003;28(Suppl 1):10–25. (Pdf curriculum).
- [70] Toto RD, Kirk KA, Coresh J et al. Evaluation of serum creatinine for estimating glomerular filtration rate in African Americans with hypertensive nephrosclerosis: results from the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *J Am Soc Nephrol*, 1997, 8, 279-287.
- [71] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976, 16, 31-41.
- [72] Lin YC, Bansal N, Vittinghoff E et al. Determinants of the creatinine clearance to glomerular filtration rate ratio in patients with chronic kidney disease : a cross-sectional study. *BMC Nephrol*, 2013, 14, 268.
- [73] Shemesh O, Golbetz H, Kriss, JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney International*, 28(5), 830-838. 1985.
- [74] Jacquot C. DFG : Quel intérêt ? La mesure de la clairance de la créatinine a-t-elle encore sa place ? Service de néphrologie , hôpital Européen Georges Pompidou Paris. Froissart 2005. Faculté de médecine Paris Descartes . Université Paris V.
- [75] Delanaye P, Cavalier E, Morel J, et al. Detection of decreased glomerular filtration rate in intensive care units: serum cystatin C versus serum creatinine. *BMC Nephrol*, 2014, 15, 9.
- [76] Géraldine d'Ythurbide, Hertig A. Augmentation de la créatinine .Focus, la revue de praticien médecine générale tome 26 numéro 876 .Fév 2012.
- [77] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Int Med* 2009; 150 : 604-12.
- [78] Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 15 août 2006; 145(4):247-254.
- [79] Froissart M et al, Predictive performance of the Modification of the Modification Of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function, *J Am Soc Nephrol* 16, 2005.
- [80] www.anaes.fr , rubrique " publications " pdf limites de CG.
- [81] Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*, 2012, 157, 471-481.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [82] Koppe L, Klich A, Dubourg L, et al. Compared performance of creatinine-based equation in the elderly. *J Nephrol*, 2013, In press.
- [83] Vidal-Petiot E, Haymann JP, Letavernier E, et al. External validation of the BIS (Berlin Initiative Study)-1 GFR estimating equation in the elderly. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63, 865-867
- [84] Stevens LA, Coresh J, Schmid C, et al. Estimating glomerular filtration rate using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine : a pooled analysis of 3418 individuals. *Am. J. Kidney. Dis.* 2008 ; 51 : pp395-406.
- [85] Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003 ; 18: pp 2024-31.
- [86] Groupe de travail de la Société de Néphrologie : Collart F, Combe C, Couchoud C,
- [87] Dussol B, Frimat L, Froissart M et al. Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. *Association Société de Néphrologie*. 2009 ; 14 p.
- [88] Akbari A, Clase CM., Acott P, Battistella M., Bello A, Feltmate P et al. 2014. Canadian Society of Nephrology Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for CKD Evaluation and Management. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014.
- [89] Matsushita et al. Maladie rénale chronique. *The lancet* ppt. 2010 .
- [90] Courbebaisse M. Evaluation du DFG et de la protéinurie. *Faculté de médecine Descart paris HEGP scc de physiologie exploration fonctionnelle rénale*. 2012.
- [91] Michels WM, Grootendors DC, verduijn M, Elliot EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the CG, MDRD and next CKD-EPI formulae in relation to GFR, H, and body size. *CLIN J Am Soc nephrol CJASN* 2010;5:1003-09.
- [92] National Kidney Foundation. Frequently asked questions about GFR estimates www.kidney.org/professionals/kls/pdf/12-10-4004_KBB_FAQs_AboutGFR-1.pdf
- [93] Nyman, H., et coll. Comparative Evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Study Equation for Drug Dosing, *Pharmacotherapy* 2011; 31 (11): 1130-44.
- [94] Devine, BJ. *Drug Intell Clin Pharm.* 1974; 8: 650-5.
- [95] Société de néphrologie www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm
- [96] Delanaye, P., et coll. L'estimation du débit de filtration glomérulaire en 2012 : quelle valeur ajoutée pour la nouvelle équation CKD-EPI ? *Néphrologie et Thérapeutique* 8; 2012; 199-205.
- [97] Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Int Med* 2013; 158: 825-30.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [98] Mayersohn M, Conrad KA, Achari R : The influence of a cooked meat meal on creatinine plasma concentration and creatinine clearance. *Br J Clin Pharmacol* 1983 ;15 :227-30).
- [99] Jaffe M. Ueber den Neiderschlag, welchen Pikrinsäure in normalen Harn erzeugt und über eine neue Reaktion des Kreatinins. *Z Physiol Chem* 1886; 10 : 391-400.
- [100] Johnson G. Some common sources of errors in testing for sugar in the urine. *Lancet* 1894 ; 144 : 11-3.9. Colls PC. Notes on creatinine. *J Physiol* 1896 ; 20 : 107-11.
- [101] Folin O. Approximately complete analyses of thirty "normal" urines. *Am J Physiol* 1905 ; 13 : 45-65.].
- [102] Gaebler OH. Further studies of blood creatinine. *J Biol Chem* 1930; 89: 451-66.
- [103] Paterson N. Relative constancy of 24-hour urine volume and 24-hour creatinine output. *Clinica Chimica Acta*, 1967, 18, 57-58.
- [104] Méthodes d'évaluation de la fonction rénale et de traitements médicamenteux, une révision de recommandations très attendue . lettre HAS, Syndicat des Jeunes Biologistes Médicaux. 2012 .
- [105] Haute Autorité de Santé .Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique. Juil 2012.
- [106] Charmes et al. Conséquences du vieillissement rénal en thérapeutique. *La revue gériatrique* 1996 ; 21 : 447 – 452
- [107] Prud'homme L. La créatininémie est utile, mais parfois trompeuse .*Le médecin du Québec*. Mai 2002.

ANNEXES



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique

- ▶ Estimer le débit de filtration glomérulaire par l'équation CKD-EPI
- ▶ Doser la créatininémie par méthode enzymatique

Pour diagnostiquer une insuffisance rénale chronique chez l'adulte, la fonction rénale doit être évaluée en pratique, à partir de la créatininémie, par l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) et non plus par l'estimation de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault.

La fiabilité des méthodes utilisées et celle des techniques de dosage de la créatinine ont été évaluées par la HAS. L'équation CKD-EPI pour estimer le DFG et la méthode enzymatique standardisée IDMS* pour doser la créatinine, qui sont les procédés les plus performants, sont à utiliser.

Estimation du DFG : CKD-EPI est l'équation la plus fiable

- **Le débit de filtration glomérulaire (DFG)**, exprimé en mL/min/1,73 m², doit être estimé à partir de la créatininémie par l'équation CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration*, Levey, 2009).
- **En pratique, pour estimer le DFG :**
 - la créatininémie (exprimée en µmol/L) doit être dosée par une méthode enzymatique traçable IDMS ;
 - pour estimer le DFG à partir de la créatininémie par l'équation CKD-EPI, on peut utiliser la calculatrice de la Société Française de Néphrologie, accessible en ligne : <http://www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm> ;
 - le résultat, étant déjà indexé à la surface corporelle, ne doit pas être réadapté à la surface corporelle du patient.

⚠ Attention ! L'équation CKD-EPI (comme les autres modes d'estimation du DFG) n'est pas encore complètement validée dans certaines populations de patients :

- patients de type non caucasien (le facteur de correction ethnique fourni pour l'équation n'est validé que pour la population afro-américaine) ;
- patients âgés de plus de 75 ans ;
- patients de poids extrême ou dont la masse musculaire est élevée ou faible ;
- patients dénutris ou ayant une alimentation pauvre en protéines animales.

Chez ces sujets, les résultats sont à interpréter avec précaution, en les confrontant avec la clinique et avec le résultat des autres examens. Dans certains cas, une épreuve de filtration glomérulaire par marqueur exogène pourra être utile, dans un cadre spécialisé.

* IDMS : *Isotopic Dilution Mass Spectroscopy*



Ce document a été élaboré à partir des rapports d'évaluation et des avis de la commission d'évaluation des actes professionnels de la HAS. Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr

Juillet 2012

Annexe 2 : Fiche de Cobas Integra 400 utilisée pour le dosage de la créatinine par la méthode de Jaffé compensée.

004810-1819000000

CREJ2

Créatinine Jaffé, 2ème génération - Méthode compensée pour le sérum et le plasma

Références de commande

cobas®
Substrats

REF	CONTENU	cobas e pack(s) utilisable(s) sur les analyseurs suivants
04810716 190	Créatinine Jaffé Gen.2 (700 tests)	System-ID 07 6928 2 COBAS INTEGRA 400 plus COBAS INTEGRA 800
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	System-ID 07 3718 6
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, pour les USA)	System-ID 07 3718 6
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	System-ID 07 7999 7
12149435 160	Precinorm U plus (10 x 3 mL, pour les USA)	System-ID 07 7999 7
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	System-ID 07 8000 6
12149443 160	Precipath U plus (10 x 3 mL, pour les USA)	System-ID 07 8000 6
10171743 122	Precinorm U (20 x 5 mL)	System-ID 07 7997 0
10171735 122	Precinorm U (4 x 5 mL)	System-ID 07 7997 0
10171778 122	Precipath U (20 x 5 mL)	System-ID 07 7998 9
10171760 122	Precipath U (4 x 5 mL)	System-ID 07 7998 9
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	System-ID 07 7469 3
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	System-ID 07 7469 3
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, pour les USA)	System-ID 07 7469 3
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	System-ID 07 7470 7
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	System-ID 07 7470 7
05947774 160	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, pour les USA)	System-ID 07 7470 7

Français

Informations techniques

Test CREJ2 (méthode compensée), test ID 0-445 sur les analyseurs COBAS INTEGRA 400 plus; test ID 0-245 sur les analyseurs COBAS INTEGRA 800

Domaine d'utilisation

Test in vitro pour la détermination quantitative de la créatinine dans le sérum et le plasma humains sur les analyseurs COBAS INTEGRA.

Caractéristiques^{1,2,3,4}

La maladie rénale chronique comporte un risque important de morbi-mortalité cardiovasculaire et est un problème mondial. Les directives actuelles définissent la maladie rénale chronique comme une insuffisance rénale caractérisée par un taux de filtration glomérulaire (TFG) inférieur à 60 mL/min/1.73 m² pendant trois mois et plus, quelle qu'en soit la cause.

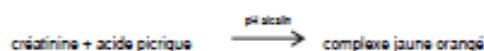
Le dosage de la créatinine dans le sérum ou le plasma est le test le plus communément pratiqué pour évaluer la fonction rénale. La créatinine est un produit de dégradation du phosphate de créatine dans le muscle. Elle est normalement produite à un taux constant en fonction de la masse corporelle. Elle est filtrée en très grande partie dans le glomérule mais n'est pas réabsorbée par les tubules en quantité appréciable. Une petite quantité significative est également sécrétée activement.

Comme la créatinine n'est augmentée dans le sang que lors de lésions des néphrons, celle-ci ne permet pas la détection précoce d'une affection rénale. La clairance de la créatinine, mesurée à partir de la concentration en créatinine dans l'urine, le sérum ou le plasma et le débit urinaire, constitue un test bien plus sensible donnant une meilleure estimation du taux de filtration glomérulaire (TFG). Pour réaliser ce test, les urines recueillies dans un laps de temps déterminé (habituellement 24 heures) et un échantillon de sang sont nécessaires. Cependant, comme ce test comporte un risque d'erreur en raison de l'étroitesse de la période du recueil de l'urine, des tentatives mathématiques d'estimation du TFG sur la seule base de la concentration en créatinine dans le sérum et le plasma ont été faites. Parmi les diverses approches suggérées, deux ont trouvé une large approbation: la formule de Cockcroft et Gault, et la formule MDRD. Tandis que la première est dérivée de données obtenues avec la méthode de Jaffé conventionnelle, une version plus récente de la seconde est utilisable pour les méthodes de mesure de créatinine traçables via Di-MS. Les deux formules sont applicables pour les adultes. Chez les enfants, il convient d'utiliser la formule de Schwartz.^{5,6,7,8}

En dehors du diagnostic et du traitement de l'insuffisance rénale, du monitoring de la dialyse rénale, les mesures de créatinine servent à calculer l'excrétion fractionnelle d'autres analytes (albumine, α -amylase, par ex.). De nombreuses méthodes de détermination de la créatinine ont été décrites. Parmi les tests automatisés utilisés en routine de laboratoire, on trouve la méthode de Jaffé au picrate alcalin sous diverses variantes et des méthodes enzymatiques.

Principe^{9,10,11,12}

Ce test colorimétrique cinétique se fonde sur la méthode de Jaffé. En milieu alcalin, la créatinine forme avec le picrate un complexe jaune rouge. La vitesse de formation de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. Pour corriger la réaction non spécifique causée par les chromogènes pseudo-crétinine du sérum/plasma, tels que les protéines et les corps cétoniques, les résultats pour le sérum et le plasma sont corrigés de -18 $\mu\text{mol/L}$ (-0.2 mg/dL).



Réactifs - composition et concentrations

R1 Hydroxyde de potassium: 900 mmol/L; phosphate: 135 mmol/L; pH ≥ 13.5

SR Acide picrique: 38 mmol/L, pH 6.5; tampon non réactif

R1 est en position B et SR est en position C.

Précautions d'emploi et mises en garde

Observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde indiquées dans le Chapitre 1 / Introduction du présent Recueil de méthodologies.

Pour les USA: Usage uniquement sur prescription.

Ce coffret contient des substances classées de la manière suivante selon le règlement CE 1272/2008:



Danger

Annexe 3 : Fiche de Cobas Integra 400 utilisée pour le dosage de la créatinine par une méthode enzymatique colorimétrique.

0003263991190COINVT1.0

CREP2

Créatinine plus ver.2

Références de commande

cobas®
Substrats

REF	CONTENT	cobas c pack(s) utilisable(s) sur les analyseurs suivants
03263991 190	Créatinine plus ver.2 (250 tests)	System-ID 07 6612 7 COBAS INTEGRA 400 plus COBAS INTEGRA 800
10759350 190	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL)	System-ID 07 3718 6
10759350 360	Calibrator f.a.s. (12 x 3 mL, pour les USA)	System-ID 07 3718 6
12149435 122	Precinorm U plus (10 x 3 mL)	System-ID 07 7999 7
12149435 160	Precinorm U plus (10 x 3 mL, pour les USA)	System-ID 07 7999 7
12149443 122	Precipath U plus (10 x 3 mL)	System-ID 07 8000 6
12149443 160	Precipath U plus (10 x 3 mL, pour les USA)	System-ID 07 8000 6
10171743 122	Precinorm U (20 x 5 mL)	System-ID 07 7997 0
10171735 122	Precinorm U (4 x 5 mL)	System-ID 07 7997 0
10171778 122	Precipath U (20 x 5 mL)	System-ID 07 7998 9
10171760 122	Precipath U (4 x 5 mL)	System-ID 07 7998 9
05117003 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)	System-ID 07 7469 3
05947626 190	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL)	System-ID 07 7469 3
05947626 160	PreciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, pour les USA)	System-ID 07 7469 3
05117216 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)	System-ID 07 7470 7
05947774 190	PreciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL)	System-ID 07 7470 7

COBAS INTEGRA.

Caractéristiques^{1,2,3,4,5}

La maladie rénale chronique comporte un risque important de morbi-mortalité cardiovasculaire et est un problème mondial. Les directives actuelles définissent la maladie rénale chronique comme une insuffisance rénale caractérisée par un taux de filtration glomérulaire (TFG) inférieur à 60 mL/min/1.73 m² pendant trois mois et plus, quelle qu'en soit la cause.

Le dosage de la créatinine dans le sérum ou le plasma est le test le plus communément pratiqué pour évaluer la fonction rénale. La créatinine est un produit de dégradation du phosphate de créatine dans le muscle. Elle est normalement produite à un taux constant en fonction de la masse corporelle. Elle est filtrée en très grande partie dans le glomérule mais n'est pas réabsorbée par les tubules en quantité appréciable. Une petite quantité significative est également sécrétée activement.

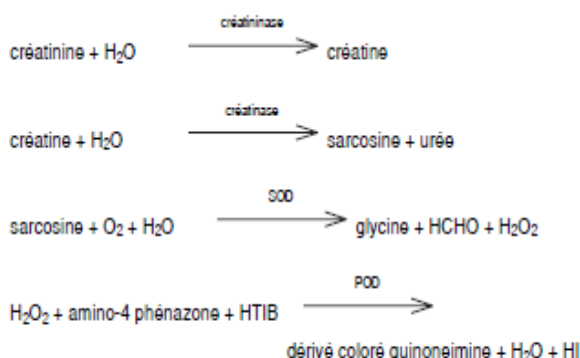
Comme la créatinine n'est augmentée dans le sang que lors de lésions des néphrons, celle-ci ne permet pas la détection précoce d'une affection rénale. La clairance de la créatinine, mesurée à partir de la concentration en créatinine dans l'urine, le sérum ou le plasma et le débit urinaire, constitue un test bien plus sensible donnant une meilleure estimation du taux de filtration glomérulaire (TFG). Pour réaliser ce test, les urines recueillies dans un laps de temps déterminé (habituellement 24 heures) et un échantillon de sang sont nécessaires. Cependant, comme ce test comporte un risque d'erreur en raison de l'étroitesse de la période du recueil de l'urine, des tentatives mathématiques d'estimation du TFG sur la seule base de la concentration en créatinine dans le sérum et le plasma ont été faites. Parmi les diverses approches suggérées, deux ont trouvé une large approbation: la formule de Cockcroft et Gault, et la formule MDRD. Tandis que la première est dérivée de données obtenues avec la méthode de Jaffé conventionnelle, une version plus récente de la seconde est utilisable pour les méthodes de mesure de créatinine traçables via DI-MS.

méthode enzymatique.

Principe

Méthode enzymatique colorimétrique

Cette méthode enzymatique est fondée sur la transformation de la créatinine en glycine, formaldéhyde et eau oxygénée à l'aide de créatininase, créatinase et sarcosine-oxydase. Sous l'action catalytique de la peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l'armino-4 phénazone et le HTIB[®] avec formation d'un dérivé coloré quinoneimine. L'intensité de la coloration du chromogène quinoneimine développée est directement proportionnelle à la concentration en créatinine dans le mélange réactionnel.



La créatine de l'échantillon est détruite sous l'action de créatinase, SOD et catalase au cours de l'incubation R1.

Annexe 4 : Fiche d'ADVIA 1800 Siemens utilisée pour le dosage de la créatinine par la méthode CREA-2 : méthode de Jaffé cinétique avec compensation.

SIEMENS



ADVIA® Chemistry
Systems

Siemens Medical Solutions Diagnostics

Mode d'emploi
2008-08

Créatinine_2 (CREA_2)

Système	Nouvelles Informations
ADVIA® 1200	Mises à jour des sections Résumé de la méthode, Réactifs, Intervalle de calibration, Contrôle de qualité, Standardisation, Références bibliographiques et Marques commerciales
ADVIA 1650/1800	Mises à jour des sections Résumé de la méthode, Réactifs, Intervalle de calibration, Contrôle de qualité, Interférences, Corrélation avec le système, Standardisation, Références bibliographiques et Marques commerciales
ADVIA 2400	Mises à jour des sections Résumé de la méthode, Réactifs, Intervalle de calibration, Contrôle de qualité, Interférences, Standardisation, Références bibliographiques et Marques commerciales

REMARQUE : Pour obtenir des explications concernant les symboles qui apparaissent dans ce document, référez-vous à *Comprendre les symboles*, à la page d'introduction du répertoire des méthodes.

Résumé de la méthode

Élément	Description		
Principe de la méthode	Jaffé, picrate en milieu alcalin, cinétique avec compensation		
Type d'échantillon	Sérum, plasma (héparinate de lithium) et urine humains		
Stabilité sur le système		Avec utilisation d'inserts de conteneurs de réactif	Sans utilisation d'inserts de conteneurs de réactif
	Système		
	ADVIA 1200	20 jours	20 jours
	ADVIA 1650/1800	45 jours	20 jours
	ADVIA 2400	45 jours	20 jours
Température de stockage du réactif	15–25°C		

Annexe 5 : Fiche d'ADVIA 1800 utilisé pour le dosage de la créatinine par la méthode CREA-E : méthode enzymatique.

Créatinine enzymatique (CREA_E)

Système	Nouvelles informations
ADVIA [®] 1200	Version initiale des méthodes combinées
ADVIA 1650/1800	Version initiale des méthodes combinées
ADVIA 2400	Version initiale des méthodes combinées

REMARQUE : Pour obtenir des explications concernant les symboles qui apparaissent dans ce document, référez-vous à *Comprendre les symboles*, sur la page d'introduction du répertoire des méthodes.

Résumé de la méthode

Élément	Description
Principe de la méthode	Enzymatique/Créatinine délinase/GLDH
Type d'échantillon	Sérum et plasma (héparinate de lithium) humains
Stabilité sur le système	ADVIA 1200 : 21 jours ADVIA 1650/1800 : 21 jours ADVIA 2400 : 21 jours
Température de stockage du réactif	2 – 8°C
Intervalle de calibration	ADVIA 1200 : 21 jours ADVIA 1650/1800 : 21 jours ADVIA 2400 : 21 jours
Fréquence du blanc réactif (RBL)	Au moment de la calibration de la méthode
Type de réaction	Cinétique (RRA)
Longueur d'onde de mesure	340/410 nm
Standardisation	Méthode de référence candidate CLHP
Plage analytique	Sérum/Plasma : 0,0 – 30,0 mg/dl (0 – 2652 µmol/l)
Valeurs de référence	Hommes : 0,9 – 1,3 mg/dl (80 – 115 µmol/l) Femmes : 0,6 – 1,1 mg/dl (53 – 97 µmol/l)
Code du réactif	74017
Calibrateur	Calibrateur biochimique Siemens Medical Solutions Diagnostics : REF 09784096 (PN T03-1291-62)
Contrôles	Contrôles biochimiques dosés Siemens Diagnostics : Contrôle 1 : REF 05788372 (PN T03-1220-62) Contrôle 2 : REF 00944686 (PN T03-1221-62)

Annexe 6 : Fiche de l'Architect 4100 utilisée pour le dosage de la créatinine par une méthode de Jaffé.



CREATININE

This package insert contains information to run the Creatinine assay on the ARCHITECT c Systems and the AEROSSET System.

NOTE: This package insert must be read carefully prior to product use. Package insert instructions must be followed accordingly. Reliability of assay results cannot be guaranteed if there are any deviations from the instructions in this package insert.

Customer Support
 United States: 1-877-4-ABBOTT
 Canada: 1-800-387-8378 (English speaking customers)
 International: 1-800-465-2675 (French speaking customers)
 Call your local Abbott representative

Symbols in Product Labeling	
	Contents 1 and 2
	Concentration
	Contents
	Combined concentrations in the Subsequent Concentrations
	In vivo diagnostic medical device
	Batch code/lot number
	Reagent 1
	Reagent 2
	Control number/LEE number
	Serial number
	Control instructions for use
	Manufacturer
	Temperature indication
	Use by/expiration date

August 2008
 ©2008 Abbott Laboratories



NAME

CREATININE

INTENDED USE

The Creatinine assay is used for the quantitation of creatinine in human serum, plasma, or urine.

SUMMARY AND EXPLANATION OF TEST

Creatinine is eliminated from blood by glomerular filtration. Reduced renal function results in an increased serum creatinine concentration. Measurement of serum creatinine is used to diagnose and monitor acute and chronic renal disease, estimate glomerular filtration rate (GFR), or assess the status of renal dialysis patients. Urine creatinine analysis is used to calculate creatinine clearance, confirm completeness of 24-hour collections, or serve as a reference quantity for other analytes, such as in calculation of the albumin/creatinine ratio.¹

In 1886 Jaffe developed an assay for creatinine based upon the reaction between creatinine and sodium picrate.² In 1904 Folin³ used this reaction for the quantitative determination of creatinine in urine. Kinetic procedures based on the observed reaction rates of various substances, including creatinine, with alkaline picrate have been proposed by Fabiny⁴ and Soldin.⁵ This improved Jaffe chemistry is a kinetic procedure which does not require deproteinization of the sample and is formulated to reduce the interference of serum proteins.

PRINCIPLES OF PROCEDURE

At an alkaline pH, creatinine in the sample reacts with picrate to form a creatinine-picric acid complex. The rate of increase in absorbance at 500 nm due to the formation of this complex is directly proportional to the concentration of creatinine in the sample.

Methodology: Kinetic Alkaline Picrate

REAGENTS

Reagent Kit

Creatinine is supplied as a liquid, ready-to-use, two-reagent kit which contains:

REF 3L81-22

R1	5 x 55 mL
R2	5 x 17 mL

Estimated tests per kit: 1,875*

REF 3L81-32

R1	10 x 55 mL
R2	10 x 32 mL

Estimated tests per kit: 7,500*

* Calculation is based on the minimum reagent fill volume per kit.

Reactive Ingredients	Concentration
R1 Sodium Hydroxide	0.8 mol/L
R2 Picric Acid	24 mmol/L

REAGENT HANDLING AND STORAGE

Reagent Handling

Remove air bubbles, if present in the reagent cartridge, with a new applicator stick. Alternatively, allow the reagent to sit at the appropriate storage temperature to allow the bubbles to dissipate. To minimize volume depletion, do not use a transfer pipette to remove the bubbles.

CAUTION: Reagent bubbles may interfere with proper detection of reagent level in the cartridge, causing insufficient reagent aspiration which could impact results.

Reagent Storage

Unopened reagents are stable until the expiration date when stored at 15 to 30°C.

Reagent stability is 5 days if the reagent is uncapped and onboard.

WARNINGS AND PRECAUTIONS (Continued)

Precautions for Users (Continued)

4. **DANGER. [R1]** Contains sodium hydroxide.



Hazard

H314 Causes severe skin burns and eye damage.

Prevention

- P260 Do not breathe mist / vapors / spray.
- P264 Wash hands thoroughly after handling.
- P280 Wear protective gloves / protective clothing / eye protection.

Response

- P301+P330 IF SWALLOWED: Rinse mouth. Do NOT induce vomiting.
 - P303+P361 IF ON SKIN (or hair): Remove / Take off immediately all contaminated clothing. Rinse skin with water / shower.
 - P304+P340 IF INHALED: Remove victim to fresh air and keep at rest in a position comfortable for breathing.
 - P305+P351 IF IN EYES: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing.
 - P338 Immediately call a POISON CENTER or doctor / physician.
 - P363 Wash contaminated clothing before reuse.
- Storage**
- P405 Store locked up.

5. This material and its container must be disposed of in a safe way.

6. **[R2]** contains picric acid, which is a flammable solid when wet as a

paste (i.e., not less than 10% water), and explosive when dry. Prevent from forming crystals. Keep containers tightly sealed. Do not allow to dry out.

7. **CAUTION:** This product requires the handling of human specimens. It is recommended that all human sourced materials be considered potentially infectious and be handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens.⁶ Biosafety Level 2⁷ or other appropriate biosafety practices^{8,9} should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.

SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING

Suitable Specimens

Serum, plasma, and urine are acceptable specimens.

- Serum:** Use serum collected by standard venipuncture techniques into glass or plastic tubes with or without gel barriers. Ensure complete clot formation has taken place prior to centrifugation. When processing samples, separate serum from blood cells or gel according to the specimen collection tube manufacturer's instructions. Some specimens, especially those from patients receiving anticoagulant or thrombolytic therapy, may take longer to complete their clotting processes. Fibrin clots may subsequently form in these sera and the clots could cause erroneous test results.
- Plasma:** Use plasma collected by standard venipuncture techniques into glass or plastic tubes. Acceptable anticoagulants are lithium heparin (with or without gel barrier), EDTA, and sodium heparin. Ensure centrifugation is adequate to remove platelets. When processing samples, separate plasma from blood cells or gel according to the specimen collection tube manufacturer's instructions.
- Urine:** Collect with no preservative. Random specimens or specimens timed over intervals shorter than 24 hours are acceptable for analysis.
- 24-Hour Urine:** May be collected with preservatives. The preferred preservatives are boric acid and hydrochloric acid.¹⁰ Reference ranges are provided for 24-hour excretion.

Annexe 7 : Fiche de l'Architect 4100 utilisée pour le dosage de la créatinine par une méthode enzymatique.

8L2401-3.0/ 02 2009/09/18

en

ARCHITECT / AEROSET



REF 8L24-01 and 8L24-02

Creatinine (Enzymatic)

NOTE: This package insert must be read carefully prior to product use. Package insert instructions must be followed accordingly. Reliability of assay results cannot be guaranteed if there are any deviations from the instructions in this package insert.

NOTE: Changes Highlighted

INTENDED USE

The MULTIGENT Creatinine (Enzymatic) assay is intended for the quantitative determination of creatinine in human serum, plasma, and urine using the ARCHITECT cSystems and the AEROSET System.

SUMMARY AND EXPLANATION OF TEST

Creatinine is eliminated from blood by glomerular filtration. Reduced renal function results in an increased serum creatinine concentration. Measurement of serum creatinine is used to diagnose and monitor acute and chronic renal disease, estimate glomerular filtration rate (GFR), or assess the status of renal dialysis patients. Urine creatinine analysis is used to calculate creatinine clearance, confirm completeness of 24-hour collections, or serve as a reference quantity for other analytes, such as in calculation of the albumin/creatinine ratio.¹

PRINCIPLES OF PROCEDURE

Creatinine in the sample is hydrolyzed by creatinase to creatine. Creatine is in turn hydrolyzed by creatinase to sarcosine and urea. Sarcosine from this reaction is oxidized by sarcosine oxidase to glycine and formaldehyde, with the concomitant production of hydrogen peroxide.²

The hydrogen peroxide reacts with 4-aminoantipyrine and ESPMT* in the presence of peroxidase to yield a quinonimine dye. The resulting change in absorbance at 548 nm is proportional to the creatinine concentration in the sample. This enzymatic method is sensitive and specific for creatinine and is not affected by endogenous substances, such as ketoacids, cephalosporins, and bilirubin that interfere with the Jaffe method.³

* ESPMT = *N*-ethyl-*N*-sulfopropyl-*m*-toluidine

Methodology: Enzymatic

REAGENTS

Reagent Kit

MULTIGENT Creatinine (Enzymatic) is supplied as a liquid, ready-to-use, two-reagent kit, which contains:

REF 8L24-01

R1 2 x 90 mL

R2 2 x 35 mL

Estimated tests per kit: 830*

REF 8L24-02

R1 9 x 90 mL

R2 9 x 35 mL

Estimated tests per kit: 3,735*

* Calculation is based on the minimum reagent fill volume per kit.

REAGENTS

Reagent Kit (Continued)

Reactive Ingredients	Concentration
R1 Good's buffer (pH 7.5)	25 mmol/L
Creatinase	≥ 12 kU/L
Sarcosine Oxidase	≥ 8 kU/L
Ascorbate Oxidase	≥ 2 kU/L
Catalase	≥ 200 kU/L
ESPMT	0.47 mmol/L
R2 Good's buffer (pH 7.5)	100 mmol/L
Creatininase	≥ 300 kU/L
Peroxidase	≥ 20 kU/L
4-Aminoantipyrine	2.95 mmol/L

Inactive Ingredients:

R1 contains detergent (< 1%) and gentamicin (< 0.1%).

R2 contains detergent (< 0.5%) and sodium azide (< 0.1%).

REAGENT HANDLING AND STORAGE

Reagent Handling

- R1 and R2 Ready for use.
- Remove air bubbles, if present in the reagent cartridge, with a new applicator stick. Alternatively, allow the reagent to sit at the appropriate storage temperature to allow the bubbles to dissipate. To minimize volume depletion, do not use a transfer pipette to remove the bubbles.

CAUTION: Reagent bubbles may interfere with proper detection of reagent level in the cartridge, causing insufficient reagent aspiration that could impact results.

Reagent Storage

- Unopened reagents are stable until the expiration date when stored at 2 to 8°C.
- Reagent stability is 60 days if the reagent is uncapped and onboard.

Indications of Deterioration

The reagent must be clear. Instability or deterioration should be suspected if there are visible signs of leakage, turbidity, microbial growth, or if calibration does not meet the appropriate package insert and/or instrument-specific operations manual criteria.

NOTE: A slight yellow coloration will not affect reagent performance.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Precautions for Users

- For in vitro diagnostic use.
- Do not use components beyond the expiration date.
- Do not mix materials from different kit lot numbers.
- CAUTION:** This product requires the handling of human specimens. It is recommended that all human sourced materials be considered potentially infectious and be handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens.⁴ Biosafety Level 2⁵ or other appropriate biosafety practices^{6,7} should be used for materials that contain or are suspected of containing infectious agents.

R2 contains sodium azide; for a specific listing, refer to the REAGENTS section of this package insert. Contact with acids liberates very toxic gas. This material and its container must be disposed of in a safe way.

NOTE: Refer to Section 8 of the instrument-specific operations manual for proper handling and disposal of reagents containing sodium azide.

For product not classified as dangerous per European Directive 1999/45/EC as amended, safety data sheet available for professional user on request.

Annexe 8 : Exemple de fiche de renseignement utilisée pour la collecte d'information de nos patients.

Fiche de renseignement <i>Intérêt : Etude sur l'évaluation de DFG</i>	
Date: fiche remplie par :	
Identification : Nom : Prénom : Année de naissance : Age :..... Sexe : H ☐ F ☐ Lieu de naissance (origine) : Origine des parents : père..... mère.....	Indices anthropométriques Poids : Kg Taille :cm Tour de Taille : cm IMC :
<u>Facteurs de risque :</u> Tabagisme : Oui ☐ Non ☐ Contraception : Oui ☐ Non ☐ Ménopause : Oui ☐ Non ☐ HTA : Oui ☐ Non ☐ Ethylisme : Oui ☐ Non ☐ Sédentarité: Oui ☐ Non ☐ Dyslipidémie : Oui ☐ Non ☐ Autres remarques :	<u>Antécédents personnels :</u> • Cardio-vasculaire : Oui ☐ Non ☐ infarctus ☐ angor ☐ varices ☐ AVC ☐ autre ☐ • Diabète : Oui ☐ Non ☐ Type1 ☐ Type2 ☐ Autre ☐ Depuis quand ? Sous traitement : <u>Antécédents familiaux :</u> Cardiovasculaires : Oui ☐ Non ☐ Diabète : Oui ☐ Non ☐
Autres remarques	

Annexe 9: Tableau représentant les différentes méthodes utilisées par les médecins du CHU de Tizi ousou (en pourcentage).

Méthodes	MDRD	CG	CKD-EPI	Cl Creat
Nombre de médecins en %	79%	21%	0%	0%

Annexe 10: Tableau des différentes méthodes utilisées par les médecins du CHU selon les services.

service	CG	MDRD	CKD-EPI
Réanimation chirurgicale	4		0
Cardiologie		31	
Neurologie	1		0
PU de Médecine (Hospitalisation)		24	
PU de médecine(Tri)	5		
Hématologie		24	
Urologie	23		0
Médecine interne		33	
chirurgie générale	5		
Néphrologie	18	18	
Réanimation médicale		11	

Annexes 11 : Répartition de notre population d'étude selon le sexe.

Sexe	Homme	Femme
Nombre	44	43

Annexe 12 : Tableau illustrant la répartition de notre population d'étude par tranches d'âge.

Les tranches d'âge	[19,42[	[42,63[	[63;85[
Le nombre de patients	36	27	24

Annexes 13 : Tableau représentant l'IMC de nos patients par tranches.

Corpulence	Nombre de patients	IMC
famine	2	<16,5
maigre	2	[16,5;18,5[
normale	22	[18,5;25[
surpoids	22	[25;30[
obèse	7	>30

RESUME

Le DFG est le meilleur marqueur quantitatif de la fonction rénale, car il est directement corrélé à la quantité de néphrons fonctionnels. Son évaluation est essentielle dans le diagnostic, la classification, la surveillance et la prise en charge de la MRC, mais également à l'adaptation posologique des médicaments.

Sa mesure à partir de la clairance d'un traceur exogène, est la méthode de référence, mais lourde et coûteuse, est réservée à quelques indications particulières. En pratique clinique, il est recommandé d'utiliser les formules d'estimation dérivées de la créatininémie.

Dans ce travail, nous avons voulu analyser, l'impact de certains déterminants du DFG sur le classement des MRC, Notre étude a englobé :

- 179 cliniciens : afin de connaître les méthodes d'estimation du DFG utilisées ;
- 87 échantillons sanguins et urinaires : pour évaluer les techniques de dosage de la créatinine, et les automates utilisés.

Les résultats obtenus retrouvent une bonne corrélation et concordance entre les deux techniques (enzymatique et de Jaffé) de dosage de la créatinine. Toutefois, il y a une petite différence dans le classement des MRC. Nous avons également trouvé une très bonne corrélation entre créatinine dosée sur l'automate Architect 4100 et Cobas Intégra 400 par une méthode de Jaffé mais toujours des petites différences de classement.

ABSTRACT

GFR is the best quantitative marker of renal function, because it is directly correlated to the amount of functional nephrons. His assessment is essential in the diagnosis, classification, monitoring and support of the MRC, but also to the titration of drugs.

Its measurement from the clearance of exogenous tracer is the reference method, but heavy and expensive, is reserved for some specific indications. In clinical practice, it is recommended to use the derived formulas for estimating creatinine.

In this work, we wanted to analyze the impact of certain determinants of GFR on the classification of MRC, our study included:

- 179 clinicians: to know the methods used to estimate GFR;
- 87 blood and urine samples: to assess creatinine assay techniques, and used machines.

The results found a good correlation and agreement between the two techniques (enzymatic and Jaffe) for determination of creatinine. However, there is a small difference in the ranking of MRC. We also found a very good correlation between creatinine measured on the Architect 4100 controller and Cobas Integra 400 by Jaffe method but always small differences in ranking