

FONCTION RENALE:

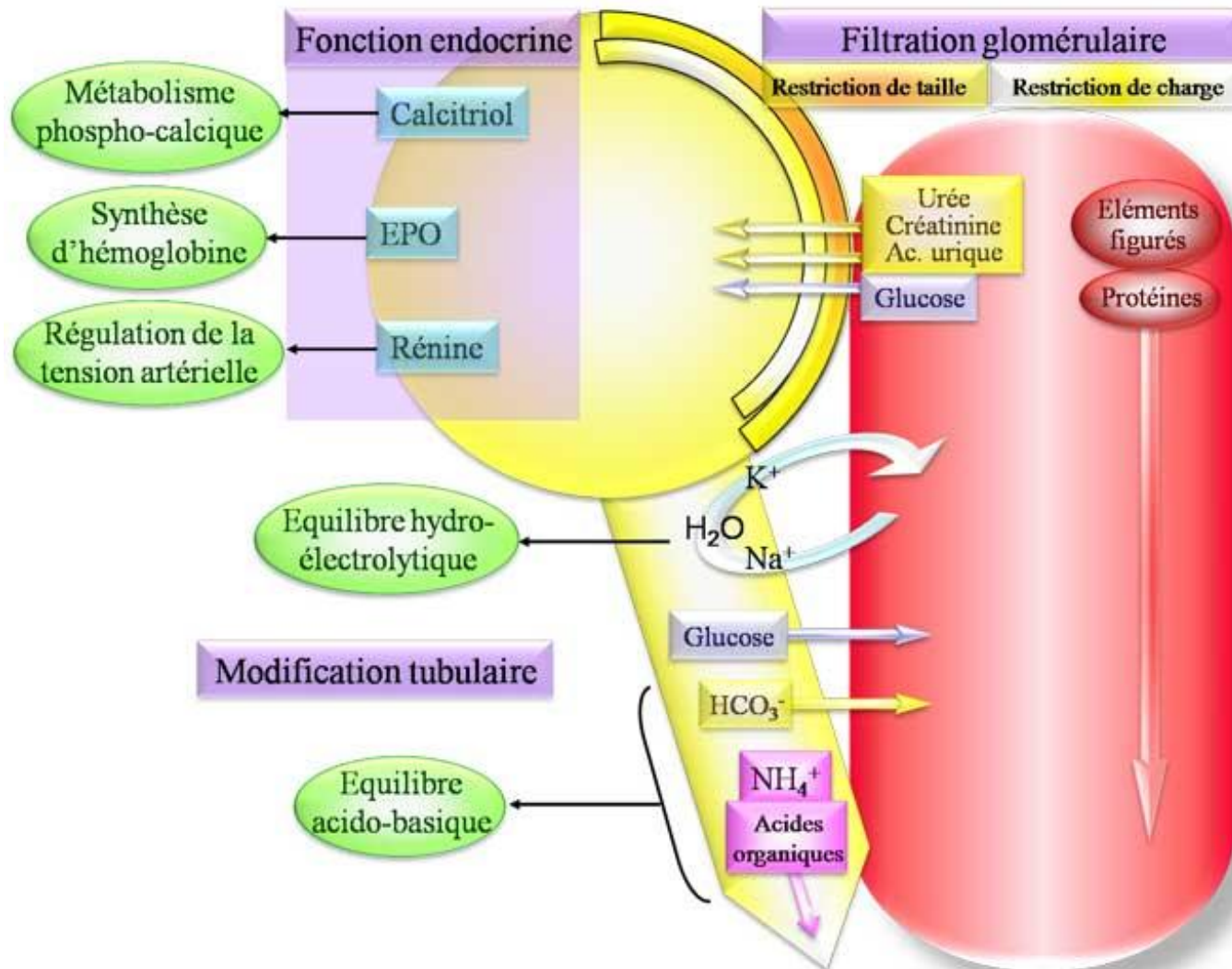
Estimation de la filtration glomérulaire et de la protéinurie

COLLOQUE DE MEDECINE INTERNE
31 juillet 2012

Dr Belén Ponte
Dr Sophie de Seigneux
Service de Néphrologie

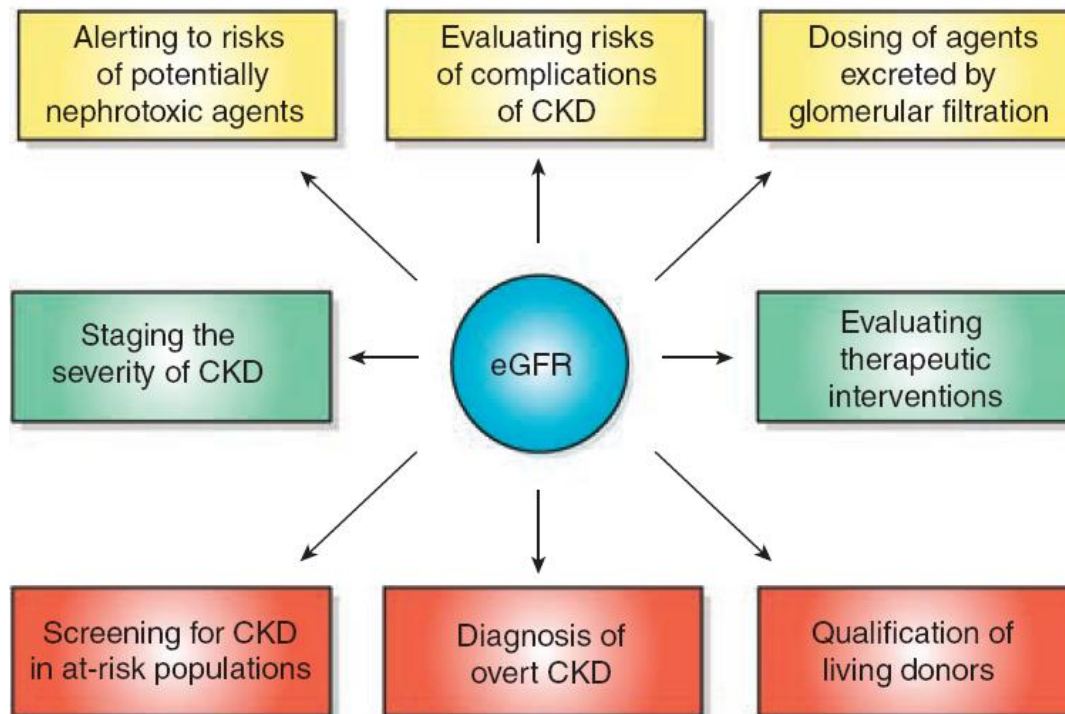


Fonctions des reins



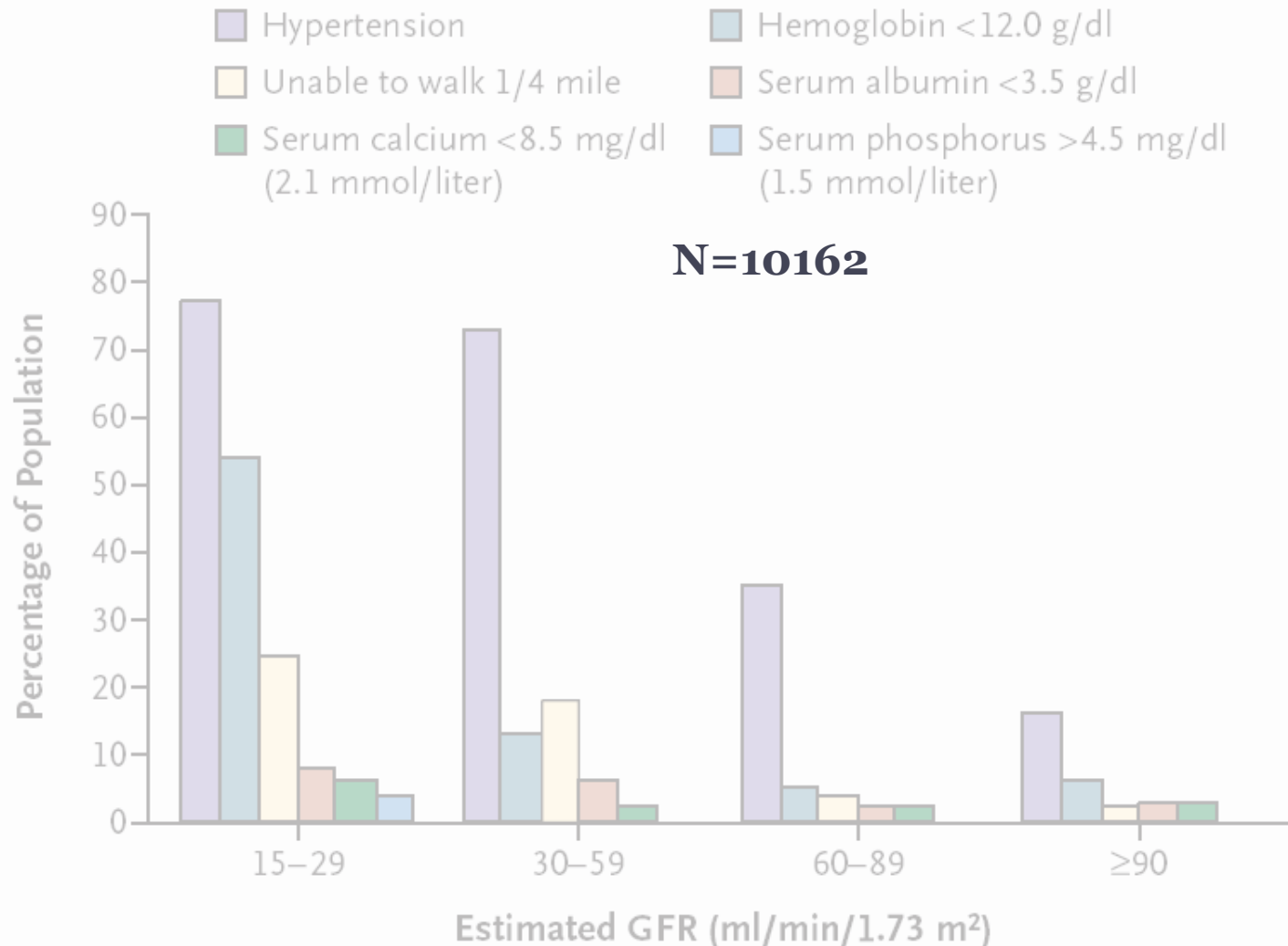
Comment mesurer la fonction rénale et pourquoi?

- ✓ Estimation du taux de filtration glomérulaire (eGFR)
- ✓ GFR= volume de plasma passant à travers la paroi capillaire glomérulaire par unité de temps
- ✓ GFR= mesure acceptée pour évaluer la fonction rénale



↓GFR associé à ↑ mortalité cardiovasculaire, globale et morbidité
↓GFR associée à apparition des complications de la maladie rénale

.....



Classification KDOQI Insuffisance Rénale Chronique

eGFR < 60ml/min/1.73m² ≥ 3 mois = IRC

Stage CKD		Description GFR	GFR ml/min/1.73m ²	Detection Evaluation Management	%	Prevalence N° cases millions (95% CI)
1	*	Normal or increase	>90	Diagnosis + treatment Slowing progression Reduction CV risk	2.8	5.6 (4-7.2)
2	*	Mild decrease	60-89	Estimation of progression	2.8	5.7 (4.2-7.2)
3		Moderate decrease	30-59	Evaluation+ treatment of complications	3.7	7.4 (6-8.9)
4		Severe decrease	15-29	Referral to nephrologist Consider RRT	0.1	0.3 (0.02-0.5)
5		Kidney failure	<15	Renal replacement therapy (RRT)	0.2	0.3

* If evidence of kidney disease (proteinuria, microalbuminuria in diabetes, hematuria or structural kidney disease...)

Marqueurs de la filtration glomérulaire



Le marqueur « idéal » du GFR est retrouvé intégralement dans l'urine:

- ✓ Librement filtré par le glomérule
- ✓ Non sécrété, non réabsorbé par tubules
- ✓ Pas d'élimination extra-rénale
- ✓ Production constante si il s'agit d'un marqueur endogène

Il n'existe pas de marqueur idéal endogène

- ❖ Inuline (polymer de fructose) = marqueur exogène
clearance à l'inuline = gold standard mesure GFR

Mais: - perfusion continue + collection urinaire pendant env 4h
- sondage vésical +/- nécessaire
- coût et temps!

Clearance isotopique

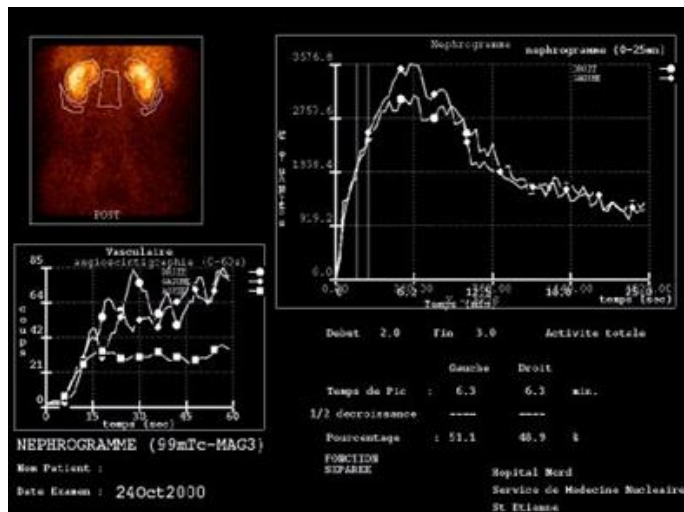


Injection de traceurs marqués (radio-isotopes):
iohexol, iothalamate, MAG3, Ct-EDTA...

GFR mesuré par la disparition du radio-isotope du plasma

- 1 seule injection
- pas de collection d'urine

Mais: coûte cher et ne peuvent être répétés de façon rapprochée



Utile pour suivi ou confirmation IRC
dans certaines populations

Non utilisable en aigu.

Alternatives: Créatinine

Age - sexe - ethnie

Nutrition

Muscle mass

Infection

1. Facteurs extra-rénaux

Protein metabolism

Edema

Métabolisme hépatique

Serum Creatinine

Volume of distribution

2. Facteurs rénaux

Renal excretion

Drugs

Nonlinear

« Réserve fonctionnelle »

Tubular excretion

Filtration (GFR)

Steady state !

3. Essais utilisés pour la mesure: méthode enzymatique > méthode colorimétrique de Jaffé

Alternatives: Equations

www.kidney.org/



Cockroft-Gault mais surestimation

« **MDRD** » **M**odification of **D**iet in **R**enal **D**isease ml/min/1.73m^2

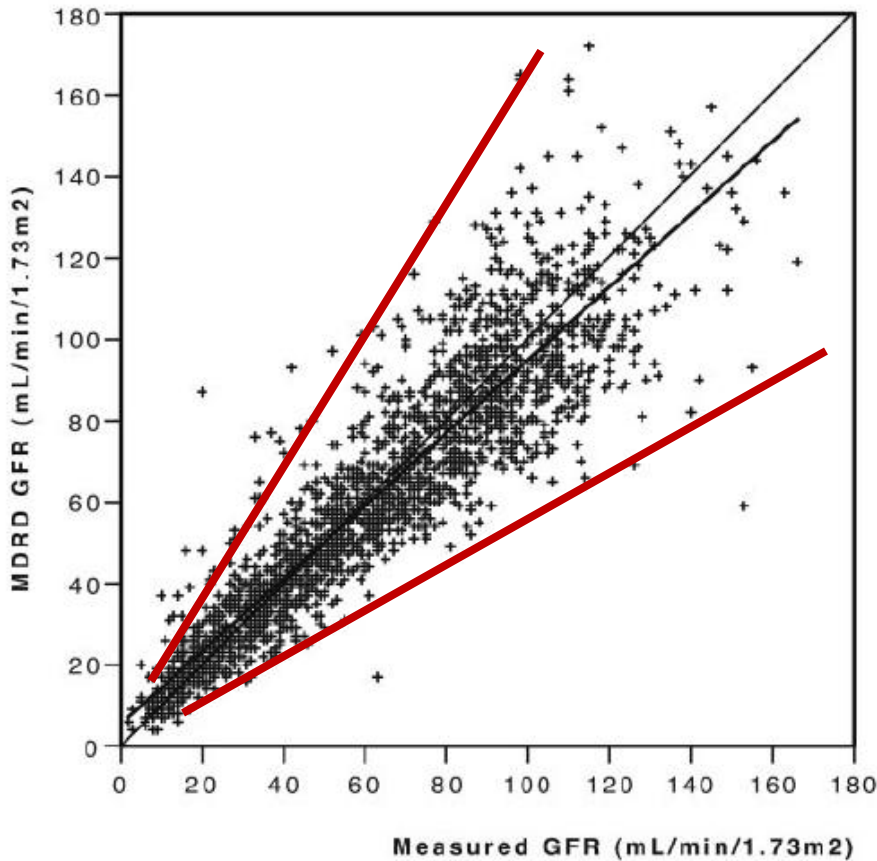
- *Dérivée de population adulte caucasienne non diabétique (n=1628) avec IRC et âge moyen 51 ans*

✓ **6 variables: créatinine, âge, urée, albumine, sexe, ethnie**
 $170 \times (\text{sCr}/88.4)^{-0.999} \times \text{âge}^{-0.176} \times (\text{sU}/0.357)^{-0.170} \times (\text{sAlb} \times 10)^{0.318} \times (0.762 \text{ si femme}) \times (1.180 \text{ si africain})$

✓ **4 variables: créatinine, âge, sexe, ethnie**
 $186.3 \times (\text{sCr}/88.4)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.0203} \times (0.742 \text{ si femme}) \times (1.121 \text{ si africain})$

Autre formule avec créatinine **standardisée**

MDRD mL/min/1.73m^2



Limitations:

- ✓ Populations avec $\text{GFR} \geq 60 \text{ mL/min}$, jeunes
- ✓ Non validé dans certaines ethnies
- ✓ Greffé rénaux
- ✓ Insuffisance rénale aiguë
- ✓ Obèses: correction par surface corporelle inadéquate
- ✓ Limitations liées à créatinine dans populations extrêmes

CKD-EPI ml/min/1.73m^2

Développée à partir de 10 études poolées

N=8254 pour développement et n=3896 pour validation

$$\text{eGFR} = 141 * \min(\text{Scr}/k, 1)^\alpha * \max(\text{Scr}/k, 1)^{-1.209} * 0.003^{\text{Age}} \\ * 1.018 \text{ (si femme)} * 1.159 \text{ (si africain)}$$

K: 0.7 si femme ; 0.9 si homme

α : -0.329 si femme ; -0.411 si homme

- ✓ Meilleure que MDRD pour $\text{GFR} \geq 60 \text{ml/min}$
- ✓ Moins de biais selon: age, sexe, race, diabète, transplantation
- ✓ Biais moins important chez obèse
- ✓ Diminue prévalence IRC (11.5% vs 13%) avec meilleure prédiction mauvais outcome

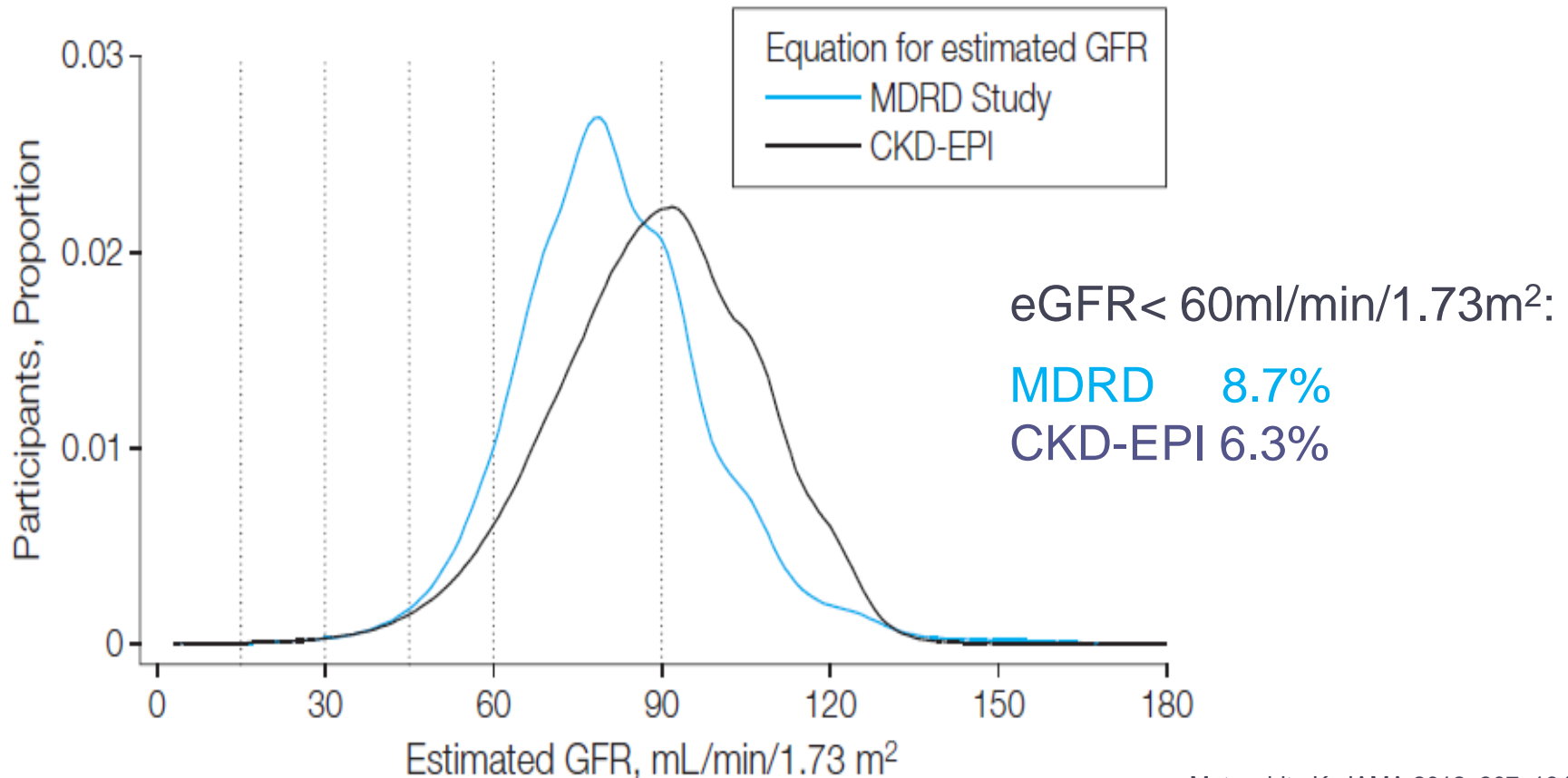
Limitations:

- ✓ Utilise créatinine

CKD-EPI vs MDRD: prévalence IRC

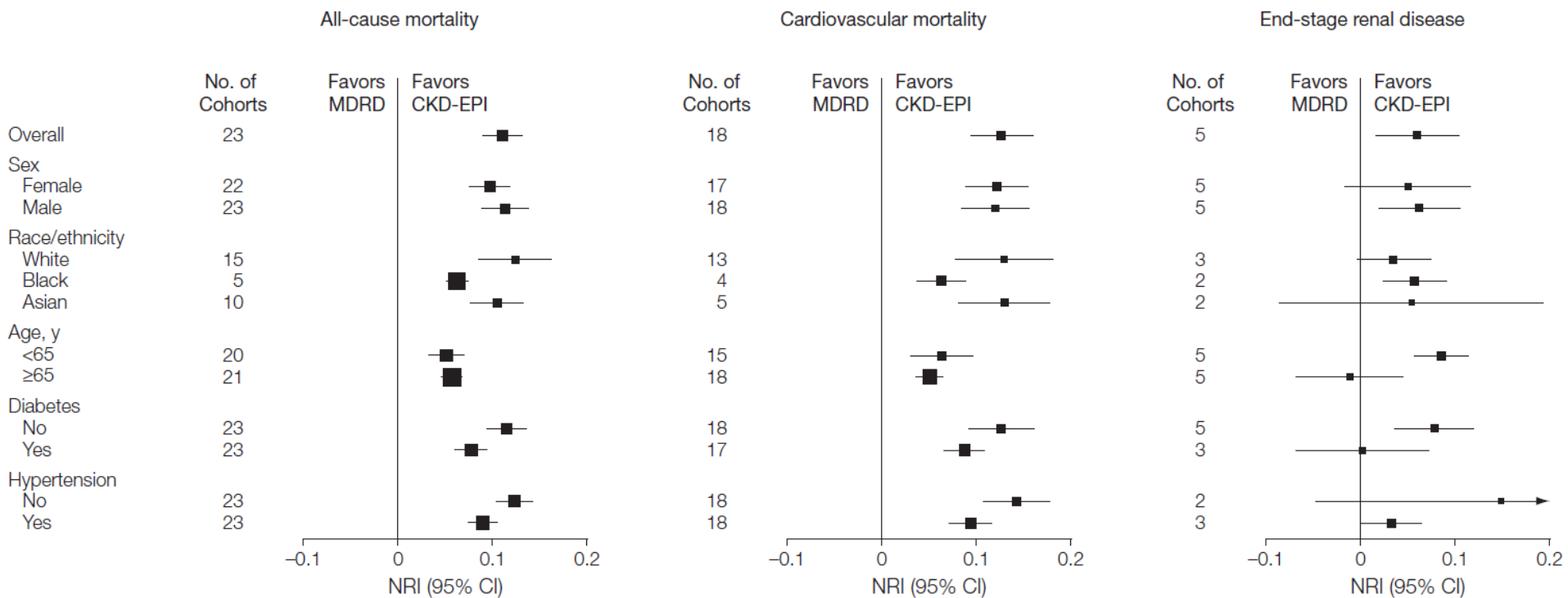
Meta-analyse incluant 1.1mio patients (population générale, haut risque, IRC)

A Distribution of estimated GFR

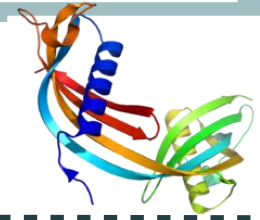


CKD-EPI vs MDRD: prédiction du risque

CKD-EPI prédit mieux que MDRD:
Mortalité globale et CV
Insuffisance rénale terminale



Cystatine C



Protéine 13kD produite à taux constant dans c. nuclées
Inhibiteur extracellulaire de cystéine protéase

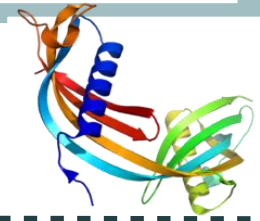
Filtrée librement par le glomérule, non sécrétée
Réabsorbée complètement et métabolisée dans tubules
→ **Concentration sanguine estime fonction glomérulaire**

Utilité dans populations spécifiques?!?!?

- eGFR (MDRD/CKD-EPI) ≥ 60 ml/min/1.73m²
- Fonte musculaire
- Enfants, nouveaux nés
- Cirrhose
- Transplantation
- Détection précoce IRC
- Détection précoce IRA

Herget-Rosenthal . Clin Biochem 2007
Herget-Rosenthal. Kint 2004
Knight E. Kint 2004
Eriksen BO. KI 2010
Filler G. Pediatr Nephrol 2003
White C. NDT 2007
Woitas RP. Clin Chem 2000

Cystatine C - limitations



.....

Moins que la créatinine mais...

- Associée également à :
 - sexe, poids, âge, race
 - Diabète
 - tabac
- Influencée par dysthyroïdie
- Stéroïdes modifie taux → utilité chez greffés?
- Corrélation avec marqueurs de l'inflammation (CRP) ?

Dans la population générale équivalent à créatinine !

- Coût: 21CHF (créatinine 8CHF)
- Non disponible dans tous les laboratoires en urgence

Cystatine C – équations

Equations avec cystatine C
surestiment GFR comme MDRD

Mais
Meilleures associées à la créatinine?

Steps in Standardization of SCysC

Equation 1 $SCysC_{UMN'09} = 0.083 + 0.789 \times SCysC_{CCRL'03}$

Equation 2 $standardized\ SCysC = 1.12 \times SCysC_{UMN'09}$

Equation 3^a $standardized\ SCysC = 0.093 + 0.884 \times SCysC_{CCRL'03}$

Equation 4^b $SCysC_{CCRL'03} = -0.105 + 1.13 \times standardized\ SCysC$

CKD-EPI Equations for Nonstandardized SCysC

Equation 5 $eGFR = 76.7 \times (SCysC)^{-1.19}$

Equation 6 $eGFR = 127.7 \times (SCysC)^{-1.17} \times age^{-0.13} \times (0.91\ if\ female) \times (1.06\ if\ black)$

Equation 7 $eGFR = 177.6 \times standardized\ SCr^{-0.65} \times (SCysC)^{-0.57} \times age^{-0.20} \times (0.82\ if\ female) \times (1.11\ if\ black)$

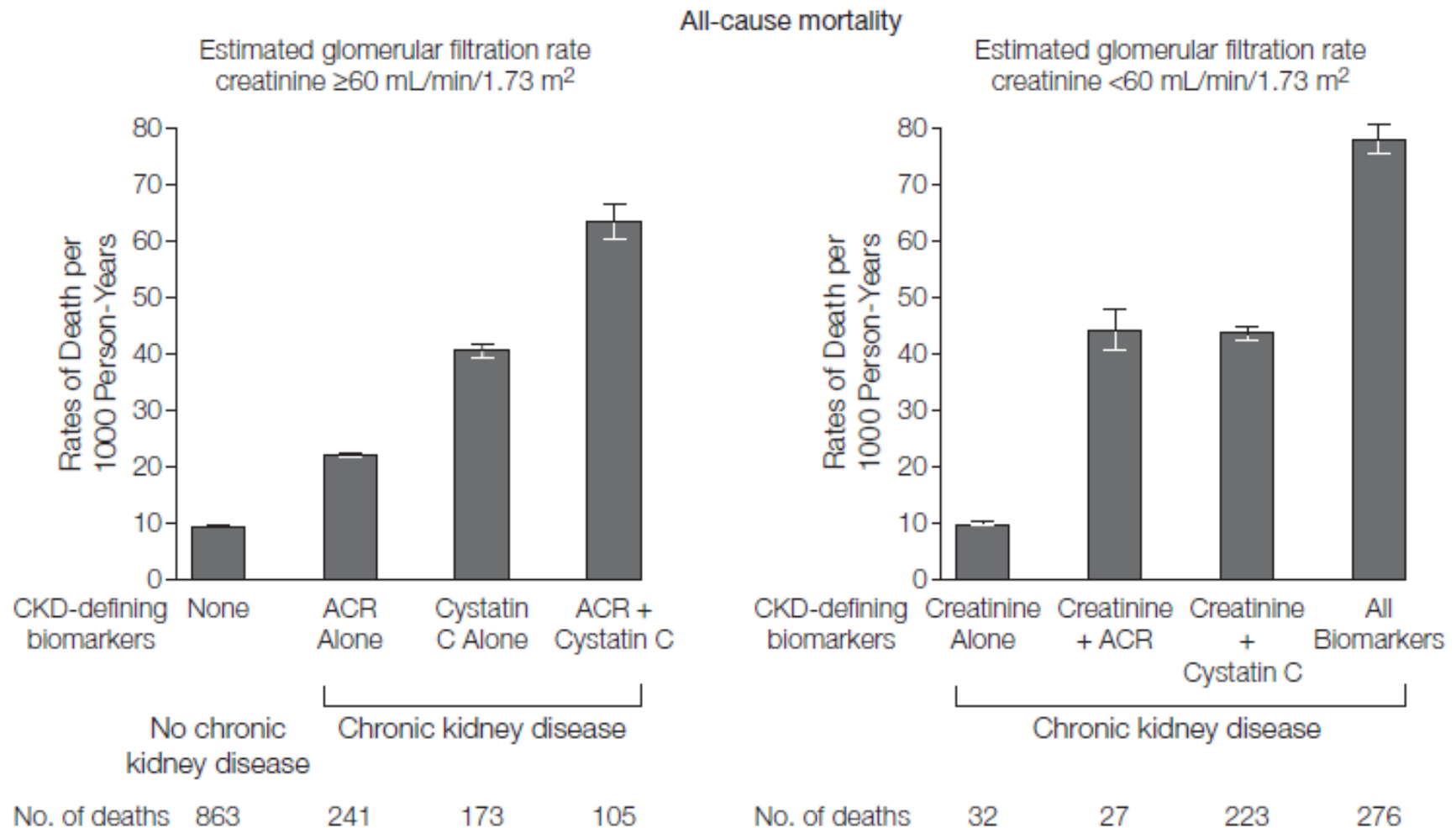
CKD-EPI Equations Re-expressed for Standardized SCysC

Equation 8 $eGFR = 76.7 \times (-0.105 + 1.13 \times standardized\ SCysC)^{-1.19}$

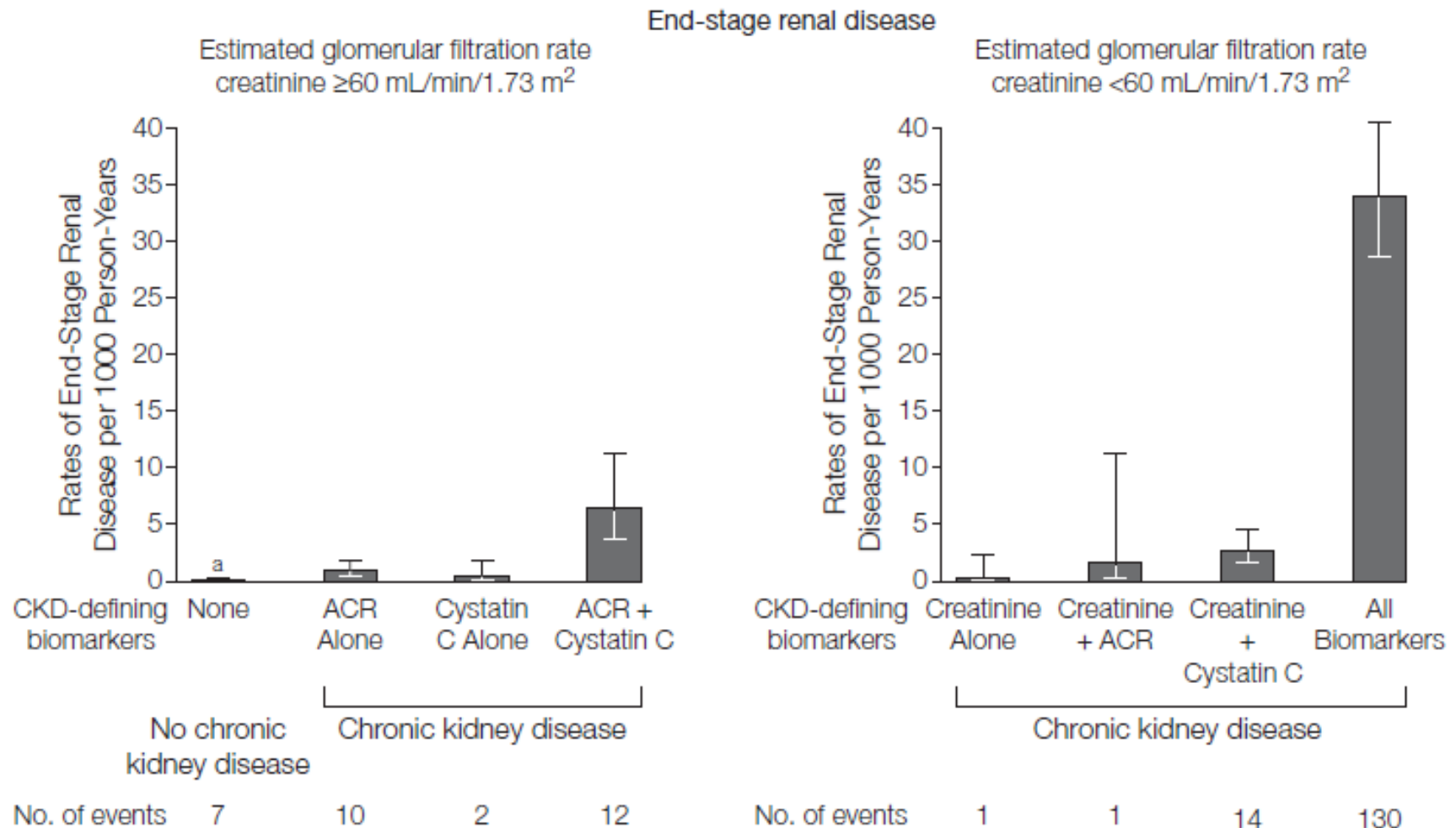
Equation 9 $eGFR = 127.7 \times (-0.105 + 1.13 \times standardized\ SCysC)^{-1.17} \times age^{-0.13} \times (0.91\ if\ female) \times (1.06\ if\ black)$

Equation 10 $eGFR = 177.6 \times standardized\ SCr^{-0.65} \times (-0.105 + 1.13 \times standardized\ SCysC)^{-0.57} \times age^{-0.20} \times (0.82\ if\ female) \times (1.11\ if\ black)$

Cystatine C: aide à prédire mortalité



Cystatine C: aide à prédire IRT



Equations combinant créatinine+cystatine c

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C

Lesley A. Inker, M.D., Christopher H. Schmid, Ph.D., Hocine Tighiouart, M.S.,
John H. Eckfeldt, M.D., Ph.D., Harold I. Feldman, M.D., Tom Greene, Ph.D.,
John W. Kusek, Ph.D., Jane Manzi, Ph.D., Frederick Van Lente, Ph.D.,
Yaping Lucy Zhang, M.S., Josef Coresh, M.D., Ph.D., and Andrew S. Levey, M.D.,
for the CKD-EPI Investigators*

Equations combinant créatinine+cystatine c

CKD-EPI creatinine equation[‡]

Female	≤0.7	$144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ if black}]$
Female	>0.7	$144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ if black}]$
Male	≤0.9	$141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ if black}]$
Male	>0.9	$141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Age}} [\times 1.159 \text{ if black}]$

* CKD-EPI cystatin C equation[§]

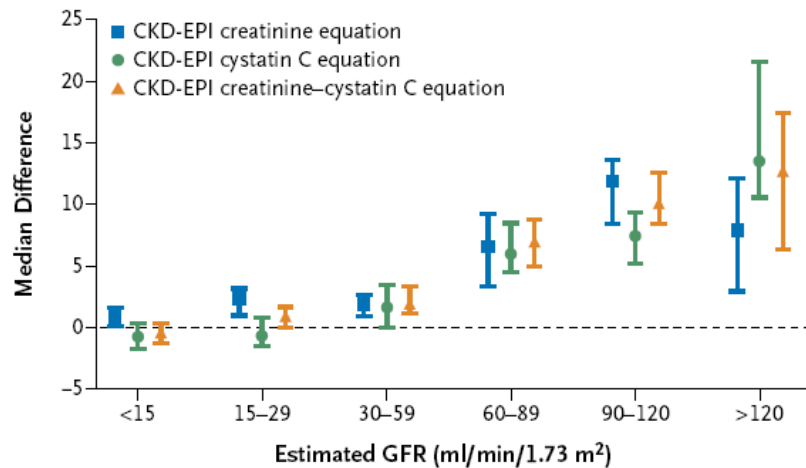
Female or male	≤0.8	$133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{\text{Age}} [\times 0.932 \text{ if female}]$
Female or male	>0.8	$133 \times (\text{Scys}/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{\text{Age}} [\times 0.932 \text{ if female}]$

* CKD-EPI creatinine–cystatin C equation[¶]

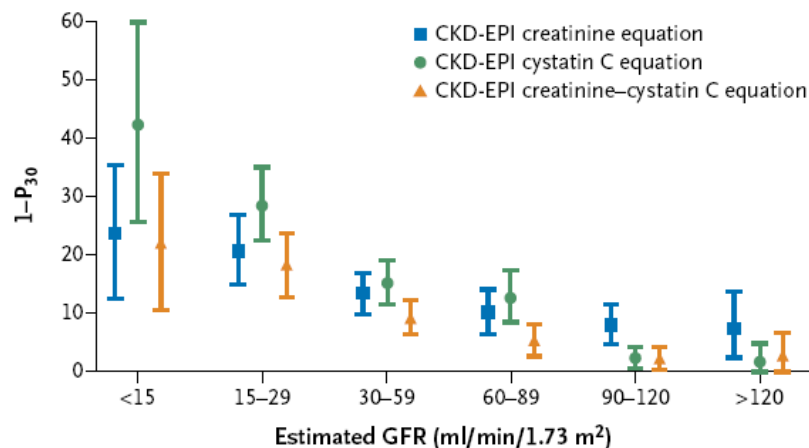
Female	≤0.7	≤0.8	$130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.248} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
		>0.8	$130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.248} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
Female	>0.7	≤0.8	$130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
		>0.8	$130 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
Male	≤0.9	≤0.8	$135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.207} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
		>0.8	$135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.207} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
Male	>0.9	≤0.8	$135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$
		>0.8	$135 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.601} \times (\text{Scys}/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{\text{Age}} [\times 1.08 \text{ if black}]$

Equations combinant créatinine+cystatine c

A Bias



B Accuracy



✓ Développement 2 nouvelles équations:
N=5352 (13 études)

✓ Validation:
N=1119 (5 études)

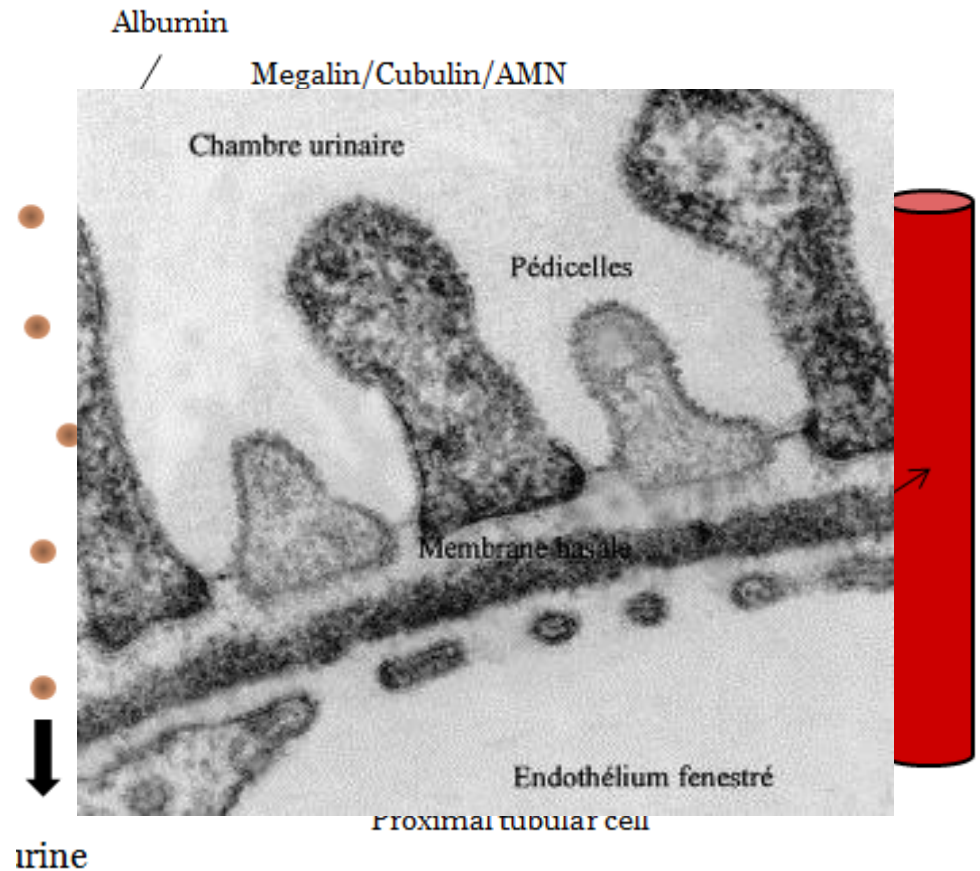
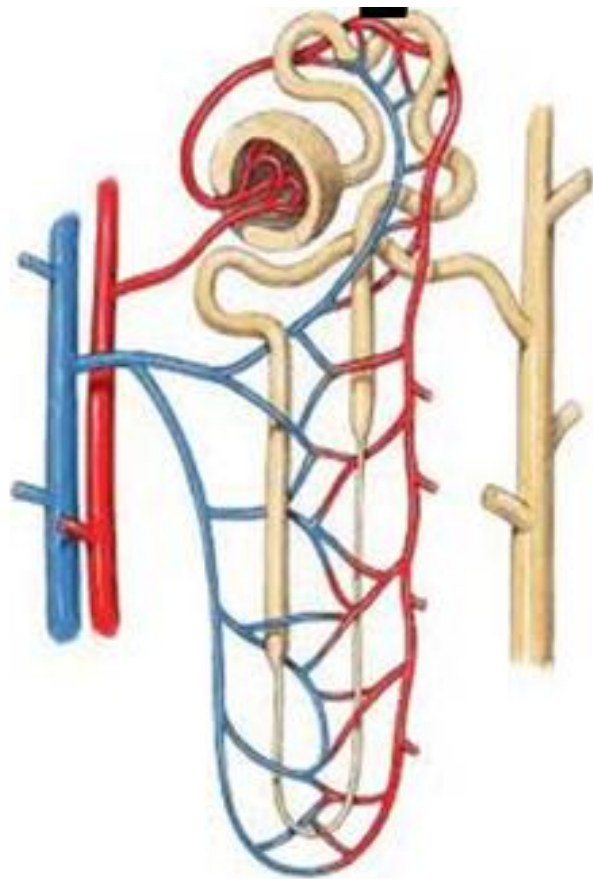
Biais similaires entre 3 équations
MAIS combinaison créatinine/cystatine

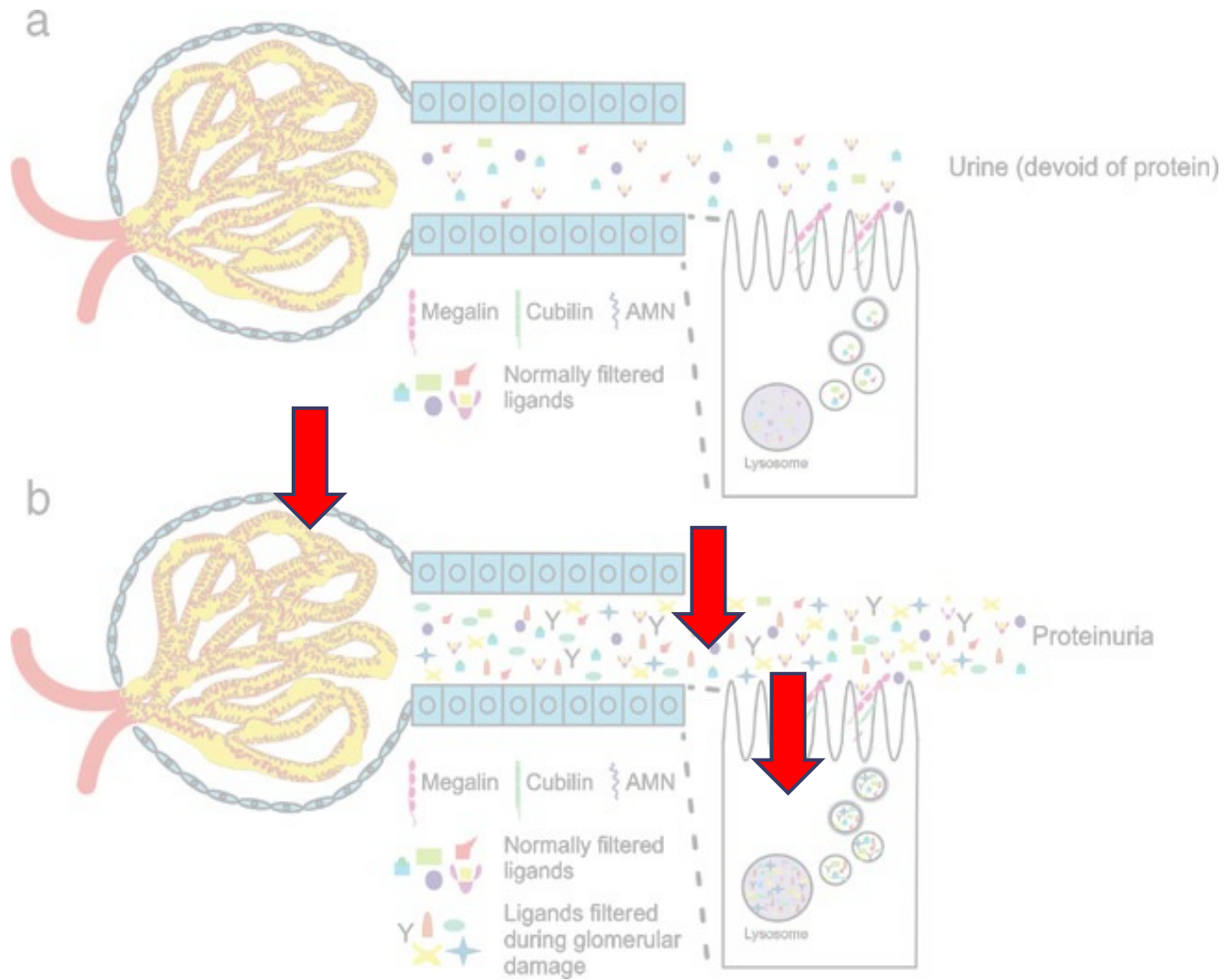
- Meilleure performance
- Meilleure précision

Fonction rénale: protéinurie?



Origine d'une protéinurie >150 mg/24 h





Origine d'une protéinurie >150 mg/24 h

- Glomérulaire
 - Passage d'albumine et de plus haut poids moléculaire
 - Débit variable
- Tubulaire
 - Protéines de bas poids moléculaire
 - Un peu d'albumine mais minoritaire
 - Faible débit
- De surcharge
 - Chaines légères

Que mesure-t-on?

- L'albumine
 - Immuno-néphélométrie
 - Sensible et spécifique: mesure de dépistage recommandée dans maladies glomérulaires
 - 11.2 chf
- La protéinurie
 - Toutes les protéines par méthode colorimétrique (un peu moins les chaines légères)
 - Diagnostic initial et suivi protéinurie >500mg/24 heures
 - 8.72 chf
- Electrophorèse et profil protéique urinaire
- Dosage $\lambda\kappa$ et immunofixation

Bandelette urinaire

- Réaction colorimétrique
- Détecte principalement l'albumine
- Semi quantitatif en gr/l
- Peu coûteux et détecte aussi le sang
- Peu sensible
 - Pas pour le dépistage (vu peu de sensibilité) si autres moyens disponibles
- Faux négatifs et faux positifs

Qualifier une protéinurie

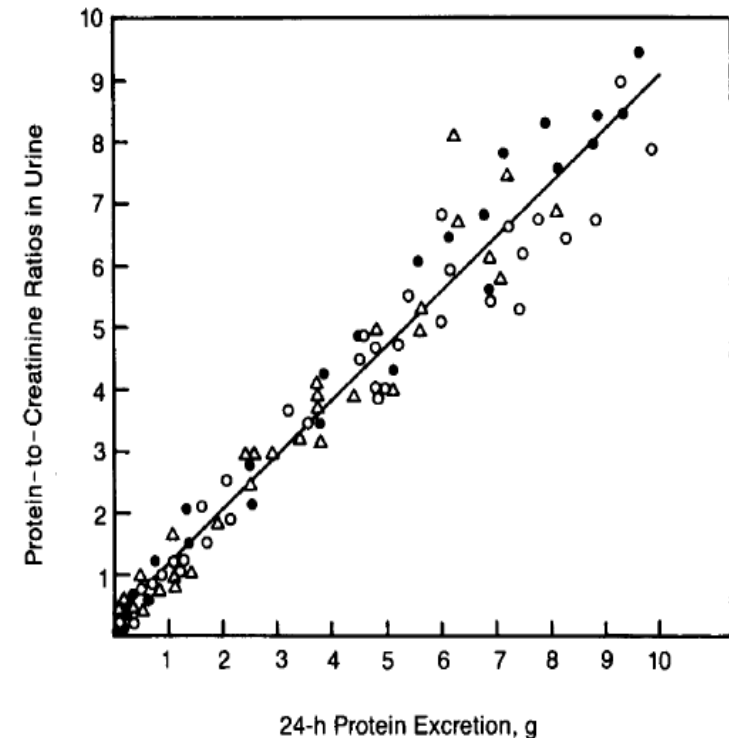
Mesurer simultanément la protéinurie et l'albuminurie sur un spot, faire le ratio (%)

- Protéinurie à plus de 60% composée d'albumine, débit variable
 - Protéinurie GLOMERULAIRE
- Protéinurie non majoritairement composée d'albumine (<40%)
 - Chaînes légères?
 - Protéinurie tubulaire (petit débit)
 - Faire immunofixation dans les urines

Quantifier une protéinurie

Les normes sont fixées en
excrétion/24 heures

- Récolte urinaire de 24 heures
 - Fastidieux
 - Souvent inexact
- Spot urinaire
 - Rapport protéine sur créatinine (corrige pour la concentration)
 - Relation linéaire, inexactitudes liées à excrétion créatinine
 - **Non valable en IRA**



Relation between urinary protein-to-creatinine ratios in single-voided urine specimens and concurrent 24-hour urine protein excretion in ambulatory outpatients (solid circles), ambulatory inpatients (open circles), and immobilized (bed-bound) inpatients (open triangles); $n = 101$; $r = .96$; $y = 0.87x + 0.33$.

Convertir les unités

Basé sur une excrétion de créatinine de 1 gr/ 24 heures ou 8.8 mmol/24 heures

- Aux HUG

- Spot créat mmol/l et prot en g/l, alb en mg/l

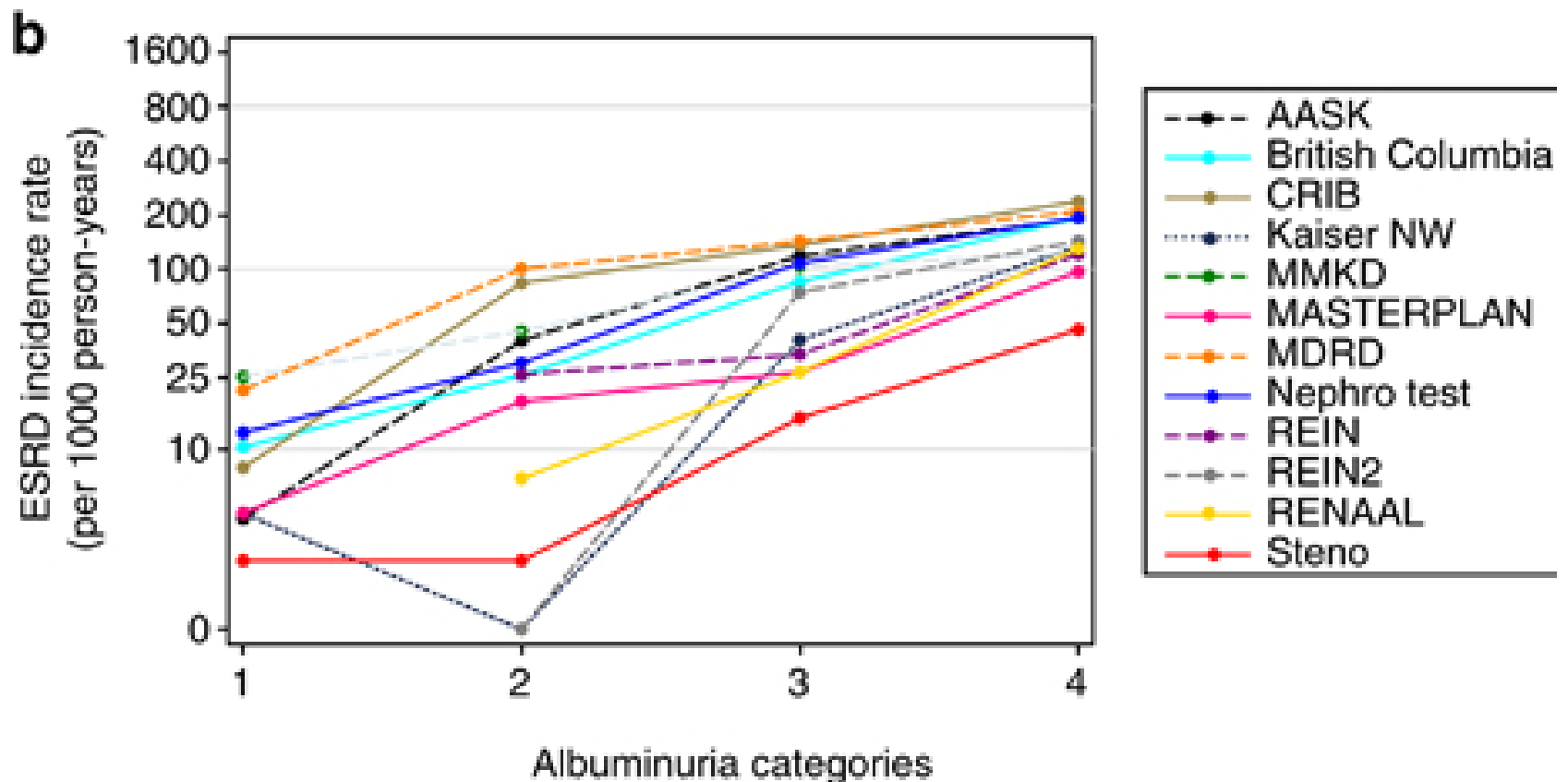
**Albuminurie de 24 heures en mg =
albumine (mg/l)*(8.8/créat en mmol/l)**

- Labos de ville

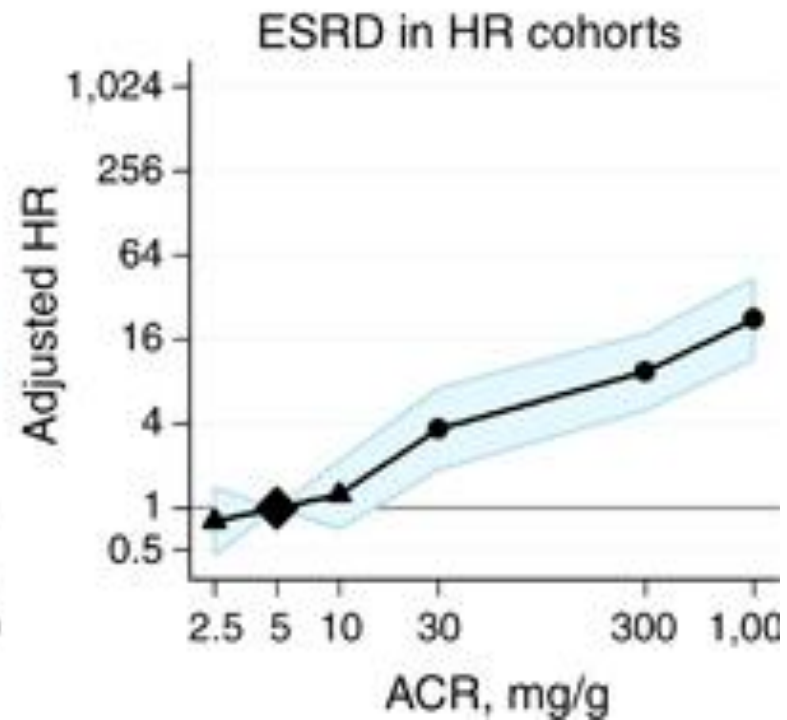
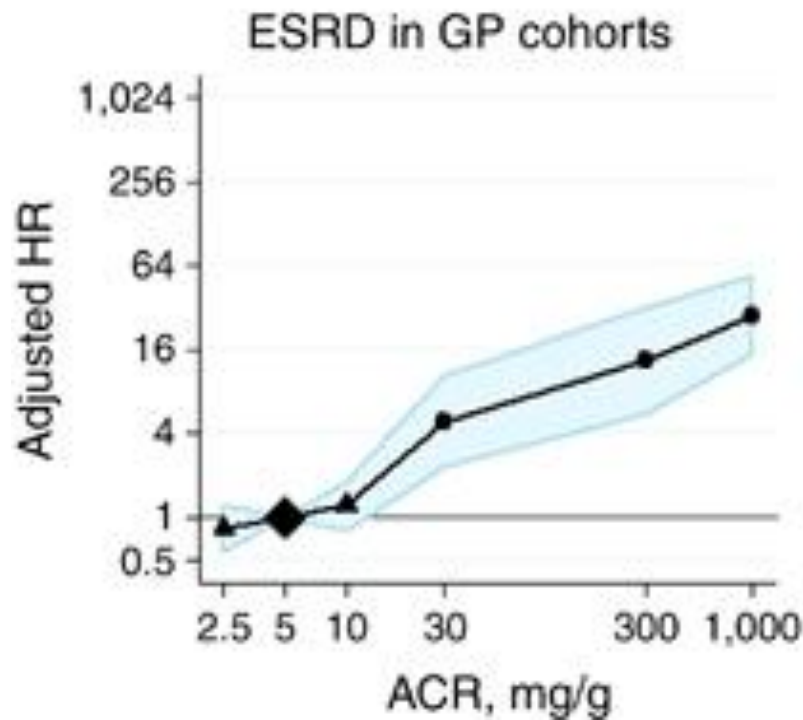
- Souvent résultat en mgr d'albumine/ mmol de créat

**Albuminurie de 24 heures en mg=
(mgr alb/mmol creat)*8.8**

L'albuminurie prédit une évolution rénale défavorable dans l'IRC

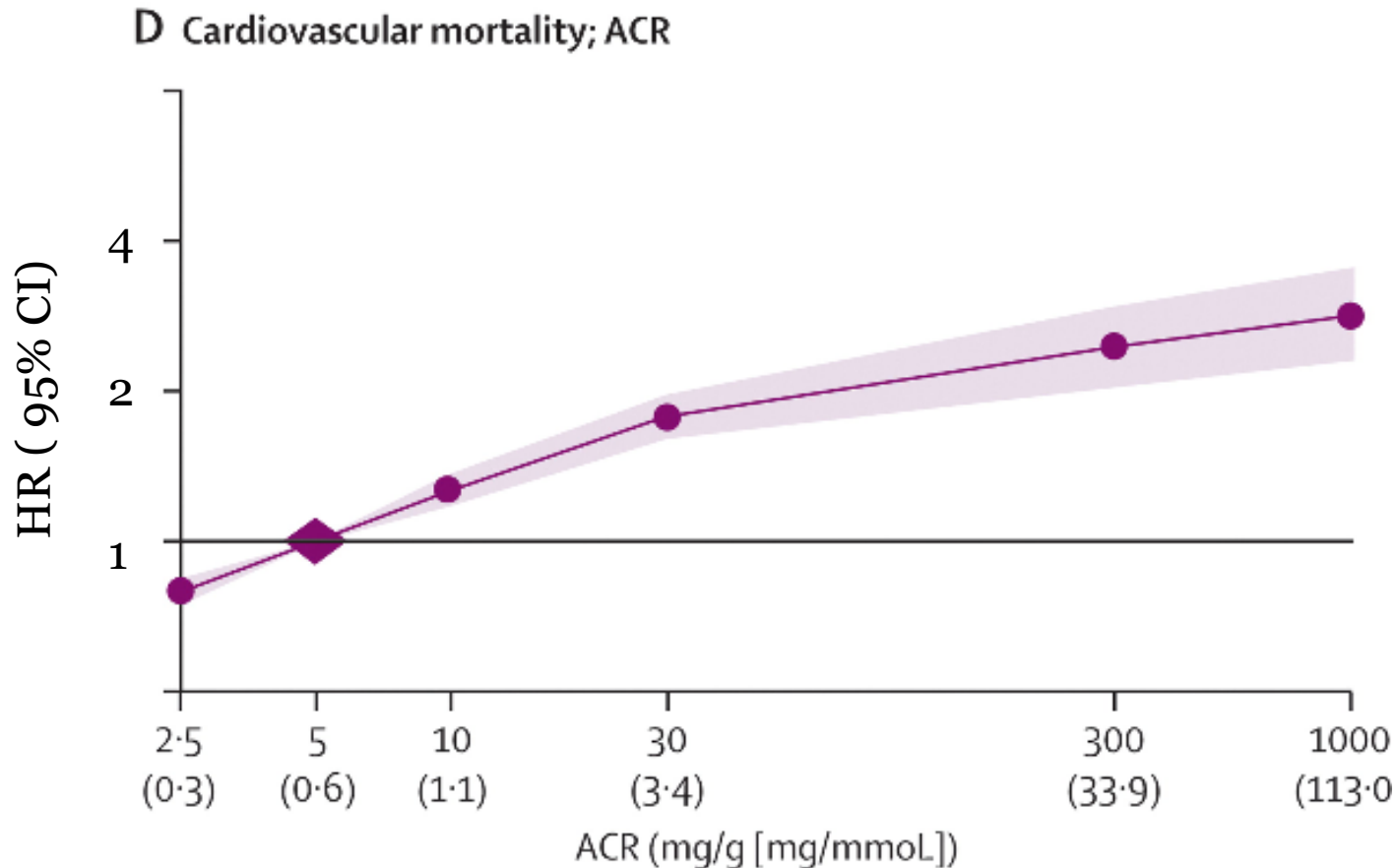


L'albuminurie prédit l'IRC dans la population générale



Pas de seuil inférieur!!

L'albuminurie prédit une évolution cardiovasculaire défavorable



La nouvelle classification inclut la mesure de l'albuminurie

- No CKD
- Moderate-risk CKD
- High-risk CKD
- Very high-risk CKD

				Albuminuria stages, description, and range (mg/g)				
				A1		A2	A3	
				Optimum and high-normal		High	Very high and nephrotic	
				<10	10-29	30-299	300-1999	≥2000
GFR stages, description, and range (mL/min per 1.73m ²)	G1	High and optimum	>105					
			90-104					
	G2	Mild	75-89					
			60-74					
	G3a	Mild-moderate	45-59					
	G3b	Moderate-severe	30-44					
	G4	Severe	15-29					
	G5	Kidney failure	<15					

Déclin eGFR et protéinurie pas toujours simultané, tester les deux!

Un patient avec un eGFR à 80 ml/min mais une albuminurie de 500 mg/ 24 heures a

- Deux fois plus de risque d'événements cardiovasculaires
- Dix fois plus de risque d'IRC

qu'un patient avec un eGFR à 50 ml/min sans albuminurie

A qui?

- IRC
 - Protéinurie et albuminurie
- Diabète (dépistage annuel: albuminurie)
- Patients à risque de maladie rénale
 - Patients coronariens ou à risque vasculaire, HTA, obèses
 - ATCD IRA, anamnèse familiale IRC
 - Exposition à médicaments néphrotoxiques
 - HIV; HBV; HCV
 - Maladie autoimmune
 - Petits poids de naissance

Bilan complémentaire

- Toute albuminurie/ protéinurie est anormale, même minime
- Rechercher une cause en fonction du type de protéinurie
 - Faire une bandelette et sédiment urinaire, US rénal avec une fonction rénale, evt immunofixation et FSC
- Faire un bilan des FRCV
- Référer à un néphrologue si nécessaire

En conclusion

- **Chez un patient avec atteinte rénale:**
 - Estimer l'eGFR avec une équation basée sur la créatinine(CKD EPI >MDRD)
 - Penser à utiliser la cystatine C en cas de doute
 - Quantifier et qualifier la protéinurie (albuminurie) sur un spot (albumine, créatinine, protéine)



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

