

**UNIVERSITE MOHAMMED V -SOUSSI-
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT-**

ANNEE : 2013

THESE N° :70

**MÉTHODES D'EXPLORATION BIOLOGIQUE DE LA
FONCTION GLOMÉRULAIRE RÉNALE : ÉTAT DE L'ART**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. BEN KHALIL FATIMA

Née le 15 Janvier 1984

pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Débit de filtration glomérulaire ; insuffisance rénale ; transplantation rénale

MEMBRES DE JURY

Mr. L. CHABRAOUI
Professeur de Biochimie

PRESIDENT

Mme. S. BOUHSAÏN
Professeur de Biochimie

RAPPORTEUR

Mr. A. AMEUR
Professeur d'Urologie

Mr. A. DAMI
Professeur de Biochimie



JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSaid Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Pr. BAYAHIA Rabéa
 Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
 Pr. BENSOUDA Yahia
 Pr. BERRAHO Amina
 Pr. BEZZAD Rachid
 Pr. CHABRAOUI Layachi
 Pr. CHERRAH Yahia
 Pr. CHOKAIRI Omar
 Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 Pr. KHATTAB Mohamed
 Pr. SOULAYMANI Rachida
 Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
 Pr. BENSOUDA Adil
 Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
 Pr. CHRAIBI Chafiq
 Pr. DAOUDI Rajae
 Pr. DEHAYNI Mohamed*
 Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 Pr. FELLAT Rokaya
 Pr. GHAFIR Driss*
 Pr. JIDDANE Mohamed
 Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 Pr. TAGHY Ahmed
 Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
 Pr. BENCHERIFA Fatiha
 Pr. BENJAAFAR Nouredine
 Pr. BEN RAIS Nozha
 Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL AOUAD Rajae
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika

Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Immunologie

Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. MOUDENE Ahmed*
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BRAHMI Rida Slimane
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. EL ABBADI Najia
 Pr. HANINE Ahmed*
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. BEDDOUCHE Amqrane*
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbas
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. FERHATI Driss
 Pr. HASSOUNI Fadil
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. IBRAHIMY Wafaa
 Pr. MANSOURI Aziz
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Génétique

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie

Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabiha
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil

Anesthésie-Réanimation

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BELMEKKI Mohammed
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BENYOUSSEF Khalil
 Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUHOUCHE Rachida
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. CHELLAOUI Mounia
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie

Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*

Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie

Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KARMANE Abdelouahed
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. SASSENOU ISMAIL*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENHARBIT Mohamed
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. KARIM Abdelouahed
 Pr. KENDOUCI Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZHAR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*

Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. DAMI Abdellah*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Cardiologie
 Biochimie chimie

Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. Ahmed JAHID
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Drissi*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
 Pr. Mounir ER-RAJI
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Pédiatrique
 Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCI Mohame
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Zootéchnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

****Enseignants Militaires***

Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect, A ceux qui me sont les plus chers*

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

Aussi, c'est tout simplement que...



Je dédie cette Thèse... 

A mes très chers parents

*Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour,
de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.*

*Votre bonté et votre générosité sont sans limite. Vos prières m'ont été d'un grand
soutien au cours de ce long parcours.*

*J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous soyez fière de moi, et que je réalise
l'un de vos rêves.*

Pour tous les encouragements et le réconfort qui n'ont cessé de me servir de guide.

*J'espère être la fille que vous aviez voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être
digne de ce que vous auriez souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en
Pharmacie je le porterai fièrement et je vous le dédie tout particulièrement.*

*Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé, longue vie et vous garder à mes côtés
le plus longtemps possible*

Je vous adore

*A mon très cher frère Rachid et ma très chère sœur
Aziza et son mari Moustafa*

*Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour
vos soutiens, vos compréhensions et vos encouragements. Que ce travail soit le
témoin de la reconnaissance infinie. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et
que je sois toujours la sœur dont vous serez fier.*

*J'espère que vous trouverez dans cette thèse le témoignage de mes
sentiments les plus sincères et les plus affectueux.*

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

Je vous adore

A Mes grands parents

Aucune expression ne pourrait exprimer à leur juste valeur, la reconnaissance, le soutien, le respect et l'estime que je vous dois.

Puisse Dieu vous accorder santé, longue vie et prospérité.

*A mon oncle Jilali et sa femme Fatiha
A mon oncle Ahmed
A mes oncles et tantes,
A mes cousins et cousines
A tous les membres de la famille et
A Ahmed et sa femme Khadija*

*En témoignage de ma gratitude et de mon affection la plus sincère, je vous dédie
ce travail.*

Que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.

A mes très chères amies

*Dinari Hind, Zerwal Wahiba, Kamil Nadia, Didi Siham, El Asri Jawhara,
Bouich Meryeme, Alaz Hasna, Boulif Hakima, Kamali Amina, Arbai Soumaya,
Foulal Laila, Sbir Hichm*

*Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude et ma
reconnaissance envers vous, pour votre soutien et votre patience, pour vos efforts
et votre dévouement.*

*Je dédie ce travail à toutes nos préparations, les jours et les nuits blanches, nos
larmes et nos fous rires, nos déceptions et nos éclats de joie. A tous les moments
qu'on a passés ensemble. A notre belle amitié.*

*Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans votre
vie et vous protège.*

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

Remerciements

*A notre maître et président de thèse
Monsieur Layachi Chabraoui
Professeur de Biochimie*

*A l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de
notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde
reconnaissance pour vos qualités humaine*

*L'ampleur de vos connaissances et la rigueur de votre enseignement
ont toujours suscité notre admiration.*

Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime

*A notre maître et rapporteur de thèse
Madame Sanae Bouhsain
Professeur de Biochimie*

*Chère professeur, c'est un grand honneur pour moi de travailler sous votre
encadrement.*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous
avez bien voulu diriger ce travail.*

*Vos conseils et remarques nous étaient d'un grand apport pour la réalisation
de ce travail.*

*Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et
professionnelles ainsi que votre entière disponibilité nous inspirent une grande
admiration et un profond respect.*

*Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et notre
grande estime.*

*À notre maître et juge de thèse
Monsieur Ahmed Ameer
Professeur d'Urologie*

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en siégeant parmi notre jury de thèse.*

*Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre
profond respect.*

*A notre maître et juge de thèse
Monsieur Abdellah Dami
Professeur de Biochimie chimie*

Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en

Acceptant de jurer notre travail.

Veillez trouver à travers ce modeste travail la manifestation de notre

Plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.

Liste des figures

Figure 1 : Morphologie externe du rein droit.

Figure 2 : Morphologie interne du rein.

Figure 3 : Microanatomie rénale.

Figure 4 : Circulation rénale.

Figure 5 : Schématisation du néphron.

Figure 6 : Schéma d'un néphron avec le corpuscule de Malpighi et les différentes parties du tubule.

Figure 7 : Segmentation fonctionnelle du tubule rénal.

Figure 8 : Représentation schématique des réabsorptions d'eau et de soluté dans les deux branches de l'anse de Henlé et dans le canal collecteur de Bellini.

Figure 9 : Les principaux processus de réabsorption et sécrétion dans le tubule contourné proximal.

Figure 10 : Fonctionnement schématisé d'un néphron.

Figure 11 : Rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone.

Figure 12 : Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec ses principales régulations positives (+) ou négatives.

Figure 13 : Relation entre DFG et créatininémie.

Figure 14 : Modification de l'excrétion rénale des protéines dans le divers type de protéinuries pathologique.

Figure 15 : Score RIFLE.

Figure 16 : Progression de l'insuffisance rénale chronique.

Liste des tableaux

Tableau I : Classement des biomarqueurs d'atteintes rénales selon leur type, leur fonction ou leur structure rénale cible (glomérulaire, tubulaire. . .) et leur utilisation expérimentale ou clinique.

Tableau II : Critères de jugement pour déterminer la présence ou l'absence d'une perte rénale hydroélectrolytique.

Tableau III : Facteurs influençant la production de la créatinine.

Tableau IV : Facteurs influençant l'élimination de la créatinine.

Tableau V : Valeurs de créatinine sérique correspondant à un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min.

Tableau VI : Variations Physiophysiologique de l'albuminurie, de la Protéinurie, de l'hématurie et de la leucocyturie.

Tableau VII : Valeurs usuelles de la créatininémie, du DFG mesuré (clairance de l'inuline) et de la cystatine C chez l'enfant, l'adolescent, l'adulte et la femme enceinte (résultats exprimés soit en moyenne $\pm$ écart-type, soit en intervalle de référence 95 %).

Tableau VIII : Les différentes techniques utilisées pour le dosage sanguin de cystatine C.

Tableau IX : Principales équations d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) à l'aide de formules.

Tableau X : Validité et comparaison des formules CG et MDRD « simplifiée » d'estimation du DFG dans différents groupe de la population.

Tableau XI : Les performances comparées des principales formules développées pour estimer le DFG dans diverses situations : formule de Cockcroft-Gault, formule MDRD et formule CKD-EPI.

Tableau XII : Classification AKIN selon Mehta et al.

Tableau XIII : Classification de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) de l'insuffisance rénale chronique (IRC).

Tableau XIV : Les marqueurs d'atteinte rénale.

Tableau XV : Les cinq stades de maladie rénale chronique selon la classification américaine de la National Kidney Foundation.

Tableau XVI : Classification KDIGO, d'après Levey et al., 2010.

Liste des abréviations

AAP :	Alanine Amino-Peptidase
ACR :	Ratio Albuminurie Créatininurie.
ACR:	Albumin Creatinin Ratio
ADH:	Hormone Antidiurétique
ADP:	Adenosine diphosphate
ADQI:	Acute Dialysis Quality Initiative
AER:	Albumin Excretion Ratio
AKIN:	Acute Kidney Injury Network
ANAES :	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ARA :	Agression Rénale Aiguë
ARN :	Acide Ribonucléique
ASC :	Aire Sous la Courbe
AST :	Aspartate Aminotransférase (anciennement TGO ou ASAT)
ATP:	Adénosine triphosphate
BTP:	β-trace protein
CG:	Cockcroft et Gault
CKD-EPI:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV:	Cytomegalovirus
Cyr61:	Cysteine-rich protein 61
CysC :	Cystatine C
DFG :	Débit de Filtration Glomérulaire
DFGe :	Débit de Filtration Glomérulaire estimé
DTPA :	Diéthylène-Penta-Acétate
ECA :	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine I

EDTA :	Ethylène diamine tétracétate
EIA :	Enzyme- immunoassay
ELISA :	Enzyme liked immunosorbent
FIAT :	Fibrose Interstitielle/ atrophie tubulaire
GFR :	Glomerular Filtration Renal
GST :	Glutathion-S-transférase
GSTα :	Glutathion-S-transférase tubules proximaux
GSTπ :	Glutathion-S-transférase tubules distaux
HAS :	Haute Autorité de Santé
H-FABP:	Heart Fatty-Acid-Binding Protein
HPLC:	High Pressure Liquid Chromatography
ID-MS:	Isotype Dilution-Mass Spectrometry
IDR :	Immuno-Diffusion Radiale
IgA :	Immunoglobuline A
IL :	Interleukine
IR :	Insuffisance Rénale
IRA :	Insuffisance Aiguë
IRC :	Insuffisance Rénale Chronique
IRCT :	Insuffisance Rénale Chronique Terminal
ISN :	Société Internationale de Néphrologie
KDa :	Kilodalton
KDIGO:	Kidney Disease Improving Global Outcome
KDOQI:	Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative
CKD:	Chronic Kidney Disease
KIM-1:	Kidney Injury Molecule 1
LC-MS :	Chromatographie Liquide Couplée à la Spectrométrie de Masse
LCR :	Liquide céphalorachidien
L-FABP :	Liver Fatty-Acid-Binding Protein
LDH :	Lactate deshydrogénase
L-PGDS :	Prostaglandine D Synthétase de type Lipocaline

MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease
MM :	Masse Molaire
MRC :	Maladies Rénale Chronique
NAD :	Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NADH :	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NAG :	N-acétyl- β -glucosaminidase
NGAL :	Lipocaline associée à la gélatinase des polynucléaires neutrophiles
NHE-3 :	Transporteur Na/H isoforme 3
NKF :	National Kidney Foundation
NTA :	Nécrose Tubulaire Aigue
OPN :	Ostéopontine
PAL :	Phosphatse alcaline
Pcr :	Créatinine sérique
PENIA:	Particle-Enhanced Nephelemetric Immunoassay
PETIA:	Particle-Enhanced Turbidimetric Immuno-assay
PG :	Prostaglandine
PG E2 :	Prostaglandine E2
PGI2:	Prostaglandine I2
PTH:	Parathormone
RBP:	Retinol binding protein
RIA:	Radio -immunoanalyse
RIFLE:	Risk-Injury-Failure Loss End stage kidney disease
RPA-1 :	Antigène Papillaire Rénal
RT-PCR :	Reverse Transcription Polymerase chain reaction
Scr :	Créatininémie
Scys :	Cystatinémie
SRAA :	Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone
TA :	Tension Artérielle
TCP :	Tube Contournée Proximal
TNF-a :	Tumor Necrosis Factor

VES :	Voies Exterieurs Superieurs
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine
α1-MG :	Alpha 1 microglobuline
β2-MG :	Bêta 2 microglobuline
γGT :	γ -Glutamyl transpeptidase
^{99m}Tc:	Technétium 99 m
^{51}Cr:	Chrome 51
^{125}I :	Iode 125

Sommaire

INTRODUCTION

I-RAPPELS	3
A) Anatomie du rein.....	3
1- Morphologie externe	3
2- Morphologie interne	5
3- Vascularisation et circulation rénale	8
B) Physiologie du rein	10
1- Glomérule et filtration glomérulaire.....	10
2- Les fonctions tubulaires de réabsorption et sécrétion.....	13
3- Excrétion d'urine	22
C) Les fonctions du rein.....	22
D) Rein et vieillissement.....	26
II- LES BIOMARQUEURS DE LA FONCTION RENALE	
A) Définition de biomarqueur	27
B) Classification de biomarqueurs.....	27
C) Biomarqueurs d'explorations tubulaires rénales.....	31
1- kidney injury molecule 1 KIM-1	32
2- Transporteur Na/H isoforme 3 (NHE3).....	33
3- Clusterine	34

4- Ostéopontine	34
5- Endothéline 1	34
6- Protéines à activité enzymatique	35
D) Biomarqueurs d'explorations glomérulaires rénales .	37
1- Urée.....	37
2- Créatinine.....	38
3- Cystatine C.....	43
4- Marqueurs urinaires.....	45
4.1. Examen du sédiment urinaire.....	45
4.2. Les Protéines urinaire	46
E) Autres biomarqueurs de la fonction rénale.....	53
1- Marqueurs de l'inflammation/cytokines.....	53
2- Protéines liant les acides gras	54
3- Cysteine-rich protein 61.....	55
III- LES MOYENS D'EVALUATION DU DEBIT DE	
FILTRATION GLOMERULAIRE (DFG)	
A) Définition du DFG.....	56
B) Evaluation du DFG	56
1- Dosages de molécules éliminées par le rein.....	56
1.1. Urée	56
1.1.1. Phase pré-analytique	56
1.1.2. Phase analytique.....	57

a- Techniques chimiques.....	57
b- Techniques enzymatique	58
1.1.3. Phase post-analytique	59
1.2. Créatinine.....	60
1.2.1. Phase préanalytique.....	60
1.2.2. Phase analytique.....	60
a- La méthode colorimétrique de Jaffé.....	61
b- La méthode enzymatique.....	62
c- Méthodes de référence et standardisation ..	
de la mesure de créatinine : Spectrométrie	
de masse avec dilution isotopique (SM-DI)	65
d- Optimisation des techniques	65
1.2.3. Phase post analytique	66
1.3. Cystatine C	70
1.3.1. Phase préanalytique.....	70
1.3.2. Phase analytique.....	71
a-PETIA (particle-enhanced turbidimetric	
immuno-assay)	72
b- PENIA (particle-enhanced nephelometric	
immunoassay).....	72
1.3.3. Phase post analytique	73
1.4. Béta 2 microglobuline (β2-MG)	75

1.4.1. Phase préanalytique.....	75
1.4.2. Phase analytique.....	76
a- Méthode de référence : Radio immunologique (RIA).....	76
b- Autres techniques	77
1.4.3. Phase post analytique	77
2- Mesure ou estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG).....	79
2.1. Notion de clairance	79
2.2. Différents types de clairances : urinaire et plasmatique	80
2.3. Mesure de la clairance de molécules exogènes ...	81
2.3.1. Marqueur de référence historique : inuline...	81
2.3.2. Autres marqueurs exogènes de référence	85
a- Produits radiopharmaceutique	86
b- Produits de contraste iodés.....	88
2.4. Mesure de la clairance de la créatinine	91
2.5. Estimation de la clairance de la créatinine/ DFG à l'aide de formule	92
2.5.1. Formule de Cockcroft et Gault (CG).....	95
2.5.2. Formule MDRD (Modification of diet in renal Disease).....	96

2.5.3. Performances comparées des formules de Cockcroft et MDRD.....	99
2.5.4. Formule de Schwartz.....	100
2.5.5. Formule CKD-EPI (Chronic kidney disease epidemiology collaboration)	101
2.6. Equations d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) basées sur cystatinémie (la cystatine C plasmatique)	104

IV- MALADIE RENALE ET ESTIMATION DE LA FONCTION GLOMERULAIRE RENALE

A) Insuffisance rénale aiguë	107
1- Définition	107
2- Classifications.....	108
2.1. Classification RIFLE.....	108
2.2. Classification AKIN	109
3- Physiopathologie	109
3.1. Insuffisance rénale aiguë prérénale (ou fonctionnelle).....	110
3.2. Insuffisance rénale aiguë intrarénale (ou parenchymateuse).....	110
3.3. Insuffisance rénale aiguë post-rénale (ou obstructive).....	110

B) Maladie rénale chronique.....	111
1- Définitions.....	111
1.1. ANAES.....	111
1.2. National Kidney Foundation/Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI)	111
1.3. Kidney Disease/improving Global Outcomes (KDIGO).....	112
2- Classifications.....	112
2.1. Classification de l'ANAES.....	112
2.2. Classification de la National Kidney Foundation	114
2.3. Classification KDIGO	116
3- Epidémiologie de maladie rénale chronique.....	117
4- Évolution.....	118
5- Traitement de l'IRC	121
C) Transplantation rénale	122

CONCLUSION

ANNEXES

RESUMES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



Introduction

Les fonctions des reins sont multiples et complexes. Leur rôle vital est intimement lié à leur fonction dans l'homéostasie du milieu intérieur, permettant de protéger les cellules vis-à-vis des conséquences des variations environnementales de l'organisme. Les reins éliminent les produits métaboliques terminaux (urée, protons, acide urique, créatinine, bilirubine, etc.), un grand nombre de substances exogènes comme certains médicaments et additifs alimentaires et une quantité ajustée d'eau et d'électrolytes. Les fonctions glomérulaires et tubulaires jouent un rôle central dans cet ajustement au jour le jour de la composition de l'urine finale, ajustement dont elles constituent, à quelques exceptions près, l'étape limitante [1].

Des progrès considérables ont été faits ces dernières années dans la connaissance de la physiopathologie rénale et par conséquent dans l'identification de biomarqueurs d'atteinte rénale. Bien que la majeure partie des études réalisées ne reste à l'heure actuelle qu'expérimentale, certains candidats ont atteint le stade clinique et sont susceptibles d'améliorer considérablement la prise en charge d'atteintes rénales aiguës ou chroniques. Les pathologies rénales sont actuellement en constante augmentation du fait des conditions de vie d'un individu (âge, mode de vie, pathologie chronique, etc.) ou encore de l'exposition potentielle à de nombreuses substances néphrotoxiques. Néanmoins, le rein étant une structure complexe et multifonctionnelle, la gestion clinique des déficiences rénales (pronostic, diagnostic, mise en place d'une thérapie) reste toujours un problème significatif en clinique. En effet, les paramètres cliniques traditionnels sont peu sensibles et non discriminants et indiquent plutôt une déficience fonctionnelle qu'une altération tissulaire sous-jacente. Dans ce contexte, l'identification et le développement de nouveaux biomarqueurs d'atteinte rénale entrepris depuis quelques années devraient permettre une identification de manière plus précoce, plus spécifique et plus sensible des insuffisances rénales aiguës ou chroniques en clinique et ainsi une meilleure appréhension de la prise en charge clinique de ces déficiences rénales [2].

Il existe de nombreux moyens pour évaluer la fonction rénale. Cette abondance de moyens masque le fait qu'il reste très difficile de nos jours de déterminer la fonction rénale car aucun test n'est parfait en termes de précision, de facilité d'accès ou de rapport coût/utilité. Cependant, on considère que le débit de filtration glomérulaire (DFG) (Glomerular filtration rate des Anglo-Saxons) est le meilleur témoin de l'ensemble des fonctions rénales [2]. Les maladies rénales chroniques (MRC) ont d'ailleurs été classées en 5 stades selon le degré de réduction du DFG et des recommandations de prise en charge propres à chaque stade ont été établies (KDOQI, CKD). Une détermination aussi précise que possible du DFG occupe donc une place primordiale dans cette prise en charge [3].

Dans ce travail, nous présentons et discutons, selon une revue récente de la littérature, les avantages et inconvénients des différentes méthodes d'étude de la fonction rénale en général et de la filtration glomérulaire en particulier.

I- RAPPELS

A) Anatomie du rein

L'appareil urinaire comprend les reins et les voies excrétrices urinaires extrarénales constituées par les deux uretères, la vessie et l'urètre. Les reins sont anatomiques paires et bilatérales situés dans la région lombaire, en arrière de la cavité péritonéale. Leurs dimensions moyennes chez l'adulte jeune sont «12 $\frac{3}{4}$ » cm. Ils sont très vascularisés et reçoivent directement leur vascularisation de l'aorte abdominale et de la veine cave inférieure. Leur vascularisation est terminale. Ils sont protégés par la paroi abdominale postérieure dans une loge rénale fibrograisseuse [4].

1- Morphologie externe

Les reins sont des organes pleins, sécréteurs de l'urine. Ils sont situés de part et d'autre du rachis, dans la région lombaire contre la paroi postérieure de l'abdomen.

Chaque rein a la forme d'un ovoïde aplati (**Fig.1**), constitué de [4] :

- o Deux faces, antérieure (ou ventrale) et postérieure (ou dorsale) ;
- o Deux bords, externe (ou latéral) et interne (ou médial) ;
- o Deux extrémités ou pôles, supérieur (ou cranial) et inférieur (ou caudal).

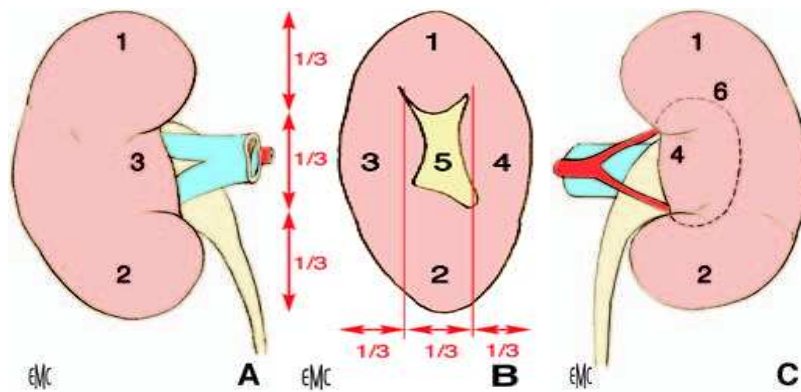


Figure 1 : Morphologie externe du rein droit [4].

A. Face antérieure

B. Bord médial avec le hile rénal

C. Face postérieure, avec projection des limites du sinus rénal.

1. Pôle supérieur ; **2.** Pôle inférieur ; **3.** Lèvre antérieure du hile ; **4.** Lèvre postérieure du hile ; **5.** Hile ; **6.** Projection du sinus rénal.

Le bord latéral, régulier et convexe, est appelé convexité du rein. Le bord médial, échancré, est creusé d'une cavité à sa partie moyenne : le sinus rénal. L'ouverture du sinus rénal est appelée hile rénal. Le hile rénal contient les éléments du pédicule rénal et délimite les voies excrétrices supérieures (VES) intrarénale et extrarénale appelées également VES intrasinusale et extrasinusale. Les deux rebords du hile rénal sont appelés lèvres : antérieure (ou ventrale) et postérieure (ou dorsale) [4].

La surface des reins est lisse chez l'adulte et polylobulée chez l'enfant. Leur couleur est rouge sombre, leur consistance ferme. Chez l'adulte jeune, leurs dimensions moyennes sont : 12 cm de hauteur, 6cm de largeur et 3cm d'épaisseur. La hauteur des reins est proportionnelle à la taille de l'individu [5]. Le hile rénal a une hauteur de 3cm et une épaisseur de 1,5cm (**Fig.1**). Chacun pèse environ 140 grammes chez l'homme et 125 grammes chez la femme. Le rein gauche est légèrement plus dimensionné que le droit [4].

2- Morphologie interne

Les reins sont constitués d'un parenchyme qui entoure le sinus rénal. Le parenchyme rénal est recouvert d'une capsule fibreuse, solide, peu extensible, qui lui adhère faiblement. La capsule recouvre les parois du sinus rénal et se prolonge avec l'adventice vasculaire des éléments du pédicule et l'adventice de la VES [4].

Le parenchyme rénal est constitué d'une médulla rénale, centrale, et d'un cortex rénal, périphérique (**Fig.2**) [4].

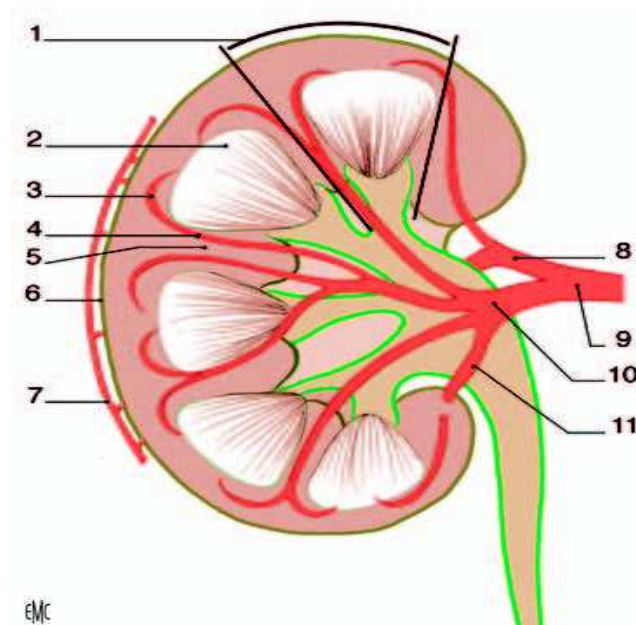


Figure 2 : Morphologie interne du rein [4].

1. Lobule rénal ; 2. Pyramide rénale ; 3. Artère arquée ; 4. Artère interlobaire ; 5. Colonne rénale ; 6. Capsule rénale ; 7. Cercle artériel exorénal ; 8. Artère rétro-pyélique ; 9. Artère rénale ; 10. Artère pré-pyélique ; 11. Artère segmentaire inférieure.

2.1. Médulla rénale

La médulla rénale est constituée de zones triangulaires appelées pyramides rénales (ou pyramides de Malpighi). Les pyramides rénales contiennent des tubules rénaux droits et les tubules collecteurs. Elles sont de couleur rouge foncé et sont striées parallèlement au grand axe du triangle. Elles sont au nombre de huit à dix par rein. Leur sommet fait saillie dans le sinus rénal et forme les papilles rénales [4].

2.2. Cortex rénal

Le cortex rénal est la zone de filtration glomérulaire. Il est de couleur rougeâtre et de consistance friable. Il mesure 1cm d'épaisseur entre la base des pyramides rénales et la capsule. Il s'insinue entre les pyramides, et chaque segment de cortex rénal interpyramidal est appelé colonne rénale (ou colonne de Bertin). Le cortex rénal est constitué d'une portion contournée et d'une portion radiée. La portion contournée constitue le cortex superficiel, au contact de la capsule. Elle contient les corpuscules rénaux (ou corpuscules de Malpighi). La portion radiée est située au contact de la base des pyramides rénales. Elle est constituée de nombreux faisceaux striés : les pyramides corticales (ou pyramides de Ferrein), qui sont des prolongements des stries de la médulla rénale correspondant à une condensation des tubules rénaux droits et de leur vascularisation. Chaque pyramide rénale, avec la zone de cortex rénal qui l'entoure et la prolonge jusqu'à la capsule du rein, forme un lobule rénal ; raison pour laquelle il existe une lobulation des reins chez l'enfant, qui disparaît chez l'adulte [4].

2.3. Microanatomie

L'unité fonctionnelle du rein est le néphron. Dans chaque rein, il y a environ 1 million de néphrons. Chaque néphron a une partie vasculaire et une partie tubulaire [6] (Fig.3).

2.3.1. La partie vasculaire du néphron

Le constituant essentiel de la partie vasculaire est le glomérule. C'est un peloton de capillaires : l'artère rénale se divise dans le rein et donne de nombreuses artérioles afférentes destinées aux néphrons ; l'artériole afférente donne naissance aux capillaires du glomérule qui se drainent dans l'artériole efférente par laquelle le sang, qui a perdu le liquide et les substances, dissoutes filtrées dans le glomérule, quitte le glomérule [6].

L'artériole efférente se divise pour former les capillaires péri-tubulaires. Ces derniers entourent les tubules des néphrons, approvisionnent le tissu rénal et participent aux échanges qui ont lieu entre le sang et le filtrat glomérulaire et transforment celui-ci en urine définitive. Puis les capillaires péri-tubulaires se rejoignent pour former des veinules dont la voie finale de drainage est la veine rénale qui débouche dans la veine cave inférieure [6].

2.3.2. La partie tubulaire du néphron

La partie tubulaire du néphron s'étend du glomérule au bassinet. La paroi du tubule est constituée d'une seule couche de cellules épithéliales. Le tubule est divisé en segments (Fig.3) [6] :

- La capsule de Bowman, dans sa partie proximale, formée de 2 feuillets qui entourent les capillaires glomérulaires et dans laquelle est recueillie le liquide sorti de ceux-ci par filtration ;
- Le tubule proximal fait suite à la capsule de Bowman ;
- L'anse de Henlé constitue le segment suivant, a la forme d'un U avec un segment descendant qui s'enfonce du cortex vers la médullaire et un segment ascendant que remonte de la médullaire vers le cortex ;
- Le tubule contourné distal est le segment suivant, situé donc dans le cortex ;
- Le tube collecteur fait suite au tubule contourné distal, dans lequel se terminent jusqu'à 8 néphrons. Chaque tubule collecteur s'enfonce dans la médullaire et débouche dans la cavité du bassinet.

A la jonction du segment ascendant de l'anse de Henlé et du tubule contourné distal, le tubule est au contact de l'artériole afférente avec laquelle il constitue l'appareil juxtaglomérulaire. A cet endroit, la paroi de l'artériole afférente contient des cellules qui sécrètent la rénine : cet appareil juxtaglomérulaire joue donc un rôle important dans la régulation de la pression artérielle.

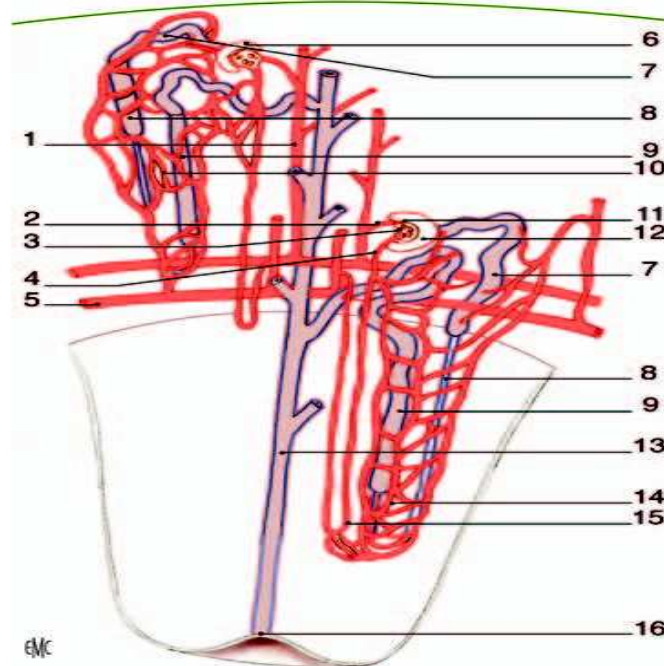


Figure 3 : Microanatomie rénale [4].

1. Artère interlobulaire ; 2. Artère glomérulaire afférente ; 3. Glomérule ; 4. Artère glomérulaire efférente ; 5. Artère arquée ; 6. Capsule glomérulaire ; 7. Tubule rénal contourné proximal ; 8. tubule rénal droit descendant ; 9. tubule rénal droit ascendant ; 10. Plexus capillaire cortical ; 11. Corpuscule rénal (3 et 6) ; 12. Capsule glomérulaire ; 13. Tubule collecteur ; 14. Plexus capillaire médullaire ; 15. Vasarecta ; 16. papille.

3- Vascularisation et circulation rénale

La vascularisation rénale est assurée par les éléments du pédicule rénal, qui est composé dans 75 % des cas d'une artère et d'une veine [7]. La vascularisation du rein est de type terminal. Au sein du pédicule, l'artère rénale est l'élément le plus postérieur et la veine rénale est antérieure [4].

Chaque rein est vascularisé par une artère rénale provenant de l'aorte dans laquelle le sang, chargé de déchets, va être épuré avant de ressortir par la veine rénale qui se projette ensuite dans la veine cave inférieure [8].

On appelle « hile » la partie concave du rein par laquelle entre l'artère rénale ainsi que les vaisseaux lymphatiques et par laquelle sort la veine rénale et l'uretère qui transporte l'urine jusqu'à la vessie [8].

Le sang arrive donc dans le rein au niveau du hile par l'artère rénale qui se divise d'abord en 5 artères segmentaires. Puis ces dernières se divisent encore en artères interlobaires qui remontent le long des pyramides de Malpighi par les colonnes de Bertin jusqu'à la jonction entre la médulla et le cortex. Elles bifurquent ensuite à angle droit et se divisent en artères arquées qui longent la médulla au niveau du cortex. Et enfin naissent de nombreuses artères interlobulaires qui vont irriguer la partie corticale et ainsi former les artéioles afférentes, les artéioles efférentes puis les capillaires péri-tubulaires des néphrons (Fig.4) [6, 9].

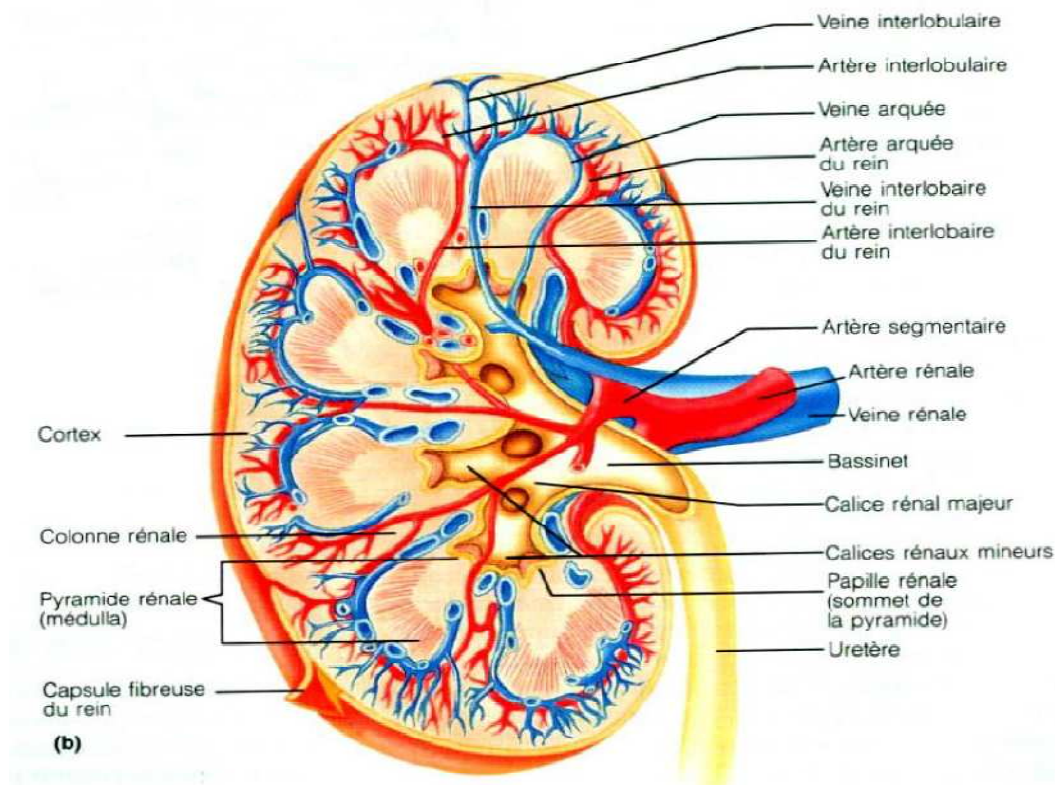


Figure 4 : circulation rénale [9].

B) Physiologie du rein

Le rein est indispensable à l'homéostasie du milieu intérieur. Sa fonction primordiale d'élaboration de l'urine est conditionnée par sa faculté de réguler de manière indépendante l'excrétion de l'eau et des substances dissoutes. C'est un organe endocrine, les hormones qu'il produit participent au contrôle de l'équilibre du bilan du calcium, du phosphate, du sodium, de la pression artérielle, et à la production des globules rouges [10].

La compréhension des mécanismes qui sous-tendent ces différents aspects de la fonction rénale apparaît nécessaire à la prise en charge de situations pathologiques fréquentes [10].

1- Glomérule et filtration glomérulaire

1.1. Formation de l'urine primitive

La fonction rénale la plus connue est l'épuration sélective de l'organisme, notamment des déchets azotés endogènes (tel que l'urée) éliminés dans l'urine. Certaines substances telles le glucose ou l'albumine sont physiologiquement absentes de l'urine. Cette épuration est assurée par la filtration glomérulaire individuelle. La filtration totale dépend donc du nombre de néphrons et du débit de filtration glomérulaire (DFG) évalué à 120 mL/min/1,73 m² chez un adulte jeune sain. La composition de l'urine est également la résultante de phénomènes de sécrétion et réabsorption d'ions et molécules au niveau tubulaire (Fig.5) [11].

Chez l'homme le débit sanguin rénal représente 20 % du débit cardiaque et traverse en quasi-totalité les glomérules [12]. Au passage du sang dans le glomérule, de l'eau et des substances dissoutes, à l'exception des protéines, filtrent hors des capillaires dans la capsule de Bowman : c'est la filtration glomérulaire, première étape de la formation de l'urine [6]. Environ 180 Litres d'ultrafiltrat glomérulaire sont formés chaque jour [12], soit environ 65 fois le volume plasmatique [6], essentiellement composés de petites molécules en solution à des concentrations peu différentes de celles du plasma [12] (Fig.5).

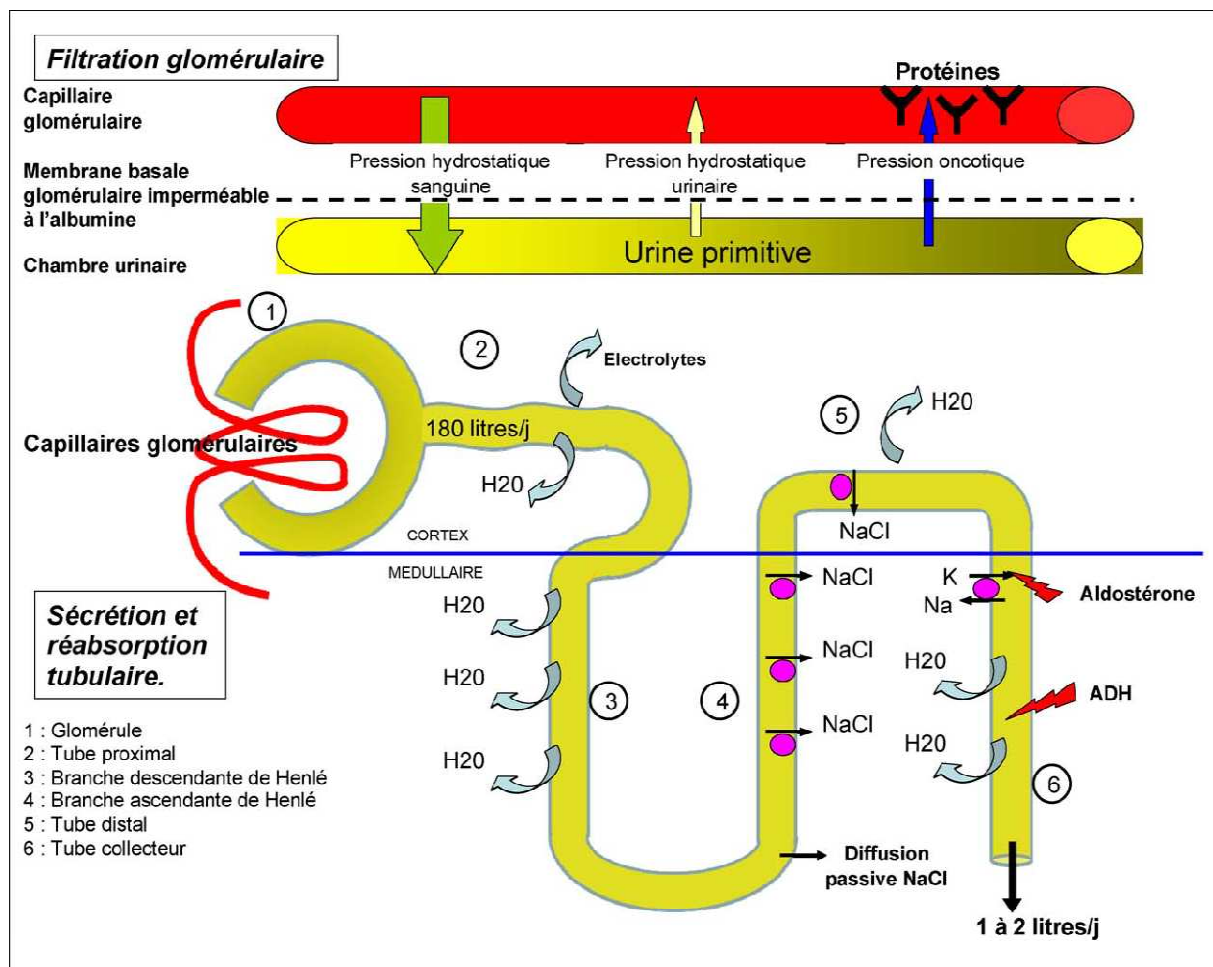


Figure 5 : Schématisation du néphron [11].

La filtration glomérulaire produit 180 litres d'urine primitive par jour. Durant son trajet tubulaire, la composition de l'urine primitive est modifiée et le volume final excrété est de 1 à 2 litres par jour. Plusieurs pompes et canaux sont impliqués, dont la Na/K ATPase régulée par l'aldostérone et les aquaporines régulées par l'hormone antidiurétique (ADH).

Le liquide passant par filtration des capillaires glomérulaires à la capsule de Bowman doit traverser la membrane basale glomérulaire constituée de [6] :

- la paroi des capillaires glomérulaires, faite d'une seule couche de cellules épithéliales et perforée de nombreux pores ;
- la couche acellulaire de la membrane basale ;

- le feuillet interne de la capsule de Bowman, fait de podocytes. Chaque podocyte a de nombreuses ramifications, les pédicelles qui s'enchevêtrent avec les pédicelles des podocytes voisins.

La membrane du glomérule est semi-perméable. L'existence de charges négatives non diffusibles liées aux protéines entraîne, suivant l'équilibre de Donnan, une augmentation des anions diffusibles et une diminution des cations dans l'ultrafiltrat. Le passage des grosses protéines dans l'urine est faible et dépend de leur poids moléculaire et de leur charge. Le rapport de filtration est inférieur à 1 pour celles d'un PM < à 5KD et le passage est négligeable au-delà d'un PM > 70kD. Les protéines filtrées sont pour l'essentiel réabsorbées en aval dans le tubule rénal, leur concentration dans l'urine définitive étant normalement inférieure à 200 mg/L. La protéinurie physiologique apparaît constituée à part égale de protéines d'origine plasmatique (fragments d'immunoglobulines et albumine) et de la protéine de Tamm-Horsfall, mucoprotéine produite par les cellules de l'anse de Henle [12].

Le passage des protéines plasmatiques à travers la membrane glomérulaire est fonction de plusieurs facteurs [13] :

- leur concentration plasmatique ;
- leurs caractéristiques physiques : la taille, la masse, la charge (filtration augmentée si cationique, diminuée si anionique), et la configuration spatiale (filtration augmentée si sphérique ou ellipsoïdale) ;
- de paramètres hémodynamiques : flux sanguin rénal ou pression de filtration

1.2. Paramètres de la filtration glomérulaire (FG) [14]

Sont le coefficient de filtration (K_f) et la pression d'ultrafiltration (P_{uf}) dont le produit donne le débit de filtration glomérulaire : $DFG = K_f \times P_{uf}$.

- K_f : est le produit du coefficient de perméabilité de la barrière de filtration et de la surface de filtration.
- P_{uf} : égale à la somme algébrique des gradients de pression hydrostatiques (P), oncotique (π) entre le capillaire glomérulaire (CG) et le compartiment tubulaire (T) (Fig. 5) :

$$P_{uf} = \Delta P - \Delta \pi = (P_{CG} - P_T) - (\pi_{CG} - \pi_T)$$

En situation normale, la P_{uf} dépend essentiellement de la pression hydrostatique intraglomérulaire, réglée par le jeu des résistances artériolaires pré- et postglomérulaires [14].

1.3. Régulation de la filtration glomérulaire

De nombreux médiateurs chimiques ou hormones, produits localement ou d'origine systémique, entraînent une diminution du K_f ou modulent l'activité des sphincters artériolaires pré- ou postglomérulaires. Les substances vasoconstrictrices entraînent dans la plupart des cas une augmentation de la production d'agents vasodilatateurs (PGE_2 , PGI_2). Réciproquement, les agents vasodilatateurs induisent la production d'agents vasoconstricteurs (de rénine notamment) [12].

La stimulation des fibres nerveuses adrénergiques intrarénales produit une vasoconstriction par stimulation des récepteurs α et la diminution du débit sanguin rénal. La dopamine est vasoconstrictrice à fortes doses, mais induit à faible dose une vasodilatation bloquée par les antagonistes des récepteurs de type D_2 [12].

2- Les fonctions tubulaires de réabsorption et sécrétion

Le tubule fait suite au corpuscule de Malpighi et comporte différentes parties qui ne jouent pas le même rôle dans la transformation de la pré-urine glomérulaire en urine définitive. On distingue la partie contournée proximale, l'anse de Henlé, la partie contournée distale et le canal collecteur de Bellini qui aboutit à la papille rénale [15] (Fig.6).

Quand on compare la composition de l'ultrafiltrat glomérulaire et celle de l'urine définitive, on constate qu'il existe des différences importantes, variables d'une substance à l'autre. On peut facilement calculer la charge filtrée par le glomérule pour chaque substance présente dans l'ultrafiltrat. C'est la quantité de substance filtrée par unité de temps (ou débit massique), qui est égale à la concentration plasmatique de la substance multipliée par le DFG. Il faut évidemment, le cas échéant, tenir compte de la liaison de certaines substances aux protéines,

en particulier à l'albumine. Dans ce cas, seule la fraction libre (non liée) de la substance filtre librement au niveau du glomérule. Ainsi pour le calcium, la partie ultrafiltrable ne correspond qu'à 60 % du calcium total, c'est-à-dire 1,4 mmol/l (la fraction liée aux protéines, voisine de 1 mmol/l, n'étant pas ultrafiltrable). Dans le cas du sodium, la charge filtrée est de 25 200 mmoles en 24 h ($140 \text{ mmol/l} \times 125 \text{ ml/min} \times 60 \text{ min} \times 24 \text{ h}$). Or la quantité de Na excrétée dans les urines est voisine de 200 mmoles par 24 h. La différence correspond à une réabsorption importante de Na dans le tubule. Cette réabsorption peut même être totale pour certaines substances comme le glucose. Pour d'autres substances, l'excrétion quantitative est très supérieure à la quantité filtrée, indiquant qu'elles ont été sécrétées de façon très importante dans le tubule (par exemple les ions H^+). Ainsi, l'urine définitive est formée très progressivement en cheminant dans le tubule après réabsorption et sécrétion de différentes substances dans les différentes parties du tubule. La réabsorption tubulaire correspond au passage d'un soluté de l'urine dans le sang, la sécrétion correspondant au passage inverse d'un soluté du sang dans l'urine. L'excrétion correspond à l'élimination d'un soluté dans les urines, c'est donc la résultante de la filtration, moins la réabsorption et plus la sécrétion [16, 17].

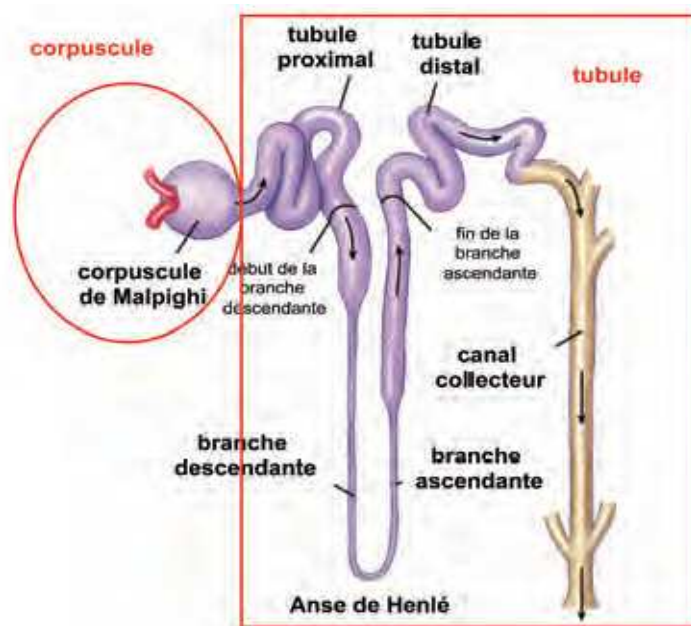


Figure 6 : Schéma d'un néphron avec le corpuscule de Malpighi et les différentes parties du tubule [15].

2.1. Segmentation fonctionnelle du tubule rénal

Très schématiquement, le tubule se subdivise en trois parties fonctionnelles : le tubule proximal, l'anse de Henle et le néphron distal, qui s'étend du tubule contourné distal au canal collecteur, inclus (**Fig.7**) [18].

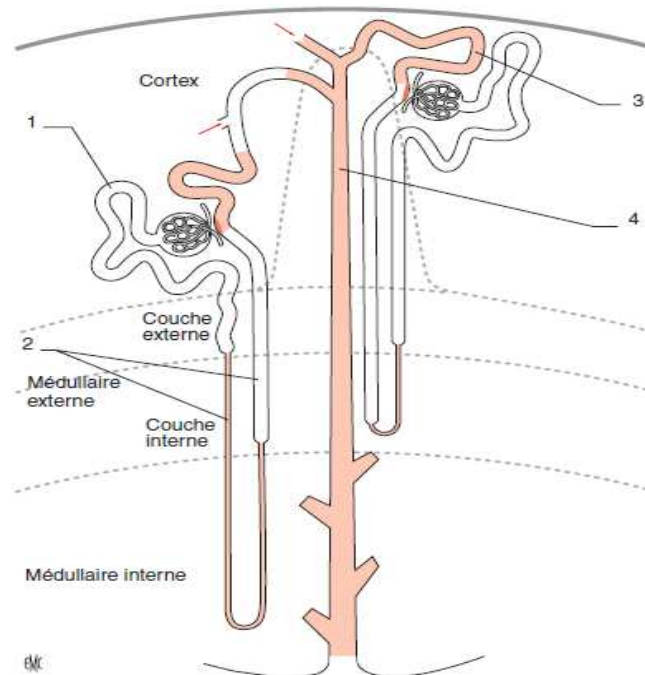


Figure 7 : Segmentation fonctionnelle du tubule rénal [18].

- 1** : tubule proximal : réabsorbe 100 % du glucose, des acides aminés ; de 60 à 70 % de l'eau, du sodium, des phosphates et des bicarbonates ; endocytose des protéines filtrées ;
- 2** : anse de Henle : complète la réabsorption proximale pour ajuster le débit d'eau, de sodium, de magnésium et de calcium délivrés au tubule distal ; initiation de la création du gradient osmotique de potassium et de NH_4^+ ;
- 3** : tube contourné distal : réabsorption quantitativement faible (moins de 10 % de la charge filtrée), mais qualitativement importante (ajustement des bilans) ;
- 4** : canal collecteur : site majeur de l'excrétion hydrique, potassique et de la sécrétion acide distale (dépendant du gradient osmotique, de potassium et de NH_4^+).

2.1.1. Les fonctions du tubule contourné proximal

Le tubule proximal réabsorbe la quasi-totalité des acides aminés et du glucose, 70 % de l'eau, du sodium, du phosphate et 80 % du bicarbonate filtré par les glomérules. Il est également le site principal de réabsorption du calcium, de réabsorption/sécrétion des anions et cations organiques et participe à la réabsorption du magnésium. Finalement, le tube proximal est le siège d'une activité d'endocytose et de dégradation lysosomale intense [19, 20].

Généralement, une altération proximale partielle ou totale (syndrome de Fanconi) des fonctions tubulaires altère de manière importante la capacité maximale de réabsorption (T_m) d'un ou plusieurs électrolytes et s'accompagne d'une protéinurie tubulaire [18].

2.1.2. Les fonctions de l'anse de Henlé

La branche fine descendante ainsi que la branche fine et large ascendante de l'anse de Henle réabsorbent de 20 à 30 % du sodium, de 15 à 20 % du bicarbonate, 30 % du calcium et 70 % du magnésium filtrés par le glomérule. L'anse de Henle est le site initiant la constitution du gradient corticopapillaire, qui repose sur l'accumulation interstitielle dans la médullaire externe et interne d'osmoles (urée, sodium et potassium) et de $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$. La réabsorption de chlorure de sodium (NaCl) dans la macula densa, localisée à la fin de l'anse de Henle, est l'étape initiale du feed-back tubuloglomérulaire qui permet d'ajuster le DFG pour maintenir constant le débit de fluide et de NaCl délivré au néphron distal. L'anse de Henle détermine donc l'environnement des cellules des segments plus distaux en ajustant non seulement la composition et le débit du fluide délivré à ces segments, mais également la composition du fluide interstitiel qui les entoure. Une altération des transports tubulaires à ce site a une répercussion importante sur l'état hydroélectrolytique en altérant qualitativement et quantitativement les capacités tubulaires de réabsorption, comme illustré par la perte hydroélectrolytique majeure du syndrome de Bartter [21].

Le néphron distal réabsorbe moins de 10 % de la charge filtrée en eau et électrolytes, mais joue un rôle déterminant dans l'ajustement des bilans. Une altération à ce site, illustrée par le syndrome de Gitelman [22] ou par les pseudohypoaldostéronismes de type 1 [23], a des conséquences moins quantitatives que qualitatives et peut entraîner des désordres électrolytiques sévères sans altérer de manière significative les capacités maximales de réabsorption tubulaire de sodium et de bicarbonate ou le pouvoir de concentration des urines [18] (Fig. 8).

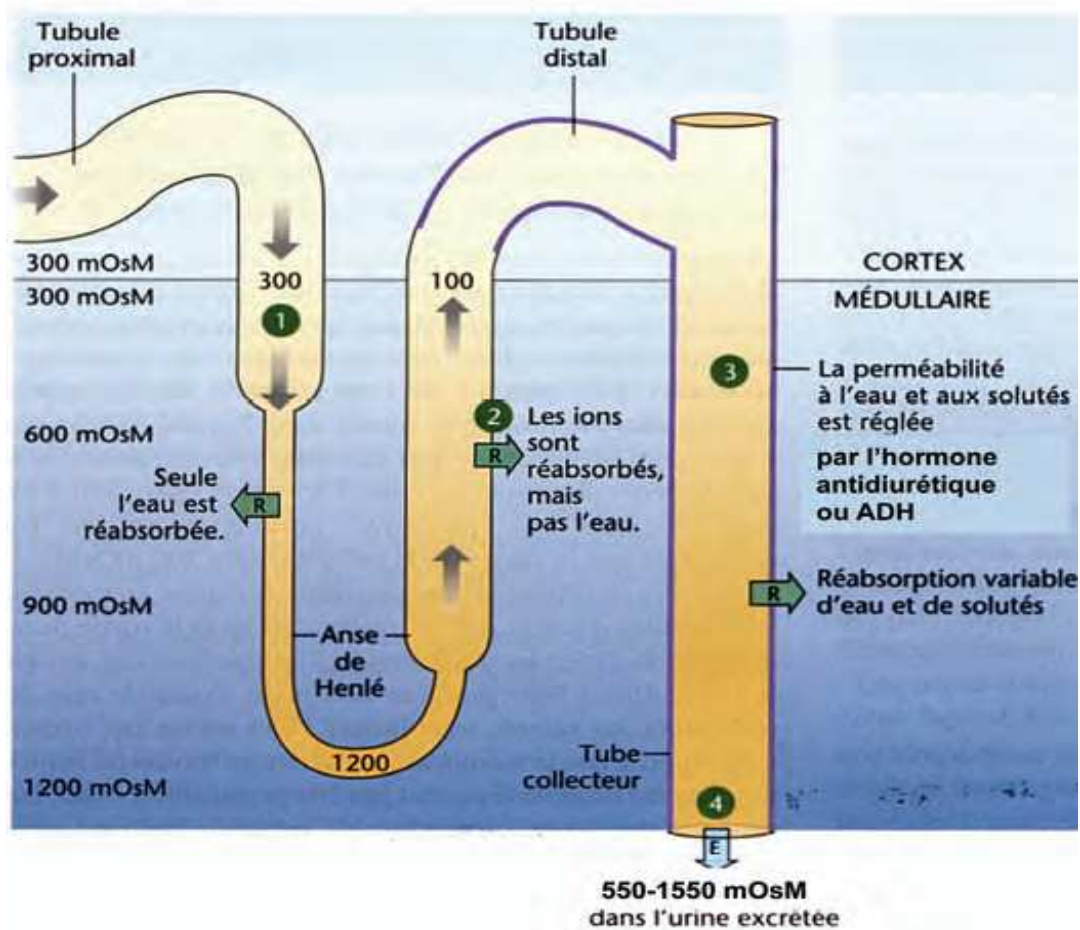


Figure 8 : Représentation schématique des réabsorptions d'eau et de soluté dans les deux branches de l'anse de Henlé et dans le canal collecteur de Bellini [15].

2.1.4. Les fonctions du tubule distal

Le tubule distal comporte une première partie qui chemine entre les artérioles afférente et efférente du glomérule et constitue l'appareil juxta-glomérulaire. Les cellules du tubule distal qui sont au contact de l'artériole afférente sont grandes et serrées les unes contre les autres, constituant la macula densa. Elles ont pour rôle majeur de contrôler le débit de NaCl du liquide tubulaire. Les cellules musculaires lisses de la paroi de l'artériole afférente sont modifiées à cet endroit et contiennent de très nombreux granules de rénine dans leur cytoplasme. Comme nous l'avons vu précédemment, l'appareil juxta-glomérulaire joue un rôle très important dans la régulation du débit de filtration glomérulaire.

Le reste du tubule distal qui est contourné est situé dans le cortex rénal. L'épithélium a un aspect serré et la voie paracellulaire a donc une faible perméabilité. Les cellules sont cubiques, dépourvues de bordure en brosse, et comprennent des cellules principales et des cellules intercalaires de 2 types A et B (**Fig.9**) [15] :

- Les cellules principales (P) sont équipées de pompes à Na^+ dans la membrane basolatérale et de canaux de passage spécifiques pour le Na^+ ou pour le K^+ dans la membrane apicale. La principale voie de réabsorption du NaCl implique la pompe à Na^+ qui entraîne le mouvement du Na^+ à travers les canaux Na^+ .
- Les cellules intercalaires A et B sont des cellules caractérisées par une teneur cytoplasmique très élevée en anhydrase carbonique, ce qui leur permet de convertir de grandes quantités de CO_2 en H^+ et HCO_3^- . Les ions H^+ générés sont transportés hors des cellules par des H^+ -ATPases ou par des ATPases qui échangent un ion H^+ contre un ion K^+ . Les ions HCO_3^- quittent la cellule grâce aux échangeurs $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$.

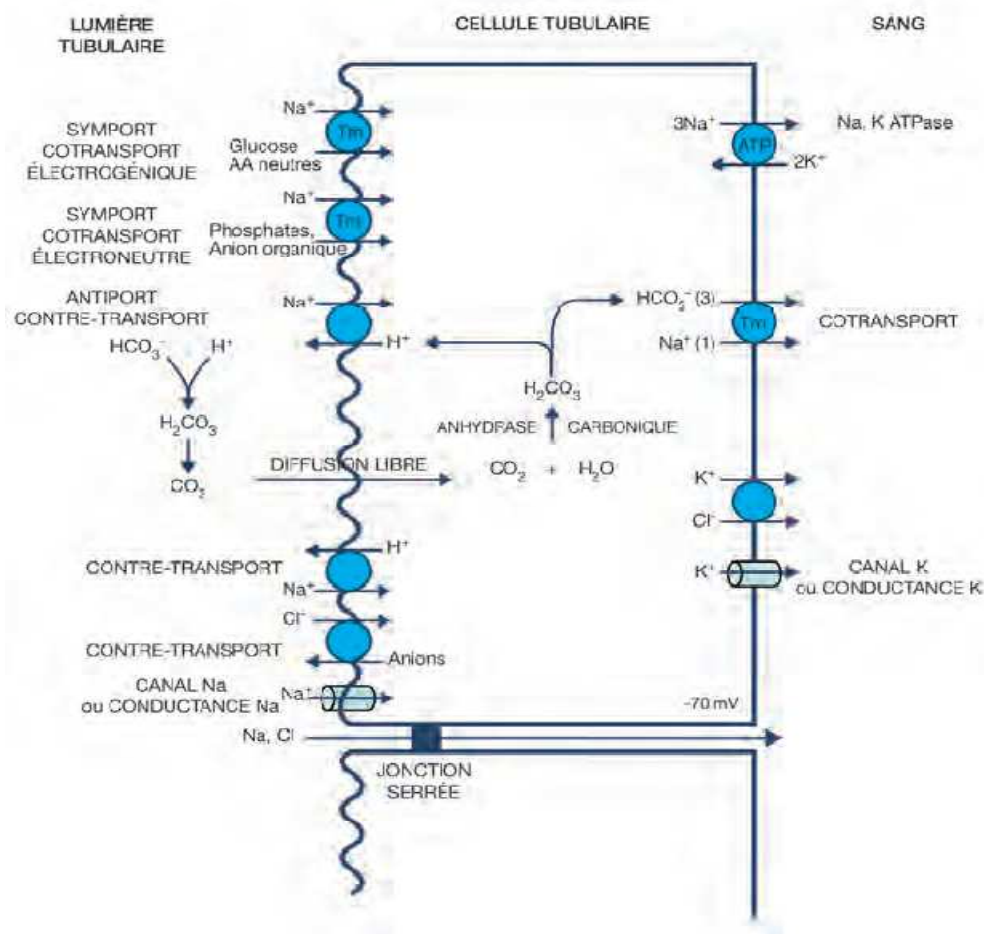


Figure 9 : Les principaux processus de réabsorption et sécrétion dans le tubule contourné proximal [15].

2.1.4. Les fonctions du canal collecteur [15]

Chaque canal collecteur ou tube de Bellini reçoit plusieurs tubules distaux. C'est le site d'acidification et de concentration de l'urine. La première partie du canal collecteur est identique au tubule distal, puis les cellules P disparaissent progressivement et seules restent les cellules intercalaires, en particulier les cellules intercalaires A qui sont responsables de l'acidification de l'urine. Le canal collecteur traverse toute la zone médullaire et conduit l'urine jusqu'à la papille au sommet de la pyramide de Malpighi.

2.2. La sécrétion tubulaire

Il s'agit du transport sélectif de substances du sang des capillaires péri-tubulaires vers la lumière du tubule. La sécrétion tubulaire est le mode d'élimination sélectif de substances contenues dans les 80 % de plasma circulant dans les capillaires péri-tubulaires. Elles s'ajoutent aux substances filtrées dans le glomérule et déjà présentes dans le glomérule [6] (Fig.9).

Les processus de sécrétion sont très importants dans le tubule contourné proximal. Ils concernent les ions H^+ comme nous venons de le voir, mais aussi l'ammoniac. En effet les cellules du tubule proximal ont une glutaminase mitochondriale très active, qui transforme la glutamine en glutamate avec génération de NH_3 . La plus grande partie du NH_3 diffuse librement à travers la membrane apicale le long de son gradient de concentration à travers des canaux de la famille des aquaporines et arrive dans la lumière tubulaire où il se combine avec H^+ pour donner un ion NH_4^+ . Une petite quantité de NH_3 se combine dans la cellule avec H^+ pour donner un ion NH_4^+ qui est pris en charge par le système de contre-transport Na^+-H^+ pour passer dans la lumière tubulaire [15] (Fig.9). La sécrétion concerne aussi de nombreuses substances organiques (sels biliaires, acide oxalique, créatinine...) et de nombreux médicaments (antibiotiques, diurétiques...) à travers un nombre très important de transporteurs. Cette notion est très importante et explique que dans l'insuffisance rénale, la perte progressive de fonctionnalité des néphrons va diminuer cette capacité d'élimination des médicaments à élimination rénale, ce qui va nécessiter d'adapter les posologies en fonction du degré d'insuffisance rénale [16, 17].

D'autre part, on note la synthèse au niveau tubulaire de glycoprotéines : mucoprotéine de Thamm-Horsfall. Il s'agit d'une glycoprotéine ancrée à la membrane par un groupement glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Elle est présente dans la branche large ascendante de l'anse de Henlé et la partie proximale du contourné tube distal. Une partie de la protéine est libérée sous forme soluble Une partie seulement de cette protéine est libérée sous forme soluble sous l'action de protéases et, pour une faible part, d'une phospholipase [24].

La protéine de Thamm-Horsfall est abondante dans l'urine normale (jusqu'à 100mg/24h). Elle se polymérise facilement et son rôle physiologique exact inconnu [24] :

- réabsorption de l'eau et électrolytes ;
- rôle immunosuppresseur ;
- action sur la perméabilité de l'anse de Henlé ;
- protection vis-à-vis des infections bactériennes.

Par ailleurs, 99% des protéines sont réabsorbées dans la bordure en brosse des cellules épithéliales du tube contourné proximal par un mécanisme actif d'endocytose saturable (T_m = capacité maximum). Les protéines réabsorbées sont catabolisées et les produits de dégradation sont libérés au pôle basal de la cellule dans la circulation générale (**Fig.10**) [13].

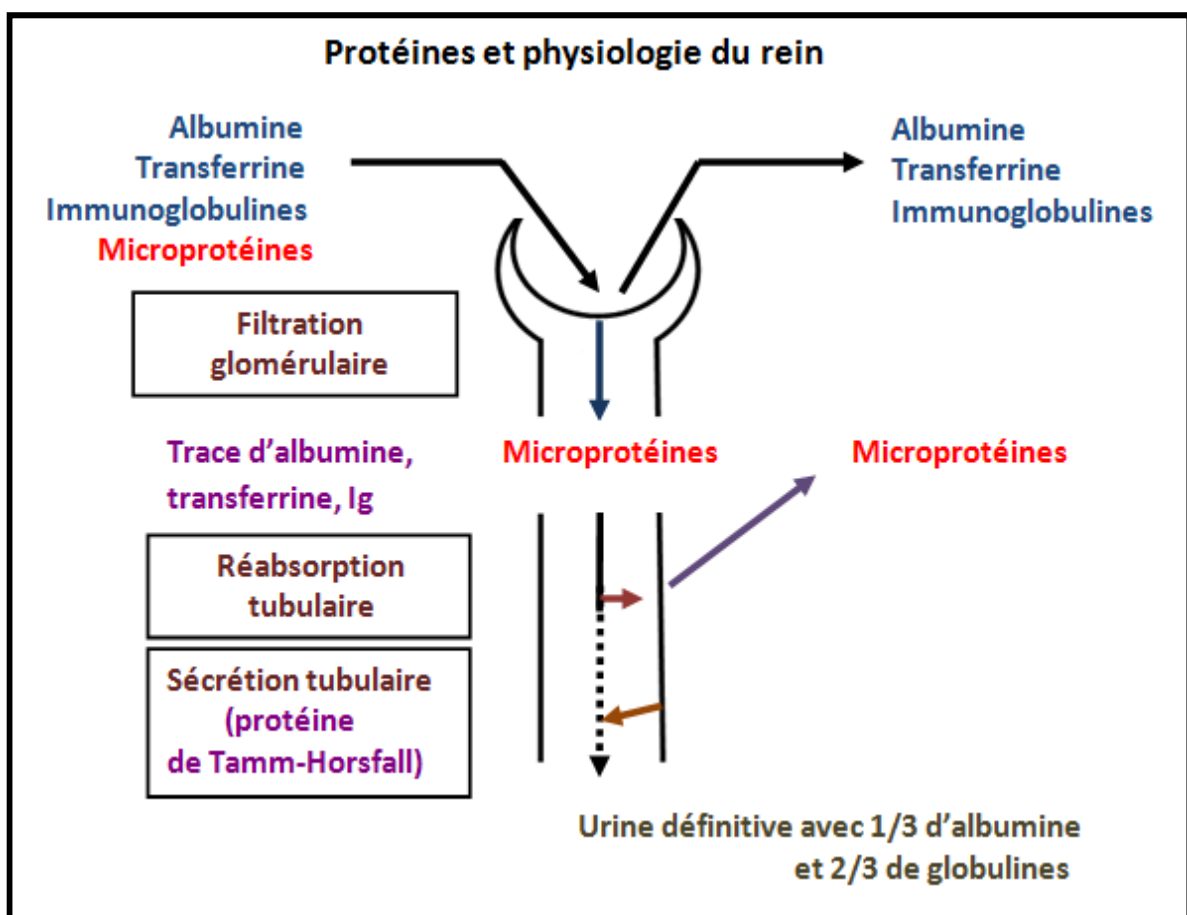


Figure 10 : Fonctionnement schématisé d'un néphron [13].

3- L'excrétion d'urine [6]

C'est l'élimination hors de l'organisme de tous les constituants du plasma filtrés ou sécrétés qui ont gagné les tubules et n'ont pas été réabsorbés. C'est l'aboutissement des 3 processus rénaux de base : filtration glomérulaire, réabsorption tubulaire et sécrétion tubulaire.

C) Les fonctions du rein

Les reins remplissent 5 fonctions principales :

1- Fonction d'épuration sélective [25]

Le rein n'est pas un filtre passif mais un filtre sélectif. Certaines substances plasmatiques sont absentes des urines (glucose, protéines, bicarbonates, acides aminés). Certaines substances plasmatiques sont en grande quantité dans l'urine (urée, créatinine, acide urique, métabolites hormonaux et vitaminiques). Certaines substances absentes du plasma sont présentes dans les urines (ammoniac).

2- Fonction de régulation de l'homéostasie hydroélectrolytique et acido-basique

C'est la fonction la plus importante. Le volume et la composition des urines sont réglés avec précision afin de maintenir la stabilité des volumes liquidiens de l'organisme. Les reins sont impliqués dans le métabolisme de l'eau, du sodium, du potassium, du calcium et du phosphore, des ions hydrogènes et des bicarbonates [11].

A l'état d'équilibre, le rein élimine l'équivalent des apports journaliers en sel. Le rein est le seul organe à assurer la régulation de la kaliémie tenant compte à la fois des apports alimentaires en potassium et des pertes digestives [11].

Plusieurs pompes et canaux sont impliqués dans cette réabsorption du sodium et cette sécrétion du potassium, dont la Na-K-ATPase régulée par l'aldostérone et les aquaporines régulées par l'hormone antidiurétique [25].

L'homéostasie phosphocalcique est assurée par 3 acteurs : le tissu digestif, le tissu osseux et les reins. Ceci sous la dépendance de plusieurs hormones : la parathormone, la 1,25-dihydroxyvitamine D et la calcitonine [11].

Dans l'équilibre acide-base, le rein représente la troisième ligne de défense après les systèmes tampons et l'appareil respiratoire. Il régule la réabsorption ou l'élimination tubulaire des bicarbonates en fonction de la bicarbonatémie, il régule l'élimination de la charge acide sous forme d'ions ammonium [11].

3- Participation à la régulation de la pression sanguine artérielle

Le rein assure à lui seul la régulation lente de la pression artérielle grâce à la régulation de la volémie [25].

Il participe à la régulation rapide de la pression artérielle grâce au système rénine-angiotensine-aldostérone [25] (Fig.11 et 12) :

- L'appareil juxtaglomérulaire sécrète la rénine dans le sang en réponse à une baisse de NaCl, de la volémie et/ou de la pression artérielle ;
- Une fois sécrétée dans le sang, la rénine active l'angiotensinogène, protéine plasmatique synthétisée par le foie, en angiotensine I ;
- Au passage dans la circulation pulmonaire, l'angiotensine I est convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine des cellules endothéliales ;
- L'angiotensine II :
 - Est un puissant vasoconstricteur qui fait monter la pression artérielle ;
 - Entraîne une réabsorption du sodium ;
 - Stimule la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale, hormone qui entraîne une augmentation de la réabsorption de sodium et une augmentation de la sécrétion de potassium ;
 - Stimule la sécrétion d'adrénaline et noradrénaline [6].

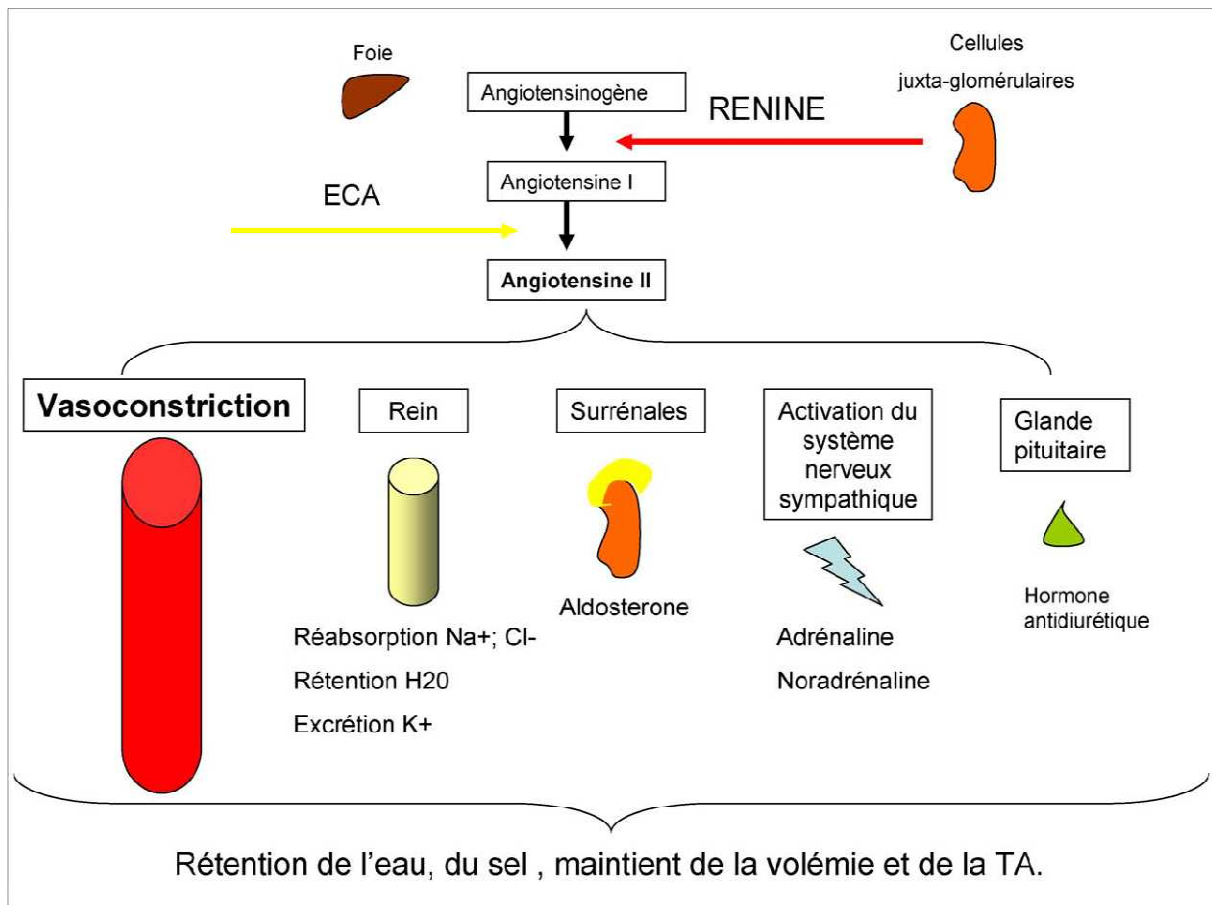


Figure 11 : Rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone [11].

- En cas de situation opposée (pression artérielle élevée), la sécrétion de rénine est inhibée ; il n'y a par conséquent pas d'activation de l'angiotensine II et pas de stimulation de sécrétion d'aldostérone. On observe une augmentation de la sécrétion urinaire de sodium et donc une baisse de la volémie [25].

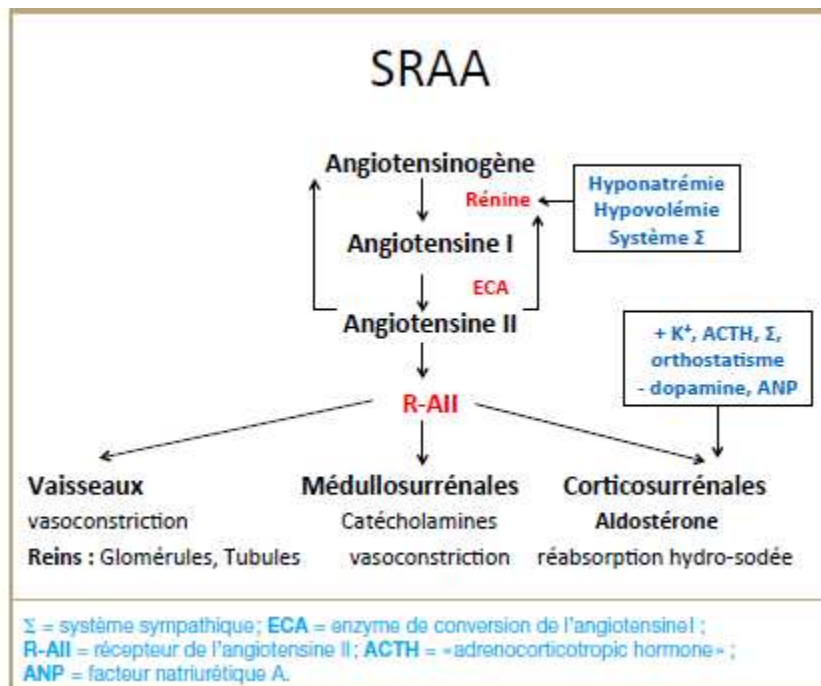


Figure 12 : Du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec ses principales régulation positives (+) ou négatives [26].

4- Fonctions endocrines et autocrines du rein

De nombreuses substances à activité biologique sont synthétisées dans le rein et exercent un effet systémique endocrine ou le contrôle paracrine de fonctions de transport, d'activités métaboliques, ou de la croissance des cellules rénales [27].

➤ Trois hormones sont principalement produites par le rein [25] :

- La rénine par l'appareil juxtaglomérulaire ;
- L'érythropoïétine, produite par les cellules péri-tubulaires sous l'effet de l'hypoxie ;
- Les cellules tubulaires proximales assurent l'hydroxylation de la vitamine D inactive (25 OH vitamine D₃) en 1-25 OH vitamine D₃ forme active grâce à la 1-alpha hydroxylase.

➤ Autres hormones produites par le rein :

- L'endothéline, produite dans le rein par les cellules endothéliales et aussi par les cellules mésangiales et tubulaires en réponse à de nombreux facteurs physiques (stress mécanique, hypoxie) ou hormonaux (angiotensine II, ADH, adrénaline,...) [28] ;
- Kinine et kallicréine rénal sont exprimées par les mêmes cellules du tube distal. La synthèse de kallicréine est stimulée par l'angiotensine II, l'aldostérone et les prostaglandines [29] ;
- Prostaglandines (PG) : L'acide arachidonique produit par le foie à partir d'acide linoléique puis incorporé dans les phospholipides membranaires est libéré lors de l'activation de la phospholipase A₂. La disponibilité de ce substrat est le facteur limitant essentiel de la production des prostaglandines, en présence de cyclo-oxygénase [30] ;
- Nucléotides extracellulaires : L'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) formé dans les cellules tubulaires proximales stimulées par la PTH [30] ;
- Facteurs de croissance : production intrarénale de plusieurs facteurs de croissance ; [31].

5- Fonction métabolique

Avec le foie, les reins sont les seuls organes capables de néoglucogénèse. En cas de jeûne prolongé, le rein peut assurer jusqu'à 50 % de la néoglucogénèse [11, 25].

D) Rein et vieillissement

Le vieillissement de l'organisme se traduit au niveau du rein par des modifications structurelles et fonctionnelles [32] :

❖ Altérations structurelles :

- Diminution de la masse du parenchyme rénal ;

- Glomérulosclérose, prolifération mésangiale ;
 - Hyalinose des artérioles afférentes ;
 - Diminution du nombre et de la longueur des tubules ;
 - Fibrose interstitielle médullaire ;
 - Augmentation des résistances vasculaires.
- ❖ Altérations fonctionnelles :
- Diminution des capacités de concentration et de dilution des urines ;
 - Diminution de la réabsorption du sodium ;
 - Syndrome d'hyporéninémie-hypoaldostéronémie.

II- LES BIOMARQUEURS DE LA FONCTION RENALE

A) Définition de biomarqueur

Un biomarqueur est une substance trouvée dans le sang, les sécrétions ou les tissus et qui fournit une mesure de l'état biologique normal, pathologique ou d'une réponse à un médicament ou une autre substance étrangère. Il existe un vaste choix de biomarqueurs comprenant des ARN messagers, des protéines, des peptides et des molécules lipidiques. Ils peuvent aussi être classés selon le type d'atteinte qu'ils identifient, fonctionnelle (marqueurs de fonction) ou organique (marqueurs d'intégrité tissulaire). Ces derniers peuvent encore être subdivisés selon la structure touchée : on parlera de marqueurs glomérulaires et de marqueurs tubulaires [2].

B) Classification de biomarqueurs (tableau I)

Les biomarqueurs de la fonction rénale les plus utilisés actuellement sont la protéinémie/protéinurie, la créatininémie/créatininurie et le débit urinaire. Ces marqueurs fonctionnels sont peu sensibles et non spécifiques de l'atteinte aiguë de la fonction rénale ou d'une lésion structurelle. L'avancement des connaissances scientifiques dans la néphrologie a

permis durant ces dernières années de mettre en évidence de nouvelles molécules susceptibles d’être utilisées comme marqueurs de l’intégrité tissulaire et de la fonction rénale [2].

Le développement de ces nouveaux biomarqueurs d’atteinte rénale doit faciliter [2] :

- Sa détection précoce pour améliorer la prise en charge ;
- Son diagnostic précis pour la différencier d’autres lésions ;
- La détermination de son étiologie et du site lésé pour sélectionner la thérapie appropriée ;
- La prédiction de sa gravité pour aider à la classification des patients, à envisager le pronostic et les effets secondaires et ainsi évaluer le traitement ;
- Le suivi de la thérapie mise en place.

Tableau I : classement des biomarqueurs d’atteintes rénales selon leur type, leur fonction ou leur structure rénale cible (glomérulaire, tubulaire. . .) et leur utilisation expérimentale ou clinique [2].

Biomarqueur	Fonction ou structure cible	Utilisation expérimentale/clinique
Marqueurs classiques		
-créatinine	La clairance de la créatinine permet d’estimer DFG	Marqueur de référence pour classer les atteintes rénales en clinique mais déficit de sensibilité et de spécificité
- Urée - Electrolytes, glucose, pH et volume urinaire	Fonction tubulaire (réabsorption) évaluée même en cas de faible altération	Utilisation clinique malgré un manque de spécificité

Marqueur de l'inflammation		
NGAL, IL-18	Tubule distal et proximal	Marqueurs de diagnostic et pronostic masqué en cas d'atteinte glomérulaire chronique
L-FABP, H-FABP	Tubule proximal (L-FABP) ou distal (H-FABP)	Utilisation clinique comme marqueur précoce de dysfonction rénale
Cyr61	Induction dans la medulla externe et excrétion urinaire	
CXCR3-binding chemokines	Inflammation tubulaire	Test clinique lors de traitement anti-rejet
Platelet activating factor	Tubule collecteur, excrétion urinaire	Etudes expérimentales

Autres biomarqueurs :		
Clusterine	Marqueur d'altération structurelle du TCP	Marqueur précoce et sensible d'atteintes rénales en l'absence d'atteinte fonctionnelle.
Collagène IV	Glomérule	Lésion glomérulaire chronique chez le rat et l'homme
Endothéline	Endothélium vasculaire	Détection chez les patients ayant une nécrose tubulaire aigue.
Fibronectine	Marqueur tubulaire retrouvé dans les urines	Augmentation lors de néphrotoxicité médicamenteuse chez le rat.
NHE-3	Tubules rénaux	Lésion tubulaire discriminant l'étiologie (pré-/postrénale).
Ostéopontine	Tubule proximal	Augmentation lors d'inflammation rénale chez le rat et l'homme.
RPA-1	Tubule collecteur lors de nécrose papillaire rénale	Néphrotoxicité médicamenteuse chez le rat.

C) Biomarqueurs d'explorations tubulaires rénales

Le plus souvent, les explorations tubulaires sont motivées par un désordre hydroélectrolytique faisant suspecter une perte (ou plus rarement une rétention) rénale primitive sélective ou non sélective d'eau ou d'électrolytes (pertes rénales de bicarbonate, glucose, phosphate, sodium, potassium, calcium ou magnésium). Des tests simples réalisés en ambulatoire peuvent donner des indications sur les altérations de certaines fonctions tubulaires. Cette analyse suppose de connaître la réponse normale à une diminution ou, au contraire, à une augmentation brutale des apports en eau, minéraux et électrolytes.

Le tableau II résume les critères de jugement principaux pour déterminer la présence ou l'absence d'une perte rénale hydroélectrolytique ou minérale [18].

L'étude du comportement tubulaire d'un soluté consiste à mesurer la quantité filtrée (produit de la concentration ultrafiltrable du soluté et du DFG) et celle excrétée dans l'urine au cours de l'administration aiguë de cette substance. Ce type d'épreuve permet par exemple de déterminer le Tm du glucose ou du bicarbonate au cours de l'analyse des fonctions tubulaires proximales [33] ou de caractériser le comportement tubulaire d'autres solutés comme le calcium [34], le magnésium [35].

Pour détecter et/ou caractériser une anomalie d'adaptation tubulaire rénale, en particulier lorsqu'il n'existe pas de désordre hydroélectrolytique à l'état basal, il est souvent nécessaire de tester la réponse rénale à un « stress métabolique ». Les trois épreuves les plus couramment utilisées sont [18] :

- Le test de charge acide, qui apprécie la fonction d'acidification distale de l'urine [36] ;
- L'épreuve de restriction hydrique avec administration de 1-désamino-8-D-arginine vasopressine (dDAVP), qui estime le pouvoir de concentration des urines [37, 38] ;
- Le test de charge aqueuse, qui estime le pouvoir de dilution [18].

Ces épreuves peuvent être complétées par des tests pharmacologiques, afin de localiser la ou les anomalies tubulaires et d'en déterminer les mécanismes. Cet aspect est illustré par exemple par l'étude de la réponse natriurétique à différents diurétiques comme outil de localisation du défaut de réabsorption de NaCl au cours des syndromes de Bartter/ Gitelman

ou du défaut de réabsorption des cations divalents caractérisant certaines tubulopathies héréditaires [39].

Tableau II : Critères de jugement pour déterminer la présence ou l'absence d'une perte rénale hydroélectrolytique [18].

Perturbation	Critère	Interprétation
Hypovolémie	Natriurèse > 30 mmol/24 heures	Perte rénale de sodium
	Natriurèse < 20 mmol/24 heures	Perte extrarénale de sodium
Hypokaliémie	Kaliurèse > 40 mmol/24 heures	Perte rénale de potassium
	Kaliurèse < 20 mmol/24 heures	Perte extrarénale de potassium
Hypernatrémie	Osm U < 800 mOsm/kg d'eau ^a	Défaut de concentration des urines
Hyponatrémie hypotonique	Osm U > 150 mOsm/kg d'eau	Antidiurèse inappropriée
Acidose métabolique hyperchlorémique	pH Urinaire ≥ 5,5 et/ou ammoniurie < 70 mmol/24 heures	Acidose tubulaire
Hypophosphatémie	TmPi/DFG < 0,76 mmol/l	Perte rénale de phosphate
Hypomagnésémie	Magnésurie > 1 mmol/24 heures	Perte rénale de magnésium
TmPi : capacité maximale de réabsorption des phosphates ; DFG : débit de filtration glomérulaire. ^a Critère à réviser à la baisse en fonction du degré de polyurie.		

Apparaissent aujourd'hui comme nouveaux biomarqueurs des molécules dont les rôles et fonctions ne sont pas encore bien établis. Ces biomarqueurs ne sont pas seulement très prometteurs à une avancée fondamentale dans le domaine de la néphrotoxicologie mais ils ouvrent également la porte vers de nouvelles voies de recherche. En voici une liste non exhaustive [2].

1- kidney injury molecule 1 (KIM-1)

KIM-1 ou TIM-1 est une protéine transmembranaire qui est surexprimée dans les cellules tubulaires proximales après une déficience rénale aiguë ou chronique du fait d'ischémie ou d'une néphrotoxicité. L'isolement et la caractérisation de cette protéine sont décrits en 1998 par Ishimura et al. [40] qui suggèrent que KIM-1 jouerait un rôle dans le processus de régénération rénale. Le rôle fonctionnel de KIM-1 est en cours d'investigation afin de définir s'il régule le processus inflammatoire ou si son expression est juste une réponse à l'atteinte ou à la réparation rénale. Ainsi, il a été montré que des cellules épithéliales exprimant de KIM-1 ont des propriétés phagocytaires [41].

Une augmentation du taux urinaire de KIM-1 est fortement corrélée à son expression tubulaire suite à une déficience rénale chez l'homme ou expérimentalement chez le rat après exposition à divers agents néphrotoxiques (gentamicine, cadmium) ou en cas d'ischémie rénale [42, 43]. KIM-1 serait également un marqueur prédictif d'atteinte rénale aiguë ou chronique. En effet, son taux augmente avant celui de la créatinine sérique. Expérimentalement, après exposition au cadmium (substance néphrotoxique qui s'accumule dans les lysosomes des cellules épithéliales et qui en induit la lyse), il a été prouvé que l'augmentation urinaire de KIM-1 précède celle de GST ou de NAG [44]. Cette molécule est donc un candidat prometteur pour le suivi de ce processus physiopathologique ainsi que lors de traitements néphroprotecteurs [45]. De ce fait, KIM-1 a été récemment qualifiée par la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) comme un biomarqueur sensible et spécifique pour contrôler les atteintes rénales médicamenteuses dans les études précliniques ou cliniques [43].

De plus, des études de cohortes ou de cas ont montré que le taux urinaire de KIM-1 pouvait servir de méthode non invasive pour surveiller les greffes rénales, son taux urinaire permettant de prédire un éventuel rejet de greffe [46].

2- Transporteur Na/H isoforme 3 (NHE3)

NHE3 est le transporteur le plus abondant dans les tubules rénaux et est localisé sur la membrane apicale des cellules des tubules proximaux. Après ischémie et/ou nécrose chez le

rat, l'expression tissulaire de NHE3 et son taux urinaire augmentent [47]. Une étude de cohorte a également montré une augmentation de la concentration urinaire de NHE3 chez des patients avec une nécrose tubulaire aiguë [48]. Il pourrait donc être utilisé comme marqueur spécifique de nécrose tubulaire aiguë à condition que des tests rapides et faciles à mettre en œuvre soient développés [2].

3- Clusterine

La protéine clusterine est une glycoprotéine sécrétée par le tubule proximal. Sa concentration urinaire s'élève significativement dans plusieurs modèles d'atteinte tubulaire et pas glomérulaire, incluant la néphrotoxicité médicamenteuse. Elle pourrait constituer un marqueur précoce d'atteinte rénale aiguë [49, 50].

4- Ostéopontine (OPN)

L'ostéopontine (OPN) est une glycoprotéine phosphorylée initialement identifiée dans les tissus osseux. On a depuis découvert qu'il s'agit d'un puissant chemoattractant des cellules mononucléées. Elle serait exprimée dans les cellules épithéliales du tubule proximal et normalement sécrétée dans l'urine [51]. Toutefois, son excrétion urinaire serait nettement augmentée lors d'inflammation de l'appareil rénal (glomérulonéphrite et néphrite tubulo-interstitielle). Elle a été étudiée dans plusieurs modèles animaux et humains d'atteinte rénale aiguë (dont la néphrotoxicité) dans lesquels on a clairement démontré sa surexpression et l'élévation de sa concentration urinaire [52, 53].

5- Endothéline 1

L'endothéline-1 est un puissant vasconstricteur sécrété par les cellules de l'endothélium vasculaire. Des études ont montré une élévation de sa sécrétion suite à l'administration de certains médicaments comme les agents de radiocontraste, ce qui entraînerait une

augmentation de son excrétion urinaire sans augmentation de sa concentration plasmatique [54]. Sa quantification dans l'urine pourrait donc constituer un outil pour le diagnostic de l'atteinte rénale aiguë induite par néphrotoxicité médicamenteuse mais des études cliniques sont nécessaires pour confirmer son utilité [2].

6- Protéines à activité enzymatique

Hormis le déficit de réabsorption, une atteinte cellulaire au niveau du TCP peut se manifester par un relargage dans les urines de certaines protéines cellulaires. Un des axes de recherche actuelle pour l'identification de nouveaux biomarqueurs s'oriente vers ces protéines et plus particulièrement vers celles qui possèdent une activité enzymatique [2].

Leur présence urinaire (enzymurie) résulte de la libération à partir des cellules tubulaires endommagées ou secondairement à une induction enzymatique pendant le processus de réparation ou de régénération. L'intérêt de ces marqueurs réside dans le fait qu'ils permettent la mise en évidence de dommages encore légers et réversibles. L'enzymurie permet de détecter les dommages tubulaires entre 12 heures et quatre jours plus tôt que les marqueurs classiques, mais certaines pathologies glomérulaires chroniques peuvent aussi affecter ces marqueurs [49, 55].

Des études ont permis d'établir la distribution des marqueurs enzymatiques le long du tubule ainsi que dans les différents compartiments cellulaires (membrane à bordure en brosse, lysosomes, cytoplasme). Ainsi, une corrélation a pu être établie entre la sévérité des dommages subis et l'origine des enzymes détectées dans l'urine en identifiant le premier site lésé [56, 57]. Toutefois il est important de noter que l'évaluation de ces marqueurs présente certains désavantages tels que leur instabilité dans l'urine (qui parfois n'excède pas quatre heures) ainsi que leur inhibition par la présence d'autres substances, dont l'urée [49].

6.1. N-acétyl- β -glucosaminidase (NAG)

La NAG est une enzyme lysosomale exprimée principalement dans le tubule proximal. Elle est l'un des marqueurs urinaires les plus étudiés comme indicateur d'insuffisance rénale tubulaire. Une augmentation de l'activité basale de cette enzyme dans l'urine serait donc le reflet d'un dommage de cette section du néphron [49, 56, 58]. Une augmentation de l'excrétion urinaire de NAG a été observée suite à l'absorption d'agents néphrotoxiques et a été corrélée à la nécessité d'initier une thérapie de remplacement [57, 59]. Toutefois, l'excrétion urinaire de NAG peut également être élevée dans le cas d'une pathologie glomérulaire, d'une néphropathie diabétique ou même en l'absence d'atteinte rénale comme lors d'arthrite rhumatoïde ou d'hyperparathyroïdie [60].

6.2. glutathion-S-transférase (GST)

Les GST forment une famille d'enzyme cytoplasmique présent dans les cellules du tubule proximal (π -GST) ou distal (α -GST). Une augmentation de la sécrétion urinaire de ces deux isoformes est observée dans des études prospectives chez des malades souffrant d'atteinte rénale aiguë [57]. Le taux urinaire de GST- α permettrait de distinguer une nécrose tubulaire aiguë des autres causes d'atteinte rénale aiguë. L'augmentation de son taux urinaire lors d'exposition professionnelle au trichloréthylène ou au dinitrotoluène a permis de détecter une atteinte rénale tubulaire alors que les taux sériques d'urée et de créatinine étaient normaux [61]. Notons que le dosage de ces marqueurs urinaires nécessite la stabilisation préalable de l'urine avec un tampon spécifique [2].

6.3. Phosphatase alcaline (PAL), γ -Glutamyl transpeptidase (γ GT) et Alanine aminopeptidase (AAP)

Parmi les autres enzymes de la bordure en brosse, on peut citer la PAL, la γ GT et l'AAP qui constituent les enzymes tubulaires les plus abondantes dans l'urine [55, 58, 59]. L'augmentation précoce de leur excrétion urinaire et leur dosage simple en font de bons marqueurs prédictifs d'atteinte rénale aiguë. Néanmoins, tout comme la NAG, leur valeur prédictive peut être confondue lors d'une néphropathie diabétique [2].

6.4. Perforine et granzyme B

Les protéines perforine et granzyme B font partie intégrante de la machinerie cellulaire impliquée dans les phénomènes de lyse cellulaire et d'apoptose. On retrouve donc une concentration urinaire anormalement élevée de l'ARN messenger codant pour ces protéines chez les patients souffrant d'un rejet de greffe aiguë mais pas chez ceux souffrant d'infection du tractus urinaire [52]. Ces ARN messagers sont quantifiés par RT-PCR, une méthode qui n'est pas encore disponible dans la plupart des laboratoires cliniques [2].

D) Biomarqueurs d'explorations glomérulaires rénales

1- Urée

L'urée de formule $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ est un solide incolore, inodore, cristallisé en prismes quadratiques, soluble dans l'eau ou l'éthanol et fond à 132 °C. L'urée est présente chez l'Homme comme le produit azoté final majoritaire issu de la dégradation des acides aminés. Cette substance organique existe normalement dans le sang à raison de 0,20 à 0,50 g. L^{-1} et dans l'urine (environ 2,5g. L^{-1}) [62, 63].

Plus de 90% de l'urée est éliminée par les reins dans les urines. La mesure de la concentration plasmatique ou sérique en urée est souvent considérée comme un indicateur de la fonction rénale. Cependant certains facteurs non rénaux influencent également la concentration en urée : l'urémie est augmentée, entre autre, dans les cas de catabolisme accéléré des protéines, brûlures, traumatismes, infarctus du myocarde... Le taux d'urée est abaissé au stade terminal de grande insuffisance hépatique et s'accompagne alors d'une augmentation de l'ammoniémie. Le taux d'urée est généralement étudié conjointement au taux de créatinine (ratio urée/créatinine) pour affiner le diagnostic d'une azotémie post-rénale ou prérénale [64, 65].

L'urée est un très mauvais marqueur de la fonction rénale. Elle est soumise à d'importantes fluctuations qui ne dépendent pas du DFG. Les facteurs pouvant influencer l'urée sanguine sont [66] :

- Le contenu du régime en protéines : un régime riche en protéines entraîne une élévation de l'urée sanguine ;
- Le métabolisme musculaire :
 - Les situations d'anabolisme (renutrition, musculation) sont associées à une baisse de l'urée sanguine ;
 - Les situations de catabolisme (chirurgie, infections, cancers, corticothérapie...) entraînent une élévation de l'urée sanguine.
- 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.

2- Créatinine

2.1. Historique

Le terme de créatinine fut probablement employé la première fois en 1847 par Justus von Liebig, célèbre chimiste allemand, lorsqu'il décrit la substance obtenue après avoir chauffé de la créatine en présence de sels minéraux [67]. Il s'agit d'une petite molécule (PM 113 Da) issue du catabolisme musculaire qui circule librement dans le sérum qui est librement filtrée par le glomérule [68].

2.2. Métabolisme de la créatinine

• Origine cellulaire et fonction [69]

La créatinine (du grec kreas = viande) est un produit de dégradation de la créatine qui est synthétisée en 2 étapes :

- Dans le rein mais aussi l'intestin grêle ou le pancréas, la première étape est la production d'acide guanidino-acétique à partir de glycine et d'arginine grâce à l'action de l'arginine-glycine transamidase ;
- Dans le foie, l'acide guanidino-acétique est méthylé et donne ainsi naissance à la créatine qui est stockée dans le muscle squelettique, soit sous forme libre, soit sous forme de créatine-phosphate, réserve d'énergie.

La créatinine est formée à partir du créatine-phosphate par perte d'eau et transformation d'ADP en ATP, réaction irréversible chez les mammifères. La créatinine, ainsi formée, ne se lie pas aux protéines plasmatiques et ne possède aucun rôle physiologique. C'est un déchet éliminé en majeure partie par le rein. Par, 1 à 2% de la créatine musculaire est convertie en créatinine.

La quantité de créatinine produite quotidiennement chez un sujet dépend de plusieurs facteurs : âge, sexe, masse musculaire, situation métabolique (anabolisme, catabolisme) et apports alimentaires [70].

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 [70].

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 [70].

Les facteurs qui modifient la production de la créatinine sont détaillés dans le tableau III. Ils rendent compte des fluctuations de créatinine indépendantes des variations du DFG [66].

• Mécanisme de sécrétion et d'élimination

Elle est exclusivement rénale. Elle est filtrée librement par les glomérules, elle n'est pas liée à des protéines, elle n'est pas métabolisée par le rein [70].

Une très faible quantité de créatinine est sécrétée par le tubule. Cette sécrétion tubulaire contribue peu à la masse de créatinine excrétée en cas de filtration glomérulaire normale. En cas d'insuffisance rénale chronique, cette sécrétion tubulaire devient significative et tend à surestimer le débit de filtration glomérulaire estimé par la clairance de la créatinine. La

clairance de créatinine endogène n'est donc plus représentative de la filtration glomérulaire en cas d'insuffisance rénale chronique avancée (DFG < 30 mL/min/1,73m²) [70].

- **Mécanisme de sécrétion dans les liquides biologiques** : La créatinine, libérée du muscle, se répartit de façon assez homogène dans le sang, entre le sérum et les cellules circulantes, en fonction de leur teneur en eau. Elle est présente dans d'autres liquides biologiques comme la salive, la bile ou le liquide céphalo-rachidien [69].
- **Mécanisme d'élimination** : la créatinine est complètement filtrée par le glomérule, non réabsorbée mais sécrétée au niveau tubulaire. Cette sécrétion est très variable d'un individu à l'autre [69].

Tableau III : facteurs influençant la production de la créatinine [66].

Facteur	Effet sur la créatinine sérique
Âge	Diminution
Sexe féminin	Diminution
Race (référence : race blanche)	
Noire	Augmentation
Hispanique	Diminution
Jaune	Diminution
Mode de vie	
Musculation	Augmentation
Amputation	Diminution
Obésité	Pas de modification
Affections chroniques	
Malnutrition, inflammation (cancer, maladies cardiovasculaires, hospitalisation)	Diminution
Maladies neuromusculaires	Diminution
Régime alimentaire	
Type végétarien	Diminution
Type carné	Augmentation
Type protéine végétale ou poisson ou œuf	Pas de modification

Les variations de la masse musculaire sont le principal facteur de la variation de génération de la créatinine.

Les facteurs qui modifient l'élimination de la créatinine sont détaillés dans le tableau IV. Ils rendent compte des fluctuations de créatinine indépendantes des variations du DFG.

Tableau IV : facteurs influençant l'élimination de la créatinine [66].

Facteur	Effet sur la créatinine sérique
Insuffisance rénale	Augmentation de la sécrétion tubulaire → baisse de la créatinine sérique
Insuffisance rénale	Augmentation de la sécrétion digestive → baisse de la créatinine sérique
Médicaments (cimétidine et triméthoprime)	Diminution de la sécrétion tubulaire → augmentation de la créatinine sérique
Orthostatisme/clinostatisme	Augmentation en orthostatisme
Jour/nuit	Augmentation durant le jour

- **Signification et utilisation de la créatininémie comme marqueur de la fonction rénale [70]**

La créatinine est librement filtrée par le glomérule. Cela en fait à première vue une substance intéressante pour évaluer le DFG. En fait, la créatinine n'est pas seulement filtrée mais également sécrétée par le tube contourné proximal et dans le tube digestif. Cela l'empêche d'être un marqueur idéal de la fonction rénale [68]. En plus de cette sécrétion, la créatinine est soumise à des fluctuations de son taux sérique qui ne dépendent pas de la filtration glomérulaire [66]. Aujourd'hui, c'est toujours l'un des dosages biologiques les plus demandés en pratique clinique. Si la créatinine sérique est, à ce jour, le seul marqueur plasmatique utilisé en pratique quotidienne pour appréhender le concept de fonction rénale, son bon usage et une interprétation correcte de son résultat restent souvent problématiques. Les raisons en sont à la fois physiologiques (liées au fait que la créatinine est loin d'être un marqueur idéal du DFG) et analytiques (interférences dans les dosages et multiplication des méthodes de dosage) [71]. Ainsi, une élévation de la créatininémie témoigne d'une altération de la fonction rénale mais elle peut s'avérer trompeuse dans certains cas [70] :

- Chez les sujets âgés, elle est relativement basse en raison d'une baisse de sa production elle-même en rapport avec une sarcopénie liée à l'âge, elle surestime donc la fonction rénale ;
- 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 [72] (Fig.13).

Ainsi, la créatinine sérique est un marqueur imparfait du DFG : si à fonction rénale normale la part tubulaire de son excrétion est faible (de l'ordre de 10 %) ; elle dépasse 50 % au stade terminal de l'insuffisance rénale terminale, ce qui signifie que la clairance de la créatinine peut être le double du DFG réel. A l'opposé, certains médicaments inhibent sa

sécrétion tubulaire (le triméthoprim et la cimétidine) alors que d'autres augmentent sa production (les fibrates et l'hormone de croissance). Elle est aussi corrélée au volume des masses musculaires et aux apports alimentaires en viande. Par ailleurs (**Fig.13**) montre qu'une créatinine sérique de 120 $\mu\text{mol/l}$, limite supérieure de la normale, peut indiquer un DFG normal de 90 ml/min/1,73 m^2 aussi bien qu'une insuffisance rénale chronique avancée au stade 4 avec un DFG < 30 ml/min/1,73 m^2 et qu'une créatinine dans les valeurs moyennes de la normale à 80 $\mu\text{mol/l}$ indique un DFG compris entre 50 et 120 ml/min/1,73 m^2 chez les moins de 65 ans et entre 40 et 95 ml/min/1,73 m^2 chez les plus de 65 ans. C'est pour ces raisons que les néphrologues ont élaboré des formules prédictives qui cherchent à estimer le DFG à partir de la seule concentration plasmatique de la créatinine et de différentes données phénotypiques des individus, assorties pour certaines de données biologiques accessoires [73].

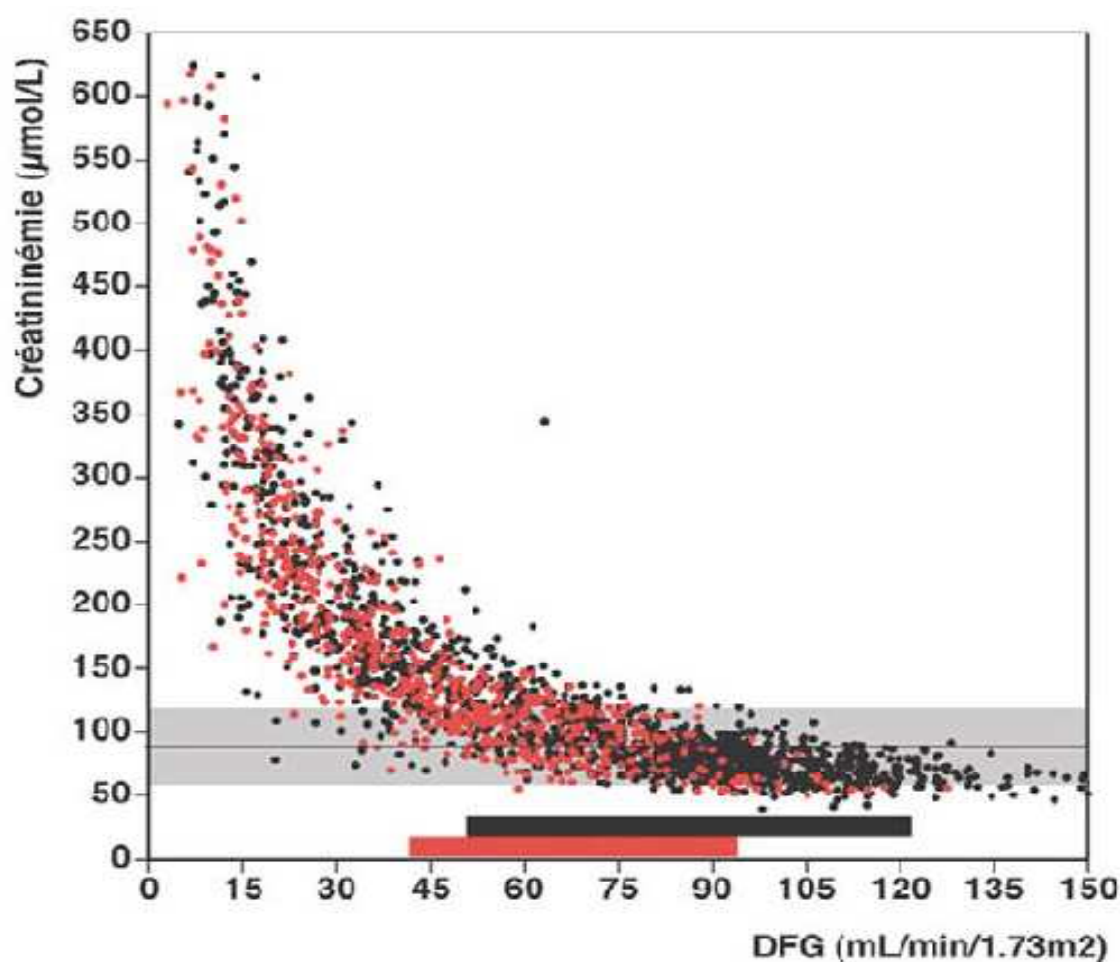


Figure 13 : relation entre DFG et créatininémie [72].

- Distribution de la créatininémie en fonction du DFG mesuré par une méthode de référence chez 2500 sujets.
- Points **rouges** : sujets de plus de 65 ans, points noirs : sujets de moins de 65 ans.
- La zone **grisée** représente la zone normale du laboratoire pour la créatininémie. La ligne noire en son centre correspond à une valeur de créatininémie à 80 $\mu\text{mol/L}$.
- Les barres **noire** et **rouge** le long de l'axe des abscisses représentent pour les moins et les plus de 65 ans, respectivement, les intervalles de pari à 95% de la valeur mesurée du DFG pour une créatininémie de 80 $\mu\text{mol/L}$.

Plusieurs études se sont attachées à déterminer la valeur de la créatinine sérique qui correspondait à un DFG inférieur à 60 ml/min (définition Anaes de l'insuffisance rénale). Les résultats d'une grande étude américaine sont donnés dans le **tableau V** ; ils concordent avec ceux de l'étude française [66].

Tableau V : Valeurs de créatinine sérique correspondant à un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min [66].

	Créatinine sérique correspondant à un DFG < 60 mL/min par $1,73\text{m}^2$ (intervalle de confiance à 95 %) ($\mu\text{mol/L}$)
Homme	
Race blanche	115—133
Race noire	124—160
Femme	
Race blanche	90—110
Race noire	100—124

3- Cystatine C

La Cys-C est connue depuis les années 60 dans le LCR sous le nom de gamma-trace ou post-gammaglobuline du fait de sa migration électrophorétique. C'est un polypeptide non glycosylé, basique (pH à 9,3), composé de 122 acides aminés et dont le poids moléculaire est

de 13 359 daltons [74]. Elle appartient à la superfamille des inhibiteurs de la cystéine-protéase [75, 76].

La Cys-C est produite par toutes les cellules nucléées qui ont été étudiées. Cette production est constante, le gène codant pour la protéine (qui est située sur le chromosome 20) étant un gène de «ménage» (housekeeping gene). Ces gènes de ménage sont en fait exprimés en continu [77, 78].

Il n'existe pas de variation nycthémérale de la concentration sanguine de Cys-C [79] dont la production n'est pas influencée par l'inflammation [80].

La Cys-C est filtrée librement par les glomérules puis réabsorbée et catabolisée au niveau des cellules épithéliales du tube contourné proximal. La concentration de la Cys-C dans les urines est très faible chez un sujet sain [81].

Chez les sujets dont la fonction rénale est normale, la demi-vie plasmatique est d'environ 2 heures [69].

Comme les autres cystatines, la Cys-C joue un rôle dans la pathogenèse de l'athérosclérose, la dégradation intracellulaire des peptides, des protéines et dans la maturation protéolytique des prohormones et des proenzymes. Elle semble impliquée dans la pénétration des macrophages et de plusieurs types de cellules malignes dans les tissus normaux. On ne connaît pas réellement les cibles spécifiques de la cystatine C [69]. La cystatine C posséderait également un rôle dans la lutte contre les infections [82].

La Cys-C sanguine (plasma ou sérum) a été proposée en 1985 comme un nouveau marqueur du débit de filtration glomérulaire par une équipe suédoise [83]. Sa concentration sérique serait indépendante du sexe, de l'âge et de la masse musculaire du patient [84] quoique des données contradictoires aient aussi été rapportées à propos des facteurs extrarénaux pouvant l'influencer [85]. Sa concentration sérique serait inversement proportionnelle au DFG. Pratiquement absente de l'urine en condition normale, sa concentration urinaire augmente d'environ 200 fois en cas de dysfonction tubulaire et constituerait par conséquent un bon facteur prédictif de l'insuffisance rénale. Elle est un marqueur beaucoup plus sensible et précoce que la créatinine pour des modifications modérées de la fonction rénale [86]. Ainsi, par un mécanisme commun à celui décrit précédemment pour la β 2-MG, la Cys-C représente

un biomarqueur précoce de la perte de fonction des cellules épithéliales provoquée par la gentamicine [87].

L'amélioration des techniques de dosage de cette protéine retrouvée en très faible quantité dans le plasma (environ 1 mg/L) permet aujourd'hui son dosage en routine dans les laboratoires d'analyse par immunonéphélométrie [88] ou immunoturbidimétrie [89].

4- Marqueurs urinaires

Les protéines que l'on retrouve dans l'urine peuvent être d'origine physiologique. Il s'agit alors de protéines qui proviennent du renouvellement de l'arbre urinaire ou de protéines sécrétées au niveau tubulaire dont la moitié est constituée de la protéine de Tamm Horsfall et d'IgA sécrétoires. L'excrétion urinaire physiologique des protéines plasmatiques, essentiellement l'albumine dépend de nombreux facteurs individuels tels que l'activité physiologique, la pression sanguine ou la consommation d'alcool. Il existe d'autres protéinuries bénignes dues au stress, à l'exposition au froid. Chez les adolescents, on observe souvent une protéinurie orthostatique ou d'effort. On peut observer aussi une protéinurie importante en cas d'infections urinaires ou encore dans des maladies systémiques (protéinuries pré-rénale telles la protéine de Bence-Jones) [69].

Dans les atteintes rénales glomérulaire et/ou tubulaire lorsque les membranes sont endommagées, une protéinurie est observée [69].

4.1. Examen du sédiment urinaire

En cas d'atteinte glomérulaire sévère, on peut détecter la présence de globules rouges dans l'urine (hématurie > 10 000/ml). Les globules rouges présentent souvent des anomalies morphologiques dans les pathologies glomérulaires. La présence de rouleaux de globules

rouges (cellules engluées dans une matrice protéique) dans le sédiment urinaire suggère très fortement un dysfonctionnement glomérulaire (**Tableau VI**) [69].

En cas de leucocyturie, il est nécessaire de les dénombrer et de rechercher la présence des germes. Une leucocyturie pathologique (leucocytes > 10 000/ml), persistante plus de 3 mois, est un marqueur d'atteinte rénal. Un débit de l'hématurie et de la leucocyturie peut être également calculé sur des urines de 3 heures (HLM : Hématies Leucocytes Minutes) avec des seuils pathologiques > 10 000/min (**Tableau VI**) [69].

4.2. Les Protéines urinaires

L'altération de l'intégrité de la barrière glomérulaire provoque la filtration de grosses molécules, normalement retenues, et se manifeste par une protéinurie. Une protéinurie peut, toutefois, survenir pour d'autres raisons (protéinuries de surcharge) (**Fig.14**) [13].

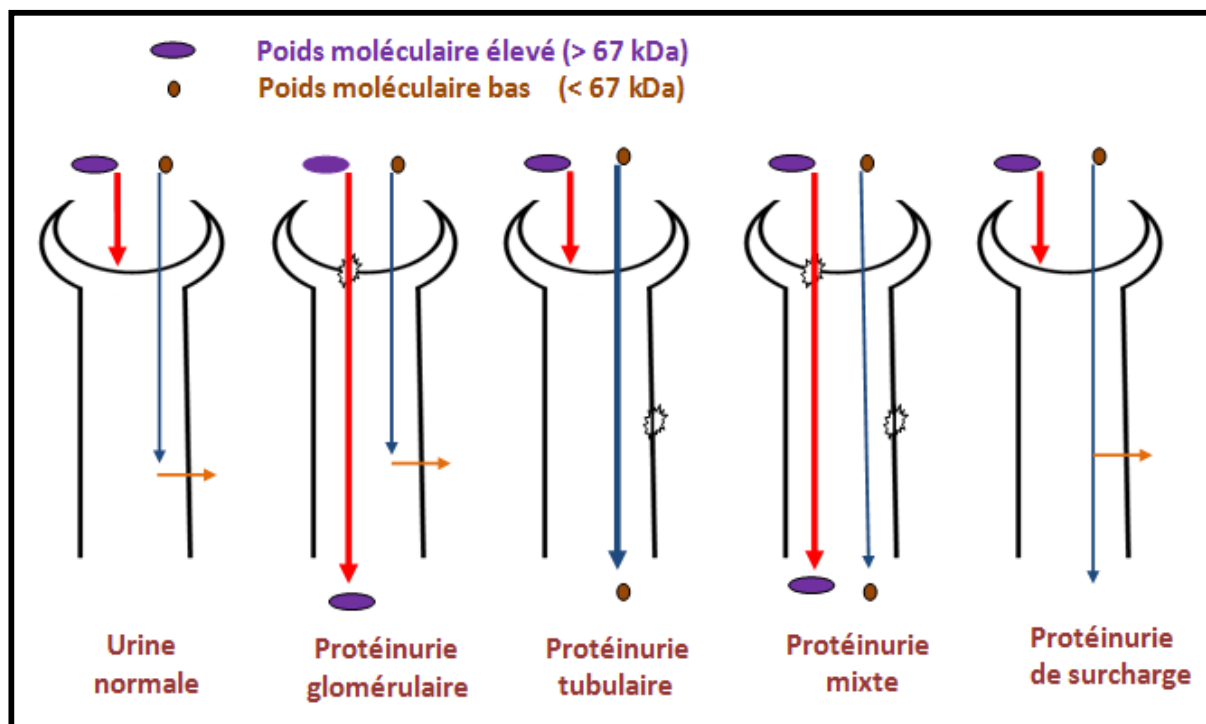


Figure 14 : Modification de l'excrétion rénale des protéines dans le divers type de protéinuries pathologique [13].

4.1.1. Protéines de haut poids moléculaire

a- Albuminurie et micro-albuminurie

Parmi les protéines de haut PM, l'albumine est la protéine urinaire la plus abondante chez la plupart des espèces. Alors qu'un fort taux urinaire (protéinurie ou macroalbuminurie, concentration urinaire supérieure à 300 mg/g créatinine) est invariablement associé à un dommage fonctionnel ou structural du glomérule, une faible augmentation (microalbuminurie, concentration urinaire inférieure à 300 mg/g créatinine) peut résulter soit d'une augmentation de la filtration glomérulaire, soit d'une diminution de la réabsorption tubulaire [90, 91].

Dans ce cas, son interprétation doit être faite en comparaison de l'excrétion d'autres protéines. L'augmentation concomitante d'une ou plusieurs protéines de faible PM indique que cette protéinurie résulte d'une diminution de la réabsorption tubulaire, alors que l'augmentation de la sécrétion urinaire d'albumine seule ou concomitante à celle d'une autre protéine de PM élevé indique une lésion primaire du glomérule. Dans le cas d'une glomérulopathie expérimentalement induite chez le rat traité par de la puromycine, l'albumine s'est révélée être le biomarqueur le plus précoce à une quinzaine d'autres biomarqueurs dont β 2-MG et Cys-C) [87, 92]. Néanmoins, un rapport récent montre que le taux urinaire d'albumine est augmenté indépendamment de la lésion glomérulaire mais du fait de son expression génique (normalement silencieuse) en cas d'insuffisance rénale [93].

Cette mesure est notamment utilisée comme marqueur de déficience rénale chronique (stade 1 ou 2) du fait d'un diabète ou d'une hypertension. Une microalbuminurie est également rapportée lors de l'administration de certains médicaments comme les antibiotiques et lors d'une chimiothérapie. Néanmoins, son interprétation doit rester prudente car une microalbuminurie peut également avoir lieu en cas d'exercice physique important, d'hématurie, de déshydratation, de fièvre ou d'infection du tractus urinaire [2].

- **Ratio albuminurie/créatininurie (ACR : Albumin Creatinin Ratio)**

Les recommandations nationales et internationales actuelles recommandent l'utilisation de l'ACR pour pallier l'erreur liée aux imprécisions du recueil des échantillons urinaires. Ce ratio devrait être associé à tous les résultats des dosages d'albuminurie. Il est mesuré sur un échantillon d'urine, prélevé préférentiellement le matin [94, 95] car les échantillons urinaires de la première miction du matin fournissent une plus faible variabilité que les échantillons urinaires utilisés à différents temps de la journée. La variabilité des valeurs calculées de l'ACR est l'addition des biais et de l'imprécision de dosage de chacun des deux analyses. C'est pourquoi une standardisation des dosages à la fois de l'albuminurie (technique de référence basée sur la LC-MC par exemple) et de la créatininurie (standards internationaux urinaires calibrés sur la méthode de référence ID-MS) est nécessaire pour obtenir des valeurs d'ACR comparables entre les différentes méthodes et entre les différents laboratoires [94].

Les intervalles de références recommandés (**Tableau VI**) pour les valeurs de l'ACR ne prennent pas en compte les différences par fois importantes de l'excrétion de la créatinine selon les sujets (différences liées à l'âge, au sexe et à l'ethnie) ou selon les pathologies, musculaires plus particulièrement [69].

Un $ACR \geq 3,4 \text{ mg/mmol}$ ($\geq 30 \text{ mg/g}$), retrouvé sur 2 à 3 échantillons d'urines, constitue à lui seul un marqueur d'atteinte rénale [96]. L'excrétion urinaire pathologique d'albumine est reconnue comme un facteur de risque de la progression de la maladie rénale mais également considérée comme un marqueur indépendant des pathologies cardiovasculaires et de la mortalité toute étiologie confondue [97].

Tableau VI : Variations Physiophysiologique de l'albuminurie, de la Protéinurie, de l'hématurie et de la leucocyturie [94, 95].

Stade		Albuminurie des 24 h (AER) ou ratio Albuminurie/Créatininurie (ACR)
A1	Physiologique « optimale »	- AER < 15 mg/24 h - ACR < 1,13 mg/mmol (< 10 mg/g)
	Physiologique « normale haute »	- AER : 15 à 30 mg/24 h - ACR : 1,13 à 3,4 mg/mmol (< 10 à 29 mg/g)
A2	Physiologique de faible débit ou « microalbuminurie »	- AER : 30 à 300 mg/24 h - ACR : 3,4 à 34 mg/mmol (< 30 à 299 mg/g)
A3	Physiologique à haut-débit ou « macroalbuminurie »	- AER > 300 mg/24 h - ACR : 34 à 226 mg/mmol (< 300 à 1999 mg/g)
	Syndrome néphrotique	- ACR > 226 mg/mmol (2000 mg/g)
Protéinurie des 24 h ou Ratio Protéinurie/Créatininurie (mg/mmol)		
Physiologique		- Adulte ≤ 0,3 g/24 h - Adulte < 23 mg/mmol - Femme enceinte : 0,2 à 0,3 g/24 h
Pathologique « Protéinurie clinique »		- > 0,5 g/24 h - > 50 mg/mmol

	- Femme enceinte (Pré-éclampsie) $\geq 0,3$ g/24 h après 20 semaine de gestation
Syndrome néphrotique	- Adulte > 3 g/24 h - Enfant > 50 mg/kg/24 h
Hématurie et Leucocyturie	
Hématurie Pathologique	Hématies $> 10\ 000/\text{MI}$
Leucocyturie Pathologique	Leucocytes $> 10\ 000/\text{MI}$

(MM de créatinine = 113g/mol ; soit 1mg/g = 0,113 mg/mmol)

L'ACR est mesuré sur un échantillon d'urine, prélevé préférentiellement le matin.

b- Autres protéines de haut poids moléculaire

Plus récemment, la mesure des taux urinaires d'autres protéines de haut PM (transferrine, immunoglobuline G, haptoglobine ou α_2 -macroglobuline) a également montré son utilité pour estimer le degré d'atteinte glomérulaire [49, 56, 98]. Ces protéines ne pouvant pas passer au travers d'un glomérule intact, leur taux est plus élevé en cas d'altération glomérulaire.

Ainsi le calcul de la clairance relative de l'albumine et des protéines moins « perméables » est un bon indicateur du degré d'atteinte glomérulaire d'après des études réalisées chez l'homme [2].

Le dosage de la fibronectine ou du collagène V pourrait également compléter le diagnostic en tant que marqueurs lésionnels spécifiques d'une atteinte glomérulaire. Leur augmentation urinaire précéderait celle de la microalbuminurie lors d'atteinte rénale chronique notamment chez les personnes diabétiques [49].

4.1.2. Protéines de bas poids moléculaire

Lorsque les cellules du TCP sont lésées ou surchargées, une déficience de la réabsorption tubulaire peut avoir lieu. L'augmentation de l'excrétion urinaire de protéines de faible PM (< 70 kDa) en est un excellent reflet. Ces protéines sont produites dans différents

tissus autres que le rein à un rythme constant qui n'est généralement pas affecté par la condition pathologique du patient. Elles sont filtrées librement par les glomérules et réabsorbées par les tubules mais ne sont pas sécrétées. Certaines comme les α 1-MG (Alpha 1 microglobuline) et β 2-MG (Bêta 2 microglobuline), la BTP (β -trace protein) et la RBP (Retinol binding protein) ont prouvé leur valeur comme marqueurs plus précoces et plus fiables que la créatinine en cas de réduction du DFG ou comme index de lésion tubulaire rénale [49, 60].

Ces protéines sont filtrées par le glomérule et réabsorbées par les cellules du TCP. Elles sont donc le plus souvent reconnues comme des marqueurs tubulaires. Néanmoins ce type d'atteinte peut être secondaire à une atteinte glomérulaire qui n'assurerait plus sa fonction de filtre laissant ainsi passer un plus grand nombre de composés vers les urines (dont les protéines de bas PM). Cela induirait, par saturation des cellules tubulaires qui tenteraient d'assumer leur fonction de réabsorption de ces composés, une dégénérescence de ces cellules et ainsi une atteinte tubulaire secondaire [2].

a- Alpha 1 microglobuline (α 1-MG)

L' α 1-MG est une protéine de 27–33 kDa de la superfamille des lipocalines. Elle est synthétisée par le foie et sa production tout comme son excrétion n'est pas influencées par des facteurs extrarénaux. De plus, elle est dégradée très lentement dans les urines, ce qui facilite son utilisation en clinique [49]. Son taux peut être augmenté lors d'atteinte glomérulaire car elle est filtrée par le glomérule, mais c'est également un marqueur sensible de dysfonctionnement cellulaire des tubules proximaux qui la réabsorbent en condition normale [2].

L' α 1-MG serait également un excellent indicateur pronostique pour le recours aux thérapies de remplacement rénal sur des patients ne présentant que peu de signes cliniques [59].

b- Bêta 2 microglobuline (β 2-MG)

La β 2-MG est une protéine de 12 kDa qui fait partie du complexe majeur d'histocompatibilité exprimé à la surface des cellules nucléées. Elle est filtrée par le glomérule avant d'être presque entièrement réabsorbée et catabolisée par les cellules du TCP [99], la variation de sa concentration urinaire peut donc refléter une altération glomérulaire ou tubulaire. A l'instar de l' α 1-MG, elle est rapidement dégradée dans l'urine si celle-ci a un pH inférieur à 6. Toutefois son augmentation est plus rapide que les marqueurs classiques et peut servir de marqueur tubulaire précoce en cas d'exposition à des substances néphrotoxiques, ou dans certaines conditions chirurgicales [61]. Chez le rat, après un traitement néphrotoxique à la gentamicine, une inhibition de la fonction lysosomale des cellules épithéliales (du fait de l'accumulation de la gentamicine) aboutit à une dégénérescence des cellules tubulaires et une libération des protéines intracellulaires dont la β 2-MG [100]. La teneur urinaire en β 2-MG (ainsi que celle de la Cys-C) représente ainsi un excellent biomarqueur de la perte de l'activité des cellules du TCP (avant l'apparition des lésions histologiques) [87]. La concentration de β 2-MG est liée essentiellement au turn-over des cellules lymphocytaires. Sa demi-vie moyenne est de l'ordre de deux heures (intervalle : 1,1 à 2,8 h) pour un débit de filtration glomérulaire normal [101]. La moitié de la β -2MG plasmatique, renouvelée chaque jour, provient des lymphocytes. Elle est filtrée au niveau des reins par les glomérules, puis réabsorbée par le tube contourné proximal où elle est presque totalement catabolisée (à plus de 95 %) [102, 103].

Bien que sa concentration circulante soit indépendante de l'âge et de la masse musculaire du patient, la teneur urinaire en β 2-MG est influencée par certaines conditions pathologiques comme le lupus néphrétique, les tumeurs malignes, les désordres lymphoprolifératifs et les maladies infectieuses. Toutefois, la β 2-MG ne serait pas un bon marqueur prédictif d'atteinte rénale sévère nécessitant une greffe [52].

c - β -trace protein (BTP)

Comme l' α -MG, la protéine β -Trace (BTP), aussi connue sous le nom de L-PGDS, appartient à la superfamille des lipocalines. C'est une glycoprotéine de 23–29 kDa provenant principalement du liquide cérébrospinal. Sa production serait indépendante de l'âge

et du sexe du patient. Ses concentrations sérique et urinaire sont augmentées chez les patients souffrant d'une maladie rénale et elle est considérée comme un meilleur marqueur d'une diminution modérée du DFG que la créatininémie ou la β 2-MG [104].

d- Retinol binding protein (RBP)

La protéine de transport du rétinol (RBP, 21 kDa), synthétisée par le foie, est responsable du transport de la vitamine A vers les autres tissus. Comme les autres marqueurs de faible PM, elle est filtrée librement par le glomérule et réabsorbée puis catabolisée par le tubule proximal en conditions normales [60]. Elle constitue un marqueur très sensible et précoce de dysfonction tubulaire et serait détectable, même dans l'urine acide, dès l'apparition d'une diminution mineure de la fonction tubulaire [59]. Toutefois sa concentration circulante peut être modulée par une carence en vitamine A, ce qui pourrait conduire à des faux négatifs dans ces conditions [105].

E) Autres biomarqueurs de la fonction rénale

1- Marqueurs de l'inflammation/cytokines

Parmi les nouvelles molécules identifiées comme marqueurs potentiels de trouble rénaux, plusieurs proviennent du processus inflammatoire accompagnant la dysfonction rénale [2].

1.1. Lipocaline associée à la gélatinase des polynucléaires neutrophiles (NGAL)

La NGAL est une protéine de 25 kDa initialement identifiée dans les neutrophiles activés. Elle est produite à un très faible niveau par de nombreuses cellules de l'épithélium dont celui du tubule proximal rénal [86]. Lors d'une atteinte rénale, la sécrétion de NGAL augmente significativement (jusqu'à 30 fois) et ce très tôt (dans les deux heures) après le

début de l'atteinte rénale, comme lors de l'administration d'un médicament néphrotoxique [106]. Sa concentration tant sérique qu'urinaire représenterait l'un des biomarqueurs les plus prometteurs pour le diagnostic précoce d'une atteinte rénale aiguë et l'établissement d'un pronostic quant à la nécessité de recourir aux thérapies de remplacement et à l'issue d'une atteinte rénale aiguë [86, 107].

1.2. Cytokines

L'IL-18 est une cytokine pro-inflammatoire produite lors de lésions inflammatoires ou ischémiques de nombreux organes dont le rein (tubule proximal) lors d'une atteinte rénale aiguë. Sa concentration urinaire s'élève significativement environ six heures après le début de l'atteinte rénale pour atteindre son maximum (25 fois sa concentration en conditions normales) après 12 heures [86]. L'IL-18 est un marqueur hautement spécifique d'une atteinte rénale aiguë, plus particulièrement des atteintes rénales aiguës d'origine ischémique et autre forme de nécrose tubulaire. Toutefois son rôle dans le diagnostic d'atteinte rénale aiguë d'origine néphrotoxique reste peu étudié [60]. L'IL-18 pourrait être particulièrement utile pour établir l'étiologie d'une atteinte rénale aiguë.

L'augmentation d'autres cytokines (IL-1, -6 et -8 et TNF- α) a également été rapportée comme étant corrélée à une atteinte glomérulaire chez des patients souffrant d'atteinte rénale aiguë mais ne serait pas prédictive [108]. Il existe cependant peu d'études à ce sujet [2].

2- Protéines liant les acides gras

Abondamment exprimées dans les tissus métabolisant les acides gras, ces petites protéines cytoplasmiques permettent le transport des acides gras libres de la membrane plasmique vers les sites d'oxydation. Deux types de FABP libres ont été identifiés dans le rein, la forme hépatique (L-FABP) est retrouvée dans le tubule proximal rénal et la forme cardiaque (H-FABP) au niveau du tubule distal [60].

La L-FABP est détectable dans l'urine quatre heures après le début de l'atteinte rénale et serait un indicateur fiable et sensible de la présence de dommages tissulaires rénaux souvent

indétectables par les marqueurs conventionnels [109]. L'accroissement de son excrétion urinaire serait indépendant de sa concentration sérique. Son efficacité comme marqueur précoce de dysfonction rénale a été démontrée dans plusieurs pathologies comme l'insuffisance rénale chronique, la néphropathie diabétique, la néphropathie à IgA et la néphrotoxicité induite par des médicaments [2].

La concentration urinaire d'H-FABP serait significativement augmentée dans les cas de néphrotoxicité aux aminoglycosides chez le rat ou lors de perfusion rénale [2].

3- Cysteine-rich protein 61 (Cyr61)

La Cyr61 est une protéine sécrétée appartenant à la famille des régulateurs angiogéniques et se liant à l'héparine. Elle est exprimée dans les tissus en réparation. Elle est rapidement produite dans les tubules proximaux et a été proposée comme marqueur précoce d'une atteinte rénale aiguë. On a montré sa présence dans l'urine de rongeurs trois à six heures après l'induction d'une ischémie rénale, atteignant son maximum entre six et neuf heures puis déclinant ensuite rapidement malgré la poursuite des dommages [110]. La validation de ce marqueur chez l'homme est à faire [2].

III- LES MOYENS D'EVALUATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE (DFG)

La mesure de la fonction rénale est importante pour le praticien car elle a des implications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques [111]. Dans le domaine néphrologique mais aussi cardiologique, la connaissance de la fonction rénale est importante pour [112] :

- Le dépistage et le suivi de l'insuffisance rénale ;

- L'évaluation du risque cardiovasculaire car la réduction de la fonction rénale est un des plus puissants prédicateurs d'événement cardiovasculaire au niveau individuel et de la population.

Depuis quelques années, la plupart des sociétés néphrologiques, recommandent la classification des maladies rénales en fonction du niveau de filtration glomérulaire. Il existe de nombreux moyens pour évaluer le débit de filtration glomérulaire [66] :

- Les dosages sanguins de molécules éliminées par les reins :
 - Urée ;
 - Créatinine ;
 - Cystatine C ;
 - β 2 microglobuline ;
- La mesure de la clairance de la créatinine endogène selon la formule classique (Clairance = $U \times V / P$) ;
- Les formules qui permettent d'estimer la clairance de la créatinine endogène (formule de Cockcroft) ou le DFG (formules Modification of diet in renal disease [MDRD] et Chronic kidney disease epidemiology collaboration [CKD-EPI]);
- Les mesures de référence (isotopiques ou non isotopiques) du DFG.

A) Définition du DFG

Le DFG correspond au volume d'ultrafiltrat glomérulaire formé par unité de temps [113] qui s'exprime en millilitre par minute [66]. Il s'agit du meilleur marqueur de la fonction rénale. Estimer la fonction rénale revient à estimer le DFG [114]. Le DFG normal est de 120 mL/min par 1,73m². Ce chiffre varie avec l'âge, le sexe et la surface corporelle [66].

B) L'évaluation du DFG

1- Dosages de molécules éliminées par le rein

1.1. Urée

1.1.1. Phase pré-analytique [115]

a- Urée sanguine :

- Sérum non hémolysé ou plasma hépariné. Eviter les anticoagulants contenant des ions fluorure ou ammonium qui interfèrent avec le dosage.
- Le prélèvement est effectué de préférence chez le sujet à jeun.
- L'urée est stable dans le sérum ou le plasma :
 - 24 h à température ambiante.
 - Plusieurs jours à 2-8°C.
 - Au moins 2 à 3 mois congelé.

b- Urée urinaire :

- Le dosage est effectué, soit sur un échantillon des urines de 24 heures, soit sur une miction. Étant donné la consommation possible de l'urée par des germes possédant une uréase, les urines peuvent être conservées pendant 7 jours à +4°C ou 1 mois à -20°C.
- Urines de 24 h

❖ Conditions de recueil des urines des 24 heures [66, 111] :

Le recueil sera correct si les conditions suivantes sont respectées :

- J0 à 7 h (au lever) : vider la vessie aux toilettes ;
- À partir de 7 h : mettre toutes les mictions dans le bocal ;
- J1 à 7 h (au lever) : mettre la première miction du matin dans le bocal ;

Les erreurs habituelles sont :

- Les urines de J0 au lever sont collectées (surestimation de la créatininurie) ;
- Les mictions au moment des selles ne sont pas collectées (sous-estimation de la créatininurie) » > toujours demander au malade d'uriner avant d'aller à la selle ;

- Arrêt de la collection des urines une fois le bocal rempli (sous-estimation de la créatininurie).

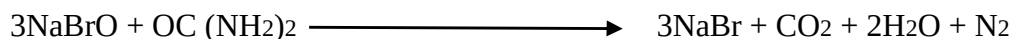
1.1.2. Phase analytique

a- Méthodes chimiques [62, 63]

Ces méthodes ne sont plus utilisées actuellement dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale.

a1- Méthode gazométrique ou méthode à l'hypobromite de Na

La méthode gazométrique consiste à mesurer le volume de diazote dégagé lors de la décomposition de l'urée par l'hypobromite de sodium :



a2- Méthodes colorimétriques directes ou méthodes à la diacétylmonoxime ou à la diacétyl

Le dosage de l'urée a longtemps fait appel à la formation d'un chromogène rouge avec la diacétyl. Ce dernier étant formé en milieu acide et à chaud (95°C) à partir de la diacétylmonoxime.

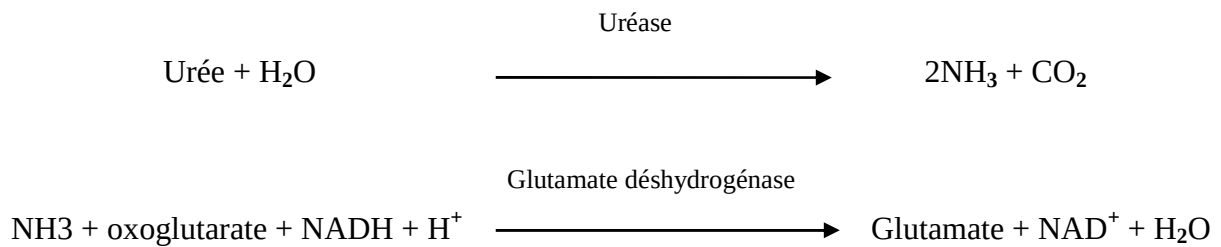
Cette réaction a été abandonnée du fait de sa faible linéarité et de l'impossibilité de l'adopter sur les automates modernes.

b- Méthodes enzymatiques

Les méthodes les plus utilisées.

b1- Uréase/glutamate déshydrogénase, mesure à 340 nm [116] :

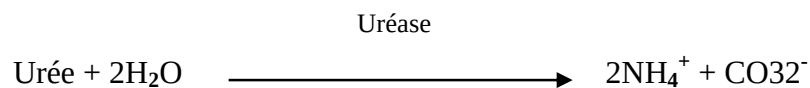
Méthode enzymatique basée sur la réaction décrite par Talke et Schubert et optimisée par Tiffany et al. Le schéma de la réaction est le suivant :



La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD⁺, mesurée pendant un temps donné à 340 nm, est proportionnelle à la concentration en urée dans le spécimen.

b2- Méthode colorimétrique [117]

Colorimétrie basée sur l'action spécifique de l'uréase qui hydrolyse l'urée en ions ammonium et carbonate. Les ions ammonium forment ensuite avec le chlore et le salicylate un complexe coloré bleu-vert. Le schéma de la réaction est le suivant :



L'intensité de coloration, proportionnelle à la concentration en urée dans le spécimen, est mesurée à 600 nm.

1.1.3. Phase post analytique

a- Valeurs de références [autoanalyseur DXC, Beckman Coulter]

- **urée sanguin** : 0,15 à 0,45 g/l ou 1,6 à 8,2 mmol/l
- **urée urinaire** : 10 à 30g/24H ou 170 à 500 mmol/24 h

b- Variations physiologique

Variations du taux urée : la quantité d'urée produite chaque jour varie avec l'état de nutrition, elle augmente avec une situation de catabolisme ou un apport protéique important et baisse par conséquent sous régime pauvre en protéines. L'urée est soumise à une réabsorption tubulaire importante, dépendant pour l'essentiel de la quantité d'eau libre présente dans le néphron, son excrétion est de plus irrégulière. L'urée sanguine est donc soumise à d'importantes fluctuations qui ne dépendent pas du DFG [66].

1.2. Créatinine

1.2.1. Phase préanalytique

a- Créatinine sanguine [118] :

- Sérum ou plasma hépariné
- La créatinine plasmatique est stable 4 jours à température ambiante, 7 jours à +4C° et plusieurs mois voire plusieurs années à -20C° [69].

b- Créatinine urinaire [118] :

- Urines de 24 heures
- Soit un échantillon des premières urines du matin.

1.2.2. Phase analytique [66]

Il existe deux techniques de dosage : la méthode colorimétrique de Jaffé, décrite en 1886, et la méthode enzymatique. La méthode de Jaffé est la plus utilisée bien que le dosage de la créatinine fasse l'objet d'interférences avec des chromogènes (protéines, corps cétoniques, bilirubine. . .). La méthode enzymatique, plus spécifique car non soumise à ces interférences donne des résultats sensiblement inférieurs à la méthode de Jaffé.

a- La méthode colorimétrique de Jaffé

La créatinine est couramment dosée dans le plasma, le sérum et l'urine par réaction de Jaffé [69].

a1- Historique

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-orange [119]. La présence d'une quantité mesurable de créatinine dans les urines sera rapidement confirmée par plusieurs auteurs fins du XIXe [120, 121]. En 1905, Folin est le premier à véritablement quantifier, par colorimétrie, la créatinine dans les urines [122]. La détection puis la quantification de la créatinine dans le sang, initialement débattues, seront décrites plus tardivement [123, 124].

a2- Principe [118, 119]

En milieu alcalin, la créatinine forme avec le picrate un complexe de couleur rouge-orange. La vitesse de formation de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. L'intensité de la coloration est appréciée au spectrophotomètre à 500 nm.

a3- Interférences analytiques

Cette réaction n'est pas spécifique, elle est sensible à de nombreuses interférences par des molécules présentes dans les échantillons biologique à doser, conduisant à des résultats anormalement élevés (glucose, protéines, acétoacétate...) ou anormalement abaissés (bilirubine...). Des méthodes regroupées sous le terme de méthodes « cinétique » ont été proposées afin de limiter ces interférences analytiques [125].

Une hémolyse (hémoglobininémie < 10 g/L), un ictère (bilirubinémie < 200 μ mol/L) et une triglycéridémie inférieure à 11 mmol/L ne provoquent aucune interférence analytique avec la méthode de Jaffé. Certaines céphalosporines, dont la céfoxitine, sont des pseudochromogènes puissants et majorent la réaction de Jaffé [126].

b- Méthode enzymatique

b1- Historique

L'histoire des méthodes enzymatiques pour le dosage de la créatinine est assez originale. En effet, si le premier article évoquant l'utilité d'enzymes pour ce dosage date de 1937, ces méthodes ne seront véritablement développées et ne commenceront à être appliquées que près d'un demi-siècle plus tard. En 1937 donc, Dubos et Miller décrivent plusieurs souches de bactéries capables de produire des enzymes dégradant la créatinine, notamment en urée et en ammoniac. Ces auteurs vont utiliser des extraits bruts de ces bactéries qu'ils mettent en contact avec le sang ou les urines. La créatinine est mesurée par la méthode de Jaffé avant et après contact avec ces bactéries (la différence des deux représentant les pseudochromogènes) et la concentration de créatinine « vraie » est alors calculée [127,

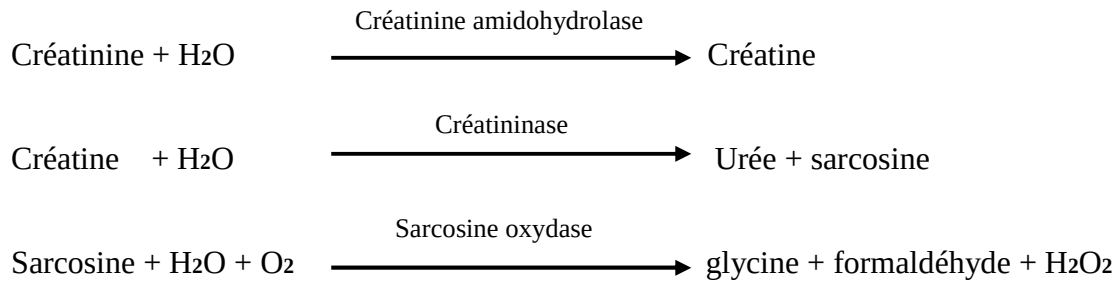
128]. Cette méthode, très ingénieuse, reste bien entendu manuelle et relativement lourde en termes de manipulations. Cependant, l'idée même de mesurer la créatinine par une méthode enzymatique libre de toute interférence avec les pseudochromogènes (acétoacétate, pyruvate, acide cétonique, protéines, glucose et ascorbate... **[129, 130, 131]** était lancée. Dans les décades qui suivront, différents auteurs s'attacheront surtout à décrire les enzymes capables de dégrader la créatinine et les différentes souches de bactéries productrices de ces enzymes **[132]**.

b2- Principe

Actuellement, la mesure de la créatinine est basée sur une suite de réactions enzymatiques. Deux grandes « familles » de réactions sont possibles. Dans la méthode enzymatique la plus utilisée de nos jours, la créatinine est d'abord dégradée en créatine par la créatininase (ou créatinine amidohydrolase). La créatine est ensuite convertie par la créatinase en sarcosine **[132]** qui est, elle-même convertie en formaldéhyde, glycine et eau oxygénée par une sarcosine peroxydase **[133]**. La production d'eau oxygénée est quantifiée par une dernière réaction enzymatique (qui peut varier selon les fabricants). Le deuxième type de réaction fait intervenir la créatinine iminohydrolase qui transforme la créatinine en N-méthylhydantoïne et en ammoniac, ce dernier donnant une coloration bleue en réagissant avec le bleu de bromophénol **[134, 135]**.

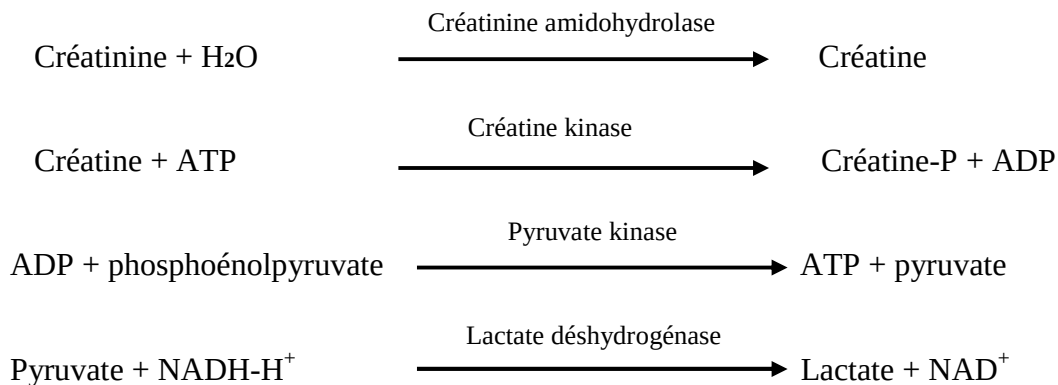
Les principales techniques enzymatiques actuellement utilisées font appel **[69]** :

- Soit à la créatininase (créatinine amidohydrolase) :
 - Terminée par une réaction utilisant une peroxydase



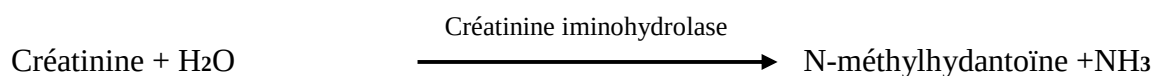
Le peroxyde d'hydrogène produit est mesuré par une réaction appropriée.

- Terminée par une réaction utilisant une enzyme dont le coenzyme est le couple $\text{NAD}^+/\text{NADH-H}^+$.



La variation d'absorbance à 340 nm due à la transformation du NADH-H^+ en NAD^+ est directement proportionnelle à la concentration en créatinine.

➤ Soit à la créatinine désaminase (la créatinine iminohydrolase)



En présence de bleu de bromophénol, ammoniac ainsi libéré donne une coloration bleue mesurable à 605 nm.

b3- Avantages

Les méthodes enzymatiques s'avèrent, aujourd'hui, significativement plus précises que les méthodes basées sur la réaction de Jaffé. Les méthodes enzymatiques sont donc les plus recommandées [134, 135].

b4- Inconvénients

Les méthodes enzymatiques restent cependant plus coûteuses (environ dix fois plus chères) et ne sont pas exemptes de toute interférence [134, 135].

c- Méthode de référence et standardisation de la mesure de créatinine : Spectrométrie de masse avec dilution isotopique (ID-MS)

Des différences sont observées dans les résultats des dosages entre les deux méthodes utilisées (Jaffé ou enzymatique) et parfois à l'intérieur d'une même méthode selon les automates employés [136].

Récemment, de nombreux efforts ont été réalisés afin de tenter d'harmoniser et de standardiser les résultats de créatinine. Dans ce contexte, l'élaboration d'une méthode de référence pour la mesure de créatinine qui soit solide, sensible, extrêmement spécifique, reproductible et transférable (c'est-à-dire que la valeur obtenue avec cette méthode doit être identique dans tous les laboratoires du monde) est essentielle. Comme pour d'autres analyses, la méthode qui est considérée, de nos jours, comme méthode de référence est sans aucun doute la méthode de dosage basée sur la spectrométrie de masse avec dilution isotopique (SM-DI) [137, 138].

La spectrométrie de masse est une technique de détection extrêmement sensible qui permet de déterminer des structures moléculaires. Le composé organique est ionisé par

bombardement électronique et l'ion obtenu permet la détermination de la masse molaire du composé. Il s'agit d'une méthode de référence très complexe développée pour affecter des valeurs à des matériaux de référence. Elle est disponible dans quelques laboratoires hautement spécialisés répartis à travers le monde [139].

d- Optimisation des techniques

Quatre pistes ont été proposées pour améliorer le dosage de créatinine sérique (Pcr) [140, 141].

- **La standardisation de l'étalonnage** : les différents contrôles nationaux de qualité français soulignent la grande hétérogénéité de résultats à l'intérieur de chaque groupe de techniques, chaque automate utilisant ses propres courbes de calibration [142]. De nombreux efforts ont été ou vont être réalisés afin de tenter d'harmoniser les étalons et de les choisir dans une zone critique en néphrologie (Pcr comprise entre 80 et 150 $\mu\text{mol/L}$ chez l'adulte et entre 25 et 125 $\mu\text{mol/L}$ chez l'enfant) améliorant ainsi le dépistage de la maladie rénale débutante [143].
- **La traçabilité de toutes les méthodes à une méthode de référence (ou « raccordement » à la méthode de référence)** : La chromatographie liquide ou gazeuse avec dilution isotopique couplée à la spectrométrie de masse (ID-MS) est reconnue aujourd'hui comme la méthode de référence du dosage de la créatinine [144]. Des standards de référence internationaux calibrés sur cette méthode de référence sont désormais disponibles et vont permettre, avec les techniques de mesure enzymatique de la créatinine, de fiabiliser les résultats chez l'adulte et l'enfant [143]. Ces méthodes « raccordées » (« ID-MS traceable ») donnent des créatininémies 10 à 20 % plus basses par rapport aux techniques « non raccordées » [145].
- **La généralisation des techniques enzymatiques** considérées comme plus exactes [146, 147]. En 2008, seules certaines méthodes enzymatiques ont fait preuve de leur raccordement à la méthode de référence [144].

Enfin, il faut insister sur le fait d'indiquer sur le compte-rendu d'examen la technique utilisée pour doser la créatinine; dans l'idéal, il faudrait choisir un dosage enzymatique avec étalonnage par IDMS [26].

1.2.3. Phase post-analytique

a- Valeurs de référence

Des valeurs usuelles de la Pcr ont été établies à plusieurs reprises [148]. Cependant, elles dépendent des techniques de dosage utilisées. Les techniques enzymatiques donnent des résultats plus bas que les techniques colorimétriques dans les valeurs basses mais plus hauts dans les valeurs élevés [144].

b- Variations physiologiques [69]

- **Nouveau-né** : La Pcr élevée chez les nouveaux-nés diminue au cours du premier mois de la vie, ceci dû vraisemblablement à une immaturité de la fonction rénale (**Tableau VII**).
- **Sujet âgé** : Après l'âge de 65ans, le vieillissement du rein est une réalité : diminution progressive du DFG, du flux sanguin rénal et du pouvoir de concentration des urines. L'absence de variation ou la faible augmentation de la Pcr sont en rapport avec la réduction concomitante de la masse musculaire (**Tableau VII**).
- **Sexe** : la Pcr est plus élevée d'environ 8 % chez les hommes par rapport aux femmes, et ceci dès l'adolescence.
- **Ethnie** : les différences de masse musculaire expliquent aussi les Pcr plus élevées observées chez les sujets afro-américains (majoration d'environ 18 %), comparées aux sujets caucasiens. De plus, dans la population afro-américaine, le vieillissement du rein est plus rapide que dans la population caucasienne.

- **Femme enceinte** : la Pcr diminue chez la femme enceinte en raison de l'augmentation précoce du DFG, du flux sanguin rénal et de l'hypervolémie (Pcr < 70 μ mol/L) (**Tableau VII**).
- **Statut hormonal** : à âge égal, on n'observe pas de variation de la Pcr chez les femmes ménopausées comparées aux femmes non ménopausées.
- **Influence de l'exercice** : un exercice physique intense augmente laPcr (+ 20%) de façon modérée et transitoire. Cette augmentation s'explique par une majoration du turn-over musculaire.
- **Mode de vie** : la Pcr peut augmenter après un repas riche en protéines [126]. L'alcoolisme chronique n'entraîne pas de variation de la Pcr.
- **Médicaments** : la cimétidine et la triméthoprimé en inhibant la sécrétion tubulaire de créatinine majorent la Pcr est controversé

c- Spécificité et sensibilité

La spécificité (probabilité qu'un test soit positif chez un sujet malade) est satisfaisante pour la Pcr. Il y a peu d'exemples de la variation de la Pcr en dehors des atteintes rénales [129]. On peut cependant citer une diminution de la Pcr en période de jeûne prolongé et d'amaigrissement, en post- opératoire et une augmentation en période de renutrition mais ces variations restent faibles et n'entraînent en général pas d'erreur de diagnostic [69].

La Pcr manque de sensibilité (probabilité qu'un test soit négatif chez un sujet malade). En effet, au cours de l'IR (aigue ou chronique), la Pcr peut rester longtemps dans les fourchettes des valeurs usuelles alors que le DFG est très diminué ainsi que le montre la figure (**Fig.13**) Pour cette raison, l'ANAES, en 2002, a recommandé que l'estimation du DFG soit associée à chaque dosage de Pcr et indiquée sur les comptes rendus de laboratoire [69].

Tableau VII : Valeurs usuelles de la créatininémie, du DFG mesuré (clairance de l'inuline) et de la cystatine C chez l'enfant, l'adolescent, l'adulte et la femme enceinte (résultats exprimés soit en moyenne $\pm$ écart-type, soit en intervalle de référence 95 %) [69].

Age	Pcr $\mu\text{mol/L}$	DFG (mL/min/1,73m^2)	Cystatine C
Méthodologie	« ID-MS traceable »	Clairance de l'inuline	PENIA
1 à 3 j	52 - 86 (à 1j) 47 - 82 (à 2j) 40 - 69 (à 3j)	21 ± 5	1,38 - 3,23
1 à 3 m	20 - 87	60 ± 17	ND
1 m à 1 an	15 - 32	87 ± 22 (4 à 6 m)	0,59 - 1,97
1 à 2 ans	17 - 34	105 ± 17	ND
3 à 4 ans	20 - 41	111 ± 18	à 19 ans
5 à 6 ans	24 - 47	114 ± 19	
7 à 8 ans	29 - 53	111 ± 18	

9 à 10 ans	32 - 61	110 ± 22	0,58 - 0,92
11 à 12 ans	36 - 63	116 ± 19	
13 à 14 ans	39 - 73	117 ± 16	
20 à 29 ans	h : 81 ±1 f : 62 ± 1	h : 128 ± 26	h : 0,54 - 0,94 f : 0,48 - 0,82
30 à 39 ans		h : 116 ± 23	
40 à 49 ans	h : 82 ±1 f : 65 ±1	h : 105 ± 21	
50 à 59 ans		h : 93 ± 19	
60 à 69 ans	h : 94 ±1 f : 74 ±1	h : 81 ± 16	0,63 - 1,03
70 à 79 ans		h : 70 ± 14	
80 à 89 ans		h : 58 ± 12	
Femme enceinte	35 - 70	150 ± 23	0,82 - 0,18

j : jour ; m : mois ; h : homme ; f : femme ; ND : non déterminé.

1.3. Cystatine C

1.3.1. Phase préanalytique

a- Cystatine C sanguine [149, 150, 151, 152]

- Sérum ou plasma ;
- Sang recueilli sur héparine ou EDTA ;
- La CysC est particulièrement stable dans les échantillons plasmatiques :
 - La CysC est stable au moins 48 heures à température ambiante, 7 jours à +4°C et plusieurs mois voire plusieurs années à – 80 °C ;
 - Plusieurs cycles (3-10) de congélation-décongélation ne modifient pas la concentration plasmatique de la CysC ;
 - Pas de différence entre les valeurs obtenues sur plasma recueilli sur EDTA ou sur héparine. En revanche, les différences sérum/plasma sont controversées.

b- Cystatine C urinaire [153, 154, 155]

- Urines de 24 heures ;
- Soit sur un échantillon des premières urines du matin ;
- La CysC peu stable dans les urines, ce qui rend sa mesure, soit comme marqueur d'une atteinte tubulaire, soit pour une détermination de la clairance de CysC, peu fiable.

1.3.2. Phase analytique [150]

Différentes techniques étaient utilisées pour le dosage sanguin de cystatine C (**Tableau VIII**).

Tableau VIII : Les différentes techniques utilisées pour le dosage sanguin de cystatine C [150].

Principe	Sensibilité ($\mu\text{g/L}$)	Temps D'analyse	Valeurs usuelles (mg/L)
IDR (1979)	300	2 jours	0,7 -1,7
RIA (1983)	1	1 jour	0,6 -1,7
EIA (1986)	1	3 heures	0,9 -1,7
PETIA (1994)	150	5 minutes	0,6 -1,2
PENIA (1997)	150	5 minutes	0,6 -1,0

--	--	--	--

Après la première détermination en immuno-diffusion radiale et de nombreux immuno-dosages avec traceur (RIA, EIA), ce n'est qu'en 1994 qu'ont été mises au point des méthodes rapides et entièrement automatisées. En fonction de la nature du signal mesuré, on distingue la PETIA (*particle-enhanced turbidimetric immuno-assay* : mesure de la lumière transmise) et la PENIA (*particle-enhanced nephelometric immunoassay* : mesure de la lumière diffusée). La différence technique essentielle entre les deux méthodes réside dans le fait que la PETIA peut être effectuée sur un automate multiparamétrique de biochimie (longueur d'onde de 340 à 650 nm environ en fonction des applications) alors que la PENIA, nécessitant une longueur d'onde infrarouge, ne peut être effectuée que sur un automate dédié à l'immunonéphélométrie. Actuellement, seules les méthodes PENIA et PETIA sont utilisées dans les études cliniques [156].

a- PETIA (*particle-enhanced turbidimetric immunoassay* : mesure de la lumière transmise) [89, 156, 157]

En 1994, la mesure de la CysC par la technique PETIA (*particle enhanced turbidimetric immunoassay*) se révélait précise et surtout plus reproductible et rapide (7 minutes). L'automatisation de la méthode permet des dosages répétés et relativement peu coûteux (trois fois le prix d'un dosage de créatinine sérique par la méthode de Jaffé).

a1- Principe [156]

Basée sur l'agglutination en milieu liquide de particules de latex recouvertes d'anticorps polyclonaux dirigés contre la CysC.

La lumière transmise est mesurée à une longueur d'onde de 340 à 650 nm environ en fonction des applications.

a2- Interférences

Il existe quelques interférences. Kyhse-Andersen [158] décrit une discrète (moins de 10%) sous-évaluation de la CysC si la bilirubine dépasse 100 mg/l et Newman [159] observe également une diminution si les triglycérides dépassent 15 g/l. De récentes améliorations ont été apportées à la technique afin d'en augmenter encore la précision et de limiter ces interférences [158, 160].

b- PENIA (*particle-enhanced nephelometric immunoassay* : mesure de la lumière diffusée)

En 1997, Finney [88] utilise la technique PENIA (particle enhanced nephelometric immunoassay) aussi pratique en routine quotidienne que la précédente avec des performances identiques voire légèrement supérieures [152, 161, 162].

b1- Principe [162]

Même principe que PETIA, basée sur l'agglutination en milieu liquide de particules de latex recouvertes d'anticorps polyclonaux dirigés contre la CysC, mais la lumière qui est mesurée c'est la lumière diffusée, qui nécessitant une longueur d'onde infrarouge, ne peut être effectuée que sur un automate dédié à l'immunonéphélométrie.

b2- Interférences [152, 161, 162]

Aucune interférence dans le dosage de la CysC par cette méthode n'a été décrite.

1.3.3. Phase post- analytique [163]

a- Valeurs de référence

0,53 – 0,95 mg/l Chez le nouveau-né, la CysC est plus élevée, mais du fait de la maturation de la fonction rénale, les taux de CysC diminuent et atteignent à l'âge de 1 an les concentrations observées chez l'adulte.

b- Variations physiologiques

- **Nouveau-né** : chez les nouveau-nés, les concentrations sont plus élevées (**Tableau VII**). Ces valeurs sont encore plus élevées chez les prématurés, sans qu'on n'observe de différence entre les filles et les garçons [164].
- **Age, sexe et ethnie** : chez les enfants et les adolescents, entre 1 et 18 ans, les valeurs de la CysC sont très stables et très proches de celles des adultes [164]. Par contre, elles sont plus élevées chez le sujet âgé, chez l'homme par rapport à la femme (**Tableau VII**) et chez les sujets afro-américains (+ 6 % par rapport à la population caucasienne) [165].
- **Paramètres morphométriques et mode de vie** : après ajustement sur le DFG, l'obésité et le tabagisme actif sont considérés comme des facteurs indépendants associés à une augmentation de la concentration plasmatique de la CysC [166]. Elle ne semble pas varier en fonction de la masse musculaire, du moins de façon significative. Une consommation régulière et modérée d'alcool ne provoque pas de variation de la CysC plasmatique [69].
- **Femme enceinte** : une diminution de la concentration de CysC est observée au cours de second trimestre de la grossesse et serait corrélée à l'augmentation physiologique du DFG [167]. Ce résultat reste controversé [69].

- **Statut hormonal** : il n'y a aucune influence due à la puberté, à la ménopause ou à la prise de contraceptifs oraux sur la CysC [69].

c- Spécificité et sensibilité

Des études récentes ont montré que la concentration plasmatique de CysC est influencée par le processus athéromateux, inflammatoire, néoplasique et le dysfonctionnement thyroïdien (sujets hypo ou hyperthyroïdiens) [168]. L'effet d'un traitement par corticoïdes est discuté, certains auteurs trouvant des augmentations plus ou moins transitoires de la CysC. Elle est considérée aujourd'hui comme un marqueur prédictif incontournable du risque cardiovasculaire indépendant du DFG estimé. Les patients présentant une concentration plasmatique élevée de CysC sont associés à un risque cardiovasculaire accru (augmentation de la prévalence de l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'angor, d'accident ischémique) [169].

Une méta-analyse et plusieurs autres publications, ont permis d'estimer l'aire sous des courbes ROC (receiver operating characteristic) à 0,95 pour la CysC et à 0,91 pour la créatinine, ce qui montre une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité de la CysC [149]. Bien qu'il n'existe aucune recommandation ni de l'HAS, ni des KDIGO, la majorité des études souligne son intérêt potentiel croissant comme marqueur du stade préclinique de la maladie rénale chronique, de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et son utilité dans certains sous-groupes de patients comme les femmes enceintes (marqueur potentiel de pré-éclampsie), les enfants, les adolescents [164], les sujets âgés, les transplantés rénaux, les cirrhotiques et les dénutris [170]. La CysC est un marqueur utile d'identification de sujets IRC à haut risque cardiovasculaire (marqueur prédictif de mortalité) [169].

En 2008, une étude CKD-EPI réalisée sur plus de 3000 sujets adultes a développé de nouvelles équations d'estimation du DFG. Une de celles-ci, prenant en compte à la fois la CysC, la créatininémie, l'âge, le sexe et les caractéristiques ethniques des sujets, permet une amélioration sensible de la qualité de cette estimation [165]. Des équations similaires et complexes d'estimation du DFG ont également été élaborées chez l'enfant [171]. Dans

l'attente d'un standard de référence pour le dosage de la CysC, l'estimation du DFG par des formules utilisant la CysC ne peut pas être préconisée [95].

Le dosage plasmatique de la CysC est cependant plus coûteux que celui de la créatinine. En l'absence de bénéfice fondamental, ceci explique le succès relatif de son utilisation clinique [69].

1.4. Béta 2 microglobuline (β 2-MG)

1.4.1. Phase préanalytique

a- La β 2-MG sanguine [102, 172]

Selon la technique de dosage, l'examen est réalisé sur sérum ou sur plasma :

- Sang recueilli sur héparine ou éventuellement EDTA ;
- Le jeûne ne semble pas indispensable ;
- L'hémolyse et l'hyperlipidémie peuvent interférer dans le dosage ;
- Pour la conservation et le transport, les échantillons sériques doivent être conservés à une température située entre + 2 à + 8°C pendant 8 jours, ou congelés dans les 24 heures suivant le prélèvement pendant deux mois si le dosage est différé ;
- Les cycles de congélation décongélation sont à proscrire.

b- La β 2-MG urinaire [102, 172]

- La stabilité de la β 2-MG est influencée par le pH des urines. Ainsi, la β 2-MG urinaire est rapidement dégradée à un pH bas. Pour obtenir des résultats de tests fiables, il convient de maintenir l'échantillon à un pH supérieur à 6,0 ;
- Le dosage se réalise dans les urines de 24 h ou sur un échantillon de la deuxième miction du matin ;

- La première miction du matin ne convient pas (urines ayant séjourné longtemps dans la vessie et donc pH acide détruisant la protéine) ;
- L'échantillon urinaire ne doit pas être congelé et le transport se fait entre + 2 et + 8 °C ;
- Certaines techniques exigent l'ajout d'un stabilisant dans l'échantillon urinaire, ce qui peut avoir pour conséquence de rendre d'autres protéines indosables.

1.4.2. Phase analytique

a- Méthode de référence : Radio immunologique (RIA)

- La technique de référence pour le dosage de la β 2-MG est une méthode [173].
- Technique non accessible à tous les laboratoires en raison que c'est une technique qui est :
 - Longue ;
 - Coûteuse ;
 - soumise à des règles de radioprotection nécessitant des locaux adaptés et du personnel qualifié.

b- Autres techniques [172, 174]

Plusieurs autres techniques permettent le dosage de la β 2-MG :

- Immuno-chimiluminescence,
- Immuno-néphélométrie ;
- Immuno-turbidimétrie,
- Immuno-fluorimétrie en temps retardé,

- Immuno-enzymologie de type enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa), utilisant des anticorps poly ou monoclonaux.
- Ces techniques sont des alternatives fiables à la méthode RIA, En effet, les performances analytiques de linéarité, de reproductibilité et de répétabilité sont satisfaisantes.
- Cependant, les résultats ne sont pas toujours transférables d'une technique à l'autre sans l'application d'un facteur de conversion.

1.4.3. Phase post- analytique

a- Valeurs de référence

Dans l'étude de Glikmanas et al. [174], ayant pour but d'étudier les performances analytiques de quatre méthodes différentes de dosage de la β 2-MG, les valeurs normales dans le sang étaient inférieures à 2,4 mg/L [175].

L'excrétion urinaire normale est inférieure à 400 μ g/24H. Sur une miction, elle est habituellement inférieure à 300 μ g/l ou inférieure à 300 μ g/g de créatinine (soit < 34 μ g/mmol créatinine) [163].

- **Le sang [102, 172]**

Chez l'adulte, la β 2-M sérique est stable ; les valeurs usuelles sont comprises entre 1,1 et 2,4 mg/L.

- **Les urines [102, 172]**

Les valeurs de référence dans les urines sont inférieures à 0,37 mg/24 h ou à 0,28 mg/g créatinine.

b- Variations physiopathologiques

Les nouveau-nés et les nourrissons de moins d'un an présentent des valeurs de β 2-MG plus élevées que les adultes, chez l'enfant jusqu'à la puberté, les valeurs sont plus basses. Au-delà de 60 ans, les concentrations sériques augmentent, probablement à cause du déclin de la fonction rénale. Pendant la grossesse, les taux sériques de la β 2-MG sont plus élevés [102].

Une production accrue de β 2-MG, aboutissant à des concentrations sériques plus élevées que la normale, est associée à plusieurs maladies. C'est le cas des affections, à prolifération lymphoïde : myélome multiple (MM), lymphomes, leucémie lymphoïde chronique (LLC) et syndromes myélodysplasiques (MDS). La β 2-MG sérique est un marqueur corrélé à l'importance de la tumeur et au stade de la maladie. Cette situation est retrouvée également au cours des affections inflammatoires et auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé : LED, syndrome de Sjögren), et dans les infections virales à CMV ou à VIH (sida) [176].

Lors d'un dysfonctionnement des glomérules rénaux, les concentrations sériques de la β 2-MG sont élevées tandis que les troubles qui affectent les cellules épithéliales des tubules proximaux provoquent une excrétion accrue de cette protéine dans l'urine ; il y a un moyen de différencier l'atteinte tubulaire proximale de la maladie glomérulaire [102].

En cas de dysfonction rénale, cette molécule ne peut pas être éliminée du sérum par les reins ou certaines membranes de dialyse, par conséquent sa concentration augmente jusqu'à 60 fois la normale chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique au stade terminal. L'accumulation de la β 2-MG provoque son dépôt sous forme de fibrilles amyloïdes dans les tissus ostéo-articulaires, conduisant à des destructions pathologiques de l'os : c'est le cas de l'amylose à β 2-MG, connue sous le nom de « dialysis related amyloidosis (DRA) » [175].

Le dosage de cette protéine est une indication devant un patient transplanté à risque de rejet suite à une infection [102, 177].

2- Mesure ou estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG)

2.1. Notion de clairance [71]

La clairance (**Cl**) d'une substance **X** donnée est définie comme le volume de plasma qui contenait cette substance, totalement épuré de cette substance par unité de temps. Pour une substance **X** d'élimination rénale, la clairance est définie par le rapport suivant :

$$\mathbf{Cl_X = U_X \times V/P_X}$$

Cl_X est la clairance rénale de la substance **X** (exprimée en ml/min), **U_X** et **P_X** les concentrations urinaires et plasmatiques de la substance **X** (en mg/l), **V** le débit urinaire (en ml/min).

L'excrétion rénale d'une substance **X** correspond à la somme de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire diminuée de sa réabsorption tubulaire.

Pour une substance qui filtre librement à travers les glomérules et qui ne subit aucun transfert tubulaire (ni sécrétion ni réabsorption), son excrétion rénale (**U_X × V**) ne dépend que du débit glomérulaire et de sa concentration plasmatique :

$$\mathbf{U_X \times V = DFG \times P_X}$$

Pour une telle substance, la clairance rénale est égale au DFG :

$$\mathbf{DFG = U_X \times V/P_X = Cl_X}$$

Par conséquent, un marqueur idéal de la filtration glomérulaire doit être une substance

- Dont la production et la concentration sanguine sont constantes ;
- Qui ne se lie pas aux protéines plasmatiques ;
- Qui n'est pas métabolisée ;
- Qui est complètement filtrée par le glomérule et n'est ni réabsorbée ni sécrétée ;
- Qui peut être dosée facilement et avec exactitude.
- Ne modifiant pas le DFG

Les méthodes de mesure de la fonction rénale se différencient en fonction du type de clairance (urinaire ou plasmatique), du type de marqueur exogène utilisé (inuline, marqueurs isotopiques, produits de contraste iodés), du type d'injection intraveineuse (bolus unique ou perfusion continue).

2.2. Différents types de clairances : urinaire et plasmatique [71]

Le DFG peut être déterminé selon deux types de clairances dépendant des types de prélèvements effectués et utilisés pour les calculs. On distingue donc les clairances rénales (ou urinaires) où sont prélevés des échantillons d'urine et de sang et les clairances plasmatiques où est (sont) prélevé(s) un (ou plusieurs) échantillon(s) de sang.

2.2.1. Clairances urinaires [71]

La technique des clairances urinaires a été introduite par Rehberg et al. en 1926 [178]. Le calcul du DFG s'effectue à partir de la mesure de la concentration du marqueur dans le plasma et de celle dans les urines selon la formule UV/P. La clairance urinaire est en fait la moyenne des clairances calculées sur plusieurs périodes (de 30 minutes environ). Les prélèvements débutent après un délai qui correspond à la période de distribution du traceur dans l'organisme [71].

2.2.2. Clairances plasmatiques [71]

Elles ne nécessitent par définition aucun prélèvement urinaire. Après l'injection intraveineuse d'un marqueur, sa concentration plasmatique évolue en deux phases : une décroissance rapide qui correspond à la distribution du marqueur dans l'organisme puis une décroissance plus lente qui correspond à son élimination par filtration glomérulaire. La clairance plasmatique d'un marqueur est calculée par le rapport de la dose du marqueur

injectée et l'aire sous la courbe (ASC) de décroissance du marqueur dans le plasma. Cette courbe est établie à partir de prélèvements sanguins échelonnés dans le temps. Le calcul de l'ASC de décroissance fait appel à divers modèles mathématiques de pharmacocinétique qui comportent un, deux ou trois compartiments. Le choix du modèle pharmacocinétique dépend de la biodisponibilité du marqueur utilisé. À noter qu'en cas de clairance plasmatique, il est particulièrement critique d'avoir recours à un marqueur n'ayant pas (ou très peu) de clairance extrarénale.

2.3. Mesure de la clairance de molécules exogènes

2.3.1. Marqueur de référence historique : inuline

L'inuline est un polymère de fructose (polyfructosan) avec un poids moléculaire de 5200 Da, qui est filtré librement au travers du glomérule. C'est une substance physiologiquement inerte, libre et non fixée aux protéines plasmatiques. Elle n'est ni métabolisée, ni sécrétée, ni réabsorbée par le rein et n'altère pas sa fonction. Bien que certains auteurs décrivent l'existence d'une élimination extrarénale [179, 180], elle est considérée comme marqueur idéal de filtration glomérulaire et donc comme marqueur de référence pour l'étude du DFG par d'autres marqueurs [181].

a- Dosage de l'inuline

a1- Technique chimique

Le dosage de l'inuline dans les urines et dans le sang repose classiquement sur une technique combinant une réaction biochimique (visant à hydrolyser l'inuline en fructose) suivie d'une mesure colorimétrique. L'étape d'hydrolyse est réalisée à chaud et en milieu

acide. Le réactif de la réaction colorée peut être l'anthrone [182], le résorcinol [183], ou la diphénylamine [184].

Le principal inconvénient de cette technique est l'existence d'une interférence avec le glucose ou d'autres glucides, ce qui réduit la spécificité de la réaction [185].

a2- Technique enzymatique

Un traitement enzymatique préalable des prélèvements ou la mesure d'un blanc avant l'administration de l'inuline peut s'avérer nécessaire pour corriger cette interférence. Mais la soustraction d'un blanc n'est pas toujours suffisante étant donné la variation possible de la glycémie au cours d'une clairance. Ainsi, certains auteurs ont développé des techniques de dosage enzymatique remplaçant l'hydrolyse biochimique par une hydrolyse enzymatique (inulinase), l'élimination du glucose présent par oxydation (glucose oxydase) et la réaction colorée par une quantification d'une coenzyme par absorbance [186, 187].

Les caractéristiques analytiques des techniques de dosage sont importantes puisqu'elles vont retentir sur la précision et la reproductibilité de la détermination du DFG [71].

a3- Technique chromatographique : high performance liquid chromatography (HPLC)

Les techniques biochimiques et enzymatiques ont une reproductibilité inférieure à 5 % [188, 189]. D'autres auteurs font appel à la high performance liquid chromatography (HPLC) pour le dosage du fructose après hydrolyse de l'inuline [190].

b- Différents types de clairance de l'inuline

b1- Clairance urinaire de l'inuline

Elle est considérée comme la technique de référence ou gold standard. La technique classique décrite par Smith [181] comprend une injection intraveineuse d'inuline de charge suivie d'une perfusion continue de façon à atteindre une concentration plasmatique constante

en inuline. Après une période d'équilibration de 1 heure environ, des échantillons sanguins et urinaires sont prélevés alternativement sur trois périodes de 10 à 20 minutes. Les échantillons urinaires sont prélevés par sondage vésical. Pour chaque période, la clairance urinaire de l'inuline est calculée par la formule UV/P et la clairance finale correspond à la moyenne des clairances de chaque période [71].

Avec cette technique, le DFG chez les hommes et les femmes âgés de 20 à 30 ans en bonne santé a été évalué respectivement à 130 et 120 ml/min rapporté à 1,73 m² de surface corporelle. Le coefficient de variation était de 10 % entre les clairances des différentes périodes d'une même épreuve [181].

Cette technique évite le problème de l'équilibration entre les différents compartiments puisque l'inuline est régulièrement administrée par la perfusion continue. De plus, pour éviter le sondage vésical, les périodes peuvent être plus longues (30 à 60 minutes) mais dans ce cas, il faut assurer une bonne hydratation (soit par voie orale soit par perfusion) pour maintenir un bon niveau de débit urinaire [88].

Pour éviter la perfusion continue, l'inuline peut être administrée en une seule injection intraveineuse mais cette méthode apparaît quelque peu moins précise et est, finalement, peu utilisée [191, 192]. Comme pour la technique en perfusion continue, des prélèvements sanguins et urinaires sont réalisés après un intervalle de temps correspondant à la première composante de distribution. Dans le calcul, l'influence du temps de passage du marqueur dans le tractus urinaire, c'est-à-dire des glomérules à la vessie, est habituellement négligeable.

La principale limitation de la technique de clairance urinaire est la difficulté d'obtention de recueils urinaires minutés corrects sans avoir recours au sondage vésical. En effet, des recueils urinaires incomplets peuvent conduire à des résultats erronés. Pour remédier à ce problème, il est possible d'évaluer le volume d'urine résiduel dans la vessie par ultrasons (type BladderScan[®]) [193].

Le recours à des techniques de clairances plasmatiques permet d'éviter le problème des recueils urinaires [71].

b2- Clairance plasmatique de l'inuline après perfusion continue

Earle et Berliner [194] ont été les premiers à introduire cette technique basée sur la mesure de la clairance plasmatique de l'inuline à l'équilibre (concentration plasmatique du marqueur constante avec volume de distribution saturé) durant une perfusion continue. Ainsi, à l'équilibre, le débit d'excrétion est égal au débit de la perfusion. Ainsi,

$$\text{DFG (ml/min)} = R \times I/P \text{ où}$$

- R : est le débit de la perfusion,
- I : la concentration d'inuline dans la perfusion et
- P : la concentration plasmatique d'inuline à l'équilibre.

Finalement, $R \times I$ remplace le facteur $U \times V$ de la formule standard de la clairance urinaire.

Le débit d'inuline à perfuser est déterminé par la mesure de la clairance de la créatinine ou par son estimation par des formules [195]. Après 2 heures environ, l'équilibre est atteint et les prélèvements sanguins sont réalisés.

Dans une étude comparative, le coefficient de variation de cette technique était de 7,8 % alors que la reproductibilité de la technique standard était de 11,3 % [191]. Par ailleurs, plusieurs auteurs ont montré que cette technique surestimait le DFG de 5 à 10 ml/min par rapport au DFG déterminé par la technique classique [179, 189, 191]. D'après ces auteurs, cette surestimation serait liée à la difficulté d'atteindre des concentrations plasmatiques constantes durant une perfusion continue intraveineuse. En effet, l'inuline a un poids moléculaire relativement élevé et l'équilibre complet de la molécule dans son volume de distribution, c'est-à-dire dans le volume extracellulaire, prend plus de 12 heures [189]. Ainsi une distribution incomplète de l'inuline peut conduire à des concentrations plasmatiques plus basses que celles attendues à l'équilibre. Et par conséquent, le DFG s'en trouve surestimé.

Ainsi, ces auteurs préconisent même une nuit de perfusion pour atteindre l'équilibre [189]. Pour atteindre plus rapidement cet état d'équilibre, une dose de charge peut être administrée avant la perfusion continue. Vu les contraintes inhérentes à la perfusion continue, cette technique n'est que très peu utilisée [71].

b3- Clairance plasmatique de l'inuline après injection intraveineuse unique

Un bolus d'inuline est administré par voie intraveineuse et les échantillons sanguins sont prélevés jusqu'à 240 minutes après l'injection. Cette technique a donc l'avantage de ne pas nécessiter de perfusion continue et d'être ainsi plus rapidement réalisée.

Les concentrations d'inuline mesurées permettent la construction de la courbe de décroissance plasmatique en fonction du temps [71].

La clairance correspond alors au ratio dose injectée/ASC [71].

Les résultats des études comparant cette technique à la technique standard sont contradictoires : certains trouvent une surestimation systématique [191], d'autres montrent une bonne corrélation des résultats obtenus par cette méthode comparés à ceux obtenus par la technique standard de clairance rénale [196, 197] mais le nombre de prélèvements est trop important pour qu'elle soit utilisée en pratique courante, surtout chez l'enfant.

Ainsi des études menées chez l'enfant et l'adulte ont défini des stratégies optimales avec un nombre de prélèvements limité. Les schémas de prélèvements sont variables d'une étude à une autre. Certaines équipes ont même réduit le nombre de prélèvements à un seul [197, 198] ; cela est cependant loin d'être validé par tous [198].

2.3.2. Autres marqueurs exogènes de référence [71]

L'utilisation de l'inuline est réservée à des centres de référence. Elle n'est pas adaptée à des mesures de routine répétées et impose de lourdes contraintes aussi bien aux patients (épreuves longues, perfusion continue) qu'au personnel soignant (recueils fractionnés et minutés des urines). Son dosage au laboratoire est long. Pour toutes ces raisons, d'autres marqueurs du DFG sont utilisés.

On distingue deux classes pharmacologiques : les produits radiopharmaceutiques et les produits de contraste iodés.

a- Produits radiopharmaceutiques

Ce sont des substances marquées par un corps radioactif [71]. Les caractéristiques du traceur idéal pour cette mesure sont [199] :

- pureté et stabilité radiochimique ;
- absence d'effet pharmacodynamique ou toxique, rénal ou systémique ;
- molécule librement filtrée sans réabsorption ni sécrétion tubulaire rénale ;
- absence de liaison aux protéines plasmatiques ; facilité de dosage dans le plasma et les urines.

Les radiotraceurs employés sont donc de petites molécules ($PM < 5\,000$), hydrophiles, ayant une très faible affinité pour les protéines plasmatiques. L'inuline [199, 200] a longtemps été l'étalon de référence pour cette mesure, mais la survenue de réactions anaphylactiques a conduit à son retrait, limitant son usage à l'expérimentation animale [201].

Les principaux composés utilisés comme marqueur de la filtration glomérulaire sont [71, 201] :

- **Le ^{125}I -iothalamate ;**
- **Le Diéthylène-penta-acétate ($^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$) :** l'acide diéthylène penta-acétique marqué au technétium 99 m ou $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$, utilisé à la fois en scintigraphie et pour les explorations fonctionnelles ;
- **L'Éthylène-diamine-tétra-acétate ($^{51}\text{Cr-EDTA}$) :** l'éthylène diamine tétra-acétate marqué au chrome 51 ou $^{51}\text{Cr-EDTA}$, réservé aux explorations fonctionnelles.

Ces composés sont de faible poids moléculaire par rapport à l'inuline. Ils répondent aux principaux critères de marqueur de filtration glomérulaire : ce sont des substances libres non liées aux protéines plasmatiques ; leur élimination extrarénale semble négligeable [71].

Les avantages de ces substances sont leur facilité d'administration, la simplicité, l'exactitude et la précision de leur mesure. Leurs propriétés pharmacocinétiques permettent d'étudier facilement la courbe de décroissance plasmatique en fonction du temps après injection intraveineuse en bolus. De cette courbe de décroissance plasmatique en fonction du temps, la clairance plasmatique du marqueur est calculée en utilisant des modèles pharmacocinétiques le plus souvent de type bicompartimental [71].

L'irradiation entraînée par leur injection, même si elle est relativement faible (inférieure à une radiographie des poumons), contre-indique son utilisation chez la femme enceinte [193]. La seconde limitation d'utilisation est d'ordre réglementaire : en France, leur injection

doit être réalisée dans un service agréé pour l'utilisation des isotopes in vivo. De plus, les déchets radioactifs nécessitent des circuits d'élimination très spécifiques et onéreux [71].

a1- Le ^{125}I -iothalamate

L'iothalamate a un poids moléculaire de 636 Da. Il peut être utilisé marqué par l'iode 125 (^{125}I) ou non marqué. Quand il est marqué, sa période physique est de 60 jours, ce qui permet de différer le dosage. Sa concentration sérique peut être mesurée par comptage radioactif, par HPLC ou par électrophorèse capillaire. Dans une étude comparative, la clairance plasmatique du ^{125}I -iothalamate était 13 % plus élevée que celle du $^{51}\text{Cr-EDTA}$ [202].

Cette différence était réduite par le prétraitement des patients par du probénécide, suggérant une sécrétion tubulaire de l'iothalamate. De même, une surestimation de la clairance urinaire de l'inuline par la clairance plasmatique de l'iothalamate a été observée chez des patients avec une fonction rénale normale [203]. Il existe une clairance extrarénale (à savoir biliaire) de l'iothalamate qui apparaît limitée par rapport à la clairance rénale d'un patient sain mais son influence pourrait être plus importante en cas de mesure de DFG d'un patient insuffisant rénal [204]. Il faut noter que l'iothalamate est le marqueur exogène du DFG le plus utilisé aux Etats-Unis [71].

a2- Le Diéthylène-penta-acétate ($^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$)

Le $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ correspond à une molécule de DTPA marquée par le technétium 99 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Le DTPA a un poids moléculaire de 393 Da et est principalement éliminé par filtration glomérulaire. L'avantage de la période physique courte du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pour la réalisation des scintigraphies rénales est un inconvénient pour le traitement des prélèvements qui ne peut être différé. Le principal problème de ce marqueur est son instabilité après préparation in

vitro. Ainsi le ^{99m}Tc peut se dissocier du DTPA qui peut alors se lier aux protéines plasmatiques [205]. Cependant, lorsque les critères de qualité du traceur sont vérifiés, le $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ permet une mesure précise du DFG comparable aux clairances de l'inuline et du $^{51}\text{Cr-EDTA}$ [203, 205, 206]. Finalement, la précision du $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ va dépendre de la source commerciale du marqueur et de sa stabilité [71].

a3- L'Éthylène-diamine-tétra-acétate ($^{51}\text{Cr-EDTA}$)

L'EDTA est un autre marqueur glomérulaire, de poids moléculaire de 292 Da, marqué par le chrome 51 (^{51}Cr). Il s'agit d'un composé très stable aussi bien in vitro qu'in vivo après injection. La période physique du ^{51}Cr de 28 jours permet un stockage et un traitement différé des échantillons. Ce marqueur est principalement utilisé en Europe. La clairance plasmatique du $^{51}\text{Cr-EDTA}$ mesurée après son injection intraveineuse en bolus excède sa clairance urinaire en moyenne de 6 ml/min [206]. Cependant, la clairance plasmatique du $^{51}\text{Cr-EDTA}$ semble en accord avec la clairance urinaire de l'inuline indiquant qu'il s'agit d'un bon marqueur du DFG [205, 207]. Plusieurs études ont été menées pour valider des clairances plasmatiques du $^{51}\text{Cr-EDTA}$ simplifiées (nécessitant un à plusieurs prélèvements sanguins) par rapport à la clairance plasmatique totale (nécessitant 12 prélèvements) retenue comme méthode de référence [208, 209]. On peut considérer la clairance plasmatique du $^{51}\text{Cr-EDTA}$ comme une alternative possible de la technique de référence [71].

b- Produits de contraste iodés

Nous avons déjà évoqué **l'iothalamate** qui peut être utilisé en méthode froide. **L'iohexol** est un autre produit de contraste iodé, non ionique utilisé comme marqueur de filtration glomérulaire. Il a un poids moléculaire de 821 Da, sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 90 minutes. Il est distribué dans l'espace extracellulaire et moins de 2 % se lient aux protéines plasmatiques. Il est éliminé par filtration glomérulaire et dans le cas de

débit de filtration réduit, l'élimination extrarénale de **I'iohexol** est négligeable. Quand il est utilisé à fortes doses en imagerie médicale, il peut avoir des effets néphrotoxiques et conduire à une néphropathie, surtout chez des patients avec une insuffisance rénale préexistante [193]. En revanche, quand l'iohexol est utilisé comme marqueur du DFG, les doses administrées sont beaucoup plus faibles. Plusieurs études menées chez des patients avec des degrés divers d'insuffisance rénale ont montré l'absence d'effet néphrotoxique quand il était utilisé à de faibles doses (10 ml d'une solution à 300 mg/ml) [210, 211]. Le dosage de **I'iohexol** dans le sérum après déprotéinisation et dans les urines par HPLC est bien validé sur le plan analytique et constitue la technique de référence [212]. C'est une technique de dosage très sensible permettant de réduire les doses injectées à 5 ml d'iohexol (300 mg/ml). Deux études ont montré qu'à cette dose, **I'iohexol** pouvait être utilisé sans risque chez le patient diabétique avec une atteinte rénale modérée [213, 214]. Si les cas de réactions anaphylactiques semblent exceptionnels dans le cadre de la mesure du DFG par **I'iohexol**, on évite, bien évidemment, d'utiliser ce marqueur chez le patient connu pour être allergique aux produits de contraste.

Les préparations commerciales contiennent deux isomères qui se distribuent dans le corps de la même manière. En pratique, seul le pic principal élué à 5 minutes est utilisé pour déterminer les concentrations plasmatiques/sériques de **I'iohexol** [205]. La plupart des auteurs valident la mesure du DFG par la clairance plasmatique ou urinaire de l'iohexol par rapport à la clairance urinaire de l'inuline [188, 193, 197]. Ainsi, l'étude de Brändström et al. montre une excellente corrélation entre la clairance plasmatique de **I'iohexol** et celle du $^{51}\text{Cr-EDTA}$ et une absence de différence entre les deux clairances par l'analyse de Bland-Altman [208]. Ainsi, beaucoup d'auteurs considèrent l'iohexol comme un nouveau marqueur de référence de mesure du DFG [178].

❖ Points forts [66]

L'inuline reste le marqueur idéal du débit de filtration glomérulaire, car cette substance métaboliquement inactive est librement filtrée par le glomérule puis n'est pas sécrétée ni réabsorbée par les tubes rénaux. La mesure du DFG par l'inuline est invasive puisqu'elle nécessite une perfusion intraveineuse prolongée et la mise en place d'une sonde urinaire.

Les autres marqueurs sont soumis à une très faible sécrétion tubulaire. L'avantage est que l'on mesure leur clairance plasmatique ce qui évite la perfusion prolongée et le recueil urinaire. Quel que soit le traceur utilisé, ces clairances sont coûteuses et difficiles à mettre en œuvre. De plus, ces examens sont entachés par des erreurs de mesure en particulier dans les laboratoires peu entraînés. Plusieurs études montrent que les coefficients de variation intra-essais et inter-essais sont de l'ordre de 5 à 20 % et que les erreurs les plus importantes sont observées pour les DFG élevés.

En pratique, leur utilisation est limitée à la mesure précise de la fonction rénale :

- Au cours des essais thérapeutiques ;
- Chez le candidat à un don de rein dans le cadre d'une transplantation à partir d'un donneur vivant ;
- Chez le patient à fonction rénale apparemment normale devant bénéficier d'un traitement néphrotoxique (par exemple, traitement d'un psoriasis sévère par cyclosporine A).

2.4. Mesure de la clairance de la créatinine [66, 111]

La clairance mesurée appelée aussi clairance de la créatinine endogène a été longtemps l'examen de référence d'évaluation de la fonction rénale. Elle repose sur la classique formule des clairances rénales : $\text{clairance} = U.V/P$ où :

- U : concentration urinaire en créatinine (mmol/L) ;
- V : débit urinaire en L/j ;
- P : concentration sérique en créatinine ($\mu\text{mol/L}$).

Elle nécessite donc un recueil des urines des 24 heures pour déterminer le débit urinaire (V) et la créatinurie (U).

Outre que cette formule reprend les défauts de la créatinine sérique, elle y ajoute :

- Les erreurs très fréquentes concernant le recueil urinaire sur 24 heures. Le recueil perturbe beaucoup le quotidien du malade ambulatoire et est difficile chez le sujet âgé, grabataire ou ayant des troubles visuels ou de la compréhension ;
- Les fluctuations importantes quotidiennes de la créatinurie. En effet, la créatinurie est variable en fonction :
 - o De l'âge et du sexe. La créatinurie est plus basse chez la femme et elle diminue avec l'âge. Elle passe chez l'homme en moyenne de 0,2 mmol/kg par jour à 20 ans à 0,08 mmol/kg par jour dans la neuvième décennie. Chez la femme, elle est en moyenne de 0,16 mmol/kg par jour à 20 ans et diminue à 0,07 mmol/kg par jour dans la neuvième décennie ;
 - o De situations physiologiques ou pathologiques. Ainsi, l'immobilisation, les dysthyroïdies, certains médicaments (fibrates, corticoïdes, β_2 mimétiques...) le régime carné augmentent l'excrétion urinaire de créatinine.

Compte tenu des multiples causes d'erreur, cette méthode ne doit plus être utilisée pour évaluer la fonction rénale à l'exception de la femme enceinte où les formules utilisant la créatinine sont largement mises en défaut [215].

Actuellement, les néphrologues utilisent des formules prédictives qui cherchent à estimer le DFG à partir de la seule concentration plasmatique de la créatinine et de différentes données phénotypiques des individus, assorties pour certaines de données biologiques accessoires. Ainsi en France, depuis 2002, l'ANAES a recommandé que l'estimation du DFG soit associée

à chaque dosage de créatinémie et indiqué sur les comptes rendus de résultats du laboratoire [69].

2.5. Estimation de la clairance de la créatinine/ du DFG à l'aide de formules

La relation entre concentration de créatinine et DFG est une hyperbole inverse (**Fig.13**). Le DFG est donc une fonction de l'inverse du taux de créatinine et toutes les formules d'estimation comprennent le module 1/créatinine. Les formules d'estimation intègrent par ailleurs, à différents degrés, des facteurs influençant directement la production de créatinine ou des facteurs influençant la masse musculaire (âge, sexe, poids, origine ethnique) [126]. Les principales équations utilisées sont l'équation de Cockcroft et Gault (CG), proposée en 1976 [73], et l'équation issue de l'étude Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) établie en 1999 et simplifiée par Levey en 2000 [216, 217]. Une nouvelle équation a été développée en 2009 par Levey, appelée CKD-EPI (pour Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [139, 218] (**Tableau IX**).

Tableau IX : Principales équations d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) à l'aide de formules [69].

Adulte

- **Formule de Cockcroft et Gault [73].**

Clairance (mL/min/1,73 m²) = [(Kx (140 – âge) x poids) / PCr µmol/L] (1,73 m²/SC).

K = 1,23 pour les hommes ; K = 1,04 pour les femmes ; PCr (µmol/L)

- **Formules MDRD « Modification of diet in renal Disease »**

➤ Formule MDRD complète initiale : à 6 paramètres (Levey et al, 1999) [217].

Clairance (mL/min) = 170 × PCr (mg/dL)^{-0,999} × âge^{-0,176} × urémie (mg/dL)^{-0,170} × albuminémie (g/dL)^{+0,318} × 0,762 (si sujet de sexe féminin) × 1,18 (si sujet afro-américain).

➤ Formule MDRD abrégée initiale: à 4 paramètres dite «simplifiée»

- Si méthode de dosage de la créatinine «non raccordée» à la méthodes de référence (En l'absence d'étalonnage IDMS): MDRD version dite «186» (Levey et al., 2000) [219].

Clairance (mL/min/1,73 m²) = 186,3 × [PCr (µmol/L)/88,4]^{-1,154} × âge^{-0,203} × (si le sujet de sexe féminin) × 1,212 (si sujet afro-américain).

- Si méthodes de dosage de la créatinine «raccordée» à la méthode de référence : MDRD version dite «175» («ID-MS traceable MDRD») (Levey et al, 2007) [220].

Clairance (mL/min/1,73 m²) = 175× [PCr (µmol/L)/88,4]^{-1,154} × âge^{-0,203} × 0,742 (si le sujet de sexe féminin) × 1,212 (si sujet afro-américain).

- **Formule CKD-EP basée sur créatininémie (Chronic kidney disease epidemiology collaboration) (Levey et al, 2009) [218]**

o Si sujet de sexe masculin :

Si PCr $\leq$ 0,9 mg/dL $\rightarrow$ **Clairance** (mL/min/1,73 m²) = $141^a \times [\text{PCr (mg/dL)} / 0,9]^{-0,411} \times (0,993)^{\text{âge}}$

Si PCr $>$ 0,9 mg/dL $\rightarrow$ **Clairance** (mL/min/1,73 m²) = $141^a \times [\text{PCr (mg/dL)} / 0,9]^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$

o Si sujet de sexe féminin :

Si PCr $\leq$ 0,7 mg/dL $\rightarrow$ **Clairance** (mL/min/1,73 m²) = $141^a \times [\text{PCr (mg/dL)} / 0,7]^{-0,329} \times (0,993)^{\text{âge}}$

Si PCr $>$ 0,7 mg/dL $\rightarrow$ **Clairance** (mL/min/1,73 m²) = $141^a \times [\text{PCr (mg/dL)} / 0,7]^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$

Sujet afro-américain: a = 163 chez l'homme (au lieu de 141); a = 166 chez la femme (au lieu de 144)

Enfant

- **Formule de Schwartz (Schwartz et al, 1976) [221]**

Clairance (mL/min/1,73 m²) = [K $\times$ taille] / PCr (μ mol/L)

K= 29 (nouveau-né, âge $<$ 28 jours) ; K= 40 (nourrisson, 28 $<$ âge $<$ 18 mois) ; K= 49 (enfant jusqu'à 12-13 ans) ; K= 53 (fille $\geq$ 13ans) ; K= 62(garçon $\geq$ 13 ans).

Age (années) ; poids (kg) ;

SC : surface corporelle (m²) ;

Pcr : Créatinine sérique.

Masse moléculaire de la créatinine = 113,12 g/mol.

Pour convertir la créatinine plasmatique de μ mol/L en mg/dL, il est nécessaire de diviser par 88,4.

2.5.1. Formule de Cockcroft et Gault (CG) [73]

La publication initiale date de 1976 et était basée sur une population de 249 patients âgés de 18 à 92 ans ne comprenant que 4 % de femmes. Cette formule comprend plusieurs paramètres à savoir le poids, l'âge, le sexe et bien sûr la créatinine. Pour obtenir des résultats de clairance de la créatinine plus rapidement qu'avec le recueil des urines des 24 heures, Donald Cockcroft et Henri Gault ont développé une équation permettant d'estimer la clairance de la créatinine à partir d'un simple dosage de la créatininémie.

- ❖ Les paramètres pris en compte dans cette équation sont la créatinine sérique, le poids et l'âge :

➤ Formule de la clairance de Cockcroft et Gault

$$\text{Clairance (mL/min)} = [\text{k} \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids}] / \text{PCr } \mu\text{mol/L}$$

Avec :

K = 1,23 pour les hommes

K = 1,04 pour les femmes

Âge exprimé en années, poids en Kg

Pcr : Créatinine sérique.

➤ La clairance de Cockcroft doit être normalisée sur la surface corporelle

- ❖ Surface corporelle (m²) :

$$\sqrt{\frac{\text{Poids (kg)} \times \text{taille (cm)}}{3600}}$$

- ❖ Clairance de Cockcroft normalisée : $\frac{\text{Clairance}}{1,73\text{m}^2} \times \text{Surface corporelle}$

La corrélation entre la clairance calculée par la formule mise au point et la clairance de la créatinine endogène sur l'ensemble de la population étudiée est bonne ($r = 0,83$) mais la dispersion des valeurs à l'échelon individuel est parfois importante [66].

Cette équation a été validée par comparaison avec des clairances mesurées dans les urines des 24 heures. Elle n'estime donc pas un DFG, mais la clairance de la créatinine. Cette équation a été recommandée par l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) en 2002 [222].

o **Les limites de cette formule sont évidentes car [66] :**

- Elle donne une estimation de la clairance de la créatinine endogène dont on a vu l'imprécision ;
- Elle n'est utilisable stricto sensu que chez les hommes, âgés de moins de 80 ans, de race blanche et en situation d'agression (puisque tous les patients étaient hospitalisés).

o **En plus des limites liées à la conception de la formule, la clairance de Cockcroft est imprécise [66] :**

- Aux âges extrêmes (plus de 75 ans et moins de 25 ans). Elle n'est par ailleurs pas utilisable chez la femme enceinte et chez l'enfant ;
- Aux poids extrêmes (index de masse corporelle inférieur à 20 ou supérieur à 30) ou lorsque le poids ne reflète pas la masse maigre (oedèmes) ;
- Chez les sujets ayant une fonction rénale normale (DFG supérieur à 90 ml/min).

2.5.2. Formules MDRD (Modification of diet in renal Disease) avec estimation du débit de filtration glomérulaire

Cette formule a été mise au point en 1999 à partir de DFG mesurés par une méthode de référence (clairances isotopiques) et des caractéristiques cliniques et biologiques (âge, sexe, poids, taille, race, urée sanguine et albuminémie) de 1 628 patients [223].

L'échantillon de population utilisé comprenait 1070 patients sur la totalité des 1628 sujets inclus dans l'étude MDRD au cours de laquelle une détermination du DFG par

clairance urinaire de l'iothalamate normalisée à la surface corporelle (rapportée à 1,73m²) était réalisée la clairance MDRD n'a donc pas à être corrigée pour la surface corporelle. La population était caractérisée par un âge moyen de 50,6 ans, un indice de masse corporelle de 28 kg/m², comprenait 60 % d'hommes et 12 % de Noirs. Le DFG moyen était de 40 ml/min/1,73m². La réalisation d'une régression multiple intégrant un grand nombre de variables a permis la dérivation de plusieurs formules de complexité croissante. La formule initialement recommandée prend le nom de MDRD7 [217].

- o Formule MDRD complète initiale : à 6 paramètres (Levey et al, 1999) [217].

$$\text{DFG (mL/min)} = 170 \times \text{PCr (mg/dL)}^{-0,999} \times \text{âge}^{-0,176} \times 0,762 \text{ (pour une femme)} \\ \times \text{urée sérique (mg/dL)}^{-0,170} \times \text{albuminémie (g/dL)}^{+0,318} \times (\text{Race})$$

En 2000, l'équipe de Levey publie une nouvelle formule simplifiée dite « abrégée » et comprenant quatre variables : la créatinine sérique, l'âge, le sexe et l'origine ethnique [219].

- o Formule MDRD abrégée initiale : à 4 paramètres dite «simplifiée»
 - Si méthode de dosage de la créatinine «non raccordée» à la méthodes de référence (En l'absence d'étalonnage IDMS) : MDRD version dite «186» (Levey et al., 2000) [219].

$$\text{DFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 186,3 \times [\text{PCr (}\mu\text{mol/L)/88,4}]^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742 \\ \text{(si le sujet de sexe féminin)} \times (\text{Race})$$

Plus récemment, une dernière modification a été réalisée permettant d'utiliser cette formule avec une créatininémie standardisée sur la méthode de référence de dosage de créatinine (isotope dilution mass spectrometry [IDMS]) [216]. Cette dernière étape est particulièrement importante dans la mesure où la variabilité analytique liée aux différentes méthodes de dosage de créatinine constitue un facteur d'imprécision à la fois substantiel et

maîtrisable dans l'estimation du DFG. La majorité (et à court terme, la totalité) des kits de dosage de créatinine étant raccordée à la méthode IDMS, cette version corrigée de la formule MDRD est actuellement la plus utilisée [224]. La complexité de la formule (même dans sa version simplifiée) nécessite un ordinateur de poche ou une calculatrice on line (www.kdoqi.org → Professionals → Clinical tools → GFR calculator) [66].

- Si méthode de dosage de la créatinine «raccordée» à la méthode de référence : MDRD version dite «175» («ID-MS traceable MDRD») (Levey et al, 2007) [220].

Equation MDRD (créatinine standardisée)

$\text{DFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times [\text{PCr } (\mu\text{mol/L})/88,4]^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742$ (si le sujet de sexe féminin) × (Race)
--

Avec :

- PCr : Créatinine sérique,
- Âge exprimé en années,
- Race :
 - = 1,21 pour les Noirs américains
 - = 0,763 pour les Japonais
 - = 1,233 pour les Chinois

NB : La créatinine sérique est en milligramme par décilitre.

La clairance MDRD n'a pas à être corrigée pour la surface corporelle.

Dans tous les cas la corrélation entre le DFG mesuré par une méthode de référence et le DFG estimé par la formule MDRD est bonne ($r = 0,88$) et légèrement supérieure à celle de la formule de Cockcroft [66].

2.5.3. Performances comparées des formules de Cockcroft et MDRD pour évaluer la fonction rénale (Tableau X)

Plusieurs études ont comparé la performance des formules de Cockcroft et MDRD pour évaluer la fonction rénale dans différentes populations et dans différentes situations cliniques [216, 225, 226]. Les résultats sont discordants. Certaines études trouvent une supériorité de l'une ou de l'autre formule dans telle ou telle population (diabétique, obèses, sujet âgé), supériorité souvent non confirmée dans un autre travail. Les deux formules sont imprécises chez les malades ayant des valeurs extrêmes d'âge et de poids, chez les malades ayant une faible production de créatine (myopathies, paraplégie, végétarien, cirrhose, dénutrition) et en cas de fonction rénale normale. Aucune formule n'est adaptée à l'insuffisance rénale aiguë et à la grossesse [66].

Globalement, la formule MDRD serait plus performante chez les malades porteurs d'une insuffisance rénale chronique modérée à sévère (stades 3 à 4), la formule de CG ayant tendance à surestimer la fonction rénale pour des DFG inférieurs à $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. La formule MDRD serait également plus performante pour les études de pharmacocinétique et d'adaptation posologique de médicaments à élimination rénales [69]. La formule MDRD « simplifiée » se positionne aujourd'hui aux états unis et en europe comme l'équation de référence pour l'évaluation du DFG [69].

Tableau X : validité et comparaison des formules CG et MDRD « simplifiée » d'estimation du DFG dans différents groupe de la population [69].

Groupe	Formule de CG	Formule de MDRD à 4 paramètres
Enfant	NR	NR
Femme enceinte	NR ↗	NR ↘
Sujet âgé > 56 ans	↘	↘ mais plus performante
Maigreur (IMC < 18 kg/m ²)	↘ mais plus performante	↘
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	↗	↗ mais plus performante
Oedèmes	↗	↗ mais plus performante
Diabète débutant (DFG subnormale ou hyper filtrant)	↘ , peu performante	↘ , peu performante
Population générale (DFG normale ou subnormale)	↘	↘
IRC (stades 3 à 4)	↗	≈, R
IRC (stades 5)	↗	↗
Néphropathie diabétique	↗	↗ mais plus performante

R : Recommandée ; NR : Non Recommandée ; ↘ (sous-estimation), ↗ (sur-estimation), ≈ : DFG estimé proche du DFG mesuré avec les marqueurs exogènes ; Diabète hyper filtrant : DFG > 140 ml/min/1,73m².

2.5.4. Formule de Schwartz

Chez les enfants, ni la formule de CG, ni le MDRD ne sont applicables [96].

La formule de Schwartz a été élaborée chez 77 enfants insuffisants rénaux en utilisant la clairance de l'inuline et la méthode de Jaffé pour mesurer respectivement le DFG «vrai » et la créatininémie [221] (Tableau IX). Cette formule surestime d'environ 20 % DFG mesuré [227]. La sensibilité et la spécificité sont respectivement de 74 % et 100 % lorsque le DFG de l'enfant est $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ et de 80 % et 81 % pour un DFG $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [228].

De nombreuses formules, toutes basées sur le poids, la taille, le sexe, l'âge et la créatininémie, permettent d'estimer, avec plus ou moins de succès, le DFG en pédiatrie [227, 228]. Mais la formule, Schwartz de 1976 reste la plus utilisée chez les enfants.

Depuis 2006, de nouvelles formules plus complexes sont publiées et prennent en compte, en plus des 5 paramètres précédemment cités, des marqueurs sériques de faible masse moléculaire (cystatine C, urée, $\beta 2$ macroglobuline, Beta trace protein). Il faut enfin souligner que les résultats de toutes ces formules prédictives restent dépendants de l'exactitude des mesures. Ainsi, la standardisation des méthodes de dosage de la Pcr et de la cystatine C apparaît comme un pré-requis indispensable à la transférabilité en pratique courante des formules prédictives [171].

- **Formule de Schwartz [221]** (Schwartz et al, 1976)

$$\text{Clairance (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = [\text{K} \times \text{taille}] / \text{PCr (}\mu\text{mol/L)}$$

K= 29 (nouveau-né, âge < 28 jours) ; K= 40 (nourrisson, $28 < \text{âge} < 18$ mois) ; K= 49 (enfant jusqu'à 12-13 ans) ; K= 53 (fille ≥ 13 ans) ; K= 62(garçon ≥ 13 ans).

2.5.5. Formule CKD-EPI (*Chronic kidney disease epidemiology collaboration*)

Publiée en 2009, la formule CKD-EPI donne, comme MDRD, une estimation du DFG. Cette formule a été mise au point à partir de DFG mesurés par une méthode de référence

(clairances isotopiques) et des caractéristiques cliniques et biologiques (âge, sexe, race, créatinine) de plus de 8000 patients inclus dans différentes études [218]. Comme la formule MDRD, la complexité de la formule CKD-EPI nécessite un ordinateur de poche ou une calculatrice on line. La formule est normalisée sur la surface corporelle. Comparée à la formule MDRD, CKD-EPI prédit un peu mieux le DFG des patients ayant un DFG supérieur à 60 mL/min. Elle n'est pas plus précise que MDRD pour les malades ayant un DFG inférieur à 60 mL/min [229].

Cette nouvelle équation fait partie désormais des toutes dernières recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS). Par rapport à MDRD, la formule CKD-EPI est sensée moins sous-estimer le DFG mesuré, principalement dans les valeurs les plus hautes de DFG [230].

➤ Formule CKD-EPI basée sur créatininémie [218] :

La formule est différente en fonction de la race, du sexe et du taux de créatinine sérique

❖ **Sujet de race blanche**

• **Femme**

- Si créat $\leq 62 \mu\text{mol/L}$

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 144 \times [(\text{PCr}/88,4)/0,7]^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Âge}}$$

- Si créat $> 62 \mu\text{mol/L}$

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 144 \times [(\text{PCr}/88,4)/0,7]^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Âge}}$$

• **Homme**

- Si créat $\leq 80 \mu\text{mol/L}$

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 141 \times [(\text{PCr}/88,4)/0,9]^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Âge}}$$

- Si créat $> 80 \mu\text{mol/L}$

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 141 \times [(\text{PCr}/88,4)/0,9]^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Âge}}$$

❖ **Sujet de race noire**

• **Femme**

- Si créat $\leq 62 \mu\text{mol/L}$

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 166 \times [(\text{PCr}/88,4)/0,7]^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Âge}}$$

- Si créat $> 62 \mu\text{mol/L}$

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 166 \times [(\text{PCr}/88,4)/0,7]^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Âge}}$$

- **Homme**

- Si créat $\leq 80 \mu\text{mol/L}$

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 163 \times [(\text{PCr}/88,4)/0,9]^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Âge}}$$

- Si créat $> 80 \mu\text{mol/L}$

$$\text{DFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 163 \times [(\text{PCr}/88,4)/0,9]^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Âge}}$$

➤ L'équation peut être exprimée par une équation unique [139]:

$$\text{DFG} = 141 \times \min(\text{PCr}/\text{K}, 1)^{\alpha} \times \max(\text{PCr}/\text{K}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}} \times 1,018 \text{ (si } \text{♀}) \\ \times 1,159 \text{ (race noire)}$$

Avec

- PCr : Créatinine sérique
- K: 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes
- α : - 0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes
- min indique le minimum de PCr/K ou 1, max indique le maximum de PCr/K ou 1

NB: La créatinine sérique est en $\mu\text{mol/L}$

(Les Principales équations d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) basées sur la créatinine sérique sont retrouvées de façon détaillée sous forme de tableau en annexe 1.)

Dans tous les cas pour assurer un suivi optimal des patients insuffisants rénaux, il est important de toujours estimer le DFG avec la même formule [231, 232].

Le tableau XI donne les performances comparées des formules de Cockcroft-Gault, MDRD et CKD-EPI dans diverses situations [26].

Tableau XI : Les performances comparées des principales formules développées pour estimer le DFG dans diverses situations : formule de Cockcroft-Gault, formule MDRD et formule CKD-EPI [26].

	CG	MDRD	CKD-EPI
DFG > 60 ml/min	↑	↓	-
DFG < 60 ml/min	↑	-	-
Patient > 75 ans	↑	↑	-
Patient dénutri	↑	↑ ↑	↓ ↓
Patient obèse	↑	-	-

La flèche indique une surestimation (vers le haut) ou une sous-estimation (vers le bas) du DFG.

2.6. Equations d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) basées sur cystatinémie (la cystatine C plasmatique)

Par analogie aux formules basées sur la créatinine sérique, de nombreuses équations visant à estimer le DFG à partir des valeurs de concentration sérique de la CysC ont été développées. En cohérence avec l'identification des différents facteurs extrarénaux influençant la cystatinémie, des formules d'expression différente en fonction des caractéristiques du patient existent [233, 234, 235]. Certains auteurs ont récemment suggéré l'intérêt d'une formule combinant la créatinine et la CysC [165, 233, 234, 236].

- ❖ Les principales formules d'estimation du DFG utilisant la cystatinémie sont les suivantes [165] :

- formule incluant uniquement la cystatinémie :

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

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

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

Scys : cystatinémie en mg/L ;

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

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

Avec :

- x (1,11 si afro-américain)
- Scys : cystatinémie en mg/L
- Scr : créatininémie en $\mu\text{mol/L}$.

(L'illustration des Principales formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) basées sur la cystatine C plasmatique (CysC) sont retrouvées de façon détaillée sous forme de tableau en annexe 2.)

❖ Points forts

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 Cockcroft et Gault, la formule MDRD et la mesure du DFG à partir d'une méthode de référence [237].

Les conclusions de ces études sont les suivantes [237] :

- 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 Cockcroft et Gault ou la formule MDRD ;
- Les formules d'estimation du DFG incluant à 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.

IV- MALADIE RENALE ET ESTIMATION DE LA FONCTION GLOMERULAIRE RENALE

A) Insuffisance rénale aigue

1- Définition

L'IRA est habituellement définie comme une diminution brutale de la fonction rénale qui est responsable non seulement d'une rétention de toxines dites « urémiques » et d'autres déchets azotés, mais également d'une dysrégulation de l'homéostasie des fluides extracellulaires et des électrolytes. D'une manière générale, le diagnostic de l'IRA repose sur la mise en évidence d'une réduction du DFG, d'une majoration de la créatinine sérique ou plus récemment de la cystatine C ou d'une oligo-anurie ; mais jusqu'il y a peu, aucun consensus sur ces critères de diagnostic ou sur la définition clinique de l'IRA n'était disponible [238]. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est fréquemment rencontrée de nos jours dans la pratique médicale, tout particulièrement chez les patients hospitalisés [239, 240]. Une large gamme d'événements physiopathologiques conduit à des tableaux cliniques identiques d'IRA [239, 241, 242, 243]. La régression ou l'atténuation d'une IRA nécessite une identification et un traitement rapides de l'affection sous-jacente [239, 244, 245].

L'IRA est associée à une mortalité élevée et à un risque accru d'insuffisance rénale chronique. Plusieurs biomarqueurs sanguins ou urinaires plus précoces que la créatinémie sont en cours de validation. La cystatine C, le NGAL, KIM-1, IL-18 et L-FABP sont les plus étudiés et les plus prometteurs. Ils semblent plus sensibles et spécifiques de l'atteinte rénale que la créatinine et permettent de prédire la mortalité ou la nécessité de dialyse [246].

2- Classifications

2.1. Classification RIFLE

Dans le but d'uniformiser la définition de l'agression rénale aiguë (ARA), le groupe de consensus Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) a proposé en 2004 [247] un système de classification. Cette classification dite «RIFLE » (**Fig.15**) est un acronyme pour trois niveaux de sévérité progressifs (Risk-Injury-Failure) et deux critères de durée de la perte de la fonction rénale (Loss-End-stage kidney disease). Cette classification propose des critères séparés pour la créatinine sérique et la diurèse [248]. Actuellement, dans la littérature, l'usage de la classification RIFLE reste prédominant [238].

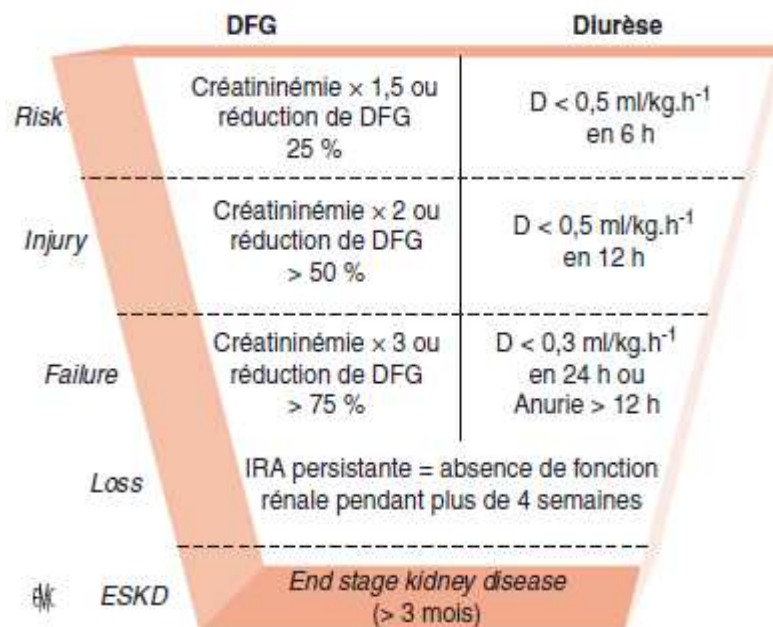


Figure 15 : Score RIFLE [249].

2.2. Classification AKIN

Dans les critères de définition, le groupe AKIN a proposé d'affiner la classification RIFLE en y apportant quelques modifications mineures. Cette nouvelle classification Acute Kidney Injury Network (AKIN) en trois stades (**Tableau XII**) a permis d'augmenter la sensibilité de la définition de l'ARA pour les formes modérées, mais à ce jour, aucune différence en termes de mortalité ou de recours à l'épuration extrarénale n'a été démontrée selon que l'on utilise l'une ou l'autre définition [248].

Tableau XII : Classification AKIN selon Mehta et al. [250].

AKIN	Créatinine sérique	Diurèse
Stade 1	↑ Créatinine $\geq 150\%$ & 200% Ou ↑ Créatinine $\geq 0,3$ mg/dL	Diurèse < 0,5 mL/kg par heure sur 6h
Stade 2	↑ Créatinine $\geq 200\%$ & 300%	Diurèse < 0,5 mL/kg par heure sur 12h
Stade 3	↑ Créatinine $\geq 300\%$ Ou Créatinine ≥ 4 mg/dL (avec ↑ 0,5mg/dL) Ou épuration extra rénale	Diurèse < 0,3 mL/kg par heure sur 24h OU anurie depuis 12h

3- Physiopathologie

3.1. Insuffisance rénale aiguë prérénale (ou fonctionnelle)

Il s'agit d'anomalies de la perfusion rénale dans lesquelles le rein est intrinsèquement normal (représentent environ 55%). La diminution de la «volémie efficace» résulte de nombreuses situations : hémorragie (chirurgicale, traumatique, gastro-intestinale), pertes urinaires (médicamenteuses, ou osmotiques), séquestration de liquide dans le compartiment extravasculaire (péritonite, pancréatite, traumatisme, brûlures, hypoalbuminémie sévère).

L'IRA pré-rénale survient aussi lorsqu'il existe des états de bas débit cardiaque ou des maladies caractérisées par une vasodilatation systémique [251].

La plupart du temps, l'IR est rapidement réversible après restauration du débit sanguin rénal. Cependant une hypoperfusion sévère ou prolongée peut entraîner une atteinte parenchymateuse rénale ischémique et ainsi des lésions organiques [251].

3.2. Insuffisance rénale aiguë intrarénale (ou parenchymateuse)

Ce sont les maladies du parenchyme rénal et représentent environ 40% des IRA. Cette situation peut compliquer beaucoup de maladies qui affectent le parenchyme rénal. La plupart des cas sont secondaires soit à l'hypoperfusion rénale (IRA ischémique). Soit à un toxique (IRA néphrotoxique). Comme ces IRA sont associées avec une nécrose des cellules tubulaires, ce syndrome est souvent appelé nécrose tubulaire aiguë (NTA). A côté de ces lésions tubulaires, tous les composants du rein peuvent être atteints. En fonction des éléments touchés, l'IRA peut être d'origine glomérulaire (glomérulonéphrites extra-capillaire), vasculaire (artère rénale ou vaisseaux intra-rénaux) ou interstitielle (néphropathie interstitielle). C'est, en général, la biopsie rénale ou l'artériographie qui permettent de différencier ces diverses affections [251].

3.3. Insuffisance rénale aiguë post-rénale (ou obstructive)

C'est l'obstruction aiguë du tractus urinaire et qui représente environ 5% des cas. L'obstruction de la partie basse du tractus urinaire entre vessie et méat urétral définit la rétention aiguë d'urine qui est à isoler des véritables IRA obstructives. En effet, dans ces cas, le traitement par sondage urinaire ou cathétérisme vésical sus-pubien permet de résoudre le problème [251].

L'IRA obstructive requiert une atteinte bilatérale ou un rein fonctionnellement unique. L'obstruction urétérale peut être intraluminaire (calculs, caillots sanguins, papilles rénales), une infiltration de la paroi urétrale (néoplasie : prostate, col utérin) ou une compression

externe (fibrose rétropéritonéale, néoplasie, abcès, ligature chirurgicale). Une cause néoplasique est retrouvée dans plus de 70% des cas [251].

B) Maladie rénale chronique

1- Définitions

L'IRC est définie comme une diminution progressive des fonctions rénales objectivée par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG) [139].

1.1. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé)

L'ANAES (2002) définit l'IRC par une diminution permanente du DFG. Quel que soit le DFG, la persistance pendant plus de trois mois d'un ou plusieurs marqueurs biologiques d'atteinte rénale (protéinurie, leucocyturie, hématurie, microalbuminurie chez le diabétique de type 1) et/ou d'anomalies morphologiques témoignent d'une maladie rénale qui impose un diagnostic étiologique (diabète, hypertension, néphropathie glomérulaire, interstitielle ou héréditaire...) et une surveillance néphrologique [222].

Un DFG inférieur à 60 mL/mn/1,73 m² signe une insuffisance rénale indiscutable qu'il y ait ou non des marqueurs d'atteinte rénale associés (biologiques et/ou morphologiques et/ou histologiques). On parle d'IRC si l'insuffisance rénale est présente depuis au moins trois mois [222].

1.2. National Kidney Foundation/Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI)

Des critères de définition de la maladie rénale chronique ont été proposés en 2002 par la National Kidney Foundation (USA) [126] :

1 - atteinte rénale supérieure à trois mois, définie comme une anomalie structurelle ou fonctionnelle du rein avec ou sans diminution du DFG et qui se manifeste par :

- des anomalies histologiques ;
- des marqueurs d'atteinte rénale tels que des anomalies sanguines et/ou urinaires ou des anomalies à l'imagerie.

2 - baisse du DFG en dessous de 60 mL/mn/1,73 m² depuis plus de trois mois, avec ou sans altération rénale.

1.3.Kidney Disease/improving Global Outcomes (KDIGO)

La maladie rénale chronique (MRC) ainsi que l'insuffisance rénale chronique (IRC) ont été récemment définies dans des recommandations américaines 2003 (Kidney/Dialysis Outcomes Quality Initiative – K/DOQI 2002) [114], reprises par les Kidney Disease : improving Global Outcomes (KDIGO) en 2005 [96].

Schématiquement, la maladie rénale chronique est définie par la présence, pendant plus de 3 mois, d'anomalies rénales biologiques, morphologiques ou histologiques et/ou d'une insuffisance rénale. L'insuffisance rénale chronique est définie par un seul critère : la réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min pour 1,73 m², persistant pendant 3 mois ou plus [252].

2- Classifications

2.1. Classification de l'ANAES (Tableau XIII) [222, 253]

L'Anaes a défini quatre stades de maladie ou d'IRC :

Le stade 1 correspond la maladie rénale chronique définie par un DFG supérieur à 60 mL/min par 1,73m² en présence de marqueurs d'atteinte rénale (**Tableau XIV**). Le malade est donc porteur d'une néphropathie évolutive ou non avec préservation de plus de la moitié de la fonction rénale normale.

Le stade 2 correspond à une insuffisance rénale modérée définie par un DFG entre 59 mL/min par 1,73m² et 30 mL/min par 1,73m². Le terme « modéré » ne semble pas adapté si

l'on considère qu'un malade avec un DFG à 30 mL/min a perdu les trois-quarts de sa fonction rénale.

Le stade 3 correspond à une insuffisance rénale sévère définie par un DFG entre 29 mL/min par $1,73\text{m}^2$ et 15 mL/min par $1,73\text{m}^2$.

Le stade 4 correspond à une insuffisance rénale terminale définie par un DFG inférieur à 15 mL/min par $1,73\text{m}^2$.

Tableau XIII : Classification de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) de l'insuffisance rénale chronique (IRC) [222, 253].

Stade	Clairance estimée par la formule de Cockcroft	Interprétation
1	> 60 ml/min par $1,73\text{m}^2$ avec marqueurs d'atteinte rénale	Néphropathie chronique sans IRC
2	Entre 60 et 30 ml/min par $1,73\text{m}^2$	IRC modérée
3	Entre 30 et 15 ml/min par $1,73\text{m}^2$	IRC sévère
4	< 15 ml/min par $1,73\text{m}^2$	IRC terminale

Les marqueurs d'atteinte rénale sont détaillés dans le tableau XIV : Les marqueurs de lésions rénales sont clairement définis et sont les mêmes pour l'Anaes et la National Kidney Foundation. Tous ces marqueurs témoignent de lésions parenchymateuses ayant une expression biologique (protéinurie, hématurie. . .), morphologique (petit rein à l'échographie. . .) ou histologique [253].

Tableau XIV : Les marqueurs d'atteinte rénale [237].

Les marqueurs	Le taux
La protéinurie	> 300 mg/j
La microalbuminurie	entre 30 et 300 mg/j
La leucocyturie	> 5 10³/mL ou 5/mm³
L'hématurie	> 5 10³/mL ou 5/mm³
Les anomalies du parenchyme rénal à l'échographie (petit rein, hydronéphrose, atrophie segmentaire. . .)	
Les anomalies histologiques (lésions vasculaires, interstitielles. . .)	

2.2. Classification de la National Kidney Foundation

La classification américaine de la National Kidney Foundation est différente de celle de l'Anaes sur deux points [126]. Premièrement, elle comporte cinq stades car elle ajoute un stade avec diminution minime du DFG (compris entre 89 et 60 mL/min par 1,73m²). Deuxièmement, elle différencie les stades en fonction de trois notions : présence de marqueurs de lésions rénales, valeur du DFG et insuffisance rénale. Ce terme n'est utilisé que pour un DFG inférieur à 15 mL/min par 1,73m² (Tableau XV) [253].

Tableau XV : Les cinq stades de maladie rénale chronique selon la classification américaine de la National Kidney Foundation [253].

Stade	DFG estimé par la formule MDRD mL/min par 1,73m ²	Description
1	> 90	Maladie rénale chronique avec DFG normal ou élevé
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique avec diminution minime du DFG
3	Entre 30 et 59	Diminution modérée du DFG
4	Entre 15 et 29	Diminution sévère du DFG
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

La classification en cinq stades fondée sur le DFG est conceptuellement importante, car elle permet d'homogénéiser la description épidémiologique des maladies rénales et des essais d'intervention et parce qu'elle donne la primauté à l'estimation de la filtration glomérulaire par la clairance calculée, plutôt qu'à la créatinine plasmatique isolément, comme dans le passé [126].

Cependant, un certain nombre de critiques ont été formulées vis-à-vis du diagnostic et de la classification de la MRC reposant sur un seul critère biologique [254, 255] :

- Le seuil de 60 ml/min est quelque peu arbitraire. L'équation MDRD a été développée dans une population de patients en mauvaise santé, dont la moitié était soumise à une restriction protidique alimentaire. Elle n'est pas forcément extrapolable à des sujets sains à fonction rénale normale ou peu altérée (par exemple, la masse musculaire n'est pas identique à poids égal) ;
- L'équation de MDRD et probablement CKD-EPI n'est pas encore assez discriminante au seuil de 60 ml/min. Par exemple, dans l'étude de Froissart et al., 12 % à 14 % des individus en stade 3 (DFG isotopique inférieur à 60 ml/min par 1,73 m²) ne sont pas classés comme tels par les équations (MRDR ou Cockcroft) [256]. Plus ennuyeux encore, 20 % environ des sujets en stade 2 (DFG supérieur à 60 ml/min par 1,73 m²) sont classés en stade 3, donc considérés, à tort, comme insuffisants rénaux ;

- Le dosage de la créatinine plasmatique inclus dans toutes les formules est encore mal standardisé et source d'importantes variations interlaboratoires ; un DFG abaissé isolément pourrait ne pas toujours être synonyme de maladie rénale chronique (MRC) (en particulier dans les populations d'individus à faible apport protéidique, chez les sujets âgés si l'on admet un vieillissement normal du rein). Certains ont proposé le recours à des graphiques indiquant le DFG en percentiles selon l'âge et le sexe de façon analogue aux courbes de croissance chez l'enfant.

2.3.Classification KDIGO

Dans le but d'améliorer les résultats pour le patient, une fondation internationale à but non lucratif dédiée à l'amélioration de la prise en charge des insuffisants rénaux, le Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), a proposé en 2010 une nouvelle classification basée sur la classification KDOQI. Elle repose sur le DFG, le ratio albuminurie/créatininurie et met l'accent sur le diagnostic clinique [257].

Cette nouvelle classification KDIGO pourrait s'imposer dans les années à venir. Une place plus importante y est donnée à l'albuminurie (exprimée en rapport albuminurie sur créatininurie), en raison du risque accru de morbidité ou de mortalité cardiovasculaire associé à l'albuminurie (**Tableau XVI**) [257].

Tableau XVI. Classification KDIGO, d'après Levey et al., 2010 [257].

Diagnostic	DFG (mL/mn/1,73m²)	Albuminurie (ACR, mg/g)
Diabète	≥ 90	< 30
Hypertension	60-89	
Maladie glomérulaire	45-59	30-299
Autres maladies	30-44	
Transplanté	15-29	> 300
Inconnu	< 15	

- ACR : Ratio albuminurie/créatininurie.
- DFG : Débit de filtration glomérulaire.
- KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

3- Epidémiologie de la maladie rénale chronique

En France, En 2012, entre deux et 4 millions de personnes ont une maladie rénale chronique (MRC) et la grande majorité l'ignore compte tenu de l'absence de signes cliniques dans les premiers stades de la maladie [258]. La MRC est un facteur de risque indépendant de morbidité cardiovasculaire, le risque est d'autant plus élevé que l'insuffisance rénale est sévère. L'insuffisance rénale chronique (IRC) constitue un problème majeur de santé publique. Aux états-Unis, 13,1% de la population adulte (soit 26,3 millions d'américains) est atteinte d'IRC non terminale en 2004 [69]. En France, l'IRC terminale (IRCT) concerne plus de 70 000 personnes, soit une personne sur 1000 dont 53% sont en dialyse et 47% ont un greffon rénal fonctionnel. Encore en 2012 en France, 30% des malades traités pour l'IRCT démarrent une dialyse en urgence, ce qui atteste des insuffisances de dépistage et de diagnostic [258].

Au Maroc en 2013, la MRC affecte 2,9 % de la population adulte. Ce chiffre est issu de l'enquête, menée sur trois ans, sur la prévalence et les facteurs de risques de la maladie rénale chronique (MaReMar). Il s'agit de la plus large enquête au niveau du continent africain et de monde arabe, réalisée au Maroc. Organisée par le ministère de la santé, en partenariat avec la société marocaine de néphrologie, la société internationale de néphrologie (ISN) et l'organisation mondiale de la santé, elle a été menée durant trois années auprès d'un échantillon représentatif de la population marocaine de 10524 personnes âgées entre 26 à 70 ans pour mesurer la prévalence et les facteurs de risques de la maladie rénale chronique. MaReMar montre que les principales causes de la maladie rénale chronique au Maroc sont le diabète (32,8%), l'hypertension artérielle (28,2%) et la lithiase urinaire (9,2%). D'autres facteurs d'exposition susceptibles de favoriser le développement de la maladie rénale chronique ont été relevés. Il s'agit notamment de l'usage excessif de plantes médicinales (2,9%des patients), de l'utilisation abusive et hors prescription médicale des médicaments analgésiques (4,7%), et du tabagisme (4,7%) [259].

4- Évolution

4.1. Différents facteurs d'initiation des maladies rénales

En 1966, Jean Hamburger écrivait « les maladies rénales sont des entités de définition précaire, mouvante, souvent arbitrairement découpées selon les hasards historiques et non selon les exigences de la méthode scientifique » [260, 261]. Cette remarque reste aujourd'hui en partie juste. En effet, il persiste des imprécisions nosologiques dans la description des maladies rénales. Certaines d'entre elles sont parfaitement décrites : néphropathie diabétique, polykystose rénale, etc. Simultanément, d'autres restent d'origine totalement indéterminée, en particulier du fait des incertitudes physiopathologiques [262].

- o Néphropathies glomérulaires ;
- o Néphropathies interstitielles chroniques ;

- o Néphropathies vasculaires ;
 - Sténoses athéromateuses des artères rénales
 - Néphroangiosclérose
 - Néphropathie vasculaire consécutive à l'artériosclérose
 - Syndrome hémolytique et urémique
- o Néphropathie diabétique
- o Polykystose

L'IRC est une maladie progressive longtemps silencieuse qui peut évoluer vers un stade terminal où le rein ne peut plus assumer ni ses fonctions d'épuration, ni ses fonctions endocrines (rénine, érythropoïétine...) et qui nécessite un traitement de suppléance par dialyse ou transplantation rénale. La progression vers les stades ultimes de l'IRC est dépendante de différents paramètres d'évolution [262].

4.2. Facteurs de progression de l'insuffisance rénale chronique

Il est frappant de constater qu'une proportion importante, de l'ordre de 20 %, des patients atteignant le stade de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée n'ont pas de maladie rénale causale clairement identifiée. Cela n'est qu'une illustration des incertitudes quant à la physiopathologie des maladies rénales. Par contraste, les facteurs responsables du développement et de la progression de l'insuffisance rénale chronique sont mieux connus. Ils peuvent être répartis en trois catégories (**Fig.16**) [262] :

- La première inclut les facteurs non modifiables, tels que l'âge, le sexe, les facteurs génétiques et ethniques ;
- La deuxième comprend les facteurs de progression intrinsèques, comme les anomalies immunologiques et inflammatoires, présents au cours des glomérulonéphrites, les modifications hémodynamiques consécutives à l'hypertension artérielle, ou encore les modifications métaboliques du diabète et des dyslipidémies ;
- Enfin, la troisième est constituée des facteurs modifiables généraux sur lesquels il est possible d'influer pour limiter la progression de l'insuffisance rénale : pression artérielle, protéinurie, hyperglycémie, dyslipidémie, tabagisme.

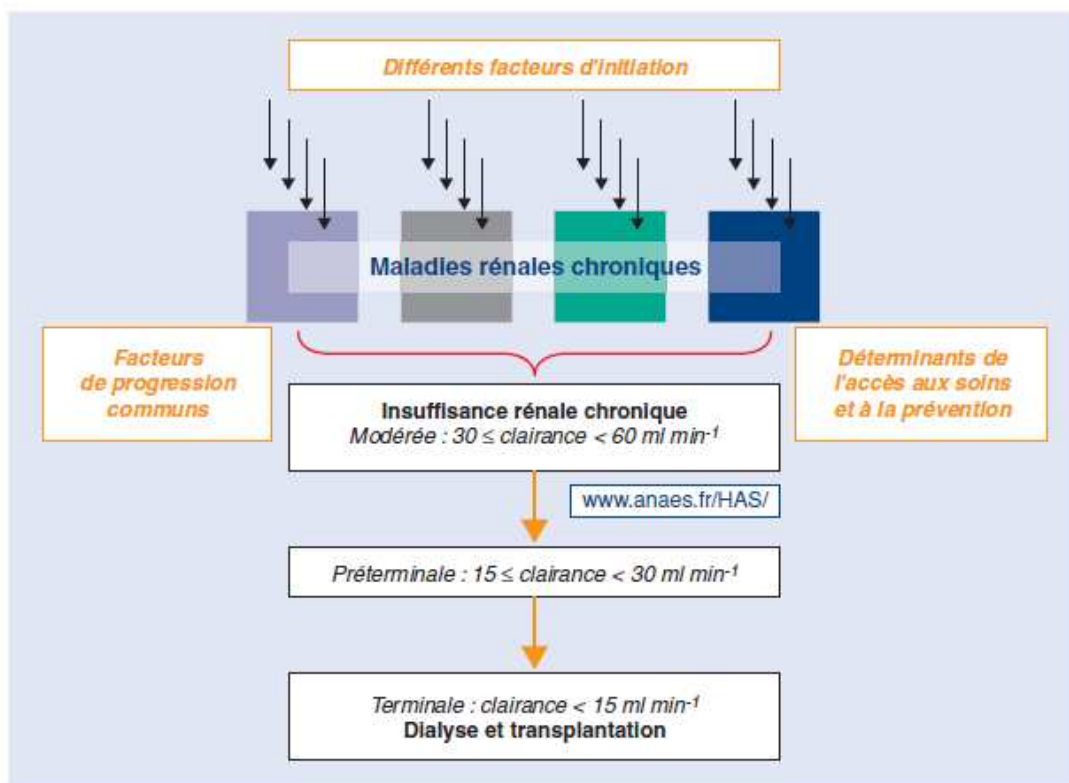


Figure 16 : Progression de l'insuffisance rénale chronique [262].

L'amélioration du dépistage et de la prévention de la MRC est un enjeu de santé publique compte tenu de la forte prévalence de la MRC et des risques cardiovasculaires et d'IRCT. Une difficulté majeure réside dans le fait que la MRC est une maladie silencieuse, « le silent Kiiller » des anglo-saxons. Il est donc important de dépister de façon systématique les patients à risque (diabète, HTA, maladie cardiovasculaire). Le dépistage repose sur 3 gestes : la mesure de la tension artérielle, le dosage de la protéinurie et le dosage de la créatinémie avec évaluation du DFG par la formule MDRD ou CKD-EPI, auxquels s'ajoute chez le diabétique, le dosage annuel de la microalbuminurie ou mieux de l'ACR (Albumine Créatinine Ratio) [263].

5- Traitement de l'IRC

Le patient ayant une insuffisance rénale chronique (IRC) est exposé, quelle que soit la nature de la néphropathie initiale, à plusieurs risques : la progression de la maladie rénale (appréciée par la pente de décroissance du débit de filtration glomérulaire estimé DFG_e) pouvant aboutir au stade terminal requérant dialyse et/ou transplantation, mais aussi à un risque accru de morbi-mortalité cardiovasculaire et à des complications spécifiques [264, 265]. Ainsi chaque stade d'IRC correspond à une prise en charge spécifique, depuis le ralentissement (traitement conservateurs) de l'évolution vers l'IRCT jusqu'aux traitements de suppléance (dialyse et transplantation). Chez l'adulte, l'intervention du néphrologue est indispensable au stade évolué de l'insuffisance rénale (stades 4 et 5) [266]. Le traitement de l'insuffisance rénale chronique a donc pour objectif [267] :

- De ralentir sa progression ;
- De dépister et traiter les complications spécifiques ;
- De prendre en charge l'ensemble des facteurs de risque et les atteintes cardiovasculaires ;
- De préparer l'avenir (transplantation/dialyse).

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) (end-stage renal disease) est définie par un débit de filtration glomérulaire strictement inférieur à 15 ml/min/1,73 m². Le plus souvent, elle est synonyme de « mort rénale » avec la nécessité vitale de recourir à une technique de suppléance de la fonction rénale [114].

L'IRCT se caractérise par un ensemble de signes cliniques et d'anomalies humorales qui constituent le syndrome urémique [268] :

- L'HTA réfractaire au traitement pharmacologie ;
- L'hyperhydratation globale avec œdèmes ;
- L'anémie ;
- Les désordres du métabolisme minéral et osseux ;
- L'acidose métabolique
- Rétention de substance telles que : l'urée, créatinine, le sodium et le potassium

Lorsqu'un malade arrive au stade d'IRCT, on dispose de trois méthodes de suppléance : la dialyse péritonéale (DP), l'hémodialyse (DH), ou la transplantation rénale [69].

C) Transplantation rénale et débit de filtration glomérulaire

Les transplantés rénaux ont un rein unique fonctionnel et leur fonction rénale initiale après transplantation se situe au mieux entre 40 et 80 ml/min. Chez ces patients, il est particulièrement important de pouvoir estimer précisément le DFG, notamment dans le cadre des protocoles de recherche clinique utilisant la fonction du greffon comme critère d'évaluation, du suivi de cohorte et de la classification correcte du stade d'insuffisance rénale des patients. Cependant, de nombreux problèmes se posent dans l'évaluation de la fonction rénale chez les transplantés. Sa mesure quotidienne notamment peut s'avérer coûteuse si des méthodes sophistiquées sont utilisées. De plus, la sensibilité médiocre de la créatinine pose la question de l'applicabilité des formules de DFG estimé pour des variations rapides de DFG et l'utilisation fréquente, mais non toujours quotidienne selon les habitudes des équipes, de triméthoprim dont on connaît l'impact sur la sécrétion tubulaire de créatinine et donc la créatininémie. Enfin, ces méthodes sont peu reproductibles chez des patients sujets à certaines modifications comme la prise de poids post-transplantation, qui a un impact notable sur l'estimation de la filtration glomérulaire par la formule de Cockcroft- Gault par exemple [269].

La quantification précise de la fonction du greffon rénal a pour objectifs de préciser la qualité de la greffe, de classer le stade du patient selon les nouvelles recommandations transposées de la classification des maladies rénales en 5 stades, et d'évaluer le niveau de risque cardio- vasculaire lié à la sévérité de l'insuffisance rénale. Enfin et surtout la greffe rénale est un domaine où la sensibilité de la détection des variations plus ou moins notables de la filtration glomérulaire est d'importance cruciale pour orienter rapidement le clinicien vers une décision de biopsie du greffon et /ou de modifications thérapeutiques. Deux formules sont proposées pour évaluer le DFG chez les transplantés rénaux [269].

- **La formule de Nankivell [270]** : est la seule à avoir été développée à partir d'une population de transplantés rénaux traités par ciclosporine et suivis par une mesure du DFG par la clairance plasmatique du 99mTc DTPA. Pour ce motif, cette formule a été longtemps utilisée dans de nombreux protocoles de transplantation avant même que des travaux destinés à confirmer sa validité ne soient publiés.

➤ **Formule de Nankivell [270] :**

$$\text{DFGe} = 6,7 / \text{créatininémie (mmol/l)} + \text{poids (kg)} / 4 - \text{urée (mmol/l)} / 2 - 100 / \text{taille (m)}^2 + 35 \text{ si homme et } 25 \text{ si femme.}$$

- **L'équation de Walser [271]** : publiée en 1993, procède du même principe que celle de Cockcroft et Gault en utilisant les variables âge, créatinine plasmatique et poids. Contrairement au Cockcroft, l'équation de Walser a été construite sur une cohorte de 85 patients suivis sur la clairance urinaire du 99mTc DTPA et donne donc d'emblée un résultat de DFGe et non de clairance de la créatinine,

➤ **Formule de Walser [271] :**

- Pour les hommes : $\text{DFGe} = 7,57 / \text{créatininémie (mmol/l)} - 0,103 \times \text{âge} + 0,096 \times \text{poids (kg)} - 6,66$

- Pour les femmes : $\text{DFGe} = 6,05 / \text{créatininémie (mmol/l)} - 0,08 \times \text{âge} + 0,08 \times \text{poids (kg)} - 4,81$

Les insuffisances diagnostiques et pronostiques des marqueurs traditionnels d'évaluation de la dysfonction chronique du greffon ont conduit à la recherche de biomarqueurs capables [272] :

- D'identifier les patients à risque de développer une dysfonction chronique du greffon
- De dépister la dysfonction chronique du greffon

- De prédire la perte du greffon
- De guider la stratégie thérapeutique

Parmi les biomarqueurs sériques, la cystatine C permet de donner une estimation plus juste du DFG chez le patient transplanté [273]. La créatinine et la cystatine C ont été combinés au sein d'une même équation afin d'améliorer la justesse de prédiction du DFG [165].

Les travaux sur les biomarqueurs urinaires en transplantation évoquent l'association entre l'existence d'une protéinurie précoce (même minime) et la perte du greffon à moyen et terme [274]. Plus récemment, des biomarqueurs (NGAL, IL18, L-FABP, KIM1) signant des lésions tubulaires dans l'IRA, envahissent le champ de la transplantation et sont susceptibles d'avoir un intérêt pour dépister les lésions de FIAT (Fibrose Interstitielle/ atrophie tubulaire) [275].

Conclusion

La fonction rénale est toujours actuellement évaluée en 2010 par le dosage sanguin de molécules éliminées par le rein en particulier la créatinine. Ce dosage a comme principal défaut de ne pas détecter l'insuffisance rénale débutante. Les formules permettant d'estimer la clairance de la créatinine endogène (formule de Cockcroft) ou le débit de filtration glomérulaire (formules MDRD et CKD-EPI) permettent de mieux évaluer la fonction rénale. Toutefois, elles manquent de précision pour des valeurs extrêmes d'âge et de poids et chez les malades avec faible production de créatine ou ayant une fonction rénale normale. Ainsi Il est bien difficile encore de nos jours d'évaluer la fonction rénale d'un malade puis qu'aucun marqueur n'est idéal. L'urée sanguine et la clairance de la créatinine endogène ne doivent plus être utilisées. Les clairances isotopiques ou non isotopiques (inuline) doivent être utilisées uniquement dans le cadre d'essais thérapeutiques dans des laboratoires ayant l'expérience de ces techniques. En pratique médicale courante, la créatinine sérique qui permet de calculer les formules (Cockcroft, MDRD ou CKD-EPI) est l'outil de base. Restent des situations où la créatinine et les formules qui l'utilisent sont mises en défaut. C'est alors au clinicien d'interpréter, dans le contexte clinique, la fonction rénale de son patient.

ANNEXES

RESUMES

RESUME

Titre : Méthodes d'exploration biologique de la fonction glomérulaire rénale : état de l'art.

Auteur : BEN KHALIL FATIMA

Mots clés : Clairance ; Débit de filtration glomérulaire ; Insuffisance rénale.

Les fonctions des reins sont multiples et complexes. Le néphron est l'unité fonctionnelle et structurelle du rein qui est lui-même constitué d'un glomérule et d'une structure tubulaire. Le principal rôle du néphron est d'épurer l'organisme via la formation de l'urine. Le glomérule constitue le filtre du néphron, l'atteinte de ce filtre se traduit généralement par une protéinurie et par une hématurie.

La fonction rénale est évaluée par le dosage sanguin de molécules éliminées par le rein en particulier la créatinine. Ce dosage a comme principal défaut de ne pas détecter l'insuffisance rénale débutante. Les formules permettant d'estimer la clairance de la créatinine endogène (formule de Cockcroft) ou le débit de filtration glomérulaire (formules MDRD, CKD-EPI et autres) permettent de mieux évaluer la fonction rénale. Le dosage de la cystatine C, produite de manière constante par les cellules nucléées de l'organisme, permet également d'estimer le DFG. Elle est moins sensible aux variations liées à la masse corporelle. La mesure de ce paramètre paraît plus sensible que la créatinine pour détecter une diminution du DFG mais son dosage est plus coûteux que celui de la créatinine ce qui explique le succès relatif de son utilisation clinique.

Pour conclure le débit de filtration glomérulaire (DFG) représente le moyen le plus utilisé pour quantifier la fonction rénale et constitue la pierre angulaire du système de classification internationale des maladies rénales aiguës et chroniques. La recherche de marqueur sensible et prédictif du DFG reste encore d'actualité en néphrologie clinique comme en transplantation rénale.

SUMMARY

Title: Biological exploration of renal glomerular function methods: state of the art.

Author: BEN KHALIL FATIMA

Keywords: Clearance; Glomerular filtration; renal failure.

Kidney functions are multiple and complex. The nephron is the structural and functional unit of the kidney, which is self composed of a glomerulus and a tubular structure. The main role of the nephron is to purify the body through the urine formation. The glomerulus is the filter of the nephron, the achievement of this filter usually results in proteinuria and hematuria.

Renal function was evaluated by blood test cleared by the kidney in particular creatinine molecules. This assay has the main disadvantage of not detecting incipient renal failure. The formulas for estimating the endogenous creatinine clearance (Cockcroft) or glomerular filtration rate (MDRD formula, CKD-EPI and others) allow a better assessment of renal function. The Cystatin C, produced consistently by nucleated cells in the body, also helps to estimate the GFR (Glomerular filtration rate). It is less sensitive to changes related to body mass. The measurement of this parameter appears to be more sensitive than creatinine for detecting decreased GFR. Plasma Cystatin C is however more expensive than creatinine. In the absence of fundamental benefit, this explains the relative success of its clinical use.

To conclude GFR is the most used way to quantify renal function. This biological variable is more than just a marker of renal function: GFR is the cornerstone of the international classification system of acute and chronic kidney disease.

ملخص

العنوان: تقنيات الكشف البيولوجي لوظيفة الكبيبة الكلوية : المستجدات العلمية

من طرف: بن خليل فاطمة

الكلمات الأساسية: التخليص، الترشيح الكبيبي، الفشل الكلوي.

وظائف الكلى متعددة ومعقدة تأتي في مقدمة الوظائف الحيوية التي لا غنى لباقي الأعضاء عنها. النيفرون هي الوحدة الهيكلية والوظيفية للكلية، والتي في حد ذاتها تتكون من الكبيبة وهيكل أنبوبي. الدور الرئيسي للنيفرون هو تنقية و تصفية الدم من خلال تشكيل البول. تلعب الكبيبة دور مرشح وعلى مستوى هذه الأخيرة يرشح الماء من الدم إلى الأنبوب البولي مثلما ترشح مكونات و مواد أخرى توجد بالدم، و يتم ذلك بفضل الغشاء الراشح الذي يحول دون مرور البروتينات إلى الأنبوب البولي، ولذلك فأي خلل على مستوى هذا الغشاء يؤدي إلى ظهور هذه البروتينات في البول و بيلة دموية. يتم تقييم وظائف الكلى عن طريق اختبار الدم و ذلك بالبحث عن الجزيئات التي تطرح عن طريق الكلى وعلى وجه الخصوص جزيئات الكرياتينين و هذا الاختبار يظل غير كافى وذلك لعدم كشفه عن الفشل الكلوي المبكر. من أهم الصيغ التي تسمح بإجراء تقييم أفضل لوظيفة الكلى نجد: الصيغة التي تمكن من تقدير تصفية الكرياتينين الذاتية (كوكروفت) أو الصيغ التي تمكن من الحصول على معدل الترشيح الكبيبي: تعديل النظام الغذائي في المرض الكلوي (MDRD) و أمراض الكلى المزمنة بالتعاون مع علم الأوبئة (CKD-EPI). اختبار Cys C الذي يتم إنتاجه باستمرار من قبل الخلايا الأنوية في الجسم، والذي يساعد بدوره على تقدير معدل الترشيح الكبيبي لا يتأثر بالتغيرات معدل المرتبطة بكتلة الجسم. يعتبر قياس Cys C أكثر حساسية من قياس الكرياتينين لتتبع و مراقبة انخفاض GFR ولكن Cys C يظل أكثر تكلفة من هذا الأخير مما يفسر النجاح النسبي لاستخدامه السريري. وفي الأخير نستخلص أن GFR يعتبر الوسيلة الناجعة لقياس وظائف الكلى بحيث ان له دور مهم في نظام التصنيف الدولي لأمراض الكلى الحادة والمزمنة.

*Références
bibliographiques*

- [1]. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985 ; 28: 830-8.
- [2]. Gueguen Y, Rouas C, Leblond FA. Les biomarqueurs d'atteinte rénale. *Néphrologie & Thérapeutique* 8 (2012) 146 –155.
- [3]. Roland M, Guiard E, Karras A, Jacquot C. Pourquoi la clairance de la créatinine doit-elle céder la place aux formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire ?. *Revue francophone des laboratoires* – février 2011 4,29 bis ; 28-31.
- [4]. Henry N., Sèbe P. Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Néphrologie* 2008 ; 18-001- C-10.
- [5]. Sampaio FJ. Renal anatomy. *Urol Clin N Am* 2000 ; 27: 585-607.
- [6]. Sherwood L. Appareil urinaire. In : *Physiologie humaine.- 2ème édition*. Paris : De Boeck université, 2006. pp 405-442.
- [7]. Lippert H., Pabst R. Renal artery. In: *Arterial variations in man* München: Bergmann; 1985. p. 7-26.
- [8]. Gougoux A. *Physiologie des reins et des liquides corporels* Québec, Multimondes, 2005.
- [9]. Marieb E., Lachaine R. *Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie* Paris, Paerson, 2008.
- [10]. Vrtovsni F., Friedlander G. *Physiologie rénale*. EMC-Néphrologie : 1-0 Article 18-004-A-10, 1996.

- [11].** Daroux M, Gaxatte C, Puisieux F, Corman B, Boulanger E Vieillissement rénal : facteurs de risque et néphroprotection Presse Med. 2009 ; 38: 1667–1679.
- [12].** Maddox DA, Brenner BM. Glomerular ultrafiltration. In: Brenner BM, Rector FC eds. The kidney. Philadelphia : WB Saunders, 1991 ; 205-244.
- [13].** Le carrer D, Boucraut J, Chapitre 1 : Physiopathologie Des Protéïnuries. Electrophorèse Immunofixation Des Protéines Urinaires : Interprétation Illustrées/Laboratoires sebia.1999 ;p: 9-16.
- [14].** Dworkin LD, Brenner BM. Biophysical basis of glomerular filtration. In : Seldin DW, Giebisch G eds. The kidney: physiology and pathophysiology. New York : Raven Press, 1992: 979-1016.
- [15].** Lacour B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. Revue francophone des laboratoires. Avril 2013 ; N°451 // 25-37.
- [16].** Pearson Ed. Dee Unglaub Silverthorn. Physiologie humaine. Une approche intégrée. 4e édition, 2007.
- [17].** Floege J, Johnsson RJ, Feehally J. Comprehensive clinical nephrology. Mosby Elsevier. 4e edition, 2010.
- [18].** Blanchard A, Poussou R, Houillier P. Exploration des fonctions tubulaires rénales. Néphrologie et thérapeutique 2009 ; 5 : 68-83.
- [19].** Christensen E, Devuyst O, Dom G, Nielsen R, Van der Smissen P, Verroust P, et al. Loss of chloride channel CLC-5 impairs endocytosis by defective trafficking of megalin and cubilin in kidney proximal tubules. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 8472-7.

[20]. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 256-66.

[21]. Zelikovic I. Hypokalaemic salt-losing tubulopathies: an evolving story. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1696-700.

[22]. Simon D, Nelson-Williams C, Bia M, Ellison D, Karet F, Molina A, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996; 12: 24-30.

[23]. Zennaro MC, Lombes M. Mineralocorticoid resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2004 ; 15: 264-70.

[24]. Pressac M. La protéine de Tamm-Horsfall. *Annales de Biologie Clinique*. Mars-Avril 2000 ; 2: 167-76.

[25]. Ader JL, Carré F, Dinh-Xuan AT, Duclos M, Kubis N, Mercier J. et al. Physiologie rénale. In : *Physiologie*.- 2ème édition. Paris : Masson, 2003.- p 181, pp 190-191, pp 182-229.

[26]. Baudin B. L'exploration du rein en 2013. *Revue francophone des laboratoires*. Avril 2013 - N°451 // 39-53.

[27]. Gunning ME, Ingelfinger JR, King AJ, Brenner BM. Vasoactive peptides and the kidney. In: Brenner BM ed. *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 627-712.

[28]. Lotersztajn S. Les endothélines. *Med Sci* 1993; 9: 1084-1093.

[29]. Schnermann J, Briggs JP. Function of the juxtaglomerular apparatus. Control of glomerular hemodynamics and renin secretion. In: Seldin DW, Giebisch G eds. *The kidney: physiology and pathophysiology*. New York: Raven Press, 1992: 1249-1289.

[30]. Breyer MD, Badr KF. Arachidonic acid metabolites and the kidney. In: Brenner BM eds. The kidney. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 754-788.

[31]. Daniel T. Peptide growth factors and the kidney. In: Seldin DW and Giebisch G eds. The kidney: physiology and pathophysiology. New York: Raven Press, 1992: 3135-3155.

[32]. Lautrette A, Heng A.-E, Jaubert D, Ait Hssain A., Deteix P., Souweine B. Insuffisance rénale aiguë du sujet âgé. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-059-X-10, 2009.

[33]. VanderA, Sherman J, Luciano DS. Basic principles of renal physiology. In: Luciano DS, editor. Human physiology. Paris: McGraw-Hill; 1998. P: 421-33.

[34]. Peacock M, Robertson WG, Nordin BE. Relation between serum and urinary calcium with particular reference to parathyroid activity. Lancet 1969; 1: 384-6.

[35]. Rude RK, Bethune JE, Singer FR. Renal tubular maximum for magnesium in normal, hyperparathyroid, and hypoparathyroid man. J Clin Endocrinol Metab 1980; 51: 1425-31.

[36]. Tannen RL. The response of normal subjects to the short ammonium chloride test: the modifying influence of renal ammonia production. Clin Sci 1971; 41: 583-95.

[37]. Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DH. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. Ann Intern Med 1970; 73: 721-9.

[38]. Bichet DG, Razi M, Lonergan M, Arthus MF, Papukna V, Kortas C, et al. Hemodynamic and coagulation responses to 1-desamino [8-Darginine] vasopressin in patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. N Engl J Med 1988 ; 318: 881-7.

- [39]. Blanchard A, Jeunemaitre X, Coudol P, Dechaux M, Froissart M, May A, et al. Paracellin-1 is critical for magnesium and calcium reabsorption in the human thick ascending limb of Henle. *Kidney Int* 2001 ; 59: 2206-15.
- [40]. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998; 273: 4135-42.
- [41]. Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008; 118: 1657-68.
- [42]. Rouas C, Stefani J, Grison S, Grandcolas L, Baudelin C, Dublineau I, et al. Effect of nephrotoxic treatment with gentamicin on rats chronically exposed to uranium. *Toxicology* 2011; 279: 27-35.
- [43]. Vaidya VS, Ford GM, Waikar SS, Wang Y, Clement MB, Ramirez V, et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury. *Kidney Int* 2009; 76: 108-14.
- [44]. Prozialeck WC, Edwards JR, Vaidya VS, Bonventre JV. Preclinical evaluation of novel urinary biomarkers of cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 238: 301-5.
- [45]. Waanders F, van Timmeren MM, Stegeman CA, Bakker SJ, van Goor H. Kidney injury molecule-1 in renal disease. *J Pathol* 2010; 220: 7-16.
- [46]. Rosner MH. Urinary biomarkers for the detection of renal injury. *Adv Clin Chem* 2009; 49:73-97.

- [47]. Kwon TH, Laursen UH, Marples D, Maunsbach AB, Knepper MA, Frokiaer J, et al. Altered expression of renal AQP_s and Na⁺ transporters in rats with lithium-induced NDI. *Am J Physiol* 2000 ; 279 : F552-64.
- [48]. du Cheyron D, Daubin C, Poggioli J, Ramakers M, Houillier P, Charbonneau P, et al. Urinary measurement of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 497-506.
- [49]. Emeigh Hart SG. Assessment of renal injury in vivo. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2005; 52:30-45.
- [50]. Hidaka S, Kranzlin B, Gretz N, Witzgall R. Urinary clusterin levels in the rat correlate with the severity of tubular damage and may help to differentiate between glomerular and tubular injuries. *Cell Tissue Res* 2002; 310: 289-96.
- [51]. Xie Y, Sakatsume M, Nishi S, Narita I, Arakawa M, Gejyo F. Expression, roles, receptors, and regulation of osteopontin in the kidney. *Kidney Int* 2001; 60: 1645-57.
- [52]. Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, Groeneveld AB. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006; 26:245-53.
- [53]. Verstrepen WA, Persy VP, Verhulst A, Dauwe S, De Broe ME. Renal osteopontin protein and mRNA upregulation during acute nephrotoxicity in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 712-24.
- [54]. Fujisaki K, Kubo M, Masuda K, Tokumoto M, Hirakawa M, Ikeda H, et al. Infusion of radiocontrast agents induces exaggerated release of urinary endothelin in patients with impaired renal function. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 279-83.

- [55].** Scherberich JE. Urinary proteins of tubular origin: basic immunochemical and clinical aspects. *Am J Nephrol* 1990; 10 (Suppl. 1):43-51.
- [56].** D'Amico G, Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12:639–43.
- [57].** Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:543-51.
- [58].** Chew SL, Lins RL, Daelemans R, Nuyts GD, De Broe ME. Urinary enzymes in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 507-11.
- [59].** Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J, Marggraf G, Pietruck F, Jakob HG, et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004; 50:552-8.
- [60].** Ferguson MA, Vaidya VS, Bonventre JV. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology* 2008; 245:182-93.
- [61].** Waring WS, Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49: 720-8.
- [62].** Fox E.J, Geldard W.J, *Ind. Eng. Chem.*, 1923, 15, p. 743.
- [63].** Roche M, Desbarres J, Colin C, Jardy A, Bauer D., *Chimie des solutions*, Tech & Doc, Lavoisier, Paris, 1990, p. 92.
- [64].** Tietz NW. Text book of clinical chemistry, 3rd Ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders (1999) p. 1239-1241.

[65]. Bernard S. Bioch. Clin. Diagnostics médicaux chirurgicaux 2ème éd. Ed. Maloine Paris (1989) p. 143-144.

[66]. Dussol B. Méthodes d'exploration de la fonction rénale. Immuno-analyse et biologie spécialisée (2011) 26, 6 -12.

[67]. Liebig J. Kreatin und Kreatinin, Bestandtheile des Harns der Menschen. J Prakt Chem 1847; 40: 288-92.

[68]. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. Kidney Int 1990 ; 38: 167-84.

[69]. Tournois-Hirzel C, Canivet E. Marqueurs de l'insuffisance rénale et prise en charge des patients en insuffisance rénale chronique, dialysés et transplantés. In : Biochimie Médicale - Marqueurs actuels et perspectives, 2 édition (2012). Beaudeau JL et Durand G, coordonnateurs. Editions Médecine Sciences Lavoisier, chap. 19, pp 343-74.

[70]. Canaud B. Elévation de la créatininémie – Orientation diagnostique. Rev. Prat. 2008 ; 58 : pp 1837-46.

[71]. Delanaye P, Maillard N, Thibaudin L, Mariat C. Exploration de la fonction glomérulaire rénale (I). Méthodes de référence et créatinine sérique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-011-A-10, 2011 ; p 1-10.

[72]. Froissart M, Rossert J. Comment estimer la fonction rénale des sujets âgés ? Rev. Prat. 2005; 55: pp 2223-9.

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

- [74]. Turk V, Brzin J, Longer M, Ritonja A, Eropkin M, Borchart U, et al. Proteininhibitors of cysteine proteinases. III. Amino-acid sequence of cystatin from chicken egg white. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 1983; 364: 1487-96.
- [75]. Barrett AJ, Davies ME, Grubb A. The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. Biochem Biophys Res Commun 1984; 120: 631-6.
- [76]. Reed CH. Diagnostic applications of cystatin C. Br J Biomed Sci 2000; 57: 323-9.
- [77]. Schnittger S, Rao VV, Abrahamson M, Hansmann I. Cystatin C (CST3), the candidate gene for hereditary cystatin C amyloid angiopathy (HCCAA), and other members of the cystatin gene family are clustered on chromosome 20p11.2. Genomics 1993; 16: 50-5.
- [78]. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jensson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. Biochem J 1990 ; 268 : 287-94.
- [79]. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Twenty-four hour variations of cystatin C and total cysteine proteinase inhibitory activity in sera from healthy subjects. Clin Chim Acta 2000; 29: 89-95.
- [80]. Randers E, Kornerup K, Erlandsen EJ, Hasling C, Danielsen H. Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious diseases with high C-reactive protein levels. Scand J Clin Lab Invest 2001; 61: 333-5.
- [81]. Grubb AO. Cystatin C – Properties and uses as diagnostic marker. Adv Clin Chem. 2001; 35: 63-99.

[82]. Hall A, Hakansson K, Mason RW, Grubb A, Abrahamson M. Structural basis for the biological specificity of cystatin C. Identification of leucine 9 in the N-terminal binding region as a selectivity-conferring residue in the inhibition of mammalian cysteine peptidases. *J Biol Chem* 1995; 270: 5115-21.

[83]. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood concentration of cystatin C (γ -trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 97-101.

[84]. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function—a review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:389–95.

[85]. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65:1416-21.

[86]. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: S159-65.

[87]. Sasaki D, Yamada A, Umeno H, Kurihara H, Nakatsuji S, Fujihira S, et al. Comparison of the course of biomarker changes and kidney injury in a rat model of drug-induced acute kidney injury. *Biomarkers* 2011; 16: 553-66.

[88]. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BNII). *Clin Chem* 1997; 43: 1016-1022.

[89]. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994; 40: 1921-6.

[90]. Russo LM, Sandoval RM, McKee M, Osicka TM, Collins AB, Brown D, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int* 2007; 71:504-13.

[91]. de Jong PE, Curhan GC. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: public health perspectives. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2120-6.

[92]. Furness PN, Harris K. An evaluation of experimental models of glomerulonephritis. *Int J Exp Pathol* 1994; 75: 9–22.

[93]. Ware LB, Johnson AC, Zager RA. Renal cortical albumin gene induction and urinary albumin excretion in response to acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300:F628–38.

[94]. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, Itoh Y, Lieske JC, Secombe DW, Jones G, Bunk DM, Curthan GC, Narva AS ; National Kidney Disease Education Program-IFCC Working Group on Standardization of Albumin in Urine. Données actuelles sur le dosage de l'excrétion urinaire de l'albumine. *Ann Biol Clin*, 2010 ; 68: 9-25.

[95]. Groupe de travail de la société de néphrologie. Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adult. Recommandations pour la pratique clinique. *Nephrol Ther*, 2009 ; 5 : 302-305.

[96]. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.

[97]. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*, in press 2011.

[98]. Tencer J, Bakoush O, Torffvit O. Diagnostic and prognostic significance of proteinuria selectivity index in glomerular diseases. *Clin Chim Acta* 2000; 297:73–83.

[99]. Miyata T, Jadoul M, Van Kurokawa K. Ypersele de Strihou C. Beta-2 microglobulin in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1723-35.

[100]. Ali BH. Gentamicin nephrotoxicity in humans and animals: some recent research. *Gen Pharmacol* 1995; 26:1477–87.

[101]. Karlsson FA, Groth T, Sege K, Wibell L, Peterson PA. Turnover in humans of beta 2 microglobulin: the constant chain of HLA antigens. *Eur J Clin Invest* 1980 ; 10(4): 293-300.

[102]. Anouar MR. Intérêt du dosage de la bêta-2-microglobuline dans différents milieux biologiques. *Rev Francoph Lab* 2011 ; 436: 77-82.

[103]. Caudie C, et al. Valeurs usuelles et utilité diagnostique de la β 2-microglobuline dans le liquide céphalorachidien. *Ann Biol Clin* 2005; 63(6): 631-7.

[104]. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, et al. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002; 48:729-36.

[105]. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH, Bonventre JV. Noninvasive renal diagnostic studies. *Clin Lab Med* 1988; 8:507-26.

[106]. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307-15.

[107]. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:1012–24.

[108]. Bagshaw SM, Langenberg C, Haase M, Wan L, May CN, Bellomo R. Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2007; 33:1285-96.

[109]. Negishi K, Noiri E, Doi K, Maeda-Mamiya R, Sugaya T, Portilla D, et al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol* 2009; 174:1154-9.

[110]. Muramatsu Y, Tsujie M, Kohda Y, Pham B, Perantoni AO, Zhao H, et al. Early detection of cysteine rich protein 61 (CYR61, CCN1) in urine following renal ischemic reperfusion injury. *Kidney Int* 2002; 62: 1601-10.

[111]. Dussol B, Jourde-Chiche N. Fonction rénale : comment la mesurer ? Comment interpréter les mesures?.EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos 2009, 1-1224.

[112]. Brucker ME, Krummel T, Bazin D, Hannedouche T. Diagnostic précoce de l'insuffisance rénale. *Néphrologie & Thérapeutique* 3 (2007) S195–S200.

[113]. Meline F. Evaluation de la fonction rénale au service d'accueil des urgences. Expérience à l'hôpital de Verdun.-123p. Th.: Méd.: Nancy: 2006.

[114]. Levey A.S, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: pp 137-47.

[115]. Clinical Guide to Laboratory Test, 4th Ed., N.W. TIETZ (2006) p. 1096- 1099.

[116]. Tiffany TO, et al. *Clin. Chem.* 18, (1972) p. 829-840.

[117]. Searcy RL, Reardon JE, Foreman JA, Amer J. *Méd. Techn.* 1967, 3, 15-20.

[118]. Joubaud P. Variations en fonction de l'âge et du sexe de la clairance de la créatinine estimée selon Cockcroft et Gault dans une population sélectionnée d'adultes non hospitalisés. *Ann Biol Clin* 2004, 62: 547-54.

[119]. 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.

[120]. Johnson G. Some common sources of errors in testing for sugar in the urine. *Lancet* 1894; 144: 11-3.

[121]. Colls PC. Notes on creatinine. *J Physiol* 1896; 20: 107-11.

[122]. Folin O. Approximately complete analyses of thirty "normal" urines. *Am J Physiol* 1905; 13: 45-65.

[123]. Gaebler OH. Further studies of blood creatinine. *J Biol Chem* 1930; 89: 451-66.

[124]. Hayman JM, Johnston SM, Bender JA. On the presence of creatinine in blood. *J Biol Chem* 1935; 108: 675-91.

[125]. Delanaye P, CavalierE, Maillard N, Krzesinski JM, Mariat C, cristol JP, Piéroni L. La créatinine : d’hier à aujourd’hui. *Ann Biol Clin*, 2010; 68: 531-543.

[126]. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2suppl1): S1-266.

[127]. Miller BF, Dubos R. Studies on the presence of creatinine in human blood. *J Biol Chem* 1937; 121: 447-56.

[128]. Miller BF, Dubos R. Determination by a specific enzymatic method of the creatinine content of blood and urine from normal and nephritic individuals. *J Biol Chem* 1937; 121: 457-64.

[129]. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-53.

[130]. Hunter A, Campbell WR. The probable accuracy, in whole blood and plasma, of colorimetric determinations of creatinine and creatine. *J Biol Chem* 1917; 32: 195-231.

[131]. Bauer JH, Brooks CS, Burch RN. Clinical appraisal of creatinine clearance as a measurement of glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 1982; 2: 337-46.

[132]. Cook JG. Factors influencing the assay of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1975; 12: 219-32.

[133]. Suzuki M. Purification and some properties of sarcosine oxidase from *Corynebacterium* sp. U-96. *J Biochem* 1981; 89: 599-607.

[134]. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1986; 23 (Pt 1): 1-25.

[135]. Fossati P, Prencipe L, Berti G. Enzymic creatinine assay: a new colorimetric method based on hydrogen peroxide measurement. *Clin Chem* 1983; 29: 1494-6.

[136]. Delanaye P, Cavalier E, Mariat C, Maillard N, Krzesinski JM. MDRD or CKD-EPI study equations for estimating prevalence of stage 3 CKD in epidemiological studies: which difference? Is this difference relevant? *BMC Nephrol* 2010; 11: 8.

[137]. Thienpont LM, Van Landuyt KG, Stockl D, De Leenheer AP. Candidate reference method for determining serum creatinine by isocratic HPLC: validation with isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry and application for accuracy assessment of routine test kits. *Clin Chem* 1995; 41: 995-1003.

[138]. Bjorkhem I, Blomstrand R, Ohman G. Mass fragmentography of creatinine proposed as a reference method. *Clin Chem* 1977 ; 23 : 2114-21.

[139]. Haute Autorité de Santé/Service évaluation des actes professionnels/Évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique, chez l'adulte décembre 2011 ; p : 14-22.

[140]. Séronie-Vivien S, Galteau MM, Carlier MC, Hadj-Aissa A, Hanser AM, Hym B, Marchal A, Michotey O, Pouteil-Noble C, Sternberg M, Perret-Liaudet A. Dosage de la créatininémie en 2003 : état des lieux analytique et essai de standardisation de l'étalonnage. Groupe de travail de la SFBC « créatinine » de la Section « Assurance qualité ». *Ann Biol Clin*, 2004 ; 62 : 165-175.

[141]. Miller WG. Estimating glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med*. 2009 ; 47: 1017-1019.

[142]. Myers GL, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T T, Hostetter T, Levey AS, Panteghini M, Welch M, Eckfeldt JH, National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education. Clin Chem. 2006; 52: 5-18.

[143]. Schwartz GJ, Kwong T, Erway B, Waraby B, Sokoll L, Hellerstein S, Dhamidharka V, Furth S, Munoz A. Validation of creatinine assays utilizing HPLS and IDMS traceable standards in sera of children. Pediatr Nephrol. 2009 ; 24 : 113-119.

[144]. Séronie-Vivien S, Pieroni L, Galteau MM, Carlier MC, Hanser AM, Cristol JP, Groupe de travail « Biologie des fonctions rénales et de l'insuffisance rénale » de la SFBC. Evolution des modalités d'évaluation de la fonction rénale basée sur la créatininémie entre 2005 et 2008 : conséquences pour les biologistes ; Ann Biol Clin. 2008 ; 26 : 523-539.

[145]. Miller WG. Reporting estimating GFR: a laboratory perspective. Am J Kidney Dis. 2008; 52: 645-648.

[146]. Séronie-Vivien S, Galteau MM, Carlier MC, Hadj-Aissa A, Hanser AM, Hym B, Marchal A, Michotey O, Pouteil-Noble C, Sternberg M, Perret-Liaudet A, Creatinine Group of the Société Française de Biologie Clinique. Impact of standardized calibration of the inter-assay variation of 14 automated assays for the measurement of creatinine in human serum. Clin Chem Lab Med. 2005; 43: 1227-33.

[147]. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, Siekmann L. Creatinine measurement : state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. Arch Pathol Lab Med. 2005; 129-304.

[148]. Couchoud C, Pozet N, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. Screening early renal failure : cut-off values for serum creatinine as an indicator of renal impairment. *Kidney Int.* 1999 ; 55 : 875-878.

[149]. Lepage N. Utilisation de la cystatine C dans l'évaluation du taux de filtration glomérulaire chez l'enfant. *Ann Biol Clin Qué.* 2004 ; 41:14-16.

[150]. Le Bricon T, Thervet E, Le Gendre C, Erlich D. La cystatine C: un nouveau marqueur de la filtration glomérulaire application en transplantation rénale. *Immunoanal Biol Spec* 2000; 15: 85-90.

[151]. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Briinner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998; 44: 2556-2557.

[152]. Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo M, Plebani M. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routinary measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 859-865.

[153]. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38 (Suppl. 1): S20-S7.) (29. Jacobsson B, Lignelid H, Bergerheim US. Transthyretin and cystatin C are catabolized in proximal tubular Epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinomas. *Histopathology* 1995; 26: 559-64.

[154]. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002; 323: 121-8.

[155]. Abrahamson M, Buttle DJ, Mason RW, Hansson H, Grubb A, Lilja H, et al. Regulation of cystatin C activity by serine proteinases. *Biomed Biochim Acta* 1991; 50: 587-93.

[156]. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP. Cystatine C: point d'étape et perspectives. *Ann Biol Clin* 2008; 66 (3): 301-23.

[157]. Nilsson-Ehle P, Grubb A. New markers for the determination of GFR: Iohexol clearance and cystatin C serum concentration. *Kidney Int Suppl* 1994; 47: S17-S9.

[158]. Lewis AV, James TJ, McGuire JB, Taylor RP. Improved immunoturbidimetric assay for cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2001; 38 (Pt 2): 111-4.

[159]. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312-8.

[160]. Stowe H, Lawrence D, Newman DJ, Lamb EJ. Analytical performance of a particle-enhanced nephelometric immunoassay for serum cystatin C using rate analysis. *Clin Chem* 2001; 47: 1482-5.

[161]. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Evaluation of the Dade Behring N Latex Cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II System. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 1-8.

[162]. Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C: Biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med* 2001 ; 39: 850-7.

[163]. Guide des analyses spécialisées 5 éme édition. Laboratoire Pasteur Cerba. 2007; p: 340.

[164]. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frokiaer J, Brochner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children ; can cystatin C replace established methods ? A review. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 929-941.

[165]. Stevens LA, Coresh, 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: pp 395-406.

[166]. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004; 65: 1416-1421.

[167]. Babay Z, Al-Wakeel J, Addar M, Mittwalli A, Tarif N, Hammad D, Ali N, Al-Askar A, Choudhary. Serum cystatin C in pregnant women: reference values, reliable and superior diagnostic accuracy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005 ; 32 : 175-179.

[168]. Delanaye P, Chapelle JP, Gielen J, Krzesinski JM, Rorive G. La mesure du débit de filtration glomérulaire en clinique quotidienne. *Rev Med Liège.* 2003 ; 58 : 95-100.

[169]. Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatine C et risque cardiovasculaire. *Ann Biol Clin.* 2010; 68: 517-592.

[170]. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care.* 2010; 16: 533-539.

[171]. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Waraby B, Furth S. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009 ; 20 : 629-637.

[172]. Terrier N, et al. Détermination de la bêta-2-microglobuline dans les liquides biologiques par immunoanalyse: comparaison RIA, immunochémiluminescence et immunoturbidimétrie. *Immunoanal Biol Spec* 2004; 19: 219-24.

- [173]. Santambrogio C, Ricagno S, Colombo M, Barbiroli A, Bonomi F, Bellotti V, et al. DE-loop mutations affect β 2 microglobulin stability, oligomerization, and the low-pH unfolded form. *ProteinScience* 2010; 19: 1386-94.
- [174]. Glikmanas G, et al. β 2-Microglobuline : étude comparative et transférabilité des résultats obtenus à partir de différents analyseurs. *Immun anal Biol Spec* 1997; 12: 29-35.
- [175]. Idmoussa A, Anouara MR, Boukhirab A, Baraoub A, Chellakb S. Caractéristiques immunoanalytiques de la β 2-microglobuline *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2012) 27, 132-136.
- [176]. Shi C, et al. β 2-Microglobulin: emerging as a promising cancer therapeutic target. *Drug Discovery Today* 2009; 14: 25-30.
- [177]. Eichner T, Radford SE. Understanding the complex mechanisms of β 2-microglobulin amyloid assembly. *FEBS J* 2011; 278: 3868-83.
- [178]. Rehberg PB. Studies on kidney function: the rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem J* 1926; 20: 447-60.
- [179]. van Acker BA, Koomen GC, Arisz L. Drawbacks of the constantinfusion technique for measurement of renal function. *Am J Physiol* 1995; 268: F543-F552.
- [180]. VanWesten D, Almen T, Chai CM, Frennby B, Mansson S, Sterner G. Biliary and total extrarenal clearance of inulin and iohexol in pigs. A source of error when determining GFR as body clearance. *Nephron* 2002; 91: 300-7.
- [181]. Smith HW. *The kidney: structure and function in health and disease*. New York: Oxford University Press Inc; 1951 (1049p).

[182]. White RP, Samson FE, Kan L. Determination of inulin in plasma and urine by use of anthrone. *J Lab Clin Med* 1954; 43: 475.

[183]. Schreiner GE. Determination of inulin by means of resorcinol. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950; 74: 117-20.

[184]. Little JM. A modified diphenylamine procedure for the determination of inulin. *J Biol Chem* 1949; 180: 747-54.

[185]. Brenna S, Grigoras O, Drukker A, Guignard JP. Pitfalls in measuring inulin and para-amino-hippuric acid clearances. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 489-91.

[186]. Kuehnle HF, von Dahl K, Schmidt FH. Fully enzymatic inulin determination in small volume samples without deproteinization. *Nephron* 1992; 62: 104-7.

[187]. Sugita O, Tomiyama Y, Matsuto T, Okada M, Gejyo F, Arakawa M, et al. A new enzymatic method for the determination of inulin. *Ann Clin Biochem* 1995; 32(Pt6): 561-5.

[188]. Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 1999; 17: 309-17.

[189]. Hellerstein S, Berenbom M, Alon U, Warady BA. The renal clearance and infusion clearance of inulin are similar, but not identical. *Kidney Int* 1993; 44: 1058-61.

[190]. Pastore A, Bernardini S, Dello SL, Rizzoni G, Cortese C, Federici G. Simultaneous determination of inulin and p- aminohippuric acid in plasma and urine by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001; 751: 187-91.

[191]. FlorijnKW, Barendregt JN, Lentjes EG, van DamW, ProdjosudjadiW, van Saase JL, et al. Glomerular filtration rate measurement by "singleshot" injection of inulin. *Kidney Int* 1994; 46: 252-9.

[192]. Prescott LF, Freestone S, McAuslane JA. Reassessment of the single intravenous injection method with inulin for measurement of the glomerular filtration rate in man. *Clin Sci* 1991; 80: 167-76.

[193]. Frennby B, Sterner G. Contrast media as markers of GFR. *Eur Radiol* 2002;12: 475-84.

[194]. Earle DP, Berliner RW. A simplified clinical procedure for measurement of glomerular filtration rate and renal plasma flow. *Proc Soc Exp Biol Med* 1946; 62: 262-4.

[195]. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-90.

[196]. Orlando R, Floreani M, Padrini R, Palatini P. Determination of inulin clearance by bolus intravenous injection in healthy subjects and ascitic patients: equivalence of systemic and renal clearances as glomerular filtration markers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 605-9.

[197]. Sterner G, Frennby B, Mansson S, Nyman U, vanWesten D, Almen T. Determining 'true' glomerular filtration rate in healthy adults using infusion of inulin and comparing it with values obtained using other clearance techniques or prediction equations. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42: 278-85.

[198]. Van Rossum LK, Mathot RA, Cransberg K, Vulto AG. Optimal sampling strategies to assess inulin clearance in children by the inulin single-injection method. *Clin Chem* 2003; 49: 1170-9.

[199]. Smith H. Principles of renal physiology. New York: Oxford University Press; 1956.

[200]. Richards A, Westfall B, Bott P. Renal excretion of inulin creatinine and xylose in normal dogs. Proc Soc Exp Biol Med 1934 ; 32:73-5.

[201]. Durand E., Chaumet-Riffaud P., Archambaud F., Moati F., Prigent A. Mesure de la fonction rénale par les méthodes radio-isotopiques. EMC (Elsevier SAS, Paris), Néphrologie, 18-010-A-10, 2006.

[202]. Odland B, Hallgren R, Sohtell M, Lindstrom B. Is ¹²⁵I-iothalamate an ideal marker for glomerular filtration? Kidney Int 1985; 27: 9-16.

[203]. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. Am J Kidney Dis 1990; 16: 224-35.

[204]. Visser FW, Muntinga JH, Dierckx RA, Navis G. Feasibility and impact of the measurement of extracellular fluid volume simultaneous with GFR by ¹²⁵I-iothalamate. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1308-15.

[205]. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1839-48.

[206]. Rehling M, Moller ML, Thamdrup B, Lund JO, Trap-Jensen J. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of ^{99m}Tc-labelled diethylenetriaminepenta-acetate, ⁵¹Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. Clin Sci 1984; 66: 613-9.

[207]. Medeiros FS, Sapienza MT, Prado ES, Agena F, Shimizu MH, Lemos FB, et al. Validation of plasma clearance of ^{51}Cr -EDTA in adult renal transplant recipients: comparison with inulin renal clearance. *Transpl Int* 2009; 22: 323-31.

[208]. Brändström E, Grzegorzczak A, Jacobsson L, Friberg P, Lindahl A, Aurell M. GFR measurement with iohexol and ^{51}Cr -EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1176-82.

[209]. Picciotto G, Cacace G, Cesana P, Mosso R, Ropolo R, De Filippi PG. Estimation of chromium-51 ethylene diamine tetra-acetic acid plasma clearance: a comparative assessment of simplified techniques. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 30-5.

[210]. Frennby B, Sterner G, Almen T, Hagstam KE, Hultberg B, Jacobsson L. The use of iohexol clearance to determine GFR in patients with severe chronic renal failure a comparison between different clearance techniques. *Clin Nephrol* 1995; 43: 35-46.

[211]. Sterner G, Frennby B, Hultberg B, Almen T. Iohexol clearance for GFR determination in renal failure--single or multiple plasma sampling? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 521-5.

[212]. Cavalier E, Rozet E, Dubois N, Charlier C, Hubert P, Chapelle JP, et al. Performance of iohexol determination in serum and urine by HPLC: validation, risk and uncertainty assessment. *Clin Chim Acta* 2008; 396: 80-5.

[213]. Chowdhury TA, Dyer PH, Bartlett WA, Legge ES, Durbin SM, Barnett AH, et al. Glomerular filtration rate determination in diabetic patients using iohexol clearance comparison of single and multiple plasma sampling methods. *Clin Chim Acta* 1998 ; 277: 153-8.

[214]. Pucci L, Bandinelli S, Penno G, Nannipieri M, Rizzo L, Navalesi R. Iohexol plasma clearance in determining glomerular filtration rate in diabetic patients. *Ren Fail* 1998; 20: 277-84.

[215]. Maynard SE, Thadhani R. Pregnancy and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 14-22.

[216]. 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* 2006; 145: 247-54.

[217]. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in RenalDisease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 461-70.

[218]. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro III AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.

[219]. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155A.

[220]. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kuesk JW, Van Lente F. For Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Expressing the modification of diet in disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*, 2007; 53: 766-772.

[221]. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976 ; 58 : 259-263.

[222]. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2002.

[223]. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-84.

[224]. Maillard N., Delanaye P., Mariat C. Exploration de la fonction glomérulaire rénale (II). Estimation du débit de filtration glomérulaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-011-A-11, 2011.

[225]. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2749-57.

[226]. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1791-8.

[227]. Schwart GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescent. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1832-1843.

[228]. Prigent A. Monitoring renal function and limitations of renal function tests. *Semin Nucl Med*. 2008; 38: 32-46.

[229]. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD study equation for estimated GFR: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55: 648-59.

[230]. Delanaye P, Mariat C, Moranne O, Cavalier E, Flamant M. L'estimation du débit de filtration glomérulaire en 2012 : quelle valeur ajoutée pour la nouvelle équation CKD-EPI ? *Néphrologie & Thérapeutique* 8 (2012) ; 199-205.

[231]. Insuffisance rénale : diagnostics et suivis biologiques. Cahier de Formation - Biologie Médicale n° 47 Bioforma, 2011.

[232]. Gaw A, Murphy MJ, Cowan RA, St J, O'Reilly D, Stewart MJ, Shepherd J, éditeurs. *Biochimie Clinique*. Editions Campus Illustré, Elsevier, 2004.

[233]. RuleAD, Bregstraalh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerularfiltration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006; 69: 399-405.

[234]. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Seronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1299-306.

[235]. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 221-30.

[236]. Rigalleau V, Beauvieux MC, Lasseur C, Chauveau P, Raffaitin C, Perlemoine C, et al. The combination of cystatin C and serum creatinine improves the monitoring of kidney function in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Clin Chem* 2007; 53: 1988-9.

[237]. 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.

[238]. Moonen M, Fraipont V, Radermacher L, Masset C, Firre E, Warling X. L'insuffisance rénale aiguë : du concept à la pratique. *Néphrologie & Thérapeutique* 7 (2011) 172-177.

[239]. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 243-8.

[240]. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1022-30.

[241]. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1448-60.

[242]. Anderson RJ, Linas SL, Berns AS, Henrich WL, Miller TR, Gabow PA, et al. Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med* 1977; 296: 1134-8.

[243]. Zand MS, Steinman TI. Identifying the cause of acute renal failure. *Contemp Intern Med* 1997; 9: 20-6.

[244]. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units: causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24: 192-8.

[245]. Hamel MB, Phillips RS, Davis RB, Desbiens N, Connors Jr AF, Teno JM, et al. Outcomes and cost-effectiveness of initiating dialysis and continuing aggressive care in seriously ill hospitalized adults. *Ann Intern Med* 1997; 127: 195-202.

[246]. Ariarajah N, Gerstel E, Ponte B, Martin P-Y. Biomarqueurs dans l'insuffisance rénale aiguë *Rev Med Suisse* ; 2011 ; 7 : 490-4.

[247]. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure: definition outcome measures, animal model, fluid therapy, and information technology needs: the second International Consensus Conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. Crit Care 2004; 8: R204-12.

[248]. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Goncalves S, et al. Acute kidney injury in intensive care patients: a comparison between the RIFLE and the AKIN classification. Crit Care 2008; 12: R110.

[249]. Chhor V., Journois D. Insuffisance et agression rénales aiguës péri opératoires. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-059-B-10, 2011.

[250]. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical Care 2007; 11: R31.

[251]. Laville M, Martin X. Soins infirmiers aux personnes atteintes d'affections néphrologiques et urologiques : insuffisance rénale aiguë. Nouveaux cahiers de l'infirmière, 2005 ; p : 124-127.

[252]. Krummel T., Bazin D., Faller A.-L., Hannedouche T. Diagnostic, facteurs de risque et traitement de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-060-A-05, 2011.

[253]. Dussol B. Différents stades de l'insuffisance rénale chronique : recommandations. Immuno-analyse et biologie spécialisée (2011) 26, 55-59.

[254]. Poggio ED, Rules AD. A critical evaluation of chronic kidney disease should isolated reduced estimated glomerular filtration rate be considered a disease? Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 698-700.

[255]. Glassock RJ, Winearls C. Screening for CKD with eGFR: doubts and dangers. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1563-8.

[256]. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the MDRD and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 763-73.

[257]. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. KidneyInt 2010.

[258]. Ronco P. Maladies rénales : les nouveaux enjeux, Presse Med. 2012 ; 41 : 240-246.

[259]. Le ministère de la santé, en partenariat avec la société marocaine de néphrologie, la société internationale de néphrologie (ISN) et l'organisation mondiale de la santé. Maladie rénale au Maroc : Résultat d'une enquête menée sur trois ans. Doctinews. 19 mars 2013.

[260]. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine : ANAES ; 2004.

[261]. Département de néphrologie Hôpital Necker. Épidémiologie des maladies rénales : 1960-1990. In : Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 1990. p. 10-21.

[262]. Frimat L, Loos-Ayav C, Briançon S, Kessler M. Épidémiologie des maladies rénales chroniques. EMC (Elsevier SAS, Paris), Néphrologie, 18-025-A-10, 2005.

[263]. HAS. Évaluation du Rapport Albuminurie/Créatininurie dans le diagnostic de la maladie de la maladie rénale chronique chez l'adulte. 2012.

[264]. CKD consortium. Association of estimated GFR and albuminuria with all cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010; 375: 2073-81.

[265]. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor C, Woodward M et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. Kidney Int 2011 ; 80: 93-104.

[266]. Haute Autorité de Santé. Néphropathie chronique grave. Guide médecin. Saint Denis La Plaine : HAS ; 2007.

[268]. Belenfant X, Anan WT, Roland M, Mavel MC, Laederich J. Traitement de l'insuffisance rénale chronique : stratégie thérapeutique. Presse Med. 2012; 41: 304-310.

[267]. Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa J.-J, Haymann JP, M'rad MB, Jacquot C, Houillier P, Stengel B, Fouqueray B, and néphroTest study Group. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. J Am Soc Nephrol, 2009; 20: 164-171.

[269]. Brucker M, Caillard S, Moulin B. Quelles méthodes choisir pour évaluer la fonction rénale chez le transplanté ?. Néphrologie & Thérapeutique (2008) 4, S40-S44.

[270]. Nankivell BJ, Chapman JR, Allen RD. Predicting glomerular filtration rate after simultaneous pancreas and kidney transplantation. Clin Transplant 1995; 9: 129-34.

[271]. Walser M, Drew HH, Guldan JL. Prediction of glomerular filtration rate from serum creatinine concentration in advanced chronic renal failure. *Kidney Int* 1993 ; 44: 1145-1154. *Thérapeutique* (2008) 4, S40-S44.

[272]. Mariat C. diagnostic et suivi de la dysfonction chronique du greffon rénal. *Néphrologie & Thérapeutique* (2008) 5, S204-S207.

[273]. Maillard N, Mariat C, Bonneau C, Medhi M, Thibaudin L, Alamartine E, et al. Cystatin C-based equations in renal transplantation: moving toward a better GFR prediction? *Transplantation* 2008 (sous presse).

[274]. Halimi JM, Laouad I, Buchler M, Al-Najjar A, Chatelet V, Houssaini T, et al. Early low-grade proteinuria: causes, short-term evolution and long-term consequences in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 2281-8.

[275]. Linksvan Timmeren MM, Vaidya VS, van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries AP, Gans RO, et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; 84: 1625-30.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أوسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفيع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

" والله على ما أقول شهيد "

جامعة محمد الخامس - السويسي -
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 70

سنة: 2013

أطروحة

تقنيات الكشف البيولوجي لوظيفة الكبيبة الكلوية

: المستجدات العلمية

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة : بن خليل فاطمة

المزودة : 15 يناير 1984 بدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التخليص، الترشيح الكبيبي، الفشل الكلوي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : لعياشي شبراوي
أستاذ في الكيمياء الحيوية

مشرفة

السيدة: سناء بوحسين
أستاذة في الكيمياء الحيوية

أعضاء

السيد: احمد عامر
أستاذ مبرز امراض المسالك البولية

السيد: دامي عبد الله
أستاذ مبرز في الكيمياء الحيوية