

Un nouveau marqueur de la fonction rénale en évaluation La cystatine C, supérieure à la créatinine ?

La mesure de la créatinine plasmatique a montré ses limites, notamment chez les patients de plus de 65 ans, en cas d'insuffisance rénale modérée. La cystatine C semble un bon candidat comme marqueur de la fonction rénale, mais elle ne devrait pas remplacer la créatininémie dans un futur proche, comme l'explique le Dr Jean-Jacques Boffa.

POUR FAIRE un bon marqueur de la fonction rénale, une molécule doit être librement filtrée – c'est le cas si son poids moléculaire est inférieur à 50 kilodaltons (kDa) –, ne pas être réabsorbée, ne pas être sécrétée par le tubule rénal et, si possible, ne pas dépendre de la masse musculaire, du sexe, de l'âge et du régime alimentaire du patient. Or toutes ces conditions ne sont pas remplies par la créatinine. C'est pourquoi la recherche de nouveaux marqueurs de la fonction rénale, plus performants, reste d'actualité.

La créatininémie a montré des limites. Pour évaluer la fonction rénale en routine, on mesure la filtration glomérulaire ou débit de filtration glomérulaire (DFG) par la clairance de la créatinine ou, plus communément, à partir de la créatininémie et une formule.

La concentration de créatinine plasmatique dépend partiellement de la masse musculaire. Aussi, en cas d'obésité ou, au contraire, de dénutrition, son dosage plasmatique varie et ne reflète plus véritablement la fonction rénale. En outre, il existe une petite sécrétion tubulaire de la créatinine, même en condition normale. Cette sécrétion tubulaire et le recueil des urines de 24 heures souvent inadéquats sont responsables d'imprécision pour évaluer le DFG par la clairance de la créatinine. Enfin, il existe des variabilités analytiques du dosage qui repose sur une technique colorimétrique (technique de Jaffé). C'est pourquoi quand on compare la créatininémie, mais aussi la clairance de la créatinine avec la clairance de l'EDTA marqué au chrome, technique de référence pour la mesure du DFG, on note des différences.

Pour pallier ces difficultés, la clairance de la créatinine est estimée à partir de formules. La plus utilisée est la formule de Cockcroft et Gault ($C \text{ ml/min} = [140 - \text{âge} \times \text{poids} \times K] / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}$ avec $K = 1,25$ chez l'homme et $1,08$ chez la femme). Elle est utilisée depuis 1976 et a été validée dans un grand nombre de situations cliniques. Les laboratoires ont d'ailleurs pour obligation de rendre l'estimation du

DFG par le calcul de la formule de Cockcroft et Gault. Cette dernière a néanmoins des limites : déjà, elle prend en compte le poids du (de la) patient(e). Ensuite, elle a tendance à sous-estimer le DFG et donc à surestimer la gravité de la fonction rénale, chez les patients de plus de 65 ans. Inversement, chez les patients obèses, cette formule sur-estime le DFG.

Plusieurs formules. Depuis les années 2000, une autre formule a été proposée : c'est la formule de MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease). Les études comparatives ont montré une supériorité de la formule MDRD par rapport à la formule de Cockcroft et Gault : meilleure précision, moindre dispersion, meilleure corrélation et moindre sous-estimation de la fonction rénale chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Son calcul nécessite l'utilisation d'un logiciel, mais, en revanche, le recueil du poids n'est pas requis. Bien que plus proche des résultats de la technique de référence, il n'y a cependant pas d'obligation, pour les laboratoires, de la calculer. Des demandes en ce sens sont en cours. Quelques laboratoires, notamment hospitaliers, ont déjà pris l'initiative de rendre l'estimation du DFG par cette formule plus performante.

Quand on compare la performance diagnostique d'insuffisance rénale, de la concentration plasmatique de la cystatine C à celle de la créatinine, les métaanalyses rapportent une plus grande sensibilité de la cystatine C. Toutefois, comme pour la créatinine sérique, la cystatine C ne donne pas, en elle-même, une très bonne estimation du DFG. C'est pourquoi plusieurs auteurs ont mis au point une formule en se référant à la méthode que Cockcroft et Gault avaient utilisée pour la créatinine sérique. Ces formules – en particulier la formule de Hoek – sont intéressantes, mais elles ont été élaborées à partir d'un nombre encore trop faible de patients et n'ont pas été validées par d'autres équipes, ce qui limite leur utilisation en clinique quotidienne. Malgré cette lacune, ces formules semblent supérieures à l'équation de Cockcroft-Gault pour dépister certaines insuffisances rénales, en particulier les insuffisances modérées qui sont si difficiles à dépister tôt chez les seniors de plus de 60 ans. Enfin, dans l'avenir, il n'est pas interdit d'imaginer de nouvelles formules qui utiliseraient à la fois la créatinine et la cystatine C comme marqueurs.

Malgré ces avantages, le coût actuel d'un dosage de la cystatine C reste bien plus élevé que celui de la créatinine, ce qui est un frein à son utilisation. C'est pourquoi son

Des qualités

La cystatine C est un inhibiteur de protéase, synthétisée à un taux constant par toutes les cellules nucléées, dès l'âge de 1 an. Son poids moléculaire est de 13 kDa : elle est donc librement filtrée par le glomérule. Autre intérêt, elle n'est pas sécrétée par les tubules rénaux, mais réabsorbée et entièrement dégradée par les cellules tubulaires proximales. Son dosage fait appel à une technique immunologique et non à une technique colorimétrique [moins fiable]. Elle a donc toutes les qualités pour faire un bon marqueur.

dosage reste encore réservé à des protocoles d'études de nouveaux marqueurs de la fonction rénale et ne se fait pas en routine. Certains néphrologues pensent d'ailleurs que le dosage de la cystatine C ne remplacera jamais celui de la créatinine, exception faite de situations particulières comme les transplantés rénaux, les sujets âgés, les obèses ou dénutris, ou encore les cirrhotiques, chez qui la créatininémie fait un piètre marqueur de la fonction rénale.

> Dr NATHALIE SZAPIRO

D'après un entretien avec le Dr Jean-Jacques Boffa, l'hôpital Tenon, Paris.

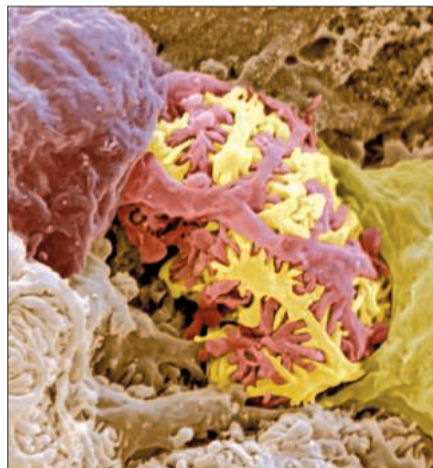
Physiopathologie et mode d'action des médicaments Des podocytes à la filtration glomérulaire

La protéinurie est la manifestation essentielle d'une atteinte rénale. Le blocage du système rénine-angiotensine permet de ralentir l'évolution par divers mécanismes mettant en jeu différents composants de la barrière glomérulaire et notamment les podocytes. Explications du Pr Jean-Claude Aldigier.

L'EAU et les substances dissoutes dans l'eau traversent la barrière de filtration glomérulaire en fonction d'un gradient de pression entre le capillaire glomérulaire et l'espace urinaire. Plusieurs mécanismes s'opposent au passage des protéines ; le glycocalyx qui tapisse les cellules endothéliales est chargé négativement, il repousse les protéines chargées positivement et les molécules de poids moléculaire élevé ; la membrane basale se comporte comme un gel dans lequel les protéines diffusent plus ou moins facilement en fonction de leur taille et de leurs caractéristiques physico-chimiques ; enfin, les cellules épithéliales ou podocytes représentent probablement les éléments essentiels de la barrière de filtration glomérulaire. Les podocytes sont reliés entre eux par

des protéines qui constituent le diaphragme de fente ; parmi elles, la néphrine et la podocine ont un rôle important. Une mutation de l'une ou l'autre de ces protéines peut être responsable du développement d'un syndrome néphrotique chez l'enfant. Des souris invalidées pour ces protéines ont été obtenues, elles développent un syndrome néphrotique. Au cours de certaines pathologies, en particulier le diabète, l'expression de ces protéines peut être diminuée.

Angiotensine II. Il est intéressant de comprendre comment le blocage du système rénine-angiotensine intervient sur ces éléments. La première action connue de ces médicaments est hémodynamique. En effet, l'angiotensine II entraîne une vasoconstriction de l'artère efférente du glomérule supérieure à la vasoconstriction de l'artère afférente ; elle augmente donc la pression dans le capillaire glomérulaire lorsque sa production locale est élevée. En clinique, les IEC et les antagonistes des récepteurs AT-1 de l'angiotensine II (ARA II) lèvent la vasoconstriction de manière efficace et entraînent une diminution de la pression dans le capillaire glomérulaire, ce



Néphrine et podocine jouent un rôle de liaison

qui probablement intervient dans la diminution de la protéinurie observée avec ces classes thérapeutiques.

« L'effet antiprotéinurique des IEC ou des ARA II, précise J.-C. Aldigier, n'est pas uniquement lié à une baisse de la pression capillaire, il l'est à une modification de la perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire. L'angiotensine II intervient sur les podocytes en diminuant l'expression de la néphrine et de la podocine ; les IEC et les ARA II rétablissent cette expression. »

En outre, l'angiotensine II a un effet inflammatoire, elle favorise le recrutement de cellules inflammatoires dans les glomérules et stimule la sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance. « Ces modifications, note J.-C. Aldigier, vont altérer la structure et la perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire et entraîner le développement d'une protéinurie. »

> Dr BRIGITTE MARTIN

D'après un entretien avec le Pr Jean-Claude Aldigier, service de néphrologie, CHU Dupuytren, Limoges

La barrière glomérulaire

Elle est constituée du côté sanguin par les cellules endothéliales tapissées d'une substance, le glycocalyx, couche moléculaire riche en hydrate de carbone de 10 nm d'épaisseur, de composition anionique.

Les cellules endothéliales recouvrent la face interne de la membrane basale ; celle-ci est constituée d'un gel dans la composition duquel entre du collagène, des glycoprotéines et des protéoglycans chargés négativement. Sur ce gel reposent les cellules épithéliales, ou

podocytes, qui envoient des prolongements cytoplasmiques, ou pédicelles, sur la face externe de la membrane basale.

Deux pédicelles voisins délimitent un espace, la fente épithéliale, et entre deux pédicelles est tendu un diaphragme, le diaphragme de fente. Cette couche est inextensible et assure la solidité de la barrière de filtration glomérulaire. Dans les conditions physiologiques, les protéines d'un diamètre supérieur à 55 Å ne peuvent pas passer la barrière glomérulaire.

Étude ADVANCE Premiers résultats

LES PREMIERS RÉSULTATS de l'étude ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) viennent d'être communiqués au dernier congrès de l'ESC (European Society of Cardiology). Cette étude avait pour objectif de déterminer si, chez des patients diabétiques de type 2 par ailleurs bien traités, l'ajout de l'association perindopril/indapamide avec un contrôle strict de l'équilibre glycémique permettait de réduire l'incidence des événements cardio-vasculaires, indépendamment du niveau tensionnel des malades au moment de l'inclusion.

Les patients ont été aléatoirement assignés à recevoir soit l'association fixe perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg, puis perindopril 4 mg/indapamide 1,25 mg, soit un placebo. Parallèlement, ceux-ci ont été également assignés aléatoirement à recevoir soit un traitement intensif à base de gliclazide (30 mg), l'hémoglobine glycosylée cible étant inférieure ou égale à 6,5 %, soit un traitement médicamenteux habituellement préconisé par les recommandations en vigueur. La durée moyenne du suivi a été de 5,5 ans. Au total, 11 140 adultes diabétiques de type 2 ont été inclus dans cette vaste étude, coordonnée par J. Chalmers et S. MacMahon (Sydney, Australie). Les premiers résultats, désormais disponibles, concernent le bras tensionnel. A l'issue d'une période de suivi de 4,3 années, 73 % des patients sous traitement actif et 74 % des sujets du groupe témoin étaient sous le traitement prévu.

Dans le groupe assigné au traitement actif, une réduction moyenne de pression artérielle systolique supplémentaire de 5,6 mmHg pour la systolique et de 2,2 mmHg pour la diastolique a été constatée. Le risque relatif d'événement macro- ou microvasculaire majeur a diminué de 9 % sous traitement actif, par comparaison avec le groupe placebo. Cette réduction du risque a été comparable, pour les deux types d'événements, macro- et microvasculaires. Le risque relatif de décès cardio-vasculaire a été diminué de 18 % et la mortalité globale de 14 % (diminutions statistiquement significatives). Aucune différence d'efficacité n'est apparue en fonction du niveau tensionnel des patients à l'inclusion, ni en fonction des éventuelles thérapeutiques initiales.

> Dr PIERRE CONSTANT

Patel A. ADVANCE Collaborative Group. Lancet 2007 ; 370 : 829-40.