



**DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE RENALE  
CHRONIQUE CHEZ L'ADULTE**

**Septembre 2002**

**Service des recommandations et références professionnelles**

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.  
Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en septembre 2002. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

**Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)**

Service Communication

159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13 – Tél. : 01 42 16 72 72 – Fax : 01 42 16 73 73

© 2002. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

ISBN :

Prix : €

---

## **AVANT-PROPOS**

---

La médecine est marquée par l'accroissement constant des données publiées et le développement rapide de nouvelles techniques qui modifient constamment les stratégies de prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique des malades. Dès lors, il est très difficile pour chaque professionnel de santé d'assimiler toutes les informations nouvelles apportées par la littérature scientifique, d'en faire la synthèse critique et de l'incorporer dans sa pratique quotidienne.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), qui a succédé à l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM), a notamment pour mission de promouvoir la démarche d'évaluation dans le domaine des techniques et des stratégies de prise en charge des malades, en particulier en élaborant des Recommandations Professionnelles.

Les Recommandations Professionnelles sont définies comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Leur objectif principal est de fournir aux professionnels de santé une synthèse du niveau de preuve scientifique des données actuelles de la science et de l'opinion d'experts sur un thème de pratique clinique, et d'être ainsi une aide à la décision en définissant ce qui est approprié, ce qui ne l'est pas ou ne l'est plus, et ce qui reste incertain ou controversé.

Les Recommandations Professionnelles contenues dans ce document ont été élaborées par un groupe multidisciplinaire de professionnels de santé, selon une méthodologie explicite, publiée par l'ANAES dans le document intitulé : « Les Recommandations pour la Pratique Clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ».

Le développement des Recommandations Professionnelles et leur mise en application doivent contribuer à une amélioration de la qualité des soins et à une meilleure utilisation des ressources. Loin d'avoir une démarche normative, l'ANAES souhaite, par cette démarche, répondre aux préoccupations de tout professionnel de santé soucieux de fonder ses décisions cliniques sur les bases les plus rigoureuses et objectives possibles.

Monsieur Alain COULOMB  
Directeur général

---

## TABLE DES MATIERES

---

<b>METHODE GENERALE.....</b>	<b>9</b>
<b>STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....</b>	<b>11</b>
<b>RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>13</b>
<b>ANNEXE 1 .....</b>	<b>25</b>
<b>ANNEXE 2 .....</b>	<b>26</b>
<b>ARGUMENTAIRE.....</b>	<b>29</b>
<b>I. ÉPIDEMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE EN FRANCE.....</b>	<b>29</b>
<b>I.1. Données de la littérature sur l'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale chronique en France .....</b>	<b>30</b>
I.1.1. Études sur l'insuffisance rénale chronique terminale (IRT) .....	30
I.1.2. Études sur l'insuffisance rénale chronique non terminale .....	33
<b>I.2. Données de la littérature sur l'épidémiologie des maladies responsables de l'insuffisance rénale chronique observées en France.....</b>	<b>34</b>
I.2.1. Biais de classification .....	34
I.2.2. Epidémiologie des maladies responsables de l'insuffisance rénale chronique observées en France .....	35
<b>I.3. Prévalence estimée des individus à risque d'insuffisance rénale chronique .....</b>	<b>37</b>
<b>I.4. Conclusions sur l'épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique.....</b>	<b>38</b>
<b>II. CONSEQUENCES D'UNE PRISE EN CHARGE NEPHROLOGIQUE TARDIVE ET FACTEURS ASSOCIES .....</b>	<b>38</b>
<b>II.1. Conséquences d'une prise en charge néphrologique tardive .....</b>	<b>38</b>
II.1.1. Prise en charge néphrologique tardive et signes cliniques .....	41
II.1.2. Conséquences sur les constantes biologiques d'une prise en charge néphrologique tardive .....	42
II.1.3. Prise en charge néphrologique tardive et type de l'accès vasculaire lors de la première dialyse.....	45
II.1.4. Prise en charge néphrologique tardive et modalité de la première dialyse, durée initiale de l'hospitalisation.....	46
II.1.5. Prise en charge néphrologique tardive et mortalité .....	48
II.1.6. Autres conséquences d'une prise en charge néphrologique tardive .....	52
<b>II.2. Facteurs associés à une prise en charge tardive .....</b>	<b>53</b>
II.2.1. Influence de la néphropathie causale .....	53
II.2.2. Influence de l'âge du patient et des comorbidités .....	56
II.2.3. Facteurs liés aux médecins et aux patients .....	57
<b>III. METHODES D'EVALUATION DE LA FONCTION RENALE.....</b>	<b>59</b>
<b>III.1. Rappel théorique et définitions.....</b>	<b>59</b>
<b>III.2. Méthodes de mesure de la fonction rénale.....</b>	<b>61</b>
III.2.1. La clairance de l'inuline .....	61
III.2.2. Méthodes isotopiques .....	62
III.2.3. Iohexol.....	64
<b>III.3. Les méthodes d'estimation du DFG .....</b>	<b>66</b>
III.3.1. Créatininémie .....	66
III.3.2. Clairance de la créatinine endogène sur 24 heures et sur 4 heures .....	71
III.3.3. Formule de Cockcroft et Gault .....	73
III.3.4. Autres formules.....	79
III.3.5. Cystatine C .....	81
III.3.6. Conclusion sur les méthodes d'estimation du DFG .....	82

<b>III.4. Recommandations .....</b>	<b>83</b>
<b>IV. VALEURS NORMALES DU DFG ET SES VARIATIONS .....</b>	<b>84</b>
<b>IV.1. Valeurs normales du DFG mesuré .....</b>	<b>84</b>
<b>IV.2. Variations du DFG avec l'âge .....</b>	<b>84</b>
IV.2.1. Études transversales.....	84
IV.2.2. Études longitudinales.....	87
<b>V. DEFINITION DE L'INSUFFISANCE RENALE .....</b>	<b>90</b>
<b>V.1. Définition de l'insuffisance rénale chronique et des maladies rénales chroniques.....</b>	<b>90</b>
<b>V.2. Estimation du DFG et indications de la mesure du DFG.....</b>	<b>91</b>
<b>V.3. Définition des marqueurs d'atteinte rénale.....</b>	<b>91</b>
V.3.1. La microalbuminurie (ou paucialbuminurie).....	91
V.3.2. La protéinurie .....	94
V.3.3. L'hématurie .....	95
V.3.4. La leucocyturie.....	95
V.3.5. Anomalies morphologiques.....	95
<b>V.4. Classification de la sévérité des maladies rénales et de l'insuffisance rénale chronique .....</b>	<b>98</b>
<b>VI. DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE RENALE .....</b>	<b>99</b>
<b>VI.1. Confirmer l'insuffisance rénale.....</b>	<b>99</b>
<b>VI.2. Éliminer une insuffisance rénale aiguë et confirmer le caractère chronique de l'insuffisance rénale .....</b>	<b>99</b>
<b>VI.3. Préciser le diagnostic étiologique .....</b>	<b>100</b>
VI.3.1. L'interrogatoire .....	101
VI.3.2. L'examen clinique.....	101
VI.3.3. Les examens paracliniques .....	101
<b>VI.4. Organiser le suivi en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale.....</b>	<b>103</b>
<b>VII. QUAND RECHERCHER UNE INSUFFISANCE RENALE ET UNE MALADIE RENALE CHRONIQUES ? .....</b>	<b>108</b>
<b>VII.1. Une estimation du DFG est recommandée .....</b>	<b>109</b>
<b>VII.2. Une recherche de marqueurs d'atteinte rénale est recommandée.....</b>	<b>110</b>
VII.2.1. Microalbuminurie :.....	110
VII.2.2. Protéinurie, hématurie : .....	110
<b>PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES .....</b>	<b>111</b>
<b>ANNEXE 3 .....</b>	<b>112</b>
<b>ANNEXE 4 .....</b>	<b>113</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>117</b>

Ces recommandations ont été réalisées à la demande du Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie.

Elles ont été établies selon la méthode décrite dans le guide d'élaboration des « Recommandations pour la Pratique Clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 » publié par l'ANAES. Les sociétés savantes dont les noms suivent ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
L'Association des Diététiciens de Langue Française  
L'Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique  
Le Collège National des Enseignants en Néphrologie  
Le Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie  
La Société de Formation Thérapeutique du Généraliste  
La Société Française de Biologie Clinique  
La Société Française de Gériatrie  
La Société Française de Médecine Générale  
La Société Francophone de Dialyse  
La Société Nationale Française de Médecine Interne  
La Société Nationale de Médecine Générale  
La Société de Néphrologie

L'ensemble du travail a été coordonné par le D<sup>r</sup> Sabine Laversin sous la direction de M. le D<sup>r</sup> Patrice DOSQUET.

La recherche documentaire a été effectuée par M<sup>me</sup> Christine Devaud, documentaliste, avec l'aide de M<sup>lle</sup> Maud Lefevre.

Le secrétariat a été réalisé par M<sup>lle</sup> Élodie Sallez.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé tient à remercier les membres du comité d'organisation, les membres du groupe de travail, les membres du groupe de lecture et les membres du Conseil scientifique dont les noms suivent :

---

## COMITE D'ORGANISATION

---

D<sup>r</sup> Jean-Louis ACQUAVIVA, médecin généraliste, LE CANNET-DES-MAURES  
D<sup>r</sup> Pierre-Louis CARAMAN, néphrologue, THIONVILLE  
D<sup>r</sup> Evelyne CARRE, médecin généraliste, REIMS  
P<sup>r</sup> Jacques CHANARD, néphrologue, REIMS

D<sup>r</sup> Raymond FRAYSSINET, néphrologue, AIX-EN-PROVENCE  
P<sup>r</sup> Maurice LAVILLE, néphrologue, LYON  
P<sup>r</sup> Bruno MOULIN, néphrologue, STRASBOURG  
P<sup>r</sup> Pierre RONCO, néphrologue, PARIS  
P<sup>r</sup> Armelle TILLY-GENTRIC, médecine interne, gériatre, BREST

---

## GROUPE DE TRAVAIL

---

P<sup>r</sup> Claire POUTEIL-NOBLE, néphrologue, PIERRE-BENITE – Présidente du groupe de travail  
D<sup>r</sup> Catherine LASSEUR, néphrologue, BORDEAUX – Chargée de projet

D<sup>r</sup> Evelyne CARRE, médecin généraliste, REIMS  
D<sup>r</sup> Jean-Pierre CHARMES, gériatre, néphrologue, LIMOGES  
D<sup>r</sup> Jean-François DEZIER, biologiste, BAIN-DE-BRETAGNE  
D<sup>r</sup> Eric DRAHI, médecin généraliste, SAINT-JEAN-DE-BRAYE

D<sup>r</sup> Marc FROISSART, néphrologue, PARIS  
D<sup>r</sup> Samy HADJADJ, endocrinologue, diabétologue, POITIERS  
D<sup>r</sup> Catherine PAILLOLE, cardiologue, PARIS  
P<sup>r</sup> Jérôme ROSSERT, néphrologue, PARIS  
D<sup>r</sup> Paul STROUMZA, néphrologue, MARSEILLE

---

## GROUPE DE LECTURE

---

D<sup>r</sup> Jean-Louis ACQUAVIVA, médecin généraliste, LE CANNET-DES-MAURES  
D<sup>r</sup> Norbert BALARAC, endocrinologue, SAINT-LAURENT-DU-VAR  
D<sup>r</sup> Benoît BARROU, urologue, PARIS  
P<sup>r</sup> Joël BELMIN, médecine interne, gériatre, IVRY-SUR-SEINE  
D<sup>r</sup> Michel BERUARD, médecine interne, réanimateur, VILLEURBANNE  
D<sup>r</sup> Pascal BINDI, néphrologue, VERDUN  
D<sup>r</sup> Guillaume BOBRIE, néphrologue, PARIS  
D<sup>r</sup> Jean-Louis BOUCHET, néphrologue, BORDEAUX  
D<sup>r</sup> Georges BRILLET, néphrologue, CHATEAURoux  
P<sup>r</sup> Bernard CANAUD, néphrologue, MONTPELLIER

D<sup>r</sup> Pierre-Louis CARAMAN, néphrologue, THIONVILLE  
D<sup>r</sup> Evelyne CARRE, médecin généraliste, REIMS  
P<sup>r</sup> Jacques CHANARD, néphrologue, REIMS  
D<sup>r</sup> Jean-Pierre CLAVEL, biologiste, NOGENT-SUR-MARNE  
P<sup>r</sup> Christian COMBE, néphrologue, BORDEAUX  
P<sup>r</sup> Daniel CORDONNIER, néphrologue, GRENOBLE  
D<sup>r</sup> Denis CUVELIER, médecine interne, néphrologue, ROUVROY  
D<sup>r</sup> Philippe DE CHAZOURNES, médecin généraliste, SAINT-DENIS-LA-REUNION  
D<sup>r</sup> Alexandre DEL CORSO, biologiste, PARIS

- D<sup>f</sup> Michel DELAHOUSSE, néphrologue, SURESNES  
D<sup>f</sup> Gérard DERRIEN, médecine interne, ARRAS  
P<sup>f</sup> Patrice DETEIX, néphrologue, CLERMONT-FERRAND  
D<sup>f</sup> Jean-Marc DUEYMES, néphrologue, BREST  
D<sup>f</sup> François DUMEL, médecin généraliste, AUDINCOURT  
P<sup>f</sup> Denis FOUQUE, néphrologue, LYON  
D<sup>f</sup> Bruno FOUQUERAY, néphrologue, PARIS  
D<sup>f</sup> Raymond FRAYSSINET, néphrologue, AIX-EN-PROVENCE  
P<sup>f</sup> Michel GODIN, néphrologue, ROUEN  
P<sup>f</sup> Régis GONTHIER, médecine interne, gériatre, SAINT-ETIENNE  
P<sup>f</sup> Nicolas GRENIER, radiologue, BORDEAUX  
D<sup>f</sup> Jean-Pierre GRUNFELD, néphrologue, PARIS  
D<sup>f</sup> Anne GRUSON, conseil scientifique, ANAES, PARIS  
P<sup>f</sup> Serge HALIMI, diabétologue, GRENOBLE  
P<sup>f</sup> Thierry HANNEDOUCHE, néphrologue, STRASBOURG  
D<sup>f</sup> Patrick HERRMANN, médecin généraliste, EBERSHEIM  
D<sup>f</sup> Jean-Pierre HILLEBRANT, urologue, ARRAS  
M<sup>me</sup> Bernadette HYM, biochimiste, THIONVILLE  
D<sup>f</sup> Gérard JANIN, néphrologue, MACON,  
P<sup>f</sup> Paul JUNGERS, néphrologue, PARIS  
P<sup>f</sup> Michèle KESSLER, néphrologue, VANDOEUVRE-LES-NANCY  
D<sup>f</sup> Anne KOLKO-LABADENS, néphrologue, PARIS  
D<sup>f</sup> Jean-Louis LACOMBE, néphrologue, TOULOUSE  
D<sup>f</sup> Paul LANDAIS, conseil scientifique, ANAES, PARIS  
D<sup>f</sup> Bruno LANSON, biologiste, PONT-L'ABBE  
D<sup>f</sup> Sylvie LAVAUD, néphrologue, REIMS  
P<sup>f</sup> Maurice LAVILLE, néphrologue, LYON  
D<sup>f</sup> Christian LEMAIRE, néphrologue, ROUBAIX  
D<sup>f</sup> Claudie LOCQUET, médecin généraliste, PLOURIVO  
P<sup>f</sup> Denis LYONNET, radiologue, LYON  
D<sup>f</sup> Jacques MAIRE, médecine interne, DIJON  
D<sup>f</sup> Alain MARCHAL, biologiste, DOLE  
D<sup>f</sup> Jean-Luc MAS, médecin généraliste, BOURGOIN-JALLIEU  
P<sup>f</sup> Françoise MIGNON, néphrologue, PARIS  
M<sup>me</sup> Françoise MOREAU, biologiste, PARIS  
P<sup>f</sup> Bruno MOULIN, néphrologue, STRASBOURG  
D<sup>f</sup> Josette PENGLOAN, néphrologue, TOURS  
D<sup>f</sup> Armand PERRET-LIAUDET, biochimiste, LYON  
P<sup>f</sup> François PIETTE, gériatre, médecine interne, IVRY-SUR-SEINE  
D<sup>f</sup> Joseph POLLINI, néphrologue, AVIGNON  
P<sup>f</sup> Jacques POURRAT, néphrologue, TOULOUSE  
D<sup>f</sup> Bertrand PROUFF, médecin généraliste, ANGLET  
D<sup>f</sup> Catherine QUERE-MAUROUARD, néphrologue, ALENÇON  
P<sup>f</sup> Muriel RAINFRAY, médecine interne, gériatre, PESSAC  
D<sup>f</sup> Patrick RISPAL, médecine interne, AGEN  
P<sup>f</sup> Pierre RONCO, néphrologue, PARIS  
D<sup>f</sup> Emmanuel ROUBERTIE, médecin généraliste, expert des dommages corporels, VENDOME  
P<sup>f</sup> Jean-Philippe RYCKELYNCK, néphrologue, CAEN  
D<sup>f</sup> Jean-Marie SCHNEIDER, biologiste, LA CIOTAT  
D<sup>f</sup> Sophie SERONIE-VIVIEN, biologiste, TOULOUSE  
D<sup>f</sup> Roland SERVEL, médecin généraliste, VITRY-LE-FRANÇOIS  
D<sup>f</sup> Bénédicte STENGEL, épidémiologiste, VILLEJUIF  
P<sup>f</sup> Michel STERNBERG, biochimiste, néphrologue, PARIS  
D<sup>f</sup> Eric THERVET, néphrologue, PARIS  
P<sup>f</sup> Armelle TILLY-GENTRIC, médecine interne, gériatre, BREST  
D<sup>f</sup> Philippe VANHILLE, médecine interne, néphrologue, VALENCIENNES  
D<sup>f</sup> Anne VASSAULT, biologiste, PARIS  
D<sup>f</sup> Jean-Marie VETEL, gériatre, LE MANS



---

## METHODE GENERALE

---

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'ANAES. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'ANAES a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprenait un président, qui en a coordonné les travaux, et un chargé de projet, qui a identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations, discutées et élaborées avec le groupe de travail.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'ANAES, et finalisées par le groupe de travail.

Un chef de projet de l'ANAES a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE, EMBASE, PASCAL et *Cochrane Library*. En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données si besoin. Dans un premier temps, elle a identifié sur une période de 10 ans les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues systématiques et les méta-analyses concernant le thème étudié. Elle a ensuite été complétée par une recherche d'études cliniques, publiées en langue française ou anglaise, pouvant éclairer les différents aspects du thème pris en compte. La littérature « grise » (c'est-à-dire les documents non indexés dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée (par contacts directs auprès de sociétés savantes, par Internet ou par tout autre moyen).

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Les sommaires de revues générales et de revues concernées par le thème étudié ont été dépouillés sur une période de 6 mois pour actualiser l'interrogation en ligne des banques de données. De plus, les listes de références citées dans les articles sélectionnés ont été consultées. Enfin, les membres des groupes de travail et de

lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés.

La stratégie de recherche propre à chaque thème de recommandations est précisée dans le chapitre « Stratégie de la recherche documentaire ».

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'ANAES (voir *tableau*). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

**Tableau.** Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<b>Niveau 1</b> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	<b>A</b>  Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2</b> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	<b>B</b>  Présomption scientifique
<b>Niveau 3</b> Études cas-témoins	<b>C</b>
<b>Niveau 4</b> Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	Faible niveau de preuve

Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par le groupe de travail.

---

## STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

---

La recherche documentaire a été faite par interrogation des bases de données bibliographiques MEDLINE, EMBASE et PASCAL. Elle a été limitée à l'adulte et a porté sur les sujets ou types d'études suivants :

Sujet /Type d'étude	Termes utilisés	Période
<b>Recommandations</b>		1991-2001
Termes 1	<i>Kidney failure, chronic</i> OU <i>Chronic kidney failure</i>	
ET		
Termes 2	<i>Guideline*</i> (descripteur, titre, type de document) OU <i>Practice guideline*</i> (descripteur, type de document) OU <i>Health planning guidelines</i> OU <i>Recommendation*</i> (titre) OU <i>Consensus development conferences</i> (descripteur, type de document) OU <i>Consensus development conferences, NIH</i> (descripteur, type de document) OU <i>Consensus conference*</i> (titre) OU <i>Consensus statement</i> (titre)	
<b>Méta analyses, Revues de littérature</b>		1991-2001
Termes 1		
ET		
Termes 3	<i>Meta-analysis</i> (descripteur, titre, type de document) OU <i>Review literature</i> (descripteur, type de document) OU <i>systematic review</i> (titre)	
<b>Analyses de la décision médicale</b>		1991-2001
Termes 1		
ET		
Termes 4	<i>Medical decision making</i> OU <i>Decision making</i> OU <i>Decision trees</i> OU <i>Decision support techniques</i> OU <i>Decision analysis</i> (titre)	
<b>Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France</b>		1996-2001
Termes 1		
ET		
Termes 5	<i>Epidemiology</i> OU <i>Incidence</i> OU <i>Prevalence</i> ET France	
<b>Facteurs de risques</b>		1996-2001
Termes 1		
ET		
Termes 6	<i>Risk factor*</i> ET <i>Case-control studies</i> OU <i>Case control study</i> OU <i>Cohort studies</i> OU <i>Cohort analysis</i> OU <i>Cross-sectional studies</i>	
<b>Dépistage, Diagnostic</b>		1996-2001
Termes 1		
ET		
Termes 7	<i>Screening</i> OU <i>Diagnosis</i>	

<b>Sujet / Type d'étude</b>	Termes utilisés	Période
<b>Performance des tests d'évaluation du débit de filtration glomérulaire</b>		Sans limite
Termes 8	<i>Glomerular filtration rate</i> ET <i>Inulin</i> OU <i>Inulin clearance</i> (titre, abstract) OU <i>Iohexol</i> OU <i>EDTA</i> (titre, abstract) OU <i>Cockcroft</i> (titre, abstract) OU <i>Cockcroft</i> (titre, abstract) OU <i>Jellife</i> (titre, abstract) OU <i>Walser</i> (titre, abstract) OU <i>Levey</i> (titre, abstract)	
ET		
Termes 9	<i>Diagnostic value</i> OU <i>Sensitivity and specificity</i> OU <i>Quality control</i> OU <i>Reference standard*</i> OU <i>Diagnostic error*</i> OU <i>False negative reaction*</i> OU <i>False positive reaction*</i> OU <i>Observer variation</i> OU <i>Reproducibility of result*</i> OU <i>Predictive value of test*</i> OU <i>Reproducibility</i> OU <i>Reliability</i> OU <i>Diagnostic accuracy</i>	
<b>Valeur de la formule de Cockcroft chez le sujet obèse</b>		1991-2001
Termes 10	<i>Cockcroft</i> (titre, abstract) OU <i>Cockcroft</i> (titre, abstract)	
ET		
Termes 11	<i>Obesity</i> (titre, abstract) OU <i>Weight</i> (titre, abstract) OU <i>Body weight</i> (titre, abstract)	
<b>Fonction rénale chez le sujet âgé</b>		1991-2001
Termes 12	<i>Renal function*</i> (titre, abstract) OU <i>Kidney function*</i> (titre, abstract) OU <i>Creatinine</i> OU <i>Glomerular filtration rate</i>	
ET		
Termes 13	<i>Aged</i> OU <i>Elderly</i> (titre) OU <i>Old*</i> (titre) OU <i>Geriatr*</i> (titre, abstract) OU <i>Gerontol*</i> (titre, abstract)	
<b>Suivi du patient insuffisant rénal</b>		Sans limite
Termes 1		
ET		
Termes 14	<i>Follow-up</i> OU <i>Continuity of care</i> OU <i>Referral and consultation</i>	
<b>Éducation du patient à la dialyse</b>		Sans limite
Termes 15	<i>Patient education</i> OU <i>Patient information</i>	
ET		
Termes 16	<i>Dialysis</i>	
<b>Prévalence de l'insuffisance rénale chronique chez l'insuffisant cardiaque, hépatique et chez le diabétique</b>		Sans limite
Termes 1		
ET		
Termes 17	<i>Heart failure, congestive</i> OU <i>Heart failure</i> OU <i>Liver failure</i> OU <i>Diabetes mellitus</i> ET <i>Epidemiology</i> OU <i>Prevalence</i> OU <i>Incidence</i> OU <i>Risk factors</i>	

---

## RECOMMANDATIONS

---

Ces recommandations sur le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte ont pour objectif d'aider le praticien à reconnaître l'insuffisance rénale débutante et ainsi concourir à une prise en charge précoce des patients ayant une insuffisance rénale chronique non terminale.

Les recommandations sont classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve, par exemple essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve, par exemple essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, par exemple études cas-témoins, séries de cas.

En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondent à un accord professionnel.

### Contexte

En France, l'IRC est un problème de santé publique :

- Si la prévalence de l'insuffisance rénale chronique non terminale est encore mal précisée à ce jour, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) traitée par dialyse peut être estimée à 400 par million d'habitants et son incidence à 100 par million d'habitants. Prévalence et incidence sont en augmentation. Les néphropathies vasculaires et diabétiques représentent 40 % des causes d'insuffisance rénale terminale ;
- Le coût global du traitement de l'IRCT est estimé à 2 % de la totalité des dépenses de santé au bénéfice d'environ 0,75 ‰ de la population française globale ;
- 20 à 35 % des patients admis en dialyse sont adressés aux néphrologues moins de 6 mois avant la mise en dialyse (grade C). Cette prise en charge néphrologique tardive a des conséquences néfastes pour le patient : significativement plus de première dialyse en urgence, plus d'accès vasculaire temporaire lors de la première dialyse, durée d'hospitalisation initiale significativement plus longue (grade C).

Plusieurs facteurs expliquent cette prise en charge tardive : le caractère volontiers asymptomatique de l'insuffisance rénale, l'âge élevé (grade C), l'existence de comorbidités (grade C), des facteurs liés aux médecins et aux patients (peur de la dialyse, refus d'une consultation de néphrologie, première consultation à un stade avancé d'insuffisance rénale).

L'ensemble de ces données et l'absence actuelle de consensus sur la définition de l'insuffisance rénale chronique non terminale justifient d'élaborer des recommandations sur la définition et le diagnostic de l'IRC.

Ces recommandations n'abordent pas :

- la prise en charge de l'IRC et de ses complications ;
- les facteurs de progression de l'IRC.

Les questions traitées sont les suivantes :

- I Méthodes d'évaluation de la fonction rénale
- II Valeurs normales du débit de filtration glomérulaire et variations liées à l'âge
- III Définitions des maladies rénales et de l'insuffisance rénale
- IV Diagnostic de l'insuffisance rénale
- V Organisation du suivi du patient
- VI Quand rechercher une insuffisance rénale ou une maladie rénale ?

## I. METHODES D'EVALUATION DE LA FONCTION RENALE

La fonction rénale est appréciée par l'évaluation du débit de filtration glomérulaire (DFG). Celui-ci peut être mesuré ou estimé.

Les méthodes de mesure du DFG (clairance de l'inuline, méthode isotopique, Iohexol) sont de réalisation complexe et nécessitent une infrastructure spécifique. Leur utilisation en pratique clinique courante en est ainsi limitée, d'où la nécessité d'utiliser des méthodes d'estimation du DFG et plus particulièrement, la mesure de la créatininémie et la formule de Cockcroft et Gault.

**Il est recommandé, en pratique clinique courante, d'utiliser la formule de Cockcroft et Gault pour estimer le DFG chez tous les patients.**

### Formule de Cockcroft et Gault

- avec la créatininémie exprimée en mg/l :

**chez l'homme :**

$$\text{DFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge})] \times \text{poids} / 7,2 \times \text{créatininémie en mg/l},$$

**chez la femme :**

$$\text{DFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge})] \times \text{poids} / 7,2 \times \text{créatininémie en mg/l} \times 0,85$$

- Avec la créatininémie exprimée en  $\mu\text{mol/l}$

$$\text{DFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}] \times k,$$

**Avec k = 1,23 pour les hommes, 1,04 pour les femmes, poids en kg, âge en années.**

Chez l'adulte, la normalisation à la surface corporelle (cf. Annexe 1) améliore la performance de prédiction de l'équation mais nécessite de connaître la taille du patient.

La performance de la formule de Cockcroft et Gault est inconnue chez l'obèse (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) et peu évaluée chez le sujet âgé (âge > 75 ans). Il est donc nécessaire d'avoir des données complémentaires de mesure du DFG pour définir le seuil d'insuffisance rénale dans ces deux populations (accord professionnel).

**Il est recommandé au biologiste de donner une estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault pour chaque demande de créatininémie. Ceci suppose que lui soient transmis l'âge, le poids et le sexe du patient (accord professionnel).**

**La créatininémie est un marqueur imparfait du DFG. Elle garde cependant une valeur d'alerte :**

**85 % des adultes ayant un DFG < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> ont une créatininémie :**

- > 137 µmol/l (15,4 mg/l) pour les hommes
- > 104 µmol/l (11,7 mg/l) pour les femmes (grade B).

## II. VALEURS NORMALES DU DFG ET SES VARIATIONS LIEES A L'AGE

Les données sur les valeurs normales du DFG dans la population générale sont peu nombreuses et essentiellement fondées sur des estimations et non des mesures du DFG. Le DFG peut être estimé pour un sujet de 40 ans aux environs de 120 ± 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La diminution du DFG avec l'âge semble variable d'un individu à l'autre et d'une population à l'autre.

## III. DEFINITIONS DES MALADIES RENALES CHRONIQUES ET DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

**L'IRC est définie par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire.**

**L'IRC est secondaire à une maladie rénale.**

La définition proposée implique une stratégie de prise en charge selon le niveau de DFG et des marqueurs d'atteinte rénale éventuellement associés (détaillés dans l'annexe 2) :

### **Définition des marqueurs d'atteinte rénale :**

**protéinurie, microalbuminurie chez le diabétique de type 1, hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques**

**Microalbuminurie** : 20-200 µg/min ou 30-300 mg/24 heures ou rapport albuminurie/créatininurie > 2 mg/mmol

**Protéinurie** > 300 mg/24 heures ou : rapport protéinurie/créatininurie > 200 mg/g

**Hématurie pathologique** : GR > 10/mm<sup>3</sup> ou 10 000/ml

**Leucocyturie pathologique** : GB > 10/mm<sup>3</sup> ou 10 000/ml

**Anomalies morphologiques à l'échographie rénale** : asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petites tailles ou gros reins polykystiques, néphrocalcinose, calcul, hydronéphrose

Quel que soit le DFG, la persistance pendant plus de 3 mois de marqueurs biologiques d'atteinte rénale (protéinurie, leucocyturie, hématurie, microalbuminurie chez le diabétique de type 1) et/ou d'anomalies morphologiques témoigne d'une maladie rénale qui impose un diagnostic étiologique et/ou une surveillance néphrologique.

Un DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> est une insuffisance rénale indiscutable qu'il y ait ou non des marqueurs d'atteinte rénale associés (biologiques et/ou morphologiques et/ou histologiques).

Les patients ayant un DFG diminué entre 60 et 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (N - 2DS) :

- avec marqueurs d'atteinte rénale persistant plus de 3 mois seront considérés comme porteurs de maladie rénale chronique.
- sans marqueurs d'atteinte rénale devront avoir une surveillance de la fonction rénale et des marqueurs d'atteinte rénale car les données épidémiologiques sont insuffisantes pour porter le diagnostic d'insuffisance rénale ou de maladie rénale chronique.

La classification de sévérité des maladies rénales et de l'insuffisance rénale est présentée dans le *tableau 1*.

**Tableau 1.** Classification proposée de maladie rénale chronique et de sévérité d'insuffisance rénale chronique.

Stades	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Maladie rénale chronique* avec DFG ≥ 60	≥ 60
2	Insuffisance rénale modérée	30-59
3	Insuffisance rénale sévère	15-29
4	Insuffisance rénale terminale †	< 15

\*anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques

†le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par une clairance de la créatinine estimée < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> indépendamment du début du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation).

L'indication du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation) dépend du DFG et du contexte clinique. Les recommandations de l'ANAES de 1996 : « Indications de l'épuration extrarénale dans l'insuffisance rénale chronique » sont ici rappelées : « le traitement par dialyse doit être débuté lorsque apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'insuffisance rénale chronique terminale, soit habituellement lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 10 ml/min. Dans tous les cas où la clairance de la créatinine atteint 5 ml/min, le traitement doit être débuté ».

#### IV. DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Lors de la découverte d'une insuffisance rénale, il est recommandé :

- de confirmer la réalité de l'insuffisance rénale ;
- d'éliminer une insuffisance rénale aiguë et d'affirmer le caractère chronique ;
- de préciser le diagnostic étiologique.



→ **Confirmer la réalité de l'insuffisance rénale**

La découverte d'une insuffisance rénale nécessite de confirmer l'insuffisance rénale en recherchant les facteurs de variation de la créatininémie : interférences liées à d'autres substances, médicamenteuses ou non, à la prise de médicaments affectant la sécrétion tubulaire de créatinine (cimétidine, triméthoprim) ou aux circonstances du dosage.

En cas de doute, une deuxième estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault est recommandée. Le dosage de la créatininémie doit être pratiqué avec la même méthode de dosage et, si possible, dans le même laboratoire. Si le doute persiste, une mesure du DFG est recommandée.

→ **Éliminer une insuffisance rénale aiguë et affirmer le caractère chronique de l'insuffisance rénale**

**Devant une élévation de la créatininémie et une diminution du DFG estimé, il faut rechercher :**

- une insuffisance rénale fonctionnelle, en particulier chez le sujet âgé ;
- une insuffisance rénale aiguë, nécessitant un bilan uro-néphrologique en urgence, en particulier :
  - un obstacle ;
  - une cause médicamenteuse (produits de contraste iodés, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, anti-inflammatoires non stéroïdiens, aminosides...);
  - une glomérulonéphrite rapidement progressive (insuffisance rénale rapidement progressive, protéinurie, hématurie, signes extrarénaux) ;
  - une cause vasculaire.

**Les arguments en faveur du caractère chronique de l'insuffisance rénale sont :**

- l'existence d'antécédents familiaux de néphropathie, d'antécédents personnels de diabète, d'hypertension artérielle, d'infections urinaires hautes récidivantes, d'uropathie, de maladie athéromateuse, la prise chronique de médicaments néphrotoxiques ;
- l'existence antérieure d'une protéinurie, d'une hématurie, d'une créatininémie élevée ;
- l'existence d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative, d'une hypocalcémie ;
- l'existence d'une diminution de la taille des reins à l'imagerie (diamètre bipolaire < 10 cm à l'échographie rénale). La taille des reins peut cependant ne pas être diminuée si la maladie rénale initiale est un diabète, une amylose, et peut même être augmentée en cas de polykystose rénale.

**L'insuffisance rénale est dite chronique lorsqu'elle est présente depuis au moins 3 mois et est irréversible.**

→ **Préciser le diagnostic étiologique**

**Il est recommandé de rechercher systématiquement l'étiologie de l'insuffisance rénale car sa découverte peut conduire à la mise en œuvre d'un traitement spécifique qui aura d'autant plus de chance d'être efficace qu'il sera institué précocement.**

**Les éléments d'orientation diagnostique sont donnés par l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens paracliniques. Ils sont présentés dans le *tableau 2*.**

**Tableau 2.** Bilan initial à faire devant la découverte d'une IRC.

<b>Interrogatoire</b>	<b>Examen clinique</b>	<b>Examens paracliniques</b>
<p><b>Rechercher à l'interrogatoire :</b></p> <p><b>Des antécédents familiaux de néphropathie,</b></p> <p><b>Des antécédents personnels :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de diabète, d'hypertension artérielle, de maladie athéromateuse ;</li> <li>– d'infections urinaires hautes récidivantes, d'uropathie, de lithiase ;</li> <li>– de maladie systémique ou de maladie auto-immune ;</li> <li>– de goutte ;</li> <li>– de protéinurie, d'hématurie .</li> </ul> <p><b>La prise chronique ou intermittente de médicaments potentiellement néphrotoxiques :</b></p> <p>anti-inflammatoires non stéroïdiens, antalgiques, lithium, anti-calcineurines (ciclosporine, tacrolimus), sels d'or, D-pénicillamine, certaines chimiothérapies, certains antiviraux...</p> <p><b>L'exposition à des toxiques professionnels :</b></p> <p>plomb, cadmium.</p>	<p><b>Rechercher à l'examen clinique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une hypertension artérielle, un souffle vasculaire sur les axes artériels, la disparition de pouls périphérique ;</li> <li>– des œdèmes, des reins palpables, un obstacle urologique (globe vésical, touchers pelviens) ;</li> <li>– des signes extrarénaux de maladie systémique.</li> </ul> <p><b>Bandelette urinaire lors de la consultation à la recherche :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– d'une hématurie ;</li> <li>– d'une protéinurie ;</li> <li>– d'une leucocyturie ;</li> <li>– de nitrites, en faveur d'une infection des urines à germes à Gram négatif.</li> </ul>	<p><b>Examens biologiques sanguins :</b></p> <p><b>Électrophorèse des protéines sériques</b></p> <p><b>Glycémie à jeûn :</b> le diabète est défini par une glycémie à jeun (au moins 8 h de jeûne) <math>\geq 1,26</math> g/l (7 mmol/l) vérifiée sur un deuxième prélèvement.</p> <p><b>Examens biologiques urinaires :</b></p> <p><b>Protéinurie des 24 h</b> (associée à un dosage de la créatinurie des 24 h, qui permet de valider la qualité du recueil urinaire des 24 h) ou rapport protéinurie/créatinurie sur un échantillon d'urine si le recueil des urines de 24 h n'est pas possible.</p> <p><b>Cytologie urinaire quantitative sur urines fraîches :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pour rechercher et quantifier une hématurie (numération des globules rouges par ml) ;</li> <li>une leucocyturie (numération des leucocytes par ml) ;</li> <li>– pour rechercher des cylindres.</li> </ul> <p><b>Imagerie :</b></p> <p><b>L'échographie rénale :</b> taille des reins, asymétrie, des contours bosselés, gros reins polykystiques, néphrocalcinose, calculs, hydronéphrose, kyste(s), tumeur(s).</p> <p><b>L'échographie vésicale :</b> pathologie du bas appareil, résidu postmictionnel.</p> <p><b>L'abdomen sans préparation :</b> calculs, calcifications artérielles.</p>

**A l'issue de cette démarche, un avis néphrologique est recommandé pour orienter le diagnostic étiologique vers une cause glomérulaire, tubulo-interstitielle ou vasculaire (tableau 3).**

**Tableau 3.** Orientation du diagnostic étiologique devant une insuffisance rénale chronique.

	Arguments cliniques	Arguments paracliniques
<b>Néphropathie glomérulaire</b>	HTA Oedèmes ATCD de protéinurie, d'hématurie	Protéinurie >3 g/24h ou > 300 mg/mmol de créatinine Protéinurie associée à une hématurie et/ou cylindres hématiques Reins symétriques, contours réguliers Atrophie harmonieuse à un stade évolué
<b>Néphropathie tubulo-interstitielle</b>	HTA absente ou modérée et tardive ATCD d'infections urinaires récidivantes, uropathie, goutte, maladie métabolique	Protéinurie de faible débit (souvent < 1g/24h) Leucocyturie sans germes Cylindres leucocytaires Atrophie rénale asymétrique, contours bosselés
<b>Atteinte vasculaire parenchymateuse</b>	HTA ancienne Facteurs de risque cardio-vasculaire	Protéinurie faible Reins de taille symétrique
<b>Atteinte réno-vasculaire</b>	HTA sévère résistant à une bithérapie synergique Souffle Facteurs de risque cardio-vasculaire	Protéinurie faible Reins de taille asymétrique (petit rein du côté de la sténose)

HTA : hypertension artérielle, ATCD : antécédent

La conduite du diagnostic étiologique peut nécessiter d'autres examens comme une électrophorèse des protéines urinaires, une immunofixation des protéines urinaires, un échodoppler des artères rénales, une ponction biopsie rénale, une cystographie, une urographie intraveineuse, un scanner avec ou sans injection, une IRM avec ou sans gadolinium, une scintigraphie rénale, une artériographie rénale qui ne sera préconisée principalement qu'à visée thérapeutique (décision de revascularisation). Les examens sans injection de produit de contraste iodé sont à privilégier. L'injection d'iode expose au risque d'aggravation de l'insuffisance rénale.

## V. ORGANISER LE SUIVI DU PATIENT SELON LA GRAVITE DE L'INSUFFISANCE RENALE

**Un avis néphrologique est recommandé pour le patient ayant une maladie rénale chronique, dans le but de rechercher et de corriger des facteurs éventuellement réversibles, d'optimiser la stratégie d'intervention et pour organiser le suivi du patient.**

Le rythme et l'organisation du suivi (entre néphrologue et médecin correspondant) dépendent de la gravité de l'insuffisance rénale et des pathologies associées.

Le suivi a pour objectif :

- de surveiller le traitement spécifique de la néphropathie ;
- de supprimer les médicaments néphrotoxiques et d'adapter la posologie des médicaments à élimination rénale ;
- de ralentir la progression de l'insuffisance rénale ;
- de prendre en charge les complications de l'IRC, les facteurs de risque cardio-vasculaire, en particulier l'hypertension artérielle et les comorbidités ;
- de préparer le patient à un éventuel traitement de suppléance.

L'information du patient sur sa maladie et les modalités thérapeutiques est à débiter précocement. Le contenu de l'information est à adapter à chaque patient et à chaque stade de l'insuffisance rénale.

Par ailleurs, il est important de préserver le capital veineux de tout insuffisant rénal chronique.

Le *tableau 4* décrit les interventions en fonction du stade de la maladie rénale chronique et de l'insuffisance rénale chronique.

**Chaque stade inclut les interventions du ou des stades précédents.**

**Tableau 4.** Interventions selon le stade de la maladie rénale chronique et de l'insuffisance rénale chronique.

Stades	Définitions	Interventions
1	<b>Maladie rénale chronique</b> * <b>DFG = 60</b>	<b>Diagnostic étiologique et traitement</b> <b>Ralentir la progression</b> <b>Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire et des comorbidités</b> : hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, diabète <b>Eviction des produits néphrotoxiques</b>
2	<b>Insuffisance rénale modérée</b> <b>30 = DFG = 59</b>	<b>Diagnostic, prévention et traitement des complications, des comorbidités, des pathologies associées physiques ou cognitives</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>– hypertension artérielle ;</li> <li>– déséquilibre nutritionnel protéino-énergétique ;</li> <li>– anémie ;</li> <li>– anomalie du métabolisme phosphocalcique et atteintes osseuses (ostéite fibreuse, ostéomalacie, ostéopathie adynamique) ;</li> <li>– acidose métabolique et hyperkaliémie.</li> </ul> <b>Préserver le capital veineux pour les futurs abords vasculaires</b> <b>Vaccination contre le virus de l'hépatite B</b>
3	<b>Insuffisance rénale sévère</b> <b>15 = DFG = 29</b>	<b>Information et préparation au traitement de suppléance</b> : dialyse péritonéale, hémodialyse en centre ou hors centre, transplantation rénale avec donneur cadavérique ou donneur vivant
4	<b>Insuffisance rénale terminale</b> <b>DFG &lt; 15 ou traitement de suppléance</b> † (dialyse ou transplantation)	<b>Prise en charge palliative</b> <b>Ou traitement de suppléance</b> † (dialyse et/ou transplantation) <b>L'indication du traitement de suppléance dépend du DFG et du contexte clinique</b>

\* anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques ; DFG : ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ;

† Les recommandations de l'ANAES de 1996 : « indications de l'épuration extrarénale dans l'insuffisance rénale chronique » sont ici rappelées : « le traitement par dialyse doit être débuté lorsque apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'insuffisance rénale chronique terminale, soit, habituellement, lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 10 ml/min. Dans tous les cas où la clairance de la créatinine atteint 5 ml/min, le traitement doit être débuté ».

## VI. QUAND RECHERCHER UNE INSUFFISANCE RENALE OU UNE MALADIE RENALE ?

→ Une estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault (au mieux normalisée) est recommandée :

- **Chez les patients ayant une anomalie rénale :** protéinurie, hématurie, uropathie, lithiase, infections urinaires hautes récidivantes, néphropathie connue familiale ou non, suivi d'une insuffisance rénale aiguë réversible.
- **Chez des patients ayant un risque de maladie rénale :** antécédents familiaux de néphropathie, diabète, hypertension artérielle, maladie athéromateuse, maladie systémique avec atteinte rénale potentielle (amylose, sclérodermie, lupus, sarcoïdose), insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, goutte, dysglobulinémie monoclonale, prise prolongée ou consommation régulière de médicaments néphrotoxiques (lithium, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antiviraux, ciclosporine, tacrolimus, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétiques, antalgiques).
- **Dans certaines circonstances :**
  - avant et pendant la prescription d'aminosides, avant et après une chimiothérapie néphrotoxique (cisplatine et dérivés) ;
  - pour les injections de produits de contraste iodés, les précautions d'emploi mentionnées dans le VIDAL sont d'éviter toute déshydratation préalable à l'examen et de maintenir une diurèse abondante chez les sujets insuffisants rénaux, diabétiques, myélomateux, hyperuricémiques et chez les sujets athéromateux ; la vérification de la créatininémie n'est demandée que pour les produits de contraste iodés de haute osmolalité ;
  - chez le sujet âgé (âge > 75 ans), avant la prescription de médicaments à élimination rénale.
- **Devant des anomalies cliniques ou biologiques extrarénales :** découverte d'une anémie normochrome, normocytaire arégenerative, troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements), anomalies du métabolisme phosphocalcique cliniques (douleurs osseuses, fractures, tassement) ou biologiques (hypocalcémie, hypercalcémie).

*Dans certaines conditions, la formule de Cockcroft et Gault est d'interprétation difficile et une mesure du DFG peut s'avérer alors utile (accord professionnel) :*

- **Quand la production endogène de créatinine peut être modifiée :**
  - dénutrition sévère et obésité, nutrition parentérale prolongée ;
  - augmentation ou diminution de la masse musculaire, quelle qu'en soit l'étiologie (corticothérapie, maladies musculaires squelettiques, para et tétraplégie, amputation...);
  - insuffisance hépatocellulaire sévère.
- **Pour confirmer le diagnostic d'une insuffisance rénale en cas de doute.**
- **Pour préciser le degré d'insuffisance rénale.**
- Dans le cadre du suivi d'administration au long cours de médicaments potentiellement néphrotoxiques.

- **Une recherche de microalbuminurie est recommandée** chez les sujets diabétiques de type 1 et 2 une fois par an si la recherche de protéinurie est négative à la bandelette urinaire.
- **Une recherche de protéinurie à la bandelette urinaire est recommandée** chez les diabétiques une fois par an et les hypertendus une fois tous les 5 ans lorsque la première recherche est négative, complétée par un dosage de la protéinurie des 24 heures en cas de positivité.
- **Une recherche de protéinurie et d'hématurie est recommandée** en présence d'œdèmes, lors de la suspicion d'une gammopathie monoclonale, dans le suivi des maladies inflammatoires chroniques, et lors de la découverte d'un DFG inférieur à 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

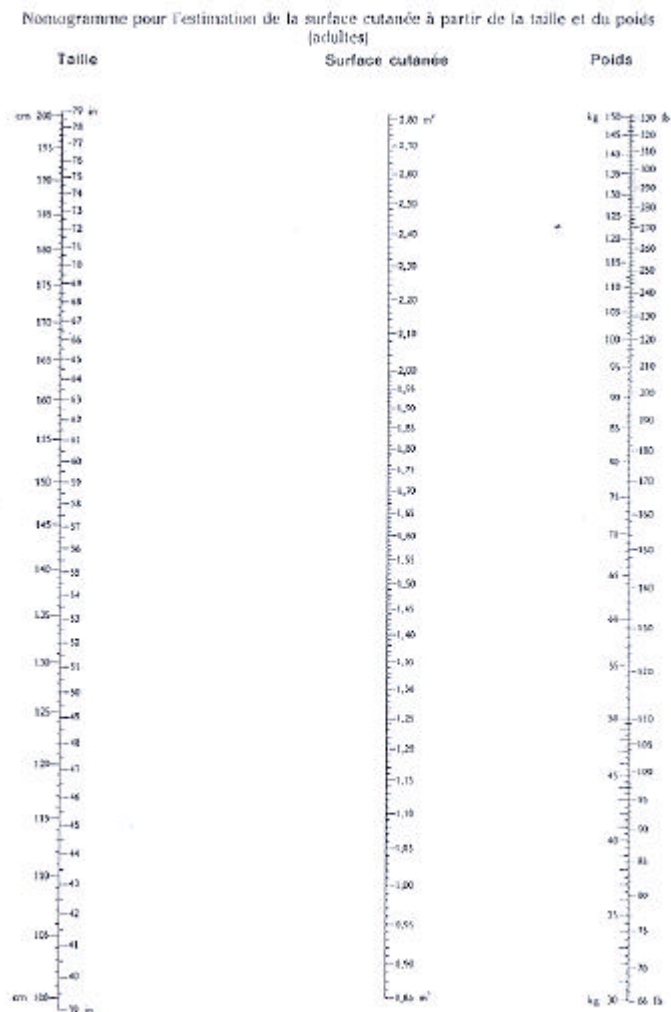
## VII. PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES

Le groupe de travail propose que les études suivantes soient menées :

- détermination des valeurs normales du DFG dans la population générale et notamment chez le sujet âgé ;
- performance de prédiction du DFG par la formule de Cockcroft et Gault chez le sujet âgé et chez l'obèse ;
- prévalence de l'insuffisance rénale chez les sujets insuffisants cardiaques et hépatiques ;
- impact des recommandations sur le recours plus précoce au néphrologue ;
- prise en charge de l'insuffisance rénale chez le sujet âgé (> 75 ans) ;
- collaboration avec la Société Française de Biologie Clinique pour l'élaboration de recommandations sur le dosage de la créatininémie.



## ANNEXE 1



Selon la formule de Du Bois et Du Bois, *Arch. Intern. Med.*, 17, 863 (1916) :  
 $S = P^{0,725} \times T^{0,725} \times 71,84$  ou  $\log S = \log P \times 0,425 + \log T \times 0,725 + 1,8564$   
 (S = surface cutanée en cm<sup>2</sup>, P = poids en kg, T = taille en cm)

(Source : Leporrier M. Petite encyclopédie médicale Hamburger. 18<sup>e</sup> éd. Paris : Flammarion ; 1993).

**La surface corporelle (Sc) peut être estimée par le nomogramme ci-dessus ou calculée avec la formule simplifiée suivante :**

$$Sc \text{ (m}^2\text{)} = [P(k) \times T \text{ (cm)} / 3600]^{0,5}$$

**La normalisation à la surface corporelle du DFG estimé par la formule de Cockcroft et Gault est effectuée de la façon suivante :**

$$[DFG \text{ (ml/min)} \times 1,73] / Sc$$

## ANNEXE 2

### La microalbuminurie ou paucialbuminurie

La microalbuminurie, terme quantitatif, désigne une albuminurie peu importante (pauci albuminurie) et non détectée par les méthodes traditionnelles de mesure ou de dépistage (bandelette) de la protéinurie.

Le dosage peut être effectué sur les urines de 24 heures (résultat en mg/24h) ou sur les urines de 4 heures (ou sur les urines de la nuit) (résultat en  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) ou sur un échantillon d'urine, exprimé en rapport de concentration albumine/créatinine en mg/mmol ou en mg/g. Le dosage de la microalbuminurie doit être effectué à 3 reprises et le diagnostic de microalbuminurie à caractère permanent est affirmé lorsqu'au moins deux des trois examens objectivent une microalbuminurie. Les valeurs normales et anormales sont présentées dans le *tableau 5*.

Une microalbuminurie est un marqueur d'atteinte rénale chez le sujet diabétique de type 1.

### La protéinurie

Elle peut être recherchée à la bandelette urinaire, en cas de positivité, elle doit être confirmée et quantifiée sur les urines de 24 heures ou sur un échantillon urinaire par le rapport protéinurie/créatininurie à n'importe quel moment de la journée lorsque le recueil des urines sur 24 heures n'est pas possible. Elles sont exprimées soit en mg/24 heures, soit en mg/g ou en mg/mmol pour le rapport protéine/créatinine sur échantillon urinaire. Les valeurs normales et pathologiques sont présentées dans le *tableau 5*.

**Tableau 5.** Définition des anomalies de l'albuminurie et de la protéinurie pathologique.

<b>Albuminurie normale</b> < 30 mg/24 heures
<b>Microalbuminurie</b> : 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ ou 30-300 mg/24 heures ou rapport albuminurie/créatininurie > 2mg/mmol
<b>Protéinurie</b> > 300 mg/24 heures ou rapport protéinurie/créatininurie > 200 mg/g (22 mg/mmol)

### L'hématurie

Elle est recherchée à la bandelette urinaire et confirmée par la cytologie urinaire quantitative. Elle est pathologique si elle est supérieure à 10 GR/mm<sup>3</sup> ou 10 000/ml.

Les cylindres hématiques permettent d'affirmer l'origine glomérulaire de l'hématurie.

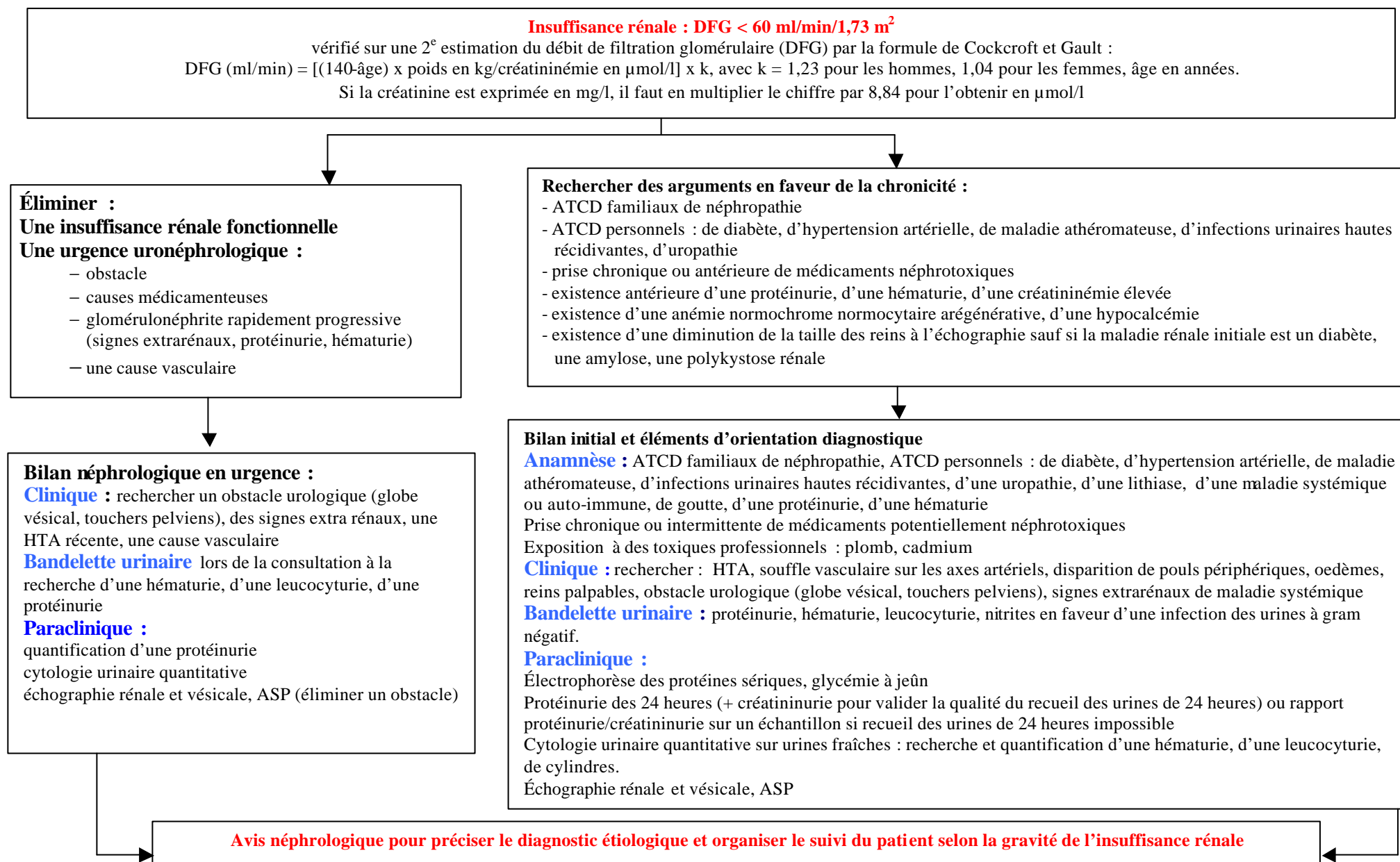
### La leucocyturie

Elle est recherchée à la bandelette urinaire et confirmée par la cytologie urinaire quantitative. Elle est pathologique si elle est supérieure à 10 GB/mm<sup>3</sup> ou 10 000/ml.

L'existence de cylindres leucocytaires oriente vers une atteinte interstitielle, surtout si elle est associée à une protéinurie de faible taux.

### Anomalies morphologiques

La découverte à l'échographie rénale d'une asymétrie de taille, de contours bosselés, de reins de petite taille ou au contraire de gros reins polykystiques, d'une néphrocalcinose, de calculs, d'une hydronéphrose témoignent d'une maladie rénale.



**Classification proposée de maladie rénale chronique et de sévérité d'insuffisance rénale**

Stades	Définitions	DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	Maladie rénale chronique avec DFG <sup>3</sup> 60	<sup>3</sup> 60
2	Insuffisance rénale modérée	30-59
3	Insuffisance rénale sévère	15-29
4	Insuffisance rénale terminale	< 15 ou <sup>†</sup> traitement de suppléance (dialyse ou transplantation)

\*anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques

<sup>†</sup> Les recommandations de l'ANAES de 1996 : « indications de l'épuration extrarénale dans l'insuffisance rénale chronique » sont ici rappelées : « le traitement par dialyse doit être débuté lorsque apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'insuffisance rénale chronique terminale, soit, habituellement lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 10 ml/min. Dans tous les cas où la clairance de la créatinine atteint 5 ml/min, le traitement doit être débuté ».

**Définition des marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie, microalbuminurie chez le diabétique de type 1, hématurie, leucocyturie, anomalies morphologiques**

**Albuminurie normale** < 30 mg/24 heures  
**Microalbuminurie** : 20-200 µg/min ou 30-300 mg/24 heures  
 ou rapport albuminurie sur créatininurie > 2 mg/mmol  
**Protéinurie** > 300 mg/24 heures ou : rapport protéinurie/créatininurie > 200 mg/g  
**Hématurie pathologique** : GR > 10/mm<sup>3</sup> ou 10 000/ml  
**Leucocyturie pathologique** : GB 10/mm<sup>3</sup> ou 10 000/ml  
**Anomalies morphologiques** à l'échographie rénale : asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petites tailles ou gros reins polykystiques, néphrocalcinose, calcul, hydronéphrose

**Quel que soit le DFG, la persistance pendant plus de 3 mois de marqueurs d'atteinte rénale témoigne d'une maladie rénale qui impose un diagnostic étiologique et/ou une surveillance néphrologique.**

**Orientation du diagnostic étiologique devant une insuffisance rénale chronique**

**Néphropathie glomérulaire**  
**Arguments cliniques :**  
 HTA, oedèmes, ATCD de protéinurie, d'hématurie  
**Arguments paracliniques :**  
 Protéinurie > 3g/24 h ou > 300 mg/mmol de créatinine  
 Protéinurie associée à une hématurie et/ou cylindres hématiques  
 Reins symétriques, contours réguliers  
 Atrophie harmonieuse à un stade évolué

**Néphropathie tubulo-interstitielle**  
**Arguments cliniques :**  
 HTA absente ou modérée et tardive  
 ATCD d'infections urinaires hautes récidivantes, uropathie, goutte, maladie métabolique  
**Arguments paracliniques :**  
 Protéinurie de faible débit (souvent < 1g/24h)  
 Leucocyturie sans germes  
 Cylindres leucocytaires  
 Atrophie rénale asymétrique, contours bosselés

**Atteinte vasculaire parenchymateuse**  
**Arguments cliniques :**  
 HTA ancienne  
 Facteurs de risque cardio-vasculaire  
**Arguments paracliniques :**  
 Protéinurie faible  
 Reins de taille symétrique

**Atteinte réno-vasculaire**  
**Arguments cliniques :**  
 HTA sévère résistant à une bithérapie synergique  
 Souffle vasculaire  
 Facteurs de risque cardio-vasculaire  
**Arguments paracliniques :**  
 Protéinurie faible  
 Reins de taille asymétrique (petit rein du côté de la sténose)

---

## ARGUMENTAIRE

---

L'insuffisance rénale chronique terminale constitue en France comme dans les autres pays industrialisés un problème majeur de santé publique. En France, un plan d'action « Insuffisance rénale chronique » est prévu sur 3 ans (2002, 2003, 2004) (1). Ce plan rapporte les données épidémiologiques françaises suivantes : entre 1,74 et 2,5 millions de personnes ont une insuffisance rénale chronique non terminale, 45 000 une insuffisance rénale chronique terminale. Environ deux tiers (26 à 29 000) des patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale sont actuellement traités par dialyse et un tiers (15 000) a un greffon rénal fonctionnel. Cette population augmente d'environ 7 000 nouveaux cas par an. Le coût global du traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale est estimé à 2 % de la totalité des dépenses de santé au bénéfice d'environ 0,75 ‰ de la population française globale.

Actuellement, en France, environ 20 à 35 % des patients admis en dialyse ont été pris en charge par un néphrologue moins de 1 à 6 mois avant la 1<sup>re</sup> dialyse (2-6). Cette situation est également observée en Europe, dans une enquête (7) portant sur 14 centres de dialyse (dont 2 français : Colmar, Caen) et 2 236 patients, 585 soit 26 % avaient été pris en charge par un néphrologue moins d'un mois avant la mise sous dialyse. La prise en charge néphrologique des patients ayant une insuffisance rénale chronique intervient donc à un stade avancé de la maladie. Ceci peut s'expliquer en partie par le caractère volontiers asymptomatique de l'insuffisance rénale. Cette prise en charge tardive a des conséquences délétères pour le patient et pour la société. L'ensemble de ces données et l'absence actuelle de consensus sur la définition de l'insuffisance rénale chronique non terminale justifient la nécessité d'élaborer des recommandations sur la définition et le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique non terminale destinées aux médecins non-néphrologues. Elles ont pour objectif d'améliorer la prise en charge précoce des patients ayant une insuffisance rénale chronique non terminale.

Les questions suivantes sont traitées :

- I Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France
- II Conséquences d'une prise en charge néphrologique tardive et facteurs associés
- III Méthodes d'évaluation de la fonction rénale
- IV Valeurs normales du DFG et ses variations
- V Définitions de l'insuffisance rénale et des maladies rénales
- VI Diagnostic de l'insuffisance rénale
- VII Quand rechercher une insuffisance rénale et une maladie rénale chronique ?

### I. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE EN FRANCE

Les données épidémiologiques d'incidence et de prévalence de l'insuffisance rénale chronique seront limitées ici aux données françaises (mais les mêmes tendances sont observées dans les autres pays industrialisés).

Les données épidémiologiques concernant l'insuffisance rénale chronique en France sont imparfaites pour les raisons suivantes :

- l'insuffisance rénale chronique terminale se définit par le recours à un traitement de suppléance, transplantation, hémodialyse ou dialyse péritonéale. Les indications d'initiation de traitement ne sont pas consensuelles ;

- le calcul de l'incidence et de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale se fait par l'intermédiaire du nombre de patients ayant un traitement de suppléance. Ce calcul nécessite un enregistrement exhaustif des cas, il ne prend pas en compte les patients n'arrivant jamais en néphrologie et suppose que tous les patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale puissent bénéficier d'un traitement. En France, il n'existe pas de contre-indication réelle à un traitement de suppléance en dehors de pathologies très avancées avec cachexie majeure ou de certaines démences (8) ;
- il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus sur la définition biologique de l'insuffisance rénale chronique non terminale ;
- il n'y a pas de registre national de l'insuffisance rénale chronique en France permettant d'avoir des données exhaustives sur la prévalence et l'incidence de l'insuffisance rénale chronique en France, le registre national, mis en place en 1990, ayant cessé son activité en 1994 (9) ;
- les données épidémiologiques sont fondées essentiellement sur des études régionales, le plus souvent sur des périodes relativement courtes. La plupart d'entre elles concerne l'insuffisance rénale chronique terminale (IRT).

## **I.1. Données de la littérature sur l'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale chronique en France**

### **I.1.1. Études sur l'insuffisance rénale chronique terminale (IRT)**

Trois études (10-12) concernant l'épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale en France ont été identifiées. Dans ces trois études, les données épidémiologiques concernent l'insuffisance rénale terminale traitée (dialyse et/ou reprise de dialyse après échec de transplantation).

#### — *Enquête prospective coopérative en Ile-de-France 1998 (10)*

L'enquête prospective coopérative de Jungers et *al.* (10) a été conduite en Ile-de-France en 1998. Son objectif était de déterminer l'incidence et la prévalence de l'IRT traitée par dialyse en 1998 en Ile-de-France, les caractéristiques démographiques des patients, leur comorbidité et la durée de leur prise en charge néphrologique antérieure, ainsi que l'évolution de la prévalence sur une année. Tous les services de néphrologie et toutes les unités de dialyse des 8 départements d'Ile-de-France ont été inclus dans l'enquête, selon le principe du volontariat. L'enquête d'incidence s'est déroulée du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 1998, période durant laquelle ont été inclus tous les patients consécutifs ayant une insuffisance rénale irréversible nécessitant la mise en dialyse de suppléance quelle qu'en soit la cause, y compris les patients revenant en dialyse après échec de transplantation. Pour chaque patient, une fiche d'inclusion a été remplie par l'équipe médicale de l'unité de dialyse puis enregistrée sur ordinateur après exclusion des doublons. L'enquête de prévalence a porté sur le début du mois de janvier 1998 puis de 1999.

Le taux de participation des centres a été de 100 %. Le nombre total de patients ayant commencé ou recommencé la dialyse de suppléance en 1998 était de 1 155 dont 29 enfants âgés de moins de 17 ans et 86 retours de transplantation (7,4 %), soit une incidence de 108 par million d'habitants. Le nombre de nouveaux patients atteints d'IRT (primodialysés) était de 1 069, soit une incidence de 100 par million d'habitants.

Les résultats sont présentés dans le *tableau 1* par tranche d'âge et selon le sexe.

**Tableau 1.** Incidence\* de l'insuffisance rénale terminale en fonction de l'âge et du sexe en Ile-de-France en 1998, d'après Jungers, 2000 (10).

Age (an)	Hommes (pmh <sup>†</sup> )	Femmes (pmh <sup>†</sup> )	Total (pmh <sup>†</sup> )
<17	17	12	14
18-39	69	41	55
40-59	130	69	100
60-74	252	139	190
> ou = 75	441	163	259
total	129	74	100*

\*incidence des « primodialysés », c'est-à-dire sans tenir compte des 86 retours de transplantation ; †pmh : nombre annuel de nouveau cas par an et par million d'habitants

L'incidence de l'insuffisance rénale terminale était près de 2 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes dans toutes les tranches d'âge. Elle était plus élevée chez les sujets âgés, phénomène majoré ici par l'exclusion des patients en échec de transplantation (les patients transplantés appartiennent habituellement aux tranches d'âge les plus jeunes).

Entre janvier 1998 et janvier 1999, le nombre total de patients traités par dialyse de suppléance a augmenté de 4 463 (prévalence : 417/millions d'habitants) à 4 632 (prévalence : 433/ millions d'habitants), soit une augmentation de 3,8 % en 1998.

Le bordereau d'inclusion individuel renseignait la nature de la néphropathie causale dans 1 006 cas. L'insuffisance rénale terminale était due à une néphropathie vasculaire dans 22,5 % de ces cas et à une néphropathie diabétique dans 20,6 % de ces cas.

Il faut souligner qu'en l'absence de contrôle de la qualité du recueil des informations, l'exhaustivité de l'enquête est incertaine. De plus, l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale est probablement sous-estimée puisque cette enquête a été conduite exclusivement auprès des néphrologues en charge de patients dialysés.

— *Registre des insuffisants rénaux terminaux de la région Champagne-Ardenne (11)*

Le Registre des insuffisants rénaux terminaux de la région Champagne-Ardenne (11) est établi depuis 1992. Il recense de façon biennale tous les patients insuffisants rénaux chroniques arrivés au stade terminal et pris en charge dans les différentes structures de soins de la région (centres lourds et activité hors centre des quatre départements). Un correspondant dans chaque centre renseigne une fiche-centre et une fiche-patient pour chaque patient. La fiche-centre indique le nombre de patients et leur mode de traitement au 1<sup>er</sup> janvier de l'année analysée. La fiche-patient indique les éléments suivants : âge, sexe, étiologie, mode initial de suppléance, changement éventuel de traitement dans l'année, devenir au 31 décembre, cause du décès si décès. Le recueil des données est effectué bénévolement par un des auteurs (R. Montagnac) à partir de ces fiches. Les données sont mutuellement contrôlées. Deux incidences sont définies par les auteurs : une incidence «de travail » qui inclut les patients domiciliés hors de la région mais qui sont pris en charge par des centres champardennais, et une incidence «régionale » qui ne prend en compte que les patients réellement domiciliés dans la région. Ces deux incidences ont été calculées par rapport à la population de la région. L'incidence «de travail » ne traduit pas les besoins réels de la région (biais liés à d'éventuelles insuffisances de prise en charge extrarégionales et/ou au caractère attractif des centres champardennais). Seule l'incidence régionale a une pertinence épidémiologique. Les retours de greffe ne sont pas comptabilisés dans l'incidence l'année de la reprise de la dialyse ; ils sont en revanche comptabilisés dans les données de prévalence.

Le *tableau 2* indique l'évolution de l'incidence «régionale » et de la prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse entre 1992 et 2000.

**Tableau 2.** Incidence «régionale » et prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse au 1<sup>er</sup> janvier de chaque année, d'après Montagnac, 2000 (11).

	Années				
	1992	1994	1996	1998	2000
<b>Incidence « régionale »*</b>	58	70	80	86	
<b>Prévalence*</b>	331	350	363	384	426

\*par million d'habitants

En six ans, l'incidence régionale a augmenté de 58 à 86 par millions d'habitants, et l'incidence de travail de 64 à 119. La prévalence (par million d'habitants) a augmenté de 331 en 1992 à 426 en 2000, soit en 8 ans une augmentation de 29 % du nombre de patients traités. Le *tableau 3* indique la répartition des nouveaux patients en fonction de l'âge.

**Tableau 3.** Répartition en pourcentage des nouveaux patients par tranche d'âge, et par année analysée, d'après Montagnac, 2000 (11).

Tranche d'âge	Années			
	1992	1994	1996	1998
< 15 ans	2,3	0,9	0,8	0,6
[15-30 ans[	9,3	5,7	3,3	6,2
[30-45 ans[	10,5	11,3	7,5	6,8
[45-60 ans[	15,1	19,8	17,5	19,3
[60-75 ans[	48,8	40,6	50,9	39,8
>= 75 ans	14	21,7	20	27,3
<b>total</b>	100 %	100 %	100 %	100 %

Le nombre de patients âgés de plus de 75 ans a doublé entre 1992 et 1998.

- *Enquête région Rhône-Alpes (12).*

Dans la région Rhône-Alpes, une enquête transversale de prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse a été réalisée sur une semaine, chaque année de 1993 à 1999 (12). Sont concernées toutes les structures de dialyse des 8 départements de la région et des départements limitrophes. L'article ne précise pas les modalités de recueil des données, ni les moyens du contrôle de qualité des renseignements. Le nombre total de patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale a augmenté linéairement de 6,1 % par an. La prévalence (par million d'habitants) a augmenté de 311 en 1993 à 407 en 1999, soit + 5 % par an en analyse de tendance. Il était observé un vieillissement de la population prévalente, dont l'âge moyen augmentait de 59,4 ans en 1993 à 63 ans en 1999, une augmentation du rapport homme/femme ainsi qu'une augmentation des néphropathies vasculaires et diabétiques passées de 26,4 à 31,7 % entre 1997 et 1999.

Les études sur la prévalence et l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse sont résumées dans le *tableau 4*.



**Tableau 4.** Etudes françaises sur la prévalence et l'incidence de l'IRT traitée par dialyse.

Auteurs Année	Région étudiée Type d'étude	Incidence des patients mis en dialyse	Prévalence de l'IRT traitée par dialyse	Remarques
<b>Jungers, 2000 (10)</b>	Ile-de-France Enquête prospective coopérative	108 pmh* en 1998 100 pmh en 1998 si l'on exclut les retours de transplantation	Augmente de 417 à 433 pmh entre début et fin 1998 soit + 3,8 % en 1 an	N vasculaires = 22,5 % N diabétiques = 20,6 % Incidence IRCT 2 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes à tout âge Incidence plus élevée chez les sujets âgés
<b>Montagnac, 2000 (11)</b>	Champagne- Ardenne Registre régional exhaustif recensement biennal	86 pmh* en 1998 <sup>†</sup>	384 pmh au 1/01/98 426 pmh au 1/01/00 soit une augmentation de + 11 % en 2 ans	
<b>Labeeuw, 2001 (12)</b>	Rhône-Alpes 7 enquêtes annuelles de prévalence sur 1993-1999		Augmente de 311 en 1993 à 407 pmp en 1999 soit + 5 % par an en analyse de tendance	Vieillessement de la population prévalente Augmentation du rapport homme/femme Augmentation des N. vasculaires et diabétiques

N = néphropathie ; IRT = insuffisance rénale terminale ; \*pmh : nombre de cas par an et par million d'habitants ; <sup>†</sup>les retours de greffe n'ont pas été comptabilisés dans l'incidence l'année de la reprise de la dialyse

### I.1.2. Études sur l'insuffisance rénale chronique non terminale

La seule étude dont on dispose sur l'épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique non terminale en France est une enquête prospective conduite en Ile-de-France en 1991-1992 (13). Etaient inclus tous les patients adressés dans tous les services de néphrologie, publics ou privés d'Ile-de-France, ayant une IRC définie par une créatininémie supérieure à 200  $\mu\text{mol/l}$ . La période d'inclusion s'étendait du 1<sup>er</sup> juillet 1991 au 30 juin 1992. Le taux de réponse global des services était de 98 % (100 % pour les services hospitaliers universitaires, 96 % pour les autres services). Les résultats étaient les suivants : 2 775 nouveaux cas correspondant à tous les patients référés en néphrologie ayant une créatininémie  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$  à l'admission et vivant en Ile-de-France ont été observés durant la période d'étude, soit une incidence de 260 par million d'habitants. Parmi eux, 1 958 (soit 184/million) avaient une créatininémie  $\geq 300 \mu\text{mol/l}$  et 847 (soit 79/million)  $\geq 500 \mu\text{mol/l}$ . La prévalence de l'insuffisance rénale par tranche d'âge et selon le sexe est présentée dans le *tableau 5*.

**Tableau 5.** Prévalence de l'insuffisance rénale chronique définie par une créatininémie  $\geq 200 \mu\text{M}$  en Ile-de-France en 1992, d'après Jungers, 1996 (13).

Age (an)	Hommes (pmh*)	Femmes (pmh)	Total (pmh)
<b>18-39</b>	120	64	92
<b>40-59</b>	345	184	265
<b>60-74</b>	739	354	523
<b><sup>3</sup> 75</b>	1 124	356	619
<b>Total</b>	348	179	260

\*pmh : nombre de cas par million d'habitants

La prévalence était deux fois supérieure chez les hommes comparés aux femmes jusqu'à l'âge de 75 ans, 3 fois supérieure après 75 ans. L'incidence de l'insuffisance rénale chronique augmentait avec l'âge dans les 2 sexes.

Cette étude ne portait que sur des patients adressés en néphrologie, excluant par conséquent les patients ayant une créatininémie supérieure à 200 µmol/l vus dans les services hospitaliers non néphrologiques et par les médecins généralistes durant la période d'étude. La définition de l'IRC par une créatininémie supérieure à 200 µmol/l est arbitraire et correspond à une amputation déjà importante de la fonction rénale d'où une sous-estimation certaine de la fréquence de l'IRC. De plus, le même seuil de créatininémie est choisi quel que soit l'âge, alors que la créatininémie dépend aussi de la masse musculaire qui tend à diminuer avec l'âge. L'incidence de l'insuffisance rénale chronique ainsi déterminée est donc probablement sous-estimée, en particulier pour les patients âgés dont on sait qu'une proportion importante n'est pas adressée au néphrologue.

**Au total, ces études observent une augmentation de l'incidence et de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale en France.**

**Dans les régions étudiées, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse se situe à plus de 400 par million d'habitants en 2000, avec une augmentation de 3 à 5,5 % par an en analyse de tendance.**

**L'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse (86 à 108 par million d'habitants en 1998) est probablement sous-estimée par ces études, d'une part parce qu'elles ont été conduites dans les services de néphrologie et d'autre part parce qu'elles ne comptabilisent pas les patients en échec de transplantation ou les transplantations préemptives.**

**La prévalence de l'insuffisance rénale chronique non terminale est (sous)-estimée à 260 par million d'habitants dans la seule étude disponible (13).**

## **I.2. Données de la littérature sur l'épidémiologie des maladies responsables de l'insuffisance rénale chronique observées en France**

### **I.2.1. Biais de classification**

Il n'existe pas de système de classification uniforme des maladies rénales entre les pays, même si des efforts ont été faits pour harmoniser les classes de maladies rénales en 10 catégories à partir des 3 registres principaux américain, européen et australien (14). Il existe une certaine confusion dans la classification des maladies vasculaires ou hypertensives, ce diagnostic étant plus facilement porté chez les patients de race noire ou âgés. Le diabète est parfois considéré comme une comorbidité ou bien comme la cause de la maladie rénale, alors que 20 % des patients diabétiques de type 2 en insuffisance rénale ont une néphropathie d'une autre origine que le diabète. En Australie, 85 % des glomerulonéphrites sont prouvées histologiquement contre 50 % en Europe et 30 % aux USA (14).

## I.2.2. Epidémiologie des maladies responsables de l'insuffisance rénale chronique observées en France

Dans l'enquête prospective (10) réalisée dans la région Ile-de-France en 1998, et décrite en I.1.1, les principales causes de l'insuffisance rénale chronique terminale ont été répertoriées, les résultats sont présentés dans le *tableau 6*.

**Tableau 6.** Principales causes d'insuffisance rénale terminale en 1998, d'après Jungers, 2000 (10).

Maladie responsable de l'IRCT	Fréquence
Néphropathies vasculaires (néphroangiosclérose et/ou sténose artérielle rénale et/ou embols de cholestérol)	22,5 %
Néphropathies diabétiques	20,6 %
dont diabète de type 1	5,8 %
et diabète de type 2	14,8 %
Glomérulonéphrites chroniques primitives	20,3 %
dont glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA	7,2 %
Néphropathies interstitielles chroniques	11,8 %
Néphropathie de reflux	2,6 %
Néphropathies héréditaires	8,8 %
Dont polykystose rénale	7,7 %
Maladies de système	6,3 %
Autres et indéterminées	7,1 %

Dans le registre de Champagne-Ardenne (11), présenté dans le chapitre I.1.1, la fiche-patient renseignait sur les étiologies de l'insuffisance rénale chronique terminale des patients. La répartition de celles-ci est indiquée dans le *tableau 7*.

**Tableau 7.** Répartition des étiologies de l'IRT des nouveaux patients en pourcentage, d'après Montagnac, 2000 (11).

Étiologies de l'IRT	Années			
	1992	1994	1996	1998
<b>N glomérulaires</b>	27,9	20,8	13,3	17,4
<b>N interstitielles</b>	17,4	8,5	11,7	14,3
<b>N vasculaires</b>	20,9	18,9	25	28,6
<b>N diabétiques</b>	17,4	28,3	20	19,9
<b>N héréditaires dont PKR</b>	5,8	8,5	13,3	8,7
<b>Causes diverses</b>	5,8	7,5	8,3	8,7
<b>Causes indéterminées</b>	4,7	7,5	8,3	2,5

N : néphropathie ; PKR : polykystose rénale

Les néphropathies vasculaires et diabétiques sont passées de 38,3 % du recrutement des nouveaux patients en 1992 à 48,5 % en 1998.

Une enquête épidémiologique réalisée en côte Nord de la Bretagne (15) avait pour but d'analyser l'évolution de l'incidence annuelle de l'insuffisance rénale terminale traitée secondaire aux différentes formes de néphropathies vasculaires chez les patients de plus de 60 ans. L'étude concernait les patients de la région sanitaire située sur la côte nord de la Bretagne atteints d'IRT ayant bénéficié d'une thérapeutique de suppléance entre le 1<sup>er</sup> janvier 1976 et le 31 décembre 1996. Un seul centre de

néphrologie existe dans cette région, et les auteurs ont pu vérifier que 98,7 % des nouveaux patients en insuffisance rénale chronique terminale traitée avaient été pris en charge dans ce centre. Les critères diagnostiques des différentes formes de néphropathies vasculaires (néphroangiosclérose non maligne, néphropathie ischémique athéromateuse, néphropathie par embols de cholestérol, néphropathie vasculaire indéterminée) étaient explicités. La période d'observation (1976-1996) était divisée en deux périodes équivalentes de 5 ans (01/01/1982-31/12/1986 et 01/01/1992-31/12/1996) pour comparer les incidences. Les principaux résultats sont présentés dans le *tableau 8*.

**Tableau 8.** Evolution de l'incidence annuelle de l'IRT traitée et de l'IRT traitée secondaire aux néphropathies vasculaires, en général et chez les patients de plus de 60 ans par million d'habitants, d'après Simon, 1998 (15).

<b>Incidence par million d'habitants</b>	<b>Période 1982-1986</b>	<b>Période 1992-1996</b>
<b>Incidence IRT traitée</b>	76	95
<b>Incidence IRT traitée chez &gt; 60 ans</b>	97	247
<b>Incidence IRT traitée secondaire aux néphropathies vasculaires</b>	5,5	27,5
<b>Incidence IRT traitée secondaire aux néphropathies vasculaires chez &gt; 60 ans</b>	22	110

Les néphropathies vasculaires étaient la première cause d'insuffisance rénale terminale traitée chez le malade âgé de plus de 60 ans. L'incidence annuelle était de 27,5 par million d'habitants dans la période 1992-1996 pour la population globale et de 110 par million d'habitants chez les plus de 60 ans. Dans cette région, les néphropathies vasculaires étaient responsables à elles seules de la progression de l'incidence globale de l'insuffisance rénale terminale traitée. Les modalités du recueil des données n'étaient pas précisées dans l'article.

L'étude UREMIDIAB 2 (16) est une enquête épidémiologique réalisée en 1995 sur l'ensemble des territoires français. L'objectif était de mesurer l'incidence et la prévalence du diabète parmi les patients dialysés en France. La population étudiée était constituée de tous les patients traités par dialyse dans les 244 centres de dialyse, privés ou publics listés à l'AURA (Association pour l'Utilisation du Rein Artificiel), en France (232 centres) et dans les territoires d'outre-mer (12 centres). Chaque centre de dialyse recevait un « formulaire-centre » pour renseigner le nombre total de patients dialysés durant les deux derniers jours de 1995, le nombre de diabétiques parmi eux (prévalence), en précisant le type du diabète, selon des critères préalablement définis, et le nombre de nouveaux dialysés en 1995 (incidence). Le centre remplissait aussi un « formulaire-patient » pour renseigner plus spécifiquement la population des diabétiques. Le taux moyen de réponse était de 73 %.

L'incidence et la prévalence du diabète parmi les dialysés étaient respectivement de 15,7 et 13,04 % en métropole et de 35,6 et 25,7 % dans les DOM-TOM. Ces chiffres augmentaient par rapport aux enquêtes précédentes menées en 1989 et 1992. Il existait en France un gradient décroissant du Nord-Est au Sud-Ouest.

**Au total, ces études (10,11,15,16) montrent que les néphropathies diabétiques et vasculaires sont devenues les principales causes d'insuffisance rénale chronique terminale en France, tout particulièrement dans les DOM-TOM. Elles représentent plus de 40 % des cas. Les glomérulonéphrites chroniques**

**primitives et les néphropathies interstitielles chroniques représentent environ 30 % des cas.**

### I.3. Prévalence estimée des individus à risque d'insuffisance rénale chronique

La prévalence des sujets à risque de développer une insuffisance rénale n'a pas été étudiée systématiquement et a été limitée aux patients diabétiques, hypertendus et aux sujets âgés (*tableau 9*).

**Tableau 9.** Prévalence estimée des sujets à risque d'insuffisance rénale chronique en France.

Groupe à risque	Source des informations	Prévalence %	Prévalence N
<b>diabétiques</b>	Conférence nationale de Santé 1998, ALFEDIAM*		150 000 type 1 1 500 000 type 2
<b>hypertendus</b>	Société française de Cardiologie	20 % population adulte	7 millions
<b>Âge &gt; 75 ans</b>	Site du recensement national 1999	Hommes : 2,75 % <sup>†</sup> Femmes : 4,94 % <sup>†</sup> 7,69 % (hommes + femmes)	1 611 900 hommes 2 893 011 femmes 4 504 911 (hommes + femmes)

ALFEDIAM : Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques ; <sup>†</sup> % calculé sur le nombre total d'individus recensés en 1999 en France (58 520 688).

En France, l'incidence et la prévalence de l'insuffisance rénale ne sont pas connues dans la population des patients diabétiques de type 1 et chez les sujets âgés de plus de 60 ans. La prévalence de l'insuffisance rénale chez le diabétique de type 2 peut être approchée à partir de trois études (17-19) en France. Le diagnostic de l'insuffisance rénale était fondé sur la créatininémie dans 2 études (17,18) et non précisé dans une étude (19). Les résultats sont présentés dans *le tableau 10*.

**Tableau 10.** Prévalence de l'insuffisance rénale chez les diabétiques de type 2 en France.

Auteurs années	Type de l'étude Population Nombre de sujets	Critère diagnostique de l'insuffisance rénale	Prévalence
<b>Delcourt, 1998</b> (17)	Multicentrique, prospective Diabétiques de type 2 200 femmes, 227 hommes	Créatininémie > 150 µmol/l	Hommes : 3,1 % Femmes : 2,5 %
<b>Le Floch, 2000</b> (18)	Enquête, échantillon aléatoire de médecins généralistes I1 : 1 383 diabétiques de type 2 insulino traités ± traitement oral I2 : 5 351 diabétiques de type 2 (mesures diététiques seules ou associées au traitement oral)	Créatininémie > 15 mg/l	I1 : 4,3 % I2 : 3,3 %
<b>Detournay, 2000</b> (19)	Enquête, échantillon aléatoire de médecins généralistes (311) et d'endocrinologues (51) 4 119 diabétiques de type 2	*Insuffisance rénale ou transplantation	2,6 %

\* les critères diagnostiques de l'insuffisance rénale n'étaient pas précisés dans l'article

La prévalence de l'insuffisance rénale a été estimée dans une sous-population d'hypertendus, dans une enquête nationale menée en 1999 par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (20). Elle a porté sur les 10 665 patients âgés de 20 à 80 ans ayant obtenu une exonération du ticket modérateur pour hypertension artérielle essentielle sévère pendant la période d'inclusion (31 mai à mi-novembre 1999). Une valeur de créatininémie était disponible pour 78,1 % des patients, permettant le calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault. 23,2 % de ces patients avaient une clairance de la créatinine < 60 ml/min.

#### **I.4. Conclusions sur l'épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique**

**Les données françaises (10-13,15,16,21) permettent de conclure que :**

- **La prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse en France peut être estimée à environ 400 par million d'habitants et l'incidence à environ 100 par million d'habitants,**
- **Incidence et prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée sont en augmentation,**
- **La prévalence et l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale augmentent avec l'âge,**
- **Il existe une prépondérance masculine à tous les âges,**
- **Les néphropathies vasculaires et les néphropathies diabétiques sont devenues les premières causes d'insuffisance rénale chronique terminale et représentent 40 % des cas, leur fréquence est en augmentation. Les néphropathies glomérulaires primitives représentent de 17 à 20 % des cas, les néphropathies interstitielles de 11 à 14 % des cas,**
- **La prévalence de l'insuffisance rénale chronique non terminale est estimée à 260 par million d'habitants, sur la base des données d'une étude définissant l'insuffisance rénale chronique par une créatininémie > 200 µmol/l. Cette prévalence est probablement sous-estimée.**

**Ces données sont comparables à celles observées dans d'autres pays développés (USA, Japon, Europe).**

## **II. CONSEQUENCES D'UNE PRISE EN CHARGE NEPHROLOGIQUE TARDIVE ET FACTEURS ASSOCIES**

### **II.1. Conséquences d'une prise en charge néphrologique tardive**

#### **Données de la littérature**

Les conséquences d'une prise en charge néphrologique tardive ont été évaluées dans des études cas témoins, comparant les cas : patient n'ayant pas eu une prise en charge précoce et les témoins (patients pris en charge précocement par un néphrologue). Les critères de jugement sont selon les études : des constantes biologiques (urée plasmatique, créatininémie, DFG estimé, calcémie, phosphorémie, kaliémie, taux de bicarbonate, hémoglobine et/ou hématicrite, sérum albumine), des critères cliniques (nausée, vomissement, œdème pulmonaire, hypertension artérielle sévère), le type d'accès vasculaire lors de la première dialyse (temporaire ou permanent), un

traitement par érythropoïétine, le nombre de patients dialysés en urgence, la modalité de la première dialyse, la durée d'hospitalisation initiale, la mortalité ou le taux de survie.

Huit études cas témoins (3,4,6,22-26) comparant la morbidité des patients ayant un suivi néphrologique précoce à celle des patients n'en bénéficiant pas ont été identifiées.

Sept études cas témoins (4,6,22,24,27-29) ont comparé le taux de survie ou la mortalité.

Deux études (30,31) ont comparé la morbidité et la durée du suivi néphrologique des patients dialysés décédés à celles de patients dialysés encore en vie sur la même période.

Une étude (32) a comparé la morbidité des patients ayant été suivis par un néphrologue à celle des patients ayant eu un suivi médical par un non-néphrologue ou n'ayant pas eu de suivi médical.

Une étude rétrospective et prospective (33) a étudié la qualité des soins délivrés aux patients (n = 411) adressés pour la première fois à une consultation de néphrologie avec une créatininémie > 141  $\mu\text{mol/l}$  chez l'homme, > 106  $\mu\text{mol/l}$  chez la femme, valeur de créatininémie correspondant à un débit de filtration glomérulaire d'environ 60 ml/min.

Les limites de ces études sont les suivantes :

- La définition de la durée de la prise en charge néphrologique précoce ou tardive est variable selon les études (*tableau 11*)

Dans les études identifiées, la prise en charge tardive est définie par le délai entre la première consultation de néphrologie et la mise en dialyse. Il n'est pas toujours possible de savoir à partir des données des articles si ce délai correspond à un réel suivi néphrologique. Il n'existe pas de définition de la prise en charge précoce, en d'autres termes, le délai optimal de prise en charge du patient avant dialyse n'est pas connu.

**Tableau 11.** Définition de la durée de la prise en charge néphrologique précoce et tardive.

Auteurs années	Prise en charge néphrologique précoce : ER	Prise en charge néphrologique tardive : LR
<b>Roubicek, 2000</b> (6)	≥ 16 semaines (4 mois)	< 16 semaines (4 mois)
<b>Ellis, 1998</b> (22)	> 12 semaines (3 mois)	< 12 semaines (3 mois)
<b>Arora, 1999</b> (23)	> 4 mois	< 4 mois
<b>Jungers, 1993</b> (3)	> 6 mois	< 1 mois
<b>Schmidt, 1998</b> (24)	> 1 mois	< 1 mois
<b>Boudray, 1997</b> (25)	> 6 mois	< 6 mois
<b>Sesso, 1996</b> * (28)	> 3 mois	< 1 mois
<b>Stoves, 2001</b> (29)	> 90 jours	< 90 jours
<b>Goransson, 2001</b> (26)	> 3 mois	< 3 mois
<b>Jungers, 2001</b> † (4)	6-35 mois 36-71 mois = 72 mois	< 6 mois

\* Dans l'étude de Sesso, c'est la date du diagnostic de l'insuffisance rénale qui est prise en référence ; † dans l'étude de Jungers, la morbidité des patients ayant eu un suivi néphrologique < 6 mois est comparée à celle des patients ayant eu un suivi néphrologique de 6 à 72 mois.

La durée de la prise en charge néphrologique précoce varie de > 1 mois à > 6 mois (= 72 mois dans l'étude de Jungers (4)), celle de la prise en charge néphrologique tardive de < 1 mois à < 6 mois. De ce fait, les résultats de ces études ne peuvent être comparés puisque pour certaines études, une prise en charge néphrologique précoce correspondra dans d'autres études à une prise en charge néphrologique tardive.

Dans une étude (34) s'intéressant aux facteurs associés à une prise en charge tardive, cette dernière était définie par un taux de créatinine plasmatique > à 40 mg/l lors de la première consultation de néphrologie.

- Caractéristiques des populations incluses

Les populations incluses n'étaient pas toujours définies précisément. Dans 2 études (25,29) le nombre de cas éventuels d'insuffisance rénale aiguë ou rapidement progressive n'était pas précisé. Dans les autres études, les cas d'insuffisance rénale aiguë étaient mentionnés et exclus de l'analyse, les cas éventuels d'insuffisance rénale rapidement progressive n'était pas précisés à l'exception de 4 études (3,4,6,24). La comparabilité des groupes (LR *versus* ER) sur l'existence des comorbidités n'était pas précisée sauf dans quatre études (4,6,23,25). Dans une étude (3), 38 patients du groupe ER ayant des comorbidités dites sévères (insuffisance



coronaire, cardiaque, cérébro-vasculaire, sujets infectés par le VIH, infections sévères, rein unique à la suite d'une néphrectomie pour cancer) ont été exclus de l'analyse. Dans une autre étude (4), la prévalence du diabète et des maladies cardio-vasculaires était significativement ( $p < 0,001$ ) plus élevée dans le groupe LR comparativement aux groupes ER (LR : diabète 21,3 %, maladies cardio-vasculaires 21,7 % *versus* ER = 6-35 mois : 17,2 % de diabétiques, 17,2 % de maladies cardio-vasculaires, ER = 36-71 mois : 9,8 % de diabétiques, 14,2 % de maladies cardio-vasculaires, ER = 72 mois : 5,5 % de diabétiques, 8,1 % de maladies cardio-vasculaires).

Malgré ces limites, les résultats de ces différentes études sont présentés par critère de jugement : conséquences d'une prise en charge néphrologique tardive sur les signes cliniques, les constantes biologiques, le choix de la modalité de la première dialyse, le type de l'accès vasculaire, la durée initiale de l'hospitalisation et sur la mortalité ou le taux de survie.

### **II.1.1. Prise en charge néphrologique tardive et signes cliniques**

Deux études, (6) (3) (*tableau 12*), ont observé significativement plus d'œdème pulmonaire et d'hypertension artérielle sévère, lors de la première dialyse, chez les patients ayant eu une prise en charge néphrologique tardive. Dans l'étude de Jungers (4) les patients ayant eu un suivi néphrologique  $< 6$  mois avant la 1<sup>re</sup> dialyse avaient une pression artérielle systolique et diastolique significativement plus élevée que ceux dont le suivi néphrologique était  $> 6$  mois.

Dans l'étude de Cleveland (33) parmi les 411 patients adressés pour la 1<sup>re</sup> fois à une consultation de néphrologie avec une créatininémie  $> 141 \mu\text{mol/l}$  chez l'homme et  $> 106 \mu\text{mol/l}$  chez la femme, seuls 24 % (18 % des patients diabétiques) avaient une pression artérielle systolique  $< 130 \text{ mmHg}$  et une pression artérielle diastolique  $< 80 \text{ mmHg}$ .

**Tableau 12.** Conséquences cliniques d'une prise en charge néphrologique tardive.

Auteurs années	Durée du suivi néphrologique (n)	Nausée vomissements	Oedème pulmonaire	Hypertension artérielle sévère
<b>Jungers, 1993</b> (3)	LR : < 1 mois (65)	23 %	38,5 %	18,5 %
	ER : ≥ 6 mois (153)	3,3 % p < 0,001	13,1 % p < 0,001	1,9 % p < 0,001
<b>Roubicek, 2000</b> (6)	LR : < 16 semaines (93)	-	29 %	8,6 %
	ER : ≥ 16 semaines (177)	-	11,5 % p < 0,05	0,06 % p < 0,01
<b>Jungers, 2001</b> (4)	LR < 6 mois (258)	-	-	PAS : 171 ± 23 PAD : 94 ± 14
	ER : 6-35 mois (267)	-	-	p < 0,0001 PAS : 148 ± 17 PAD : 79 ± 8
	36-71 mois (227)	-	-	PAS : 146 ± 16 PAD : 78 ± 7
	> 72 mois (307)	-	-	PAS : 141 ± 12 PAD : 78 ± 7

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique

### II.1.2. Conséquences sur les constantes biologiques d'une prise en charge néphrologique tardive

Elles ont été évaluées dans 6 études cas témoins (3,4,6,23,26,28) présentées dans le *tableau 13*. Lors de la première dialyse, comparés aux patients dont la prise en charge néphrologique était précoce, les patients ayant une prise en charge néphrologique tardive avaient :

- Une créatininémie significativement plus élevée (4 études) (3,6,23,28), non observée dans une étude (26) ;
- Une clairance de la créatinine significativement plus basse (5 études) (3,4,6,23,28) ;
- Un taux de bicarbonate significativement inférieur dans 1 étude (3) mais non significativement différent dans 2 autres études (23,28) ;
- Une calcémie significativement plus basse dans 3 études : (3,23,26), mais non observée dans l'étude de Sesso (28) ;
- Un taux d'hémoglobine (ou d'hématocrite) significativement plus bas (2 études : (3,4)), non observé dans 3 autres études (6,23,26) ;
- Un taux de sérum albumine significativement plus bas (4 études) : (3,4,23,26) non observé dans 2 autres études (6,28) ;

L'étude d'Ifudu (32) a été ajoutée bien qu'elle ne compare pas une prise en charge néphrologique tardive à une prise en charge néphrologique précoce mais elle compare la morbidité des patients ayant eu un suivi néphrologique à celle des patients ayant eu un suivi médical non néphrologique ou à celle des patients n'ayant

pas eu de suivi médical. Les sujets ayant eu un suivi néphrologique avaient une créatininémie significativement inférieure et une réserve alcaline significativement supérieure lors de la 1<sup>re</sup> dialyse.

Dans l'étude de Cleveland (33) lors de la première consultation de néphrologie : 21 % des patients avaient une anémie (Hémoglobine < 10 g/dl), 19 % une calcémie < 2,15 mmol/l, 20 % une phosphorémie > 1,6 mmol/l, 25 % une acidose (taux de bicarbonate < 23 mEq/l), 6 % une kaliémie > 5,0 mEq/l et 1,7 % une kaliémie > 6 mEq/l.

**Tableau 13.** Conséquences d'une prise en charge néphrologique tardive sur les constantes biologiques lors de la 1<sup>re</sup> dialyse.

Auteurs années	Durée du suivi N avant 1 <sup>re</sup> dialyse (n)	Créatininémie (mg/l)	Clairance de la créatinine (ml/mn)	Taux de bicarbonate (mEq/l)	Calcémie (mg/l)	Phosphorémie (mg/l)	Hb (g/dl) ou Hématocrite (%)	Sérum Albumine (g/l)
<b>Roubicek, 2000</b> (6)	<b>LR</b> : < 4 mois (93)	109 ± 42	7,01 ± 3	-	-	-	8,34 ± 1,5	33,5 ± 5,6
	<b>ER</b> : = 4 mois (177)	91 ± 25 p < 0,001	8,02 ± 2,69 p < 0,01	-	-	-	8,5 ± 1,5 ns	34,7 ± 6,3 ns
<b>Arora, 1999</b> (23)	<b>LR</b> : = 4 mois (30)	96 ± 57	< 5 <sup>S</sup> : 43 %	19,3 ± 5	82 ± 13	66 ± 2,7 l	27 ± 9 %	29 ± 7
	<b>ER</b> : > 4 mois (105)	76 ± 36 p < 0,02	< 5 <sup>S</sup> : 17 % p < 0,01	21 ± 5 p = 0,08 ns	87 ± 10 p < 0,04	61 ± 2,6 p = 0,37 ns	29 ± 6 % p = 0,13 ns	33 ± 6,3 p < 0,01
<b>Jungers, 1993</b> (3)	<b>LR</b> : < 1 mois (65)	1156 ± 340*	5,7 ± 1,9	16,0 ± 4,9 <sup>†</sup>	1,89 ± 0,30 <sup>†</sup>	2,47 ± 0,61 <sup>†</sup>	7,5 ± 1,3	35,0 ± 5,7 <sup>‡</sup>
	<b>ER</b> : > 6 mois (191)	912 ± 164* p < 0,001	7,4 ± 2,2 p < 0,001	21,4 ± 3,4 <sup>†</sup> p < 0,001	2,23 ± 0,21 <sup>†</sup> p < 0,001	1,98 ± 0,43 <sup>†</sup> p < 0,001	8,8 ± 1,4 p < 0,001	38,6 ± 3,5 <sup>‡</sup> p < 0,001
<b>Sesso, 1996</b> (28)	<b>LR</b> < 1 mois (106)	141 ± 7	4,4 ± 0,5 (n = 58)	15,5 ± 0,6	80 ± 1	61 ± 2	23 % ± 0,5	31 ± 1
	<b>ER</b> > 3 mois (78)	107 ± 7 p < 0,001	6,4 ± 0,5 (n = 60) p < 0,01	15,9 ± 0,7 ns	82 ± 2 ns	55 ± 2 p = 0,05	24 % ± 0,8 ns	31 ± 1 ns
<b>Ifudu, 1996</b> (32)	<b>SN</b> (59)	110 ± 44	-	19 ± 5	81 ± 13	64 ± 23	24 % ± 4,8	36 ± 7
	<b>SNN</b> (63)	130 ± 54	-	18 ± 4,3	79 ± 13	68 ± 22	23,5 % ± 3,9	34 ± 6
	<b>AS</b> (17)	160 ± 57 p = 0,003	-	15,5 ± 5,6 p = 0,04	79 ± 16 p = 0,77	73 ± 30 p = 0,37 ns	23,3 % ± 5,9 p = 0,66 ns	34 ± 7 p = 0,55 ns
<b>Goransson, 2001</b> (26)	<b>LR</b> : (25)	691* (299-1473)	-	-	2,0 <sup>†</sup> (1,4-2,6)	2,3 <sup>†</sup> (1,2-3,9)	9,4 (6,8-13,8)	33,0 (19,0-42,0)
	<b>ER</b> : (64)	689* (215-1059) ns	-	-	2,3 <sup>†</sup> (1,8-2,7) p < 0,0001	2,1 <sup>†</sup> (0,4-3,7) ns	9,4 (7,0-13,9) ns	39,0 (19,0-48,0) p < 0,0001
<b>Jungers, 2001</b> (4)	<b>LR</b> < 6 mois	-	6,6 ± 2,1	-	-	-	8,3 ± 1,6	36,2 ± 5,1
	<b>ER</b> : 6-35 mois	-	7,6 ± 1,8	-	-	-	9,1 ± 1,5	38,4 ± 4,8
	<b>ER</b> : 36-71 mois	-	7,6 ± 1,7	-	-	-	9,2 ± 1,4	39,3 ± 5,4
	<b>ER</b> : = 72 mois	-	7,6 ± 1,6 p < 0,0001	-	-	-	9,5 ± 1,9 p < 0,0001 (n = 554)	39,1 ± 4,8 p < 0,0001 (n = 554)

\* en µmol/l ; <sup>†</sup> en mmol/l ; <sup>‡</sup> résultats pour 62 patients LR et 146 ER ; <sup>S</sup>DFG estimé par la formule MDRD, % de patients admis en dialyse avec un DFG estimé < 5 ml/mn/1,73m<sup>2</sup> ; - : données non précisées dans l'article ; ns : non significatif ; SN : suivi néphrologique ; SNN : suivi non néphrologique ; AS : absence de suivi

### II.1.3. Prise en charge néphrologique tardive et type de l'accès vasculaire lors de la première dialyse

Six études (3,4,6,23,25,26) (*tableau 14*) ont étudié le type d'accès vasculaire lors de la première dialyse selon la durée de la prise en charge néphrologique.

**Tableau 14.** % de patients ayant un accès vasculaire temporaire lors de la première dialyse.

Auteurs années	Accès vasculaire temporaire		p
	LR	ER	
Roubicek, 2000 (6)	73 %	29 %	< 0,001
Arora, 1999 (23)	96 %	52 %	< 0,001
Jungers, 1993 (3)	99 %	0	-
Boudray, 1997 (25)	60 %	25 %	< 0,0001
Goransson, 2001 (26)	100 %	57 %	< 0,0001
Jungers, 2001 (4)	75,2 %	5,9 % (6-35 mois)	< 0,0001
		4,9 % (36-71 mois)	
		3,3 % (= 72 mois)	

- : non précisé dans l'article

Les patients pris en charge tardivement avaient significativement plus souvent un accès vasculaire temporaire lors de la 1<sup>re</sup> dialyse (60 à 100 %) comparés à ceux qui avaient eu une prise en charge néphrologique précoce (3,3 à 57 %). Ces résultats sont corroborés par ceux de l'étude d'Ifudu (32) qui observait que les patients n'ayant pas eu de suivi néphrologique préalable à la dialyse avaient significativement plus souvent un accès vasculaire temporaire (100 % des sujets non suivis médicalement, 89 % des sujets suivis par un non-néphrologue, 36 % des sujets suivis par un néphrologue,  $p < 0,0001$ ). Stehman-Breen (35), dans une étude cas témoins, constatait que plus le nombre de consultations néphrologiques préalables à la dialyse était faible, plus l'*odds ratio* d'avoir un accès vasculaire permanent fonctionnel lors de la 1<sup>re</sup> dialyse diminuait (0 consultation, 319 patients : OR = 0,36, IC à 95 % : 0,23-0,57,  $p < 0,001$  ; 1 consultation, 94 patients : OR = 0,21, IC à 95 % : 0,10-0,43,  $p < 0,001$  ; 2 à 5 consultations, 268 patients : OR = 0,73, IC à 95 % : 0,50-1,05,  $p = 0,09$  ; > 5 consultations, 464 patients : OR = 1). Astor (36), a étudié le type de l'accès vasculaire de 356 patients ayant une insuffisance rénale chronique admis en dialyse d'octobre 1995 à juin 1998. Le pourcentage de patients ayant un accès vasculaire permanent lors de la première hémodialyse augmentait significativement ( $p < 0,001$ ) avec la durée du suivi néphrologique préalable à la dialyse (10 %, suivi néphrologique < 1 mois, 89 patients ; 32 %, suivi néphrologique de 1 à 4 mois, 53 patients ; 28 % suivi néphrologique de 4 à 12 mois, 61 patients ; 46 % suivi néphrologique > 12 mois, 153 patients). La probabilité d'avoir un accès vasculaire permanent, estimée par l'*odds ratio* ajusté sur l'âge, le sexe, la race, le statut marital, les comorbidités, l'assurance maladie, le taux d'albumine, l'IMC, la cause de l'insuffisance rénale, augmentait avec la durée du suivi néphrologique : < 1 mois : OR = 1 (référence) ; de 1 à 4 mois : OR = 5,14, IC à 95 % : 1,99-13,26,  $p < 0,001$  ; de 4 à 12 mois : OR = 3,22, IC à 95 % : 1,24-8,37,  $p < 0,001$  ; > 12 mois : OR = 8,88, IC à 95 % : 3,90-20,23,  $p < 0,001$ .

#### **II.1.4. Prise en charge néphrologique tardive et modalité de la première dialyse, durée initiale de l'hospitalisation**

Les études présentées dans le *tableau 15* ont étudié les conséquences d'une prise en charge néphrologique tardive sur le nombre de premières dialyses en urgence (3,6,24), sur les modalités de la première dialyse (dialyse péritonéale, hémodialyse) (23,25), sur la durée initiale de l'hospitalisation lors de la mise en dialyse (3,4,6,22,25,26).

**Tableau 15.** Suivi néphrologique et % de dialyses en urgence, modalité de la 1<sup>re</sup> dialyse, durée initiale de l'hospitalisation.

Auteurs années	Durée du suivi néphrologique (n)	1 <sup>re</sup> dialyse en urgence	Dialyse péritonéale (1 <sup>re</sup> dialyse)	N de jours d'hospitalisation initiale
<b>Jungers , 1993</b> (3)	LR : < 1 mois (65)	88 %	-	34,5 ± 16,3
	ER : = 6 mois (153)	-	-	5,8 ± 3,0 p < 0,001
<b>Boudray, 1997</b> † (25)	LR : < 6 mois (55)	-	8 %	24,1 ± 24
	ER : > 6 mois (115)	-	32 % p < 0,0001	11,8 ± 12 p < 0,05
<b>Schmidt, 1998</b> (24)	LR : < 1 mois (58)	90 %	9 %	-
	ER : > 1 mois (180)	29 % p < 0,0001	41 % p < 0,001	-
<b>Arora, 1999</b> (23)	LR : ≤ 4 mois (30)	-	7 %	-
	ER : > 4 mois (105)	-	18 % p = 0,13 ns	-
<b>Roubicek, 2000</b> (6)	LR : < 4 mois (93)	57 %	-	33,3 ± 21,8
	ER : = 4 mois (177)	23 % p < 0,001	-	20 ± 21,5 p < 0,001
<b>Ellis, 1998</b> (22)	LR : < 3 mois (64)	-	-	25 j (médiane)*
	ER : > 3 mois (134)	-	-	9 j (médiane)* p < 0,001
<b>Goransson, 2001</b> (26)	LR : < 3 mois (25)	-	-	31 j (médiane) extrême : 7-73
	LR : > 3 mois (64)	-	-	7 J (médiane) extrême : 1-59 p < 0,0001
<b>Jungers, 2001</b> (4)	LR : < 6 mois (258)	-	-	23,8 ± 17,1
	ER : 6-35 mois (267)	-	-	7,5 ± 8,9
	ER : 36-71 mois (227)	-	-	6,9 ± 9,3
	ER : > 72 mois (307)	-	-	5,9 ± 5,0 p < 0,0001

† % de patients en dialyse dans une structure autonome (autodialyse ou dialyse à domicile) ; \*durée d'hospitalisation comprise entre la 4<sup>e</sup> semaine avant la mise en dialyse et la 12<sup>e</sup> semaine suivant la mise en dialyse ou la transplantation ; - données non précisées dans l'article

Toutes les études observaient une durée significativement plus longue de l'hospitalisation initiale chez les patients pris en charge tardivement.

En excluant la durée initiale de l'hospitalisation, dans les 2 études (6,25) qui l'ont étudiée, la durée d'hospitalisation à 3 mois ne différait pas significativement entre les groupes LR *versus* ER.

Une étude rétrospective, (37) portant sur 201 patients ayant une insuffisance rénale chronique, a estimé le risque d'être hospitalisé lors de la première dialyse en fonction de la durée du suivi néphrologique préalable à la dialyse. 91 patients ont été hospitalisés lors de la mise en dialyse. Dans une analyse multivariée ajustée sur l'âge, l'existence d'une néphroangiosclérose, d'une sténose de l'artère rénale, d'une maladie vasculaire périphérique, d'une insuffisance cardiaque et d'une angine de poitrine, la durée du suivi néphrologique préalable à la dialyse était un facteur prédictif significatif de 1<sup>re</sup> dialyse en milieu hospitalier : OR = 0,945, IC à 95 % : 0,920-0,971. Un calcul des *odds ratio* pour une durée du suivi néphrologique arbitrairement choisi de 6 mois en 6 mois estimait le risque d'être hospitalisé à 50,7 % pour les patients ayant eu un suivi néphrologique de 12 mois, 36,1 % pour un suivi néphrologique de 18 mois et 25,7 % pour un suivi néphrologique de 24 mois.

Les patients ayant eu une prise en charge néphrologique tardive avaient une durée initiale d'hospitalisation significativement plus longue, significativement plus de 1<sup>re</sup> dialyse en urgence et significativement moins souvent de dialyse autonome.

#### **II.1.5. Prise en charge néphrologique tardive et mortalité**

Six études (4,6,22,24,26,28) cas témoins ont comparé le taux de survie ou le nombre de décès des patients ayant une prise en charge néphrologique tardive à celui des patients ayant une prise en charge néphrologique précoce. Les résultats sont présentés dans le *tableau 16*.



**Tableau 16.** Mortalité/taux de survie des patients dialysés selon la durée du suivi néphrologique.

Auteurs années	Suivi néphrologique (n)	Critères de jugements	Résultats
<b>Roubicek, 2000</b> (6)	<b>LR</b> : < 16 sem. (93) <b>ER</b> : ≥ 16 sem. (177)	Taux de survie à 3 mois Taux de survie à 1 an (Kaplan meyer)	<b>Taux de survie à 3 mois</b> : 96 % groupe ER et LR <b>Mortalité long terme</b> : pas de différence significative ER : 90 % de survie à 1 an, 69 % à 3 ans, 52 % à 5 ans LR : 89 % de survie à 1 an, 76 % à 3 ans, 56 % à 5 ans
<b>Sesso, 1996*</b> (28)	<b>LD</b> : < 1 mois (106) <b>ED</b> : > 3 mois (78)	Courbe de survie à 6 mois (kaplan-meyer), RR de décès <sup>†</sup>	<b>Mortalité à 6 mois</b> : LD : 31 <i>versus</i> ED : 10 <b>Taux de survie à 6 mois</b> : LD : 69 % <i>versus</i> ED : 87 %, p < 0,01 RR de décès LD <i>versus</i> ED : 2,77 (IC à 95 % : 1,35-5,66), non significatif après ajustement sur les comorbidités, l'âge, les constantes plasmatiques. Facteurs prédictifs significatifs de décès : l'âge, la présence d'une infection pulmonaire, l'hypoalbuminémie.
<b>Schmidt, 1998</b> (24)	<b>LR</b> < 1 mois (58) <b>ER</b> > 1 mois (180)	Décès à 4 mois	<b>Décès à 4 mois</b> : ER : 8 décès (4 %) <i>versus</i> LR : 4 décès (7 %) ns
<b>Goransson, 2001</b> (26)	<b>LR</b> < 3 mois (41) <b>ER</b> > 3 mois (112)	Mortalité à 5 ans	<b>Taux de mortalité à 5 ans</b> : LR : 73,2 % <i>versus</i> ER : 51,8 %, p < 0,018 Âge moyen : LR : 63 ans <i>versus</i> ER : 56, p = 0,012
<b>Ellis, 1998</b> (22)	<b>LR</b> < 3 mois (64) <b>ER</b> > 3 mois (134)	Taux de survie à 1 an	<b>Taux de survie à 1 an</b> : ER : 72,5 % LR : 60,5 % ns
<b>Jungers, 2001</b> (4)	<b>LR</b> : < 6 mois (258) <b>ER1</b> : 6-35 mois (267) <b>ER2</b> : 36-71 mois (227) <b>ER3</b> : > 72 mois (307)	Taux de survie à 3 mois, 1 et 5 ans RR de décès <sup>‡</sup>	<b>Taux de survie (en %) à 3 mois</b> : LR : 91,7 ± 1,7 <i>versus</i> : ER1 : 95,8 ± 1,2 (ns) ER2 : 98,2 ± 0,9 (p < 0,01) ER3 : 99,3 ± 0,6 (p < 0,001) <b>Taux de survie (en %) à 1 an</b> : LR : 86,4 ± 2,2 <i>versus</i> : ER1 : 92,6 ± 1,6 (ns) ER2 : 92,8 ± 1,8 (p < 0,001) ER3 : 97,5 ± 0,9 (p < 0,001) <b>Taux de survie (en %) à 5 ans</b> : LR : 57,8 ± 4,2 <i>versus</i> : ER1 : 65,3 ± 3,9 (ns) ER2 : 77,1 ± 3,7 (p < 0,01) ER3 : 77,3 ± 3,6 (p < 0,001) <b>RR de décès (analyse univariée)</b> : LR : 1 (référence) ER1 : 0,81 (IC à 95 % : 0,59-1,169, p = 0,191) ER2 : 0,55 (IC à 95 % : 0,38-0,79, p = 0,001) ER3 : 0,45 (IC à 95 % : 0,31-0,60, p = 0,000) <b>RR de décès (analyse multivariée)</b> : ER1 : 0,73 (IC à 95 % : 0,53-1,01, p = 0,058) ER2 : 0,71 (IC à 95 % : 0,49-1,02, p = 0,066) ER3 : 0,56 (IC à 95 % : 0,39-0,81, p = 0,002)

\* dans l'étude de Sesso, c'est la date du diagnostic de l'insuffisance rénale qui est prise en référence ; ns : non significatif ; † analyse multivariée ajustée sur l'âge, les comorbidités, les constantes plasmatiques, le moment du diagnostic ; ‡ analyse univariée et multivariée ajustée sur l'âge, le diabète, un antécédent de maladie cardio-vasculaire, une néphropathie hypertensive.

Trois études (4,26,28) ont observé un taux de survie significativement moindre chez les patients ayant eu une prise en charge néphrologique tardive. Dans l'étude de Goransson (26), les patients du groupe LR étaient significativement plus âgés (63 ans *versus* 56 ans (médiane),  $p = 0,012$ ). Dans l'étude de Sesso (28), après ajustement sur l'âge et les comorbidités, le risque relatif de décès en fonction de la durée du suivi néphrologique n'était plus significatif. Dans ces deux études (26,28), les cas éventuels d'insuffisance rénale rapidement progressive n'étaient pas précisés.

Dans l'étude de Jungers (4), en analyse univariée, comparé à celui des patients dont le suivi néphrologique était  $< 6$  mois, le RR de décès était significativement moindre pour les patients dont le suivi néphrologique était de 36 à 71 mois ou  $= 72$  mois ; en analyse multivariée ce RR restait significatif pour les patients dont le suivi néphrologique était  $= 72$  mois.

Les résultats de l'étude de Jungers et *al.* (4) sont confortés par les résultats de 4 autres études cas-témoins rétrospectives (27,29-31).

Dans l'étude de Stoves et *al.* (29), le taux de survie à 4 mois, 1 et 5 ans des patients ( $n = 467$ ) ayant eu un suivi néphrologique préalable à la dialyse  $\leq 90$  jours (respectivement : 87 %, 74 %, 31 %) était significativement ( $p < 0,01$ ) inférieur à celui des patients ( $n = 793$ ) dont le suivi néphrologique était  $> 90$  jours (respectivement : 94 %, 87 %, 55 %). Dans une analyse de régression multiple, la durée du suivi néphrologique était un facteur prédictif significatif ( $p < 0,001$ ) de la survie. Dans cette étude, le nombre de cas éventuels d'insuffisance rénale aiguë ou rapidement progressive n'était pas mentionné.

L'étude de Khan (27) a comparé, chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique, le taux de survie de 109 patients suivis par un néphrologue à celui de 195 patients non suivis par un néphrologue. L'insuffisance rénale chronique était définie par l'existence d'une créatininémie  $\geq 300 \mu\text{mol/l}$  sur une période d'observation de 12 mois et restant élevée lors d'un deuxième dosage effectué deux ans plus tard ou lors du décès. Les patients ont été répartis en 3 groupes de risque (faible, modéré, élevé) en fonction de l'âge et des comorbidités. Le taux de survie à 2 ans était significativement ( $p < 0,0001$ ) supérieur chez les patients ayant eu un suivi néphrologique : 58,7 % *versus* 25 % pour les patients n'ayant pas eu de suivi néphrologique.

Les 2 autres études (30,31) ont comparé la morbidité et la durée du suivi néphrologique des patients dialysés décédés à celles de patients dialysés encore en vie sur la même période. Les résultats sont présentés dans le *tableau 17*.

Dans ces 2 études, les patients dialysés décédés avaient une durée du suivi néphrologique préalable à la dialyse significativement plus courte comparée à celle des sujets appariés pour l'âge, dialysés pendant la même période et encore en vie. Seule l'étude de Khan (31) a stratifié les patients en 3 groupes de risque selon les comorbidités.

**Tableau 17.** Durée du suivi néphrologique, morbidité des patients dialysés et décédés et des patients dialysés et encore en vie sur la même période.

Auteurs années	Population	Critères de jugements	Résultats
<b>Innes, 1992</b> (30)	88 patients : 1 <sup>re</sup> dialyse entre janvier 1983 et janvier 1988 <b>Groupe A</b> : 44 patients décédés dans l'année suivant la 1 <sup>re</sup> dialyse <b>Groupe B</b> : 44 patients appariés pour l'âge, le sexe, ayant survécu plus d'un an après la 1 <sup>re</sup> dialyse	Durée du suivi néphrologique avant 1 <sup>re</sup> dialyse Accès vasculaire Constantes biologiques Modalité de la dialyse Causes du décès	Pas de différence significative entre les 2 groupes sur le tabagisme, la profession, le statut marital, le recrutement du patient <b>1<sup>re</sup> modalité de dialyse</b> : A : hémodialyse : 34 <i>versus</i> B : 19, $p < 0,01$ <b>Accès vasculaire temporaire</b> significativement plus fréquent dans le groupe A, $p < 0,05$ <b>Urée et créatinine plasmatique</b> significativement plus élevées dans le groupe A lors de la 1 <sup>re</sup> consultation néphrologique. <b>Durée du suivi néphrologique</b> avant 1 <sup>re</sup> dialyse A (médiane 36 jours) <i>versus</i> B (médiane 30 mois), $p < 0,01$ .
<b>Khan, 1995</b> (31)	84 patients : 1 <sup>re</sup> dialyse ou transplantation entre janvier 1971 et janvier 1992 <b>Groupe A</b> : 42 patients décédés dans les 90 jours suivants la 1 <sup>re</sup> dialyse ou transplantation, âge moyen 65,2 ans <b>Groupe B</b> : 42 patients appariés pour l'âge, le sexe et ayant survécu plus de 90 jours après la 1 <sup>re</sup> dialyse ou transplantation, âge moyen : 64,1 ans patients répartis en 3 groupes de risque <sup>†</sup> (faible, modéré, élevé) lors de la 1 <sup>re</sup> dialyse	Durée du suivi néphrologique Constantes biologiques Dialyse en urgence Causes du décès	Significativement plus de fumeurs A (35,7 %) <i>versus</i> B (4,7 %), $p < 0,0002$ Significativement ( $p < 0,0001$ ) plus de patients à risque élevé A <i>versus</i> B, significativement moins de patients à risque faible A (1) <i>versus</i> B (17), $p < 0,0001$ Pas de différence significative entre les 2 groupes sur la créatininémie, la kaliémie, le taux de bicarbonate, le nombre de patients à risque modéré. <b>Albuminémie</b> significativement ( $p < 0,0006$ ) plus basse A (31,4 g/l, IC à 95 % : 29,5-33,3) <i>versus</i> B (37,1 g/l, IC à 95 % : 34,8-39,4). <b>Dialyse en urgence</b> groupe A (33) <i>versus</i> groupe B (9), $p = 0,055$ . <b>Médiane du suivi néphrologique</b> : groupe A 1,12 (6,3-38,5) mois, groupe B 10,6 (15,9-38,9) mois, $p < 0,0001$

<sup>†</sup>risque faible : âge < 70 ans, absence de comorbidité ; risque modéré : âgé de 70 à 80 ans, < 70 ans + diabète ou < 80 ans + 1 comorbidité ; risque élevé : > 80 ans ou 70 à 80 ans + diabète ou n'importe quel âge + 2 maladies d'organes, diabète + une ou plusieurs comorbidités, ou ATCD de cancer.

Au total, il n'est pas possible de conclure formellement sur l'effet de la durée du suivi néphrologique préalable à la dialyse sur le taux de survie des patients dialysés. À l'exception de l'étude de Sesso (28), toutes les études identifiées sont des études cas-témoins rétrospectives. Seul l'étude de Jungers (4) observait un RR de décès significativement moindre chez les sujets dont le suivi néphrologique était  $\geq 72$  mois avec une prévalence moindre de sujets diabétiques (5,5 %) et de sujets ayant une maladie cardio-vasculaire (8,1 %). À l'inverse, en l'absence de suivi néphrologique, les patients ayant une insuffisance rénale chronique (créatininémie  $\geq 300 \mu\text{mol/l}$ ) avaient un taux de survie à 2 ans significativement moindre comparés à ceux qui avaient eu une prise en charge néphrologique. Enfin les patients décédés dans les 90 jours suivant la mise en dialyse avaient une durée du suivi néphrologique

préalable à la dialyse significativement plus courte que celle des patients comparables dialysés pendant la même période et encore en vie.

### II.1.6. Autres conséquences d'une prise en charge néphrologique tardive

Les études citées dans le *tableau 18* ont étudié les traitements en cours (antihypertenseur, érythropoïétine) pendant la période précédant la mise en dialyse, et l'existence d'une vaccination contre le virus de l'hépatite B lors de la mise en dialyse.

**Tableau 18.** Traitements en cours pendant la période de pré-dialyse, fréquence de la vaccination contre le virus de l'hépatite B.

Auteurs années	Durée du suivi néphrologique	Nombre de médicaments antihypertenseurs	Erythropoïétine % de patients	Vaccination hépatite B
<b>Goransson, 2001</b> (26)	LR : < 3 mois (25)	2 (médiane) extrême : 0-3	2 (médiane)	-
	ER > 3 mois (64)	2 (médiane) extrême : 0-5 p < 0,019	0	-
<b>Arora, 1999</b> (23)	LR : < 4 mois (30)	-	17 %	-
	ER > 4 mois (105)	-	40 % p < 0,016	-
<b>Jungers, 1993</b> (3)	LR : < 1 mois (65)	-	-	-
	ER > 6 mois (153)	-	-	100 % vaccinés
<b>Boudray, 1997</b> (25)	LR : < 6 mois (55)	-	-	47 % non vaccinés
	ER > 6 mois (115)	-	-	11 % non vaccinés p < 0,0001

- : données non précisées dans l'article

Dans l'étude de Cleveland (33), 21 % des patients avaient une anémie (hémoglobine < 10g/dl), 1 % avait un traitement par érythropoïétine, 14 % des patients ayant une hypocalcémie bénéficiaient d'un apport calcique, 14 % des patients ayant une hyperphosphorémie étaient traités avec un chélateur du phosphore, 4 % des patients recevaient de la vitamine D, 0,5 % des patients ayant une acidose métabolique avait un apport de bicarbonate, 9 % des patients avaient eu des conseils diététiques.

Au total, la prise en charge d'une éventuelle hypertension artérielle, d'une anémie, d'une hypocalcémie, d'une hyperphosphorémie, d'une acidose métabolique ne semble pas optimale chez les patients adressés tardivement à une consultation de néphrologie.

## Conclusion

**Les patients ayant une prise en charge néphrologique tardive arrivent en dialyse avec cliniquement, significativement plus d'hypertension artérielle sévère et d'œdème pulmonaire et biologiquement une insuffisance rénale plus évoluée. Ces patients ont significativement plus de première dialyse en urgence, d'accès vasculaire temporaire lors de la première mise en dialyse et une durée initiale d'hospitalisation significativement plus longue.**

**Cependant, si ces différentes études soulignent l'effet délétère d'une prise en charge néphrologique tardive, elles ne permettent pas de conclure avec certitude à l'effet d'une prise en charge néphrologique précoce sur l'amélioration du taux de survie des patients dialysés.**

### II.2. Facteurs associés à une prise en charge tardive

Des facteurs sont inévitables comme la survenue d'une insuffisance rénale aiguë irréversible ou rapidement progressive.

Dans les études précédemment détaillées les cas d'insuffisance rénale aiguë et/ou rapidement progressive représentaient :

11 % des 309 nouveaux patients mis sous dialyse de janvier 1989 à décembre 1996 (6),

11,6 % des 155 nouveaux patients mis sous dialyse d'octobre 1992 à décembre 1997 (23),

3,1 % des 354 nouveaux patients mis sous dialyse de janvier 1989 à décembre 1991 (3),

5,2 % des 1 152 nouveaux patients mis sous dialyse de janvier 1989 à décembre 1998 (4).

D'autres facteurs ont été identifiés comme la néphropathie causale, l'existence de comorbidité, l'âge du patient, des facteurs liés aux médecins et aux patients.

#### II.2.1. Influence de la néphropathie causale

Six études (3,6,23-25,28) (*tableau 19*) ont précisé la nature de la néphropathie causale. La classification des néphropathies causales n'est pas identique d'une étude à l'autre, en particulier, les néphropathies diabétiques sont parfois classées dans les glomérulonéphrites chroniques, parfois individualisées, parfois distinguées en néphropathie glomérulaire et non glomérulaire. Les diabétiques de type 1 ne sont pas différenciés des diabétiques de type 2. Les néphropathies hypertensives sont parfois individualisées, parfois classées dans les néphropathies d'origine vasculaire. Du fait de ces différences de classification, il est difficile de tirer des conclusions.

Les néphropathies de cause indéterminée étaient significativement plus fréquentes dans le groupe LR dans 3 études : Roubicek (6) (LR : 20,4 % *versus* ER : 10,2 %,  $p < 0,05$ ), Jungers (3) (LR : 18,5 % *versus* ER : 6,5 %,  $p < 0,05$ ), Boudray (25) (LR : 35 % *versus* ER : 20 %).

Dans deux études (3,25), la polykystose rénale était significativement plus fréquente dans le groupe ER, respectivement : ER : 7,5 % *versus* LR : 0 %,  $p < 0,05$  (25) et ER : 20,9 % *versus* LR : 7,7 %,  $p < 0,05$  (3).

Dans une étude (6), les néphropathies interstitielles chroniques et les pyélonéphrites chroniques étaient significativement plus fréquentes dans le groupe ER : 21,4 % *versus* LR : 8,6 %.

Si l'on se limite aux trois études françaises (3,6,25), elles ont toutes observé un pourcentage significativement plus élevé (18,5 à 35 %) de néphropathies de cause inconnue parmi les patients ayant eu une prise en charge néphrologique tardive.

**Tableau 19.** Répartition des néphropathies causales en fonction de la durée du suivi néphrologique.

Auteurs années	Durée du suivi N avant 1 <sup>re</sup> dialyse (n)	GNC	NIC-PNC	Néphropathie d'origine vasculaire	Néphropathie congénitale et héréditaire	Autres	Indéterminée	Néphropathie diabétique
<b>Roubicek, 2000</b> (6)	LR : < 4 mois (93)	41,9 %	8,6 %	23,7 %	4,3 %	1,1 %	20,4 %	
	ER : ≥ 4 mois (177)	36,2 % ns	21,4 % p < 0,01	21,5 % ns	9,6 % ns	1,1 % ns	10,2 % p < 0,05	
<b>Arora, 1999</b> (23)	LR : = 4 mois (30)	-	-	-	-	-	-	40 %
	ER : > 4 mois (105)	-	-	-	-	-	-	36 % p = 0,70 ns
<b>Jungers, 1993</b> (3)	LR : < 1 mois (65)	23,1 %	18,5 % NIC 3,1 % (reflux)	18,5 % *	7,7 % (polykystose)† 1,5 % syndrome d'Alport		18,5 %	9,2 %
	ER : > 6 mois (191)	26,8 % ns	18,9 % NIC 7,2 % (reflux) ns	9,8 % * ns	20,9 % (polykystose)† 6,5 % syndrome d'Alport		6,5 % p < 0,05	3,3 %
<b>Sesso, 1996</b> (28)	LR < 1 mois (106)	4,8	4,8	32,4*	-	16,0	40 %	
	ER > 3 mois (78)	19,2 ns	6,4 ns	26,9* ns	-	16,7 ns	30,8 % ns	
<b>Schmidt, 1998</b> (24)	LR < 1 mois (58)	12 %	2 % ‡	14 % 22 % *	0 % polykystose	3 %	12 %	33 %
	ER > 1 mois (180)	10 %	4 % ‡	6 % 16 % *	3 % polykystose	3 %	6 %	49 % p < 0,03
<b>Bouday, 1997</b> (25)	LR < 6 mois (55)	19,5 %	11 %	25,5 %	0		35 %	9 %
	ER > 6 mois (115)	28 % ns	17 % ns	14,5 % p < 0,05	7,5 % p < 0,05		20 % p < 0,054	13 % ns

\* néphropathie hypertensive ; † p < 0,05 : LR *versus* ER ; ‡ Uropathies obstructives ; - non précisé ; GNC : glomérulonéphrite chronique ; NIC : néphropathie interstitielle chronique ; PNC : pyélonéphrite chronique.

## II.2.2. Influence de l'âge du patient et des comorbidités

Quatre études (25,27,33,34) ont étudié la relation entre l'âge du patient et une prise en charge néphrologique tardive.

Dans l'étude d'Ifudu (34), les patients étaient considérés comme adressés tardivement aux néphrologues lorsque la créatininémie était  $> 40$  mg/l lors de la première consultation. Les données de 220 patients adressés à une consultation hospitalière de néphrologie de janvier 1987 à décembre 1994 ont été examinées rétrospectivement. Dans une analyse de régression logistique, la prise en charge néphrologique tardive était presque 5 fois plus fréquente chez les patients âgés de plus de 55 ans que chez les patients âgés de moins de 55 ans : OR = 4,7, IC à 95 % : 1,37-16,  $p < 0,01$ ).

Dans l'étude de Khan (27) précédemment détaillée, parmi les patients ayant une créatininémie  $\geq 300$   $\mu\text{mol/l}$ , ceux qui n'avaient pas été adressés à une consultation de néphrologie étaient significativement plus âgés : 76,3 ans en moyenne (195 patients, extrêmes : 21-96 ans, IC à 95 % : 74,5-78 ans) *versus* 62 ans en moyenne (109 patients, extrêmes : 8-95 ans, IC à 95 % : 59-65,7 ans) pour les patients qui avaient été adressés à une consultation de néphrologie.

Dans l'étude de Boudray (25), lors de la première consultation de néphrologie, les patients âgés de plus de 80 ans avaient une créatininémie en moyenne de  $688 \pm 592$   $\mu\text{mol/l}$  *versus*  $336 \pm 292$   $\mu\text{mol/l}$  chez les moins de 80 ans.

Dans l'étude de Cleveland (33) la clairance de la créatinine (estimée par la formule de Cockcroft et Gault) lors de la première consultation de néphrologie était négativement corrélée à l'âge du patient ( $r = -0,47$ ).

Trois études (4,27,31) ont étudié la relation entre l'existence de comorbidités et la prise en charge néphrologique tardive.

Dans l'étude de Khan de 1994 (27), les patients étaient répartis en trois groupes de risque (faible, modéré, élevé), selon la même classification que celle utilisée dans l'étude de Khan de 1995 (31) (cf. *tableau 17*), en fonction de l'âge et des comorbidités. 79 % des 195 patients qui n'avaient pas été adressés à une consultation de néphrologie étaient à risque élevé *versus* 21 % des 109 patients qui avaient été adressés à une consultation de néphrologie,  $p < 0,0001$ . A l'inverse, 69 % des 109 patients adressés à une consultation de néphrologie étaient à risque faible *versus* 30 % des 195 patients non adressés à une consultation de néphrologie. Dans cette étude (27), 104 patients étaient âgés de plus de 80 ans, 81% d'entre eux avaient une comorbidité et seuls 6,7 % de ces derniers avaient été adressés à une consultation de néphrologie.

Dans une autre étude, Khan (31) observait que parmi les 42 patients décédés dans les 90 premiers jours de dialyse, 22 (soit 52 %) étaient à risque élevé *versus* 5 (soit 12 %) des 42 patients appariés pour l'âge et le sexe et encore en vie sur la même période ( $p < 0,0001$ ). Les patients décédés avaient eu un suivi néphrologique préalable à la dialyse significativement plus court : 1,1 mois (médiane) *versus* 10,6 mois,  $p < 0,0001$ , suggérant que les patients adressés tardivement étaient ceux qui avaient le plus de comorbidités.

Jungers (4) a comparé le % de patients à risque faible, moyen, élevé (même classification que Khan) adressés tardivement (moins de 6 mois avant la première dialyse) à celui des patients pris en charge précocement par un néphrologue. Le pourcentage de patients à risque modéré et élevé était significativement plus élevé dans le groupe des patients adressés moins de 6 mois avant la mise en dialyse :



51,9 %, *versus* 36,4 % des patients ayant eu un suivi néphrologique de 36 à 71 mois avant la première dialyse ( $p < 0,001$ ), et *versus* 30,3 % des patients ayant eu un suivi néphrologique = 72 mois ( $p < 0,001$ ). Dans cette étude, le pourcentage de patients ayant une maladie cardio-vasculaire (antécédent d'infarctus du myocarde ou indication d'une revascularisation coronaire, antécédent d'infarctus cérébral, existence d'une insuffisance cardiaque congestive ou d'une artériopathie périphérique ou d'un anévrisme de l'aorte) et le pourcentage de patients diabétiques étaient significativement plus élevés dans le groupe de patients adressés moins de 6 mois avant la 1<sup>re</sup> dialyse.

Un âge élevé et l'existence de comorbidités semblent associés à une prise en charge néphrologique tardive.

### II.2.3. Facteurs liés aux médecins et aux patients

Quatre enquêtes de pratique (20,25,38,39) ont été identifiées :

Campbell (38) a mené une enquête auprès de 86 des 136 médecins correspondants de la consultation de néphrologie. 25 ont refusé de participer, 6 étaient retraités et 17 n'ont pu être contactés. L'objectif de cette enquête était d'identifier le profil des médecins en fonction du recours à la consultation de néphrologie (recours précoce : plus de 4 mois avant la mise en dialyse, recours intermédiaire : 1 à 4 mois avant la mise en dialyse, recours urgent : moins d'un mois avant la 1<sup>re</sup> dialyse). Aucune différence significative sur les caractéristiques démographiques, la formation, le mode et la durée d'exercice, n'était observée entre les médecins ayant eu un recours précoce ou tardif à une consultation de néphrologie. 90,7 % estimaient qu'ils n'avaient pas reçu de formation sur le moment optimal pour adresser un patient à une consultation de néphrologie. 31 % estimaient qu'il n'y avait pas de critères bien définis pour adresser un patient au néphrologue. D'autres facteurs étaient invoqués comme : l'impression d'être évalué négativement par le néphrologue 43 %, un déficit de communication 37 %, l'absence de coordination des soins entre le néphrologue et le médecin correspondant 23 %, patient vu à un stade avancé d'insuffisance rénale ou refusant de consulter le néphrologue 23 %, peur de perdre le patient 19%.

Mendelsohn (39) a mené une enquête postale sur un échantillon aléatoire de 1 265 médecins généralistes et 659 médecins internistes. 146 questionnaires ont été retournés (médecin retraité ou ayant déménagé). Sur les 1 778 enquêtés, le taux de réponse a été de 40,9 %, 728 réponses : 489 (41,1 %) médecins généralistes, 239 internistes (40,6 %).

Les médecins généralistes déclaraient ne pas adresser au spécialiste un patient ayant une hématurie microscopique (79,2 %), une protéinurie (69,5 %), une créatininémie comprise entre 120 à 150  $\mu\text{mol/l}$  (84,3 %). 14,2 % des médecins généralistes et 44,6 % des internistes déclaraient avoir soigné dans les trois dernières années un patient décédé d'insuffisance rénale, sans avoir eu recours à un avis néphrologique. Dans cette dernière situation, les raisons invoquées étaient un âge élevé et l'existence de comorbidités multiples.

Dans une étude (25) portant sur 179 patients en insuffisance rénale terminale, la créatininémie moyenne lors de la première consultation de néphrologie était de  $369,4 \pm 344,0 \mu\text{mol/l}$ . Les facteurs associés à une insuffisance rénale avancée lors de la première consultation de néphrologie étaient entre autres la spécialité du médecin correspondant. La médiane de la créatininémie était plus élevée pour les patients adressés par les cardiologues (336  $\mu\text{mol/l}$ ) et les urologues (371  $\mu\text{mol/l}$ ) que pour ceux adressés par les médecins généralistes (216  $\mu\text{mol/l}$ ) ou les endocrinologues (233  $\mu\text{mol/l}$ ). Une enquête de pratique a été menée en parallèle, auprès d'un

échantillon aléatoire de 386 médecins (150 médecins généralistes, 143 cardiologues libéraux et hospitaliers, 53 endocrinologues, 40 urologues). 45 médecins se sont dits non concernés par l'insuffisance rénale chronique, parmi les 341 médecins restants, le taux de réponse était de 65 %. Les questions portaient notamment sur le seuil de créatininémie considéré comme pathologique selon l'âge et le sexe, la créatininémie motivant une consultation néphrologique. Les seuils de créatinine considérés comme pathologiques étaient chez l'homme :  $118 \pm 16 \mu\text{mol/l}$  (< 60 ans),  $127 \pm 19$  (= 60 ans), chez la femme :  $113 \pm 16 \mu\text{mol/l}$  (< 60 ans),  $121 \pm 18 \mu\text{mol/l}$  (= 60 ans). La créatininémie moyenne motivant une consultation de néphrologie était de  $186 \pm 62 \mu\text{mol/l}$ . Il existait une discordance entre les seuils de créatinine théoriques, motivant un avis néphrologique, donnés par les médecins et la créatininémie observée lors de la première consultation néphrologique dans la cohorte des 179 patients. Les facteurs invoqués pour expliquer cette discordance étaient : l'absence de référentiel sur le diagnostic de l'insuffisance rénale, le caractère asymptomatique de la pathologie, la réticence du patient et la peur de la dialyse, la méconnaissance du rôle du néphrologue en amont de la dialyse, la censure de la part des médecins : patients trop âgés pour bénéficier d'un traitement de suppléance ou comorbidités multiples, la peur de perdre le patient, l'éloignement d'un centre de néphrologie.

Dans l'enquête de la CNAMTS (20) précédemment détaillée, parmi les 23,2 % de malades ayant une clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft et Gault < 60 ml/min, 85,5 % n'avaient pas été déclarés atteints d'une insuffisance rénale par leur médecin traitant.

#### Conclusion

**Les facteurs associés à une prise en charge tardive sont un âge élevé et l'existence de comorbidités, une créatininémie élevée lors de la première consultation de néphrologie, le type de la néphropathie causale (recours plus tardif pour les néphropathies de causes indéterminées et les néphropathies de cause vasculaire), des facteurs liés aux médecins (méconnaissance du rôle du néphrologue en amont de la dialyse, communication inadaptée néphrologue-médecin correspondant, mauvaise coordination des soins entre ces 2 acteurs, peur de perdre le patient, absence de critère définissant le moment idéal pour adresser le patient au néphrologue), des facteurs liés aux patients (peur de la dialyse, refus d'une consultation de néphrologie, première consultation à un stade avancé d'insuffisance rénale).**

### III. METHODES D'EVALUATION DE LA FONCTION RENALE

L'insuffisance rénale chronique est définie par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG). La valeur du débit de filtration glomérulaire qui permettrait de définir l'insuffisance rénale n'est pas consensuelle. À titre d'exemple, le tableau 20 illustre les différentes valeurs du débit de filtration glomérulaire retenues selon les auteurs pour définir l'insuffisance rénale chronique et ses différents stades de sévérité.

**Tableau 20.** Valeur du débit de filtration glomérulaire définissant l'insuffisance rénale (IR).

Auteurs années	Valeur du DFG définissant l'IR	IRC légère DFG (ml/min)	IRC modérée DFG (ml/min)	IRC sévère DFG (ml/min)
Pouteil-Noble, 2001 (40)	< 80 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			
Kessler, 1998 (41)	< 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			
Laville, 2001 (42)	< 80 ml/min			
Mallick, 1999 (43)		30 < DFG < 50	10 < DFG < 30	< 10
McCarthy, 1999 (44)		30 < DFG < 40	20 < DFG < 30	< 20

L'hétérogénéité de ces valeurs du DFG définissant l'insuffisance rénale peut probablement s'expliquer en partie par une connaissance imparfaite de l'histoire naturelle de la maladie à l'échelon individuel.

Définir l'insuffisance rénale à partir d'une valeur de débit de filtration glomérulaire suppose de connaître les valeurs normales dans une population indemne de maladie et les éventuelles variations physiologiques selon le sexe, l'âge et la masse musculaire. Les valeurs du débit de filtration glomérulaire vont également dépendre de la méthode utilisée pour son évaluation.

La fonction rénale est appréciée par la mesure du débit de filtration glomérulaire. Du fait de la complexité de la mesure, des méthodes d'estimation de la filtration glomérulaire ont été développées.

#### III.1. Rappel théorique et définitions

La clairance (C) d'une substance donnée est définie comme le volume virtuel de plasma totalement épuré de cette substance par unité de temps. Pour une substance x d'élimination rénale, la formule de la clairance est la suivante :

$$C_x = U_x * V / P_x$$

avec C<sub>x</sub> = clairance rénale de la substance x, U<sub>x</sub> et P<sub>x</sub> les concentrations urinaire et plasmatique de x, V le débit urinaire.

L'excrétion rénale d'une substance x (U<sub>x</sub> \* V) est égale à la somme de la filtration de x par les glomérules et de sa sécrétion tubulaire, diminuée de sa réabsorption tubulaire. Pour une substance filtrant librement à travers les glomérules et n'étant ni sécrétée, ni réabsorbée par les tubules, l'excrétion rénale ne dépend que du débit de la filtration glomérulaire et de la concentration plasmatique de la substance :

$$U_x * V = \text{DFG} * P_x$$

Pour une telle substance, la clairance rénale est égale au débit de filtration glomérulaire :  $\text{DFG} = U_x * V / P_x = C_x$  (8).

Dans la suite de ces recommandations, la terminologie suivante a été retenue :

- **Clairance plasmatique d'une substance x** : calcul du DFG à partir de la mesure de concentration plasmatique de la substance x

Après injection intraveineuse d'un traceur x, sa concentration plasmatique diminue en fonction de sa distribution première dans l'organisme puis de son élimination par filtration glomérulaire selon une courbe de décroissance plasmatique à 2 pentes. La clairance plasmatique totale d'un traceur x est calculée en utilisant la courbe de décroissance plasmatique de ce traceur établie à partir des prélèvements sanguins successifs. Elle ne nécessite par définition aucun prélèvement urinaire. Ce modèle, dit « bicompartimental » n'est plus applicable dans les situations où il existe un troisième secteur de distribution (oedèmes, ascite...).

Des clairances plasmatiques simplifiées, dans lesquelles le nombre de prélèvements sanguins est réduit, ne sont utilisables que sous réserve de l'applicabilité des modèles de décroissance.

- **Clairance urinaire** : calcul du DFG à partir de la mesure des concentrations plasmatique et urinaire de la substance x

La clairance urinaire d'un traceur x est calculée en faisant la moyenne des clairances calculées (selon la formule  $U_x * V / P_x$ ) sur plusieurs périodes successives (de ½ heure environ). Les prélèvements sanguins et urinaires ne sont débutés qu'après un délai correspondant à la période de distribution du traceur dans l'organisme. Une bonne hydratation est nécessaire pour pouvoir recueillir des urines à intervalles réguliers. Cette technique n'est valable que si les recueils fractionnés urinaires sont corrects. Elle est particulièrement sensible à la vidange incomplète de la vessie.

Les avantages et inconvénients respectifs des clairances plasmatique et urinaire sont résumés dans le *tableau 21*.

**Tableau 21.** Avantages et inconvénients des clairances plasmatique et urinaire.

	avantages	inconvénients
<b>Clairance plasmatique</b>	Pas de prélèvement urinaire	Détermination stricte de la dose injectée et biodisponibilité complète du traceur Nombreux prélèvements sanguins/spoliation sanguine Nécessité de prélèvement tardif en cas d'insuffisance rénale avancée Non applicable en cas de 3 <sup>e</sup> secteur
<b>Clairance urinaire</b>	La répétition des mesures sur les prélèvements urinaires successifs permet une estimation de la fiabilité de la mesure	Obtention de recueils urinaires fractionnés corrects, non applicable en cas de vidange vésicale incomplète

Pour évaluer les performances d'une mesure un certain nombre de paramètres sont nécessaires : l'exactitude, la précision

- **Exactitude** : une mesure est dite exacte si elle indique la valeur vraie de la grandeur mesurée. L'estimation de l'exactitude peut se faire par étalonnage de la méthode étudiée par rapport à la méthode la plus exacte connue (régression

linéaire). Le terme biais de la mesure utilisé dans la suite de ces recommandations désigne la moyenne des différences (dm) entre la mesure du DFG par la méthode de référence (DFG mesuré par clairance de l'inuline ou méthodes isotopiques) et la méthode étudiée (DFG estimé par une formule ou une autre méthode). L'écart type du biais (s) permet d'apprécier l'amplitude de l'erreur sur une mesure individuelle. Dans certaines études, l'indice suivant est utilisé : racine carrée de ( $dm^2 + s^2$ ), combinant à la fois le biais et la variation du biais. Cet indice apprécie la précision de la méthode étudiée par rapport à la méthode de référence.

- **Précision d'une mesure** : elle est estimée par répétition des mesures. L'indice généralement utilisé pour apprécier la précision d'une mesure est le coefficient de variation (CV).

Le coefficient de corrélation, souvent donné dans les études, ne permet pas de conclure à la validité de la méthode testée et ne donne aucune information sur la concordance des valeurs entre les valeurs mesurées et estimées.

## III.2. Méthodes de mesure de la fonction rénale

### III.2.1. La clairance de l'inuline

#### — *Caractéristique*

Polymère du fructose, l'inuline est librement filtrée à travers les glomérules. Elle n'est ni sécrétée ni réabsorbée par les tubules et n'est pas métabolisée. Sa clairance rénale est donc égale au débit de filtration glomérulaire, ce qui en fait un marqueur idéal de la filtration glomérulaire. L'inuline est la méthode de référence pour déterminer le débit de filtration glomérulaire.

#### — *Principe de la technique de mesure*

##### – Clairance urinaire de l'inuline

Après une dose de charge, l'inuline est administrée par perfusion continue afin d'obtenir une concentration plasmatique constante. Un recueil des urines est effectué en parallèle, il doit être parfait, (nécessitant parfois un cathétérisme vésical) en pratique grâce à des recueils minutés des urines (8).

##### – Clairance plasmatique de l'inuline

La mesure de la clairance plasmatique de l'inuline par la méthode du débit de perfusion à l'équilibre permet de s'affranchir du recueil des urines.

Une étude (45) a comparé les valeurs de DFG mesurées par la clairance urinaire de l'inuline (sans cathétérisme vésical) à celles mesurées simultanément par la clairance plasmatique de l'inuline par la méthode du débit de perfusion à l'équilibre chez 38 patients (5 adultes, 33 enfants) participant à divers protocoles de recherche clinique. La clairance plasmatique était fortement corrélée ( $r = 0,976$ ) et surestimait significativement ( $p < 0,001$ ) la clairance urinaire de  $14,4 \pm 7,8$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (méthode colorimétrique à l'anthrone, 23 patients) et de  $12,9 \pm 10,3$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (méthode enzymatique, 15 patients).

##### – Précision de la mesure

Dans l'étude de Hellerstein et al. (45), la précision de la mesure de la concentration plasmatique et urinaire de l'inuline a été calculée à partir des données de 39 clairances de l'inuline effectuées sur une période de 2 ans. Le coefficient de variation était de 1,6 % pour les concentrations plasmatiques de l'inuline et de 1,6 à 2 % pour les concentrations urinaires de l'inuline.

Dans un travail de Degenaar (46), le coefficient de variation intra-essai était de 3,4 % pour la méthode colorimétrique et de 1,2 % pour la méthode enzymatique.

– Limite de la technique

Certains réactifs utilisés pour la réaction colorimétrique, comme l'antrone, réagissent avec le glucose, ce qui peut constituer une limite de l'utilisation de cette technique chez le diabétique du fait d'un manque de spécificité.

### III.2.2.Méthodes isotopiques

— *Caractéristique*

Les méthodes isotopiques font appel à des substances marquées par un corps radioactif. Le  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA (ethylenediaminetetra-acetate marqué par le chrome 51), le  $^{125}\text{I}$ -iothalamate et le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (diethylenetriaminepenta-acetate) sont des traceurs artificiels appartenant à la catégorie des radiopharmaceutiques, utilisés pour la mesure du DFG.

Le iothalamate (marqué ou non à l'iode 125) est un produit de contraste angiographique tri-iodé. Ce sont des substances irradiantes qui ne peuvent être utilisées que dans les services ayant un agrément pour l'utilisation des isotopes *in vivo*.

— *Principe de la technique de mesure*

Après injection du radiotracer, le DFG est calculé par l'analyse des courbes de décroissance plasmatique du radiotracer ou selon la technique de la clairance urinaire ( $^{51}\text{Cr}$ -EDTA,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA,  $^{125}\text{I}$ -iothalamate).

Le nombre de prélèvements nécessaires à l'établissement des courbes de décroissance plasmatique a été étudié par Picciotto (47) dans une étude portant sur 46 patients (19 femmes, 27 hommes) âgés en moyenne de 40,4 ans. La clairance de la créatinine de ces patients variait de 12 à 140 ml/min. La clairance plasmatique du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA calculée à partir de 12 prélèvements sanguins était la méthode de référence. La valeur de la clairance ainsi obtenue était comparée à celle obtenue à partir d'un, 3, 4 ou 5 prélèvements. Pour des clairances plasmatiques du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA > 30ml/min, la méthode de Christensen et Groth (prélèvement à 180, 200, 220, et 300 minutes) était la plus performante avec une erreur systématique de 1,04 % (extrêmes 0,00-9,26 %) sur l'échantillon sanguin prélevé à 300 minutes. Pour des clairances plasmatiques du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA comprises entre 10 et 30 ml/min, la méthode « terminal slope intercept method » (prélèvement à 180, 240 et 300 minutes) et la méthode de Bröchner-Mortensen (prélèvement à 180, 240 et 300 minutes) étaient les plus performantes avec une erreur systématique respectivement de 9,39 % (extrêmes 2,48-45,57 %), et de 10,09 % (extrêmes 0,59-21,68 %).

Les échantillons prélevés peuvent être stockés et traités de façon différée pour les traceurs à période physique longue ( $^{51}\text{Cr}$ -EDTA : 28 jours,  $^{125}\text{I}$ -iothalamate : 60 jours). Le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, dont la période physique est de 6 heures, empêche le stockage des échantillons prélevés qui doivent être traités immédiatement.

– Limite de la technique pour le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Une fois préparé (marquage extemporané du DTPA par le technétium 99 m dans le laboratoire « chaud »), le traceur peut être instable et sa liaison aux protéines plasmatiques variable.

Koppler (48) a observé chez 5 sujets, que 1,8 à 5,9 % (3,7 % en moyenne) du  $^{99m}\text{Tc}$  étaient liés aux protéines plasmatiques sur des échantillons prélevés une heure après une injection unique.

Hosain (49) observait par chromatographie sur papier que la proportion de  $^{99m}\text{Tc}$  était inférieure à 5 % pour des préparations récentes de  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, et supérieure à 10 % pour des préparations anciennes, ce qui conduisait à une sous-estimation (jusqu'à 50 %) des valeurs du DFG par référence à une mesure du DFG par  $^{113m}\text{In}$ -DTPA.

L'utilisation du  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA comme marqueur radioactif nécessite donc un contrôle de la qualité du marquage.

— *Performances comparées des méthodes de mesures*

Trois études ont été identifiées (50-52).

L'étude de Brochner-Mortensen (50) a comparé les valeurs du DFG mesuré par la clairance plasmatique du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA à celles du DFG mesuré simultanément par la clairance urinaire de l'inuline chez 17 sujets (2 sains, 15 ayant une néphropathie). Les deux mesures étaient corrélées ( $r = 0,974$ ), l'écart moyen entre les deux mesures n'était pas précisé.

L'étude de Rehling (51) a comparé la clairance urinaire et la clairance plasmatique de l'inuline, du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA et du  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA mesurées après une seule injection simultanée des trois marqueurs chez 10 hommes et 10 femmes, âgés de 49 à 78 ans. Les résultats sont indiqués dans le *tableau 22*.

**Tableau 22.** Résultats des clairances plasmatiques et des clairances urinaires des 3 traceurs, d'après Rehling, 1984 (51).

Clairance en ml/min n	Inuline médiane (extrêmes)	$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA médiane (extrêmes)	$^{51}\text{Cr}$ -EDTA médiane (extrêmes)
<b>Clairance urinaire n = 20</b>	43,6 (11-76,1)	42 (13,2-68,5)	40,8 (11,8-73,8)
		*RM avec inuline = 0,97 RM avec $^{51}\text{Cr}$ -EDTA = 1,02	
<b>Clairance plasmatique n = 20</b>	53,8 (25,1-83,5)	47,9 (19,8-81,1)	46,2 (20,5-81,1)

\*RM : ratio moyen

Les clairances plasmatiques des 3 marqueurs étaient significativement supérieures à leurs clairances urinaires respectives mesurées simultanément avec un biais de + 8,1 ml/min pour l'inuline, de + 5,7 ml/min pour le  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA et de + 6 ml/min pour le  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA.

La clairance plasmatique du  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA était corrélée à la clairance urinaire de l'inuline ( $y = 0,93 x + 6,8$   $r = 0,97$ ), avec une surestimation moyenne de 3,5 ml/min (biais). L'article ne mentionnait pas les variances des biais.

Une étude (52) a comparé la clairance rénale du iothalamate à celle de l'inuline chez 6 volontaires sains et la clairance plasmatique du  $^{125}\text{I}$ -iothalamate à celle du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA chez 19 malades. La clairance rénale du iothalamate excédait significativement ( $p < 0,01$ ) celle de l'inuline de 38 % chez les sujets sains. Après injection IV de 1 g de probénécide cette différence était réduite de 34 % ( $p < 0,01$ ). La clairance plasmatique du  $^{125}\text{I}$ -iothalamate excédait celle du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA de 13 %

chez les malades. Cette différence était réduite de moitié par le probénécide. Le iothalamate est donc sujet à une sécrétion tubulaire, ce qui en fait un marqueur imparfait de la fonction rénale.

### III.2.3. Iohexol

— *Caractéristique*

Le iohexol est un produit de contraste iodé, non ionique et faiblement hyper osmolaire, utilisé comme traceur de filtration glomérulaire. Comme l'inuline, le iohexol est librement filtré, et n'est pas métabolisé, ni sécrété ni réabsorbé.

— *Principe de la technique de mesure*

La clairance plasmatique du iohexol se mesure au moyen d'une injection unique d'une faible dose du produit, suivie de prélèvements plasmatiques pendant au moins 6 heures.

Deux études évaluant la précision de la mesure de la clairance plasmatique du iohexol ont été identifiées par notre recherche documentaire. Dans l'étude de Krutzen (53), présentée dans le *tableau 23*, le coefficient de variation était de 11 %. Dans l'étude de Gaspari (54), 3 mesures successives de la clairance plasmatique de l'iohexol ont été réalisées sur une période de 12 jours chez 24 patients ayant une maladie rénale chronique ( $14 < \text{clairance de la créatinine} < 104 \text{ ml/mn}/1,73\text{m}^2$ ). Le coefficient de variation était de 6,28 % et le coefficient de variation individuelle de 5,95 %.

Dans ces 2 études, la méthode de dosage du iohexol était la chromatographie liquide à haute pression (HPLC).

— *Performances comparées des méthodes de mesure*

Elles ont été étudiées dans 5 études (53,55-58) présentées dans le *tableau 23*.



**Tableau 23.** Comparaison clairance plasmatique du iohexol *versus* autres méthodes d'évaluation de la clairance rénale.

Auteurs années	Population test (n)	Méthodes comparées	r	Biais	CV
<b>Krutzen, 1984</b> (53)	fonction rénale normale ou modérément altérée (42)	m1 : iohexol m2 : <sup>51</sup> Cr-EDTA	0,98	-	*m1 : 11 %
<b>O'Reilly, 1986</b> (55)	- (87)	m1 : iohexol m2 : <sup>51</sup> Cr-EDTA	<sup>†</sup> 0,85 <sup>‡</sup> 0,90	-	m1 : 1,9 % (CV intra individuel)
<b>Effersoe, 1990</b> (56)	adressés pour UIV 30 > clairance < 130 ml/mn/1,73 m <sup>2</sup> (15) 60 ans (25-75)	m1 : iohexol m2 : <sup>51</sup> Cr-EDTA m3 : <sup>99m</sup> Tc-DTPA	0,95 m1/m2 0,96 m1/m3	m1-m2 : 10,8 ± 7,9 m1-m3 : 9,4 ± 6,9 (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	-
<b>Brown, 1991</b> (57)	sujet en pré ou post-opératoire (cathétérisme vésical) (30) 70 ans (21-89)	m1 : iohexol m <sup>2</sup> : inuline <sup>§</sup>	0,986	-	-
<b>Gaspari, 1995</b> (58)	6 < clairance de la créatinine < 160 ml/mn/1,73m <sup>2</sup> (41) 20 à 62 ans	m1 : iohexol m2 : inuline <sup>§</sup>	0,982	m1-m2 : -1,02 IC à 95 % : - 15 à 12 (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	-

\*évaluée sur 9 volontaires sains ; <sup>†</sup>dose de iohexol : 50 ml (n = 33) ; <sup>‡</sup>dose de iohexol : 100 ml (n = 54) ; <sup>§</sup>clairance urinaire de l'inuline ; - données non précisées dans l'article.

La clairance plasmatique du iohexol était corrélée à celle du <sup>51</sup>Cr-EDTA (r de 0,85 à 0,98 selon les études et les doses utilisées), à celle du <sup>99m</sup>Tc-DTPA (r = 0,96) et à la clairance urinaire de l'inuline (r de 0,982 à 0,986 selon les études). Une étude (56) a précisé le biais entre les 2 méthodes de mesure : la clairance plasmatique du iohexol excédait en moyenne celle du <sup>51</sup>Cr-EDTA de 10,8 ± 7,9 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup> et celle du <sup>99m</sup>Tc-DTPA de 9,4 ± 6,9 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>.

Les avantages et inconvénients de ces méthodes de mesures sont résumés dans le *tableau 24*.

**Tableau 24.** Avantages et inconvénients respectifs des différentes méthodes de mesure du DFG.

Marqueur	Avantages	Inconvénients
<b>Inuline</b>	Élimination rénale par filtration glomérulaire exclusive Absence de métabolisme extra-rénal Clairance plasmatique et urinaire	Épreuve longue Nécessité d'une perfusion continue Techniques de dosage délicates Limites d'utilisation chez le diabétique
<sup>51</sup> Cr-EDTA <sup>125</sup> I-iothalamate <sup>99m</sup> Tc-DTPA	Injection unique d'une faible dose suivie de prélèvements sanguins Clairance plasmatique et urinaire Précision de la mesure	Substances irradiantes Injection uniquement dans les laboratoires agréés Contrôle de la qualité du marquage nécessaire et période physique courte pour le <sup>99m</sup> Tc-DTPA Sécrétion tubulaire pour le <sup>125</sup> I-iothalamate
<b>Iohexol</b>	Injection unique d'une faible dose suivie de prélèvements sanguins Précision de la mesure	Praticabilité réduite du fait de l'HPLC

Toutes ces méthodes de mesure du DFG sont de réalisation complexe, nécessitent une infrastructure spécifique et sont donc difficilement utilisables en pratique quotidienne, d'où la nécessité d'utiliser des méthodes d'estimation du DFG plus simples mais imparfaites.

### III.3. Les méthodes d'estimation du DFG

#### III.3.1. Créatininémie

La créatinine résulte du catabolisme de la créatine du muscle squelettique, elle est essentiellement éliminée par voie rénale par filtration glomérulaire mais aussi par sécrétion tubulaire. L'élimination extrarénale est minime chez le sujet indemne d'insuffisance rénale. Sa production est fonction de la masse musculaire et des apports alimentaires.

La créatininémie est un marqueur imparfait du débit de filtration glomérulaire, d'une part parce que certains facteurs sont susceptibles de faire varier le taux plasmatique de la créatinine, notamment des facteurs liés au dosage de la créatinine plasmatique, des facteurs liés à son métabolisme et d'autre part, parce que la relation entre créatininémie et débit de filtration glomérulaire n'est pas linéaire.

#### — Facteurs liés au dosage de la créatinine plasmatique

Plusieurs techniques de dosage sont disponibles : méthode colorimétrique (59-61), méthode enzymatique (59-62), méthode chromatographique (61-63). Elles sont présentées dans le *tableau 25*.

**Tableau 25.** Méthodes de dosage de la créatinine.

Méthodes de dosage	Modes opératoires	Interférences et limites
<b>Chimiques colorimétriques</b> Fondées sur la réaction de Jaffé (mesure de l'intensité de la coloration rouge-orangé du complexe que forment la créatinine et l'acide picrique en milieu alcalin)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesure en point final avec ou sans déprotéinisation</li> <li>- Mesure de la cinétique réactionnelle le plus souvent en temps fixé (ceci diminue les interférences liées à la présence de substances chromogènes dont le délai d'apparition est différent de celui du complexe picrate/créatinine)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibles à l'influence de composés endogènes et exogènes</li> <li>- Substances Jaffé positives : majorent les résultats de créatinine : certaines <math>\beta</math> lactamines, les corps cétoniques, le glucose, les protéines ...</li> <li>- Substances Jaffé négatives : minorent les résultats de créatinine : bilirubine</li> </ul>
<b>Enzymatiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisant la créatinine amidohydrolase: Par transformation en créatine phosphate Par transformation en sarcosine</li> <li>- Utilisant la créatinine désaminase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilirubine et hémoglobine sont susceptibles de minorer les résultats de créatinine dans les techniques employant une peroxydase</li> <li>- Les composés réducteurs (acide ascorbique) interfèrent dans ces techniques</li> <li>- La présence de créatine et d'ammoniaque endogène doit être prise en compte</li> </ul>
<b>Chromatographiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chromatographie liquide haute pression en phase inverse</li> <li>Chromatographie sur résine échangeuse de cations ou par formation de paires d'ions</li> </ul>	Inabordables en pratique courante
<b>Sélectionnées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déprotéinisation tungstique et purification sur terre de Füller puis réaction de Jaffé en point final (AACC 1981)</li> <li>- Jaffé cinétique (SFBC 1993)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualité de la terre de Füller</li> <li>- Choix critique des paramètres de la réaction à respecter</li> </ul>
<b>Référence</b>	Purification par chromatographie d'échange d'ions et chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse après dilution isotopique	

Comme pour toute méthode de dosage, les résultats des mesures sont affectés d'une erreur totale (inexactitude) résultante d'erreurs systématiques (de justesse) et d'erreurs aléatoires (imprécision). La variabilité des résultats d'une analyse inclut les facteurs de variations préanalytiques (liées aux techniques de prélèvement et à la conservation et/ou au stockage des échantillons), les facteurs de variations analytiques (imprécisions intra et interlaboratoires, biais) et les facteurs de variations biologiques (physiologiques intra et interindividuels). Dans l'annexe 3 sont

présentées les données du contrôle qualité effectué en France en 1996 (64) sur la justesse et la variation interlaboratoires du dosage de la créatininémie.

Pour un même sérum, avec une méthode de dosage enzymatique (créatinine iminohydrolase), le coefficient de variation intrasérie était de 25,1 %, 7,3 % et 1,9 % respectivement pour des concentrations de créatinine à 4,2mg/l, 13,2 mg/l et 43,8 mg/l (65). Avec l'HPLC, le coefficient de variation était de 1,6 % et de 1,3 % pour des concentrations de créatinine respectivement de  $121 \pm 1,9 \mu\text{mol/l}$  et  $293 \pm 3,7 \mu\text{mol/l}$  (66).

La Commission « Validation de techniques » de la Société Française de Biologie Clinique (SFBC) (67) a analysé selon le protocole de validation de techniques, 2 techniques commerciales enzymatiques mettant en jeu une créatine amido hydrolase, 12 techniques commerciales utilisant un Jaffé en comparaison à la technique en flux continu avec étalonnage aqueux, et une technique HPLC. L'influence de la matrice des échantillons a été montrée comme étant une des causes de la dispersion des résultats entre techniques. L'influence de certaines céphalosporines est très différente en fonction des protocoles mis en œuvre pour les méthodes de Jaffé.

Dans une étude ultérieure (60), la SFBC a étudié, pour la méthode colorimétrique de dosage de la créatinine avec le picrate alcalin en mode cinétique, les différents paramètres de la réaction (concentration de chacun des réactifs, mode de calibrage, durée de la mesure etc.) et leur influence sur les résultats obtenus. Elle a ainsi déterminé les conditions opératoires permettant la meilleure reproductibilité intra-laboratoire, intrasérie et de série à série, interlaboratoires, et le minimum d'interférences. Puis elle a vérifié la transférabilité de la méthode dans différents laboratoires utilisant des analyseurs différents (62). Malgré cela, les techniques issues du commerce restent très hétérogènes, d'autant qu'il peut arriver que la société commerciale modifie sa méthode (63).

Hanser a comparé une technique enzymatique et une technique colorimétrique (7 conditions opératoires) à la méthode chromatographique en dosant la créatininémie chez 167 sujets (120 sans pathologie rénale, 47 insuffisants rénaux non dialysés). L'analyse des droites de régression (créatininémie par chromatographie *versus* autre technique) montre des ordonnées à l'origine (biais) à  $-15,1 \mu\text{mol/l}$  pour la méthode enzymatique et de  $-3,49$  à  $+20,9 \mu\text{mol/l}$  pour les techniques colorimétriques. Des écarts significatifs entre les résultats étaient observés selon la méthode de dosage, surtout dans les valeurs basses de créatininémie (50 à  $120 \mu\text{mol/l}$ ).

La variabilité interlaboratoires fait l'objet d'une nouvelle évaluation par la Société Française de Biologie Clinique. Elle s'explique actuellement en grande partie par l'absence d'étalon universel reconstruit empêchant ainsi toute standardisation des mesures. Les modalités d'étalonnage sont particulièrement étudiées avec notamment l'intérêt de mettre en place une standardisation de l'étalonnage par rapport à du matériel de référence.

Dans un deuxième temps, le groupe multidisciplinaire de la SFBC vérifiera la validité de la formule de Cockcroft en fonction des techniques sélectionnées après l'étape de standardisation de l'étalonnage, par rapport à une technique de mesure du DFG.

— *Facteurs liés au métabolisme de la créatinine*

La créatininémie est fonction :

- **De la masse musculaire totale**, laquelle est fonction de l'âge et du sexe, de la taille et du poids. Ainsi, une créatininémie de 115  $\mu\text{mol/l}$  peut être normale chez un homme jeune et musclé, et correspondre à une insuffisance rénale évoluée chez une petite femme âgée. La créatininémie s'élève d'autant plus tardivement au cours de l'insuffisance rénale que la masse musculaire est faible, ce qui est fréquent chez la femme et la personne âgée (68-70).
- **Des apports alimentaires et de leur modalité**  
La production de créatinine va dépendre de la consommation de viande. Une diminution des apports conduira à une diminution de la créatininémie. Ce phénomène est notamment observé dans les états de malnutrition. Le procédé de cuisson va intervenir également : la proportion de créatine transformée en créatinine varie selon le procédé de cuisson (71), ainsi, après ingestion de viande bouillie, une élévation transitoire de la créatininémie est observée.
- **De sa sécrétion tubulaire :**  
La sécrétion tubulaire de la créatinine chez le sujet à fonction rénale normale est de l'ordre de 10 à 20 % de la créatinine éliminée (72).  
Elle est réduite par certaines substances (cimétidine, triméthoprime...)  
Elle est augmentée en cas d'insuffisance rénale. Shemesh (73) a observé cette augmentation chez 171 patients ayant des néphropathies variées (tableau 26).

**Tableau 26.** Effet de la réduction du DFG sur la sécrétion tubulaire de la créatinine d'après Shemesh, 1985 (73).

*Clairance inuline	*DFG moyenne	*Sécrétion tubulaire créatinine moyenne	†Taux de sécrétion tubulaire
> 80 (n = 42)	113 $\pm$ 5	21 $\pm$ 7	0,16
40 à 80 (n = 50)	60 $\pm$ 1	34 $\pm$ 4	0,57
< 40 (n = 81)	22 $\pm$ 1	20 $\pm$ 2	0,92

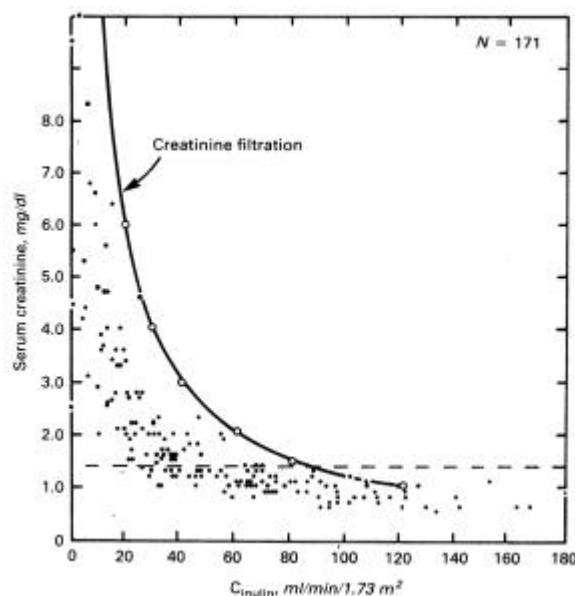
\*en ml/min/1,73m<sup>2</sup>; † sécrétion tubulaire/DFG

La créatininémie est donc susceptible de varier indépendamment d'une variation du débit de filtration glomérulaire.

— *Relation entre créatininémie et débit de filtration glomérulaire*

Shemesh (73) a observé chez 171 patients ayant une néphropathie, que 40 % d'entre eux avaient une créatininémie normale avec un DFG mesuré par la clairance de l'inuline < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Ceci s'explique par le fait que la relation entre la créatininémie et le DFG n'est pas linéaire comme l'illustre la figure 1.



**Figure 1 :** relation entre créatininémie et DFG mesurée chez 171 patients ayant une néphropathie. La ligne horizontale en pointillé représente la limite supérieure de la créatininémie normale (14 mg/l) d'après les normes du laboratoire. (73).

La créatininémie pouvait être normale ( $< 14$  mg/l d'après les normes du laboratoire, dans l'étude de Shemesh) alors que le DFG était  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Une créatinine plasmatique de l'ordre de 12 mg/l (environ 106  $\mu$ mol/l) correspondait, selon les individus, à des DFG variant entre 20 et 100 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Figure 1).

La créatininémie est donc un marqueur imparfait du DFG mais est facile de réalisation.

Elle garde cependant une valeur d'alerte en fonction de la sévérité du stade de l'insuffisance rénale. Une étude (74), portant sur 464 femmes (45,3  $\pm$  16,5 ans en moyenne, extrêmes 17-95) et 520 hommes (49,7  $\pm$  16,7 ans en moyenne, extrêmes 15-87), a déterminé par la méthode des courbes ROC et l'indice de Youden, les seuils de créatinine correspondant à différents stades de sévérité d'insuffisance rénale. Une clairance rénale de l'inuline  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> correspondait à une créatininémie = 104  $\mu$ mol/l chez les femmes avec une sensibilité de 87,8  $\pm$  1,52 % et une spécificité de 90,32  $\pm$  1,37 % et chez les hommes, à une créatininémie = 137  $\mu$ mol/l avec une sensibilité de 90,0  $\pm$  1,32 % et une spécificité de 93,33  $\pm$  1,09 %. Les résultats sont présentés dans le *tableau 27*.

**Tableau 27.** DFG  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> et valeurs seuils correspondantes de la créatininémie, d'après Couchoud, 1999 (74).

Valeurs seuils de la créatininémie *selon la sensibilité et/ou la spécificité	Hommes	Femmes
<b>indice de Youden maximal</b>	$\geq 137$	$\geq 104$
<b>sensibilité 100 %</b>	$\geq 80$	$\geq 75$
<b>spécificité 100 %</b>	$\geq 208$	$\geq 153$

\*créatininémie en  $\mu$ mol/l

La robustesse des valeurs seuils optimales (indice de Youden maximal) a été testée par la méthode du « bootstrap », les résultats sont présentés dans le *tableau 28*.

**Tableau 28.** Robustesse des valeurs seuils optimales testée par la méthode du « bootstrap » d'après Couchoud, 1999 (74).

Clairance de l'inuline moyenne ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Créatininémie (µmol/l) moyenne		Clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault moyenne (ml/min)
	Hommes	Femmes	
80	118,6 ± 6,15	92,1 ± 3,16	61,9 ± 6,02
60	139,0 ± 9,5	104,1 ± 6,83	53,2 ± 5,36
30	193,7 ± 20,62	156,4 ± 13,4	36,9 ± 3,31

— *Conclusion*

**La créatininémie est un marqueur imparfait du DFG :**

**La méthode de dosage doit répondre à des critères de qualité pour assurer une reproductibilité et une transferrabilité maximales avec un minimum d'interférences (glucose, bilirubine...). Pour permettre de comparer des résultats successifs, il serait souhaitable qu'ils soient réalisés avec la même méthode de dosage et, si possible, dans le même laboratoire.**

**La relation entre créatininémie et DFG n'est pas linéaire.**

**Son interprétation doit tenir compte des facteurs de variations :**

- élévation non liée à une réduction du DFG : liée à la méthode de dosage, à une interférence médicamenteuse ou à un traitement inhibant la sécrétion tubulaire de la créatinine ;
- créatininémie apparemment normale ou diminuée en cas de réduction de la masse musculaire (sujet âgé, sujet dénutri).

**La créatininémie garde cependant une valeur d'alerte : 85 % des adultes ayant un DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ont une créatininémie > 137 µmol/l (15,4 mg/l) pour les hommes et > 104 µmol/l (11,7 mg/l) pour les femmes.**

### III.3.2. Clairance de la créatinine endogène sur 24 heures et sur 4 heures

— *Principe*

Elle est calculée à partir de la formule :  $C = U \times V / P$  (U = concentration urinaire de la créatinine, P = concentration plasmatique de la créatinine, V = débit urinaire sur 24 heures).

Elle nécessite un recueil complet des urines sur 24 heures avec des risques d'erreur par excès ou par défaut, en particulier chez le sujet âgé.

— *Performance comparée de la technique*

La clairance de la créatinine peut être mesurée sur 4 heures (clairance fractionnée avec plusieurs prélèvements sur 4 heures). Lemann (75) a comparé la clairance de la créatinine sur 24 heures et la clairance de la créatinine sur 4 heures après charge hydrique à la clairance du iothalamate chez 136 diabétiques (18 à 49 ans) insulinotraités depuis au moins 7 ans, et ayant une créatininémie < 25 mg/l, une

protéinurie > 500 mg/j. La clairance de la créatinine sur 24 heures ( $75 \pm 33$  ml/min en moyenne) était corrélée ( $r = 0,70$ ) à celle du iothalamate ( $78 \pm 35$  ml/min en moyenne), le biais était de  $-3$  ml/min (écart type :  $\pm 26$ ). La clairance de la créatinine sur 4 heures ( $86 \pm 35$  ml/min en moyenne) était corrélée à celle du iothalamate ( $r = 0,90$ ), le biais était de  $10$  ml/min (écart type :  $\pm 16$ ). La mesure de la clairance de la créatinine sur 4 heures avait un biais plus important mais était plus précise que celle sur 24 heures par comparaison à la clairance du iothalamate.

Trois études (73,75,76) ont comparé la valeur du DFG estimée par la clairance urinaire de la créatinine à la valeur mesurée du DFG par diverses méthodes de mesure. Les résultats sont présentés dans le *tableau 29*.

**Tableau 29.** Comparaison DFG estimé par la clairance de la créatinine *versus* DFG mesuré.

Auteurs années	Population test (n)	Méthodes comparées	r	Biais
<b>Lemann, 1990 (75)</b>	Diabétiques, créatininémie < 25 mg/l, protéinurie > 500 mg/j (136) 18 à 49 ans	m1 : Iothalamate m2 : *Ccr24h	0,70	m2-m1 = $-3 \pm 26$ ml/min
	110 sujets dont 88 volontaires, 21 hyperuricémie, 1 glomérulonéphrite chronique	m1 : †Cin m2 : ‡Ccr	0,86	m2-m1 = $13 \pm 10$ ml/min
<b>Toto, 1997 (76)</b>	Hypertendus 25 < DFG < 70 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (193, 142 hommes, 51 femmes) 18 à 70 ans	m1 : <sup>125</sup> I-Iothalamate m2 : Ccr24h	r <sup>2</sup> : 0,48 (r : 0,69)	M1-m2 = $0,79 \pm 20,7$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> §CRMSE : 20,7
<b>Shemesh, 1985 (73)</b>	170 sujets : 66 diabétiques, 44 néphrites lupiques, 63 néphropathies glomérulaires de causes diverses	m1 : Cin m2 : Ccr24h	-	m2-m1 = 21 ± 7 (Cin > 80) 34 ± 4 (40 = Cin = 80) 20 ± 2 (Cin < 40) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )

\* Ccr24h : clairance de la créatinine sur 24 heures ; †Cin : clairance de l'inuline ; ‡Ccr : clairance de la créatinine mesurée sur 4 périodes de 20 minutes ; §CRMSE : racine carrée de  $dm^2 + s^2$  cf. III.1 définition rappel théorique.

L'estimation du DFG par la clairance de la créatinine sur 24 heures sous-estimait le DFG mesuré par la clairance urinaire du iothalamate marqué ou non à l'I<sup>125</sup> en raison de la sécrétion tubulaire du iothalamate. L'estimation du DFG par la clairance de la créatinine surestimait le DFG mesuré par la clairance de l'inuline. Cette surestimation était liée à la sécrétion tubulaire de la créatinine et variait selon le niveau de la fonction rénale, comme l'a observé Shemesh (73).

— *Conclusion :*

**La clairance de la créatinine sur 4 heures et sur 24 heures surestime le DFG mesuré par la clairance de l'inuline en raison de la sécrétion tubulaire de la créatinine. La nécessité d'un recueil urinaire sur 24 heures ou sur 4 heures en limite l'utilisation.**



### III.3.3. Formule de Cockcroft et Gault

#### — Principe

Les risques d'erreur d'estimation du DFG à partir de la créatininémie ou de la clairance endogène de la créatinine ont conduit à des tentatives d'estimation du DFG à l'aide de formules intégrant le poids, l'âge, le sexe et évitant ainsi le recueil des urines de 24 heures. La mieux validée et la plus couramment utilisée est la formule de Cockcroft et Gault qui prédit la clairance de créatinine et non la filtration glomérulaire. L'étude initiale (77) a porté sur 249 patients hospitalisés (4 % de femmes), âgés de 18 à 92 ans (23 % > 70 ans, 17 sujets > 80 ans). La méthode de dosage de la créatininémie et ses conditions opératoires n'étaient pas précisées dans l'article. Cette formule a été validée pour des valeurs extrêmes de filtration glomérulaire, d'âge (sauf chez les enfants), de poids (sauf au cours des obésités extrêmes et au cours de la grossesse). La formule énoncée dans l'article de Cockcroft (77) était la suivante :

$$C \text{ (ml/min)} = [140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (en kg)} / 72 \times \text{créatininémie (mg/100ml)}$$

Les auteurs estimaient que la production de créatinine chez la femme était de 15 % inférieure à celle de l'homme à âge et à poids égal. Un facteur de correction en fonction du sexe a ainsi été introduit dans la formule qui devenait :

$$C \text{ (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 72 \times \text{créatininémie (mg/100ml)}] \times K$$

Avec : K = 1 pour les hommes et 0,85 pour les femmes.

Pour convertir en  $\mu\text{mol/l}$  les valeurs de créatininémie exprimées en mg/l, il faut les multiplier par 8,85. La formule devient :

$$C \text{ (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 0,814 \times \text{créatininémie (en } \mu\text{mol/l)}] \times K$$

Avec : K = 1 pour les hommes et 0,85 pour les femmes.

Ce qui, de façon plus simple, équivaut à :

$$C \text{ (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}] \times K$$

Avec : K = 1,23 pour les hommes et 1,04 pour les femmes.

#### — Performance de prédiction de l'équation

La performance de prédiction du DFG par la formule de Cockcroft et Gault a été évaluée par comparaison à différentes méthodes de mesure du DFG : clairance du  $^{125}\text{I}$ -Iothalamate ou du Iothalamate, clairance de l'inuline, méthode isotopique ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA,  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA). Les résultats sont présentés pour chaque méthode.

#### → Prédiction du DFG par la formule de Cockcroft versus mesure du DFG par la clairance du $^{125}\text{I}$ -Iothalamate ou du Iothalamate (tableau 30)

Cinq études ont comparé la performance de prédiction du DFG par la formule de Cockcroft et Gault à la mesure du DFG par la clairance du  $^{125}\text{I}$ -Iothalamate (76,78-80) et du Iothalamate (75) (tableau 30).

Dans 3 études, la formule de Cockcroft et Gault surestimait le DFG mesuré par la clairance du  $^{125}\text{I}$ -Iothalamate (78,79) ou du Iothalamate (75), cette surestimation était

de 16 % dans l'étude de Levey (78), 3,1 % dans l'étude de Rolin (79) et de  $2 \pm 20$  ml/min dans l'étude de Lemann (75). Dans l'étude de Levey, les sujets inclus avaient une IRC (DFG moyen  $39,8 \pm 21,2$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>)

Dans 2 études (76,80), la formule de Cockcroft et Gault sous-estimait le DFG mesuré par la clairance du <sup>125</sup>I-Iothalamate, de  $-9,56 \pm 14,9$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> dans l'étude de Toto (76) et de  $-2,67 \pm$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> dans l'étude de Lewis (80). Ces deux études ont inclus la même population, l'étude de Toto était une étude pilote préalable. Les sujets inclus étaient des Afro-américains, hypertendus, non diabétiques.

→ **Prédiction du DFG par la formule de Cockcroft versus mesure du DFG par la clairance de l'inuline**

Deux études (75,81) ont comparé le DFG estimé par la formule de Cockcroft et Gault au DFG mesuré par la clairance de l'inuline (*tableau 31*).

Le DFG estimé par la formule de Cockcroft sous-estimait le DFG mesuré par la clairance de l'inuline de  $-8 \pm 16$  ml/min dans l'étude de Lemann (75) et de  $-4,5$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> dans l'étude de DeSanto (81). Dans ces 2 études le DFG moyen était supérieur à 100 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

→ **Prédiction du DFG par la formule de Cockcroft versus mesure du DFG par une méthode isotopique**

Le DFG estimé par la formule de Cockcroft et Gault a été comparé au DFG mesuré par la clairance du <sup>99m</sup>Tc-DTPA dans 2 études (82,83) et au DFG mesuré par la clairance du <sup>51</sup>Cr-EDTA dans 1 étude (84) (*tableau 32*). Dans l'étude de Charleson (84), le biais n'était pas mentionné. Dans les 2 autres études (82,83), le DFG estimé par la formule de Cockcroft et Gault surestimait le DFG mesuré lorsque le DFG était  $< 50$  ml/min, sous-estimait le DFG mesuré pour des valeurs hautes du DFG :  $> 50$  ml/min dans l'étude de Waller,  $> 90$  ml/min dans l'étude de Gault. Dans l'étude de Gault, les sujets inclus avaient eu une transplantation rénale, dans l'étude de Waller la population incluse n'était pas décrite.

→ **Prédiction du DFG par la formule de Cockcroft versus mesure du DFG par la clairance du Iohexol**

Une étude (85) (*tableau 33*) a comparé le DFG estimé par la formule de Cockcroft et Gault au DFG mesuré par la clairance du Iohexol. Le DFG calculé par la formule de Cockcroft surestimait le DFG mesuré par la clairance du Iohexol, le biais était de 16 ml/min. Les sujets inclus dans cette étude avaient eu une transplantation rénale.

**Tableau 30.** Comparaison DFG estimé par la formule de Cockcroft et Gault (CG) *versus* DFG mesuré par la clairance du Iothalamate.

Auteurs années	Population test	DFG moyen mesuré (extrême)	Méthodes comparées	r	Biais
<b>Levey, 1999</b> (78)	1628 (983 hommes) ayant une IRC âge moyen : 50,6 ± 12,7 ans IRC de cause glomérulaire 32 %, tubulo interstitielle 7 %, polykystose 22 %, autres causes ou inconnues 40 %	39,8 ± 21,2 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (-)	m1 : <sup>125</sup> I-Iothalamate m2 : CG normalisé à la surface corporelle	-	CG surestime m1 de 16 % DFG
<b>Rolin, 1984</b> (79)	394 (208 hommes), 500 mesures de DFG Diverses maladies rénales, cardio- vasculaire, auto-immunes, cancers.	71 ± 35 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (6-171)	m1 : <sup>125</sup> I-Iothalamate m2 : CG normalisé à la surface corporelle	0,83	CG surestime m1 de 3,1 % ± ±29,7
<b>Lemann, 1990</b> (75)	Diabétiques, créatininémie < 25 mg/l, protéinuries > 500 mg/j (136) 18 à 49 ans	78 ± 35 ml/min (16-175)	m1 : Iothalamate m2 : CG	0,82	CG surestime m1 de 2 ± ±20 ml/min
<b>Toto, 1997</b> (76)	193 (142 hommes, 51 femmes) Afro- américains, hypertendus (PAD = 95 mmHg), 18 à 70 ans, non diabétiques	68,8 ± 26 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (11-126)	m1 : <sup>125</sup> I-Iothalamate m2 : CG normalisé ?	r <sup>2</sup> : 0,66 (r : 0,81)	m2-m1 = -9,56 ± ±14,9 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> §CRMSE : 17,7 CG sous-estime m1
<b>Lewis, 2001</b> (80)	1 703 (femmes : 35,5 %), Afro- américains, hypertendus (PAD = 95 mmHg), 53,9 ans (moyenne) , extrême (18-70), non diabétiques	56,9 ± 23,4 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (-)	m1 : <sup>125</sup> I-Iothalamate m2 : CG normalisé à la surface corporelle	0,84	m2-m1 = -2,67 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> CG sous-estime m1

§CRMSE : racine carrée de  $dm^2 + s^2$  cf. III.1 définition rappel théorique, - donnée non précisée dans l'article. ‡ écart type

**Tableau 31.** DFG estimé par la formule de Cockcroft et Gault *versus* DFG mesuré par la clairance de l'inuline.

Auteurs années	Population test	DFG moyen mesuré (extrême)	Méthodes comparées	r	Biais
<b>Lemann, 1990</b> (75)	110 hommes dont 88 volontaires sains, 21 hyperuricémie, 1 glomérulonéphrite chronique	117 ± 18 ml/min (51-172)	m1 : *Cin m2 : CG	0,64	m2 – m1 = - 8 ± ±16 ml/min CG sous-estime m1
<b>DeSanto, 1991</b> (81)	124 : 62 (34 femmes) sujets sains, 54 ± 3,5 ans 62 (32 femmes) sujets ayant une IRC (20 de cause glomérulaire, 42 de cause interstitielle), 49 ± 2,4 ans	I : 103 ± 1,30 II : 34,6 ± 1,5 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	m1 : *Cin m2 : CG normalisé à la surface corporelle	†0,77	Sujets sains : m2 – m1 = - 4,5 mL/min/1,73m <sup>2</sup> IRC : donnée non précisée

\*Cin : clairance de l'inuline, † écart type

**Tableau 32.** DFG estimé par la formule de Cockcroft et Gault *versus* DFG mesuré une méthode isotopique <sup>99m</sup>Tc-DTPA, <sup>51</sup>C-EDTA.

Auteurs années	Population test	DFG moyen mesuré (extrême)	Méthodes comparées	r	Résultats
<b>Waller, 1991</b> (82)	171 sujets	59,9 ml/min	m1 : <sup>99m</sup> Tc-DTPA m2 : CG	0,93	m2 – m1 = 0,2 ml/min (0,3 %) DFG < 50 ml/min : CG surestime le DFG mesuré m2 – m1 = 6 ± ±3 ml/min DFG > 50 ml/min : CG sous-estime le DFG mesuré m2 – m1 = - 2 ± ±2 ml/min
<b>Gault, 1992</b> (83)	100 sujets (69 hommes, 38 ± 11 ans, 31 femmes, 36 ± 13 ans), 197 mesures, ayant eu une transplantation rénale	60 ml/min (10-109)	m1 : <sup>99m</sup> Tc-DTPA m2 : CG	0,83	m2 – m1  = 11 ± ±13 ml/min m2/m1 = 1,13 ± 0,25 (moyenne) DFG = 90 à 109 : m2/m1 = 0,89 DFG = 10-29, m2/m1 = 1,38
<b>Charleson, 1980</b> (84)	100 patients ayant une glomérulonéphrite 66 hommes, 34 femmes, 12 à 70 ans	-	m1 : <sup>51</sup> C-EDTA m2 : CG normalisé à la surface corporelle	0,79	-

- donnée non précisée ; † écart type

**Tableau 33.** DFG estimé par la formule de Cockcroft et Gault *versus* DFG mesuré par la clairance du Iohexol.

Auteurs années	Population test	Créatininémie moyenne	Méthodes comparées	r	Résultats
Goerdt, 1997 (85)	127 patients ayant eu une transplantation rénale depuis en moyenne 5,1 ± 5,0 ans, 38 % de diabétiques 92 hommes, 50 femmes, 44 ± 13 ans	176,8 ± 88,4 µmol/l	m1 : Iohexol m2 : CG normalisé à la surface corporelle	0,79	m2 – m1= 16 ml/min §CRMSE = 26,2

§CRMSE : racine carrée de  $dm^2 + s^2$  cf. III.1 définition rappel théorique

### → Conclusion sur la performance de prédiction du DFG par la formule de Cockcroft et Gault

La performance de prédiction de la formule de Cockcroft et Gault varie selon le niveau de DFG. Elle sous-estime le DFG lorsque le DFG est supérieur à 90-100 ml/min, elle surestime le DFG lorsque celui-ci est inférieur à 50 ml/min.

Dans l'étude de Couchoud et al (74), la formule de Cockcroft et Gault donnait une bonne prédiction du seuil de DFG mesuré par clairance de l'inuline pour des valeurs < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mais sous-estimait le DFG pour des valeurs de DFG supérieures à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (cf. *tableau 28*).

La *National Kidney Foundation* (86), à partir des mêmes études concluait que les biais (écart systématique par rapport à la méthode de référence) variaient selon les études de -14 à +25 % ; la performance de l'équation combinant à la fois le biais et la précision par rapport à la méthode de référence était jugée suffisante, puisque la majorité des mesures (médiane 75 %) se situait dans les 30 % de la valeur du DFG mesurée par la méthode de référence.

La normalisation à la taille semble améliorer la performance de prédiction de l'équation. Rolin (79) (cf. *tableau 30*) a évalué la performance de prédiction de la formule de Cockcroft et Gault en déterminant le nombre de valeurs de DFG ainsi estimé (avec et sans normalisation à la taille), se situant dans les ± 10 % et les ± 35 % de la valeur du DFG mesuré. Les résultats sont présentés dans le *tableau 34*.

**Tableau 34.** Nombre et % de DFG estimé se situant dans l'intervalle DFG mesuré ± 10 %, DFG ± 35 % réalisé sur 500 mesures et estimations du DFG, d'après Rolin, 1984 (79).

	n d'estimation %	n d'estimation %
	DFG estimé par la formule de Cockcroft et Gault	DFG estimé par la formule de Cockcroft et Gault normalisée à la taille
<b>DFG mesuré ± 10 %</b>	146 29,2 %	156 31,2 %
<b>DFG mesuré ± 35 %</b>	363 72,6 %	408 81,6 %

Dans cette étude, le DFG estimé par la formule de Cockcroft et Gault normalisé ou non à la taille surestimait le DFG mesuré. La normalisation à la taille semblait améliorer la performance de prédiction de la formule de Cockcroft et Gault.

#### — Performance de prédiction de l'équation chez le sujet âgé

Six études évaluant la performance de la formule de Cockcroft et Gault ont été identifiées. Quatre n'ont pas été retenues (87-90) parce que la méthode de référence était la clairance rénale de la créatinine.

Les 2 études jugées pertinentes (91,92) sont présentées dans le *tableau 35*.

**Tableau 35.** Performance de prédiction de la formule de Cockcroft et Gault *versus* méthode de mesure du DFG chez le sujet âgé.

Auteurs années	Population test Âge moyen (extrême) n	Méthode d'évaluation du DFG	Biais	Ecart type	r
<b>Gentric, 1992</b> (91)	non malade 86 ± 5 ans (81-96) 25	m1 : *Cc m2 : <sup>99m</sup> Tc-DTPA	m2-m1 = 20 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	10,9	
<b>Baracskey, 1997</b> (92)	Consultant externe du service de médecine interne, exclusion : ATCD de maladie rénale 73 ± 5,4 ans (65-85) 41	m1 : *Cc m2 : <sup>125</sup> I-iothalamate	m2-m1 = - 1,1 ml/min	23,8	0,5

\* estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault

Dans l'étude de Gentric, la formule de Cockcroft et Gault sous-estimait le DFG mesuré par la clairance plasmatique du <sup>99m</sup>Tc-DTPA de 20 ± 10,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en moyenne.

Dans l'étude de Baracskey 1997 (92) la formule de Cockcroft surestimait peu (-1,1 ml/min) le DFG mesuré par l'<sup>125</sup>I-iothalamate, mais l'écart type était de 23,8, la formule de Cockcroft n'était pas performante chez le sujet âgé dans cette étude.

#### Conclusion :

**Sur les 2 études identifiées, la formule de Cockcroft et Gault ne donnait pas une bonne estimation du DFG chez les sujets âgés. Des études complémentaires sont nécessaires chez le sujet âgé pour évaluer la performance de prédiction de cette équation.**

#### — Performance de prédiction de l'équation chez l'obèse

Aucune étude évaluant la performance de prédiction de la formule de Cockcroft et Gault n'a été identifiée chez l'obèse (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) par notre recherche documentaire.

#### — Conclusion

La formule de Cockcroft et Gault donne une prédiction du DFG mesuré suffisante en pratique clinique courante avec un biais de -14 % à +25 % selon les études. La normalisation à la surface corporelle améliore la performance de prédiction de l'équation mais nécessite de connaître la taille du patient. La performance de prédiction est inconnue chez l'obèse et insuffisamment évaluée chez le sujet âgé.

### III.3.4. Autres formules

D'autres formules (*tableau 36*) basées sur la créatininémie ont été développées mais elles n'apportent pas de performance supérieure à celle de Cockcroft et Gault pour l'estimation du DFG.

**Tableau 36.** Équations développées pour estimer le DFG chez l'adulte.

Auteurs années	Équations	n	Formules
<b>Jelliffe, 1973</b> (93)	Jelliffe		$Ccr (ml/min/1,73 m^2) = [98 - 16 ( \hat{a}ge - 20 / 20)]/Pcr (mg/100ml)$  avec un facteur de correction de 0,90 pour les femmes.
<b>Levey, 1999</b> (78)	MDRD	1070	$DFG (ml/min/1,73m^2) = 170 X (Pcr)^{-0,999} X (\hat{a}ge)^{-0,176} X (0,762 \text{ si femme}) X (1,180 \text{ si race noire}) X (U)^{-0,170} X (Alb)^{+0,318}$  Où Pcr est en mg/dl, U en mg/dl, et Alb en g/dl.
<b>Walser, 1998</b> (94)	Walser	85	Pour les femmes: $DFG = 6,05 Pcr^{-1} - 0,08 \hat{a}ge + 0,08 \text{ poids} - 4,81$  Pour les hommes: $DFG = 7,57 Pcr^{-1} - 0,103 \hat{a}ge + 0,096 \text{ poids} - 6,66$  où Pcr est en mg/dl

Pcr : créatininémie ; U : urée sanguine ; Alb : albuminémie ; Poids en kg ; Age en années

La formule de Levey (78) a été établie à partir des données de 1 070 patients de l'étude MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*). Plus de 90 % des valeurs estimées par cette formule étaient dans les  $\pm 30$  % des valeurs mesurées, 2 % des valeurs estimées avaient une erreur supérieure à  $\pm 50$  % de la valeur mesurée.

Les équations de MDRD (Levey) qui incluent la race dans la formule ont une bonne valeur prédictive mais nécessitent le dosage de l'albuminémie, de l'urée plasmatique ce qui ajoute des biais de dosage supplémentaires.

Selon l'estimateur utilisé, les données de prévalence de divers niveaux de fonction rénale peuvent varier. Dans une étude (95), à partir des données de 13 251 sujets de la NHANES III, la prévalence de l'insuffisance rénale et de différents niveaux de fonction rénale ( $DFG < 80$ ,  $< 60$  et  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a été évaluée par diverses méthodes d'estimation du DFG dont l'équation du MDRD Study et la formule de Cockcroft et Gault. Les sujets inclus étaient âgés de plus de 20 ans, non diabétiques. Les résultats sont présentés dans le *tableau 37*.

**Tableau 37.** Pourcentage de sujets ayant un DFG estimé  $< 80$ ,  $60$  ou  $30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> selon l'estimateur (MDRD ou formule de Cockcroft et Gault), d'après Clase, 2002 (95).

Estimateurs	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		
	$< 80$	$< 60$	$< 30$
<b>MDRD</b>	58 %	13 %	0,26 %
<b>Cockcroft et Gault</b>	39 %	14 %	0,81 %

La concordance entre les deux équations a également été étudiée. La proportion de sujets classés dans une même catégorie de DFG par les 2 équations (MDRD et formule de Cockcroft et Gault) variait de 35 à 95 % selon le niveau de DFG. La concordance entre les 2 équations était meilleure pour les  $DFG < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et les  $DFG > 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ainsi 74 % des sujets de race blanche ayant un DFG estimé par l'équation de la MDRD  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> avaient aussi un DFG



estimé par la formule de Cockcroft et Gault  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . 87 % des sujets de race blanche ayant un DFG estimé par l'équation de la MDRD  $> 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  avaient aussi un DFG estimé par la formule de Cockcroft et Gault  $> 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Une concordance plus faible existait dans les tranches de DFG 30-59 et 60-79  $\text{ml/min/1,73 m}^2$ , respectivement 56 et 35 %.

### III.3.5. Cystatine C

#### — Caractéristique

La cystatine C est un polypeptide. Sa production endogène est constante pour un individu donné. Elle n'est pas influencée par le sexe, la masse musculaire, l'âge ou la présence d'un état inflammatoire. Elle est filtrée librement au niveau des glomérules, et catabolisée par les cellules tubulaires proximales.

#### — Performance de prédiction du DFG par la cystatine

Trois études évaluant la cystatine C comme marqueur du DFG ont été identifiées (96-98).

Chantrel (96) a comparé la cystatine C sérique (1/cystatine) et la créatininémie (1/créatininémie) au DFG mesuré par la clairance de l'inuline chez 140 sujets. Les sujets étaient âgés de  $39 \pm 14$  ans, la population incluse comprenait des sujets sains et des sujets ayant une néphropathie. La relation entre Cystatine et DFG était de type exponentiel, soit une mauvaise valeur prédictive de la cystatine C sérique dans les valeurs hautes du DFG (insuffisances rénales débutantes).

Fliser (97) a comparé la cystatine C sérique et la créatininémie au DFG mesuré par la clairance de l'inuline chez 12 sujets sains jeunes et 41 sujets âgés. La créatininémie à l'inclusion devait être  $< 13 \text{ mg/l}$ . La corrélation, estimée sur les 53 sujets de l'étude, entre cystatine C et clairance de l'inuline était meilleure ( $r = -0,65$ ,  $p < 0,001$ ) que celle observée entre créatininémie et clairance de l'inuline ( $r = -0,3$ ,  $p < 0,02$ ). L'estimation des corrélations en fonction des groupes d'âge est présentée dans le *tableau 38* plus particulièrement chez les sujets âgés.

**Tableau 38.** Coefficient de corrélation par groupe d'âge cystatine/clairance rénale de l'inuline, créatininémie/clairance rénale de l'inuline, d'après Fliser, 2001 (97).

	Sujets jeunes n = 12	Sujets âgés n = 41
<b>Age (ans)</b>	25 ± 2	67 ± 6
<b>DFG (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	119 ± 22	104 ± 12
<b>Créatinine (mg/dl)</b>	0,93 ± 0,11	0,93 ± 0,10
<b>Cystatine C (mg/l)</b>	0,69 ± 0,08	0,84 ± 0,10
<b>r cystatine/DFG</b>	- 0,29, p = 0,36	- 0,58, p < 0,005 non* HTA - 0,64, p < 0,003 HTA
<b>r créatininémie/DFG</b>	- 0,31, p = 0,33	- 0,33, p = 0,14 non HTA - 0,37, p = 0,12 HTA

\*HTA : hypertendu

Le travail de Coll (98) compare des sujets sains à des patients ayant une altération de la fonction rénale. L'<sup>125</sup>I-iothalamate était la méthode de référence pour la mesure du DFG. Les résultats sont présentés dans le *tableau 39*.

**Tableau 39.** Créatininémie et cystatine sérique chez des sujets ayant une altération de la fonction rénale et chez des sujets sains, d'après Coll, 2000 (98).

	<b>Contrôles n = 12</b>	<b>50 &lt; DFG &lt; 83 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>	<b>25 &lt; DFG &lt; 49 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>	<b>DFG &lt; 24 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>
<b>Créatinine (mg/dl)</b>	0,9 ± 0,1	1,42 ± 0,26	*2,43 ± 0,77	*5,07 ± 2,21
<b>Cystatine C (mg/l)</b>	0,66 ± 0,091	†1,4 ± 0,21	†2,11 ± 0,63	†3,73 ± 0,95
<b>% de créatinine augmentée</b>		75 %	100 %	100 %
<b>% de cystatine C augmentée</b>		100 %	100 %	100 %

\*p<0,01 *versus* contrôles, †p<0,01 *versus* contrôles

Les taux de cystatine C deviennent supérieurs à la normale pour des DFG < à 88 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, contre 75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pour la créatinine.

L'élévation de la cystatine est plus sensible que l'élévation de la créatininémie pour détecter une insuffisance rénale débutante mais n'a pas plus d'intérêt pour estimer la progression de l'insuffisance rénale. Le coût élevé de son dosage en limite l'utilisation. Son utilisation en tant que marqueur du DFG n'est pas validée chez l'adulte contrairement à l'enfant.

#### — *Urée*

L'urée n'a aucun intérêt pour le diagnostic positif de l'insuffisance rénale.

Son dosage est influencé par les ingestats et le catabolisme protéique (traitement par corticoïdes, traumatisme musculaire, saignement digestif...) (43). De plus, sa réabsorption augmente quand le débit urinaire est faible, en cas de déshydratation.

### III.3.6. Conclusion sur les méthodes d'estimation du DFG

Les avantages et inconvénients des différentes méthodes d'estimations du DFG sont résumés dans le *tableau 40*.

**Tableau 40.** Avantages/inconvénients des différentes méthodes d'estimations du DFG.

Méthode	Avantage	Inconvénient
<b>Créatininémie</b>	Simple à réaliser un DFG < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> correspond à une créatininémie > 137 µmol/l chez l'homme et > 104 µmol/l chez la femme (sensibilité et spécificité > 85 %)	Absence d'étalonnage standardisé Interférences médicamenteuses (céphalosporine, flucytosine), métaboliques Variations avec la consommation de protéines (en particulier la viande bouillie), les traitements en cours (cimétidine, triméthoprime) inhibant la sécrétion tubulaire de créatinine Créatininémie apparemment normale ou diminuée en cas de réduction de la masse musculaire (sujet âgé, sujet dénutri). marqueur imparfait du DFG
<b>Clairance urinaire de la créatinine</b>		Problème du recueil des urines Surestime le DFG
<b>Formule de Cockcroft et Gault</b>	Faisabilité Même coût qu'un dosage de créatinine Corrige les variations de la masse musculaire liées à l'âge, au poids et au sexe Meilleur rapport performance/faisabilité des estimateurs utilisés	Performance inconnue chez l'obèse et peu évaluée chez le sujet âgé Performance limitée pour des valeurs élevées de DFG
<b>Formule de Levey</b>		Formule complexe nécessitant le dosage de l'albuminémie et de l'urée sanguine Performances inconnues sur une autre population que celle de l'étude MDRD
<b>Cystatine</b>	Simple à réaliser	Coûteuse Non validée chez l'adulte

#### III.4. Recommandations

**Pour apprécier en pratique courante le débit de filtration glomérulaire, il est proposé d'utiliser la formule de Cockcroft et Gault chez tous les patients. La normalisation à la surface corporelle améliore la performance de prédiction de l'équation mais nécessite de connaître la taille du patient.**

**Il est recommandé au biologiste de donner une estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault pour chaque demande de créatininémie. Ceci suppose que lui soient transmis le poids du patient, son âge et son sexe.**

**La méthode de dosage de la créatininémie doit être mentionnée dans la feuille de résultats.**

**La performance de la formule de Cockcroft et Gault est inconnue chez l'obèse (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) et peu évaluée chez le sujet âgé (âge > 75 ans). Il est donc nécessaire d'avoir des données complémentaires de mesure du DFG pour**

**définir le seuil d'insuffisance rénale dans ces deux populations (accord professionnel).**

#### IV. VALEURS NORMALES DU DFG ET SES VARIATIONS

##### IV.1. Valeurs normales du DFG mesuré

Trois études (99-101) mesurant le DFG par la clairance rénale de l'inuline chez des sujets indemnes de néphropathie ont été identifiées.

Dans l'étude de Smith (99), les valeurs mesurées du DFG, chez des sujets jeunes, en bonne santé, étaient de  $127 \pm 20$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> chez l'homme et de  $118 \pm 20$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> chez la femme.

Davies (100) a mesuré le DFG par la clairance urinaire de l'inuline chez 70 hommes, âgés de 24 à 89 ans. La population incluse comportait en majorité des malades hospitalisés pour des pathologies médicales variées (néphropathie et hypertension artérielle exclues) et des membres du personnel médical, indemnes de toute maladie. Les résultats sont présentés dans le *tableau 41*. Dans la colonne de droite de ce tableau figure le résultat du calcul du DFG - 2 DS pour chaque tranche d'âge, qui pourrait définir les valeurs anormales.

**Tableau 41.** Résultats des clairances urinaires de l'inuline chez 70 hommes, par tranche d'âge de 10 ans, d'après Davies, 1950 (100).

Tranche d'âge (an)	Nombre de patients	Clairance de l'inuline (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Valeurs anormales DFG - 2 DS
20-29	9	122,8 ± 16,4	< 90
30-39	9	115 ± 10,84	< 93
40-49	10	121 ± 23,31	< 74
50-59	11	99,3 ± 14,61	< 70
60-69	10	96 ± 25,5	< 45
70-79	9	89 ± 19,8	< 49
80-89	12	65,3 ± 20,3	< 25

Dans la population étudiée, le DFG diminuait avec l'âge, d'environ 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> par décennie à partir de 40 ans.

Hadj-Aïssa (101) a mesuré, avant néphrectomie, le DFG par la clairance de l'inuline de 65 donneurs sains (32 hommes, 33 femmes). L'âge moyen était de  $36,1 \pm 10,5$  ans (extrêmes 18-57 ans). Le DFG moyen était de  $117 \pm 16$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

##### IV.2. Variations du DFG avec l'âge

Les variations du DFG en fonction de l'âge ont été étudiées sur des études transversales et longitudinales. Les données apportées par ces études sont très parcellaires.

###### IV.2.1. Études transversales

Quatre études transversales (68,69,102,103) ont été identifiées. Dans toutes ces études le DFG était estimé et non mesuré.

La NHANES (*National Health And Nutrition Examination Survey*) (102) est une base de données américaine de surveillance. Elle fournit les données sur la distribution de la créatinine dans un échantillon représentatif de la population des Etats-Unis constitué de 177 millions d'individus âgés de plus de 20 ans. Le DFG a été estimé par l'équation du *MDRD study* à partir des données d'un échantillon de 15 000 sujets. Les résultats sont présentés dans le *tableau 42*.

**Tableau 42.** Prévalence des différentes catégories de DFG en fonction de l'âge dans la NHANES III.

Tranche d'âge	Effectif (millions)	*DFG > 90	60 <*DFG < 89	30 <*DFG < 59	15 <*DFG < 29
20-39 ans	82	86 %	13,7 %	< 20 cas	< 20 cas
40-59	55	55,7 %	42,7 %	1,8 %	< 20 cas
60-69	20	38,5 %	53,8 %	7,1 %	< 20 cas
> 70	20	25,5 %	48,5 %	24,6 %	1,3 %
Total	177	64,3 % 114 millions	31,2 % 55 millions	4,3 % 7,6 millions	0,20 % 0,4 millions

\* en ml/min/1,73m<sup>2</sup>

Lorsque le DFG est > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, c'est la tranche d'âge la plus jeune qui est la plus représentée : 86 % ont 20-39 ans. Entre 60 et 89, c'est la tranche d'âge 60-69 qui est la plus représentée (53,8 %) ; lorsqu'il est compris entre 30 et 59 c'est la tranche d'âge des plus de 70 qui est la plus représentée : 24,6 %. Le DFG diminue avec l'âge mais il est difficile de distinguer une diminution physiologique ou pathologique.

Papaioannou (103) a estimé le DFG par la formule de Cockcroft chez 10 750 patients âgés de > 65 ans provenant de 83 services de long séjour. 76 % des patients avaient des maladies cardio-vasculaires dont l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque, 16 % étaient diabétiques et 2 % avaient une insuffisance rénale chronique.

Les résultats sont présentés dans le *tableau 43*.

**Tableau 43.** Clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft et Gault par sexe et par tranche d'âge de 5 ans, d'après Papaioannou, 2001 (103).

Sexe	Tranche d'âge (ans)	Nombre de patients	*Créatininémie (µmol/l) moyenne	Clairance de la créatinine calculée (ml/min) Moyenne ± SD
<b>hommes</b>	65-69	216	82 ± 26	79 ± 1,4
	70-74	382	87 ± 30	69 ± 1,5
	75-79	528	94 ± 32	59 ± 1,5
	80-84	605	96 ± 29	52 ± 1,5
	85-89	639	102 ± 34	46 ± 1,5
	90-94	344	104 ± 32	38 ± 1,4
	95-99	92	111 ± 38	33 ± 1,4
	> 100	12	132 ± 49	25 ± 1,4
<b>femmes</b>	65-69	236	73 ± 27	68 ± 1,6
	70-74	519	75 ± 27	60 ± 1,5
	75-79	1 187	78 ± 23	52 ± 1,5
	80-84	1 648	80 ± 25	45 ± 1,5
	85-89	2 115	84 ± 26	38 ± 1,5
	90-94	1 494	86 ± 26	33 ± 1,5
	95-99	609	87 ± 27	28 ± 1,5
	> 100	125	89 ± 34	22 ± 1,5

Dans cette étude, la clairance de la créatinine estimée diminuait avec l'âge chez les hommes et chez les femmes alors que les variations de la créatininémie étaient faibles.

Fastbom (68) a estimé la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft chez 1 362 sujets nés avant 1912 résidant dans un district de Stockholm (1 011 femmes, 351 hommes, âge moyen 81 ans, extrême 75-95). 92 % vivaient à leur domicile. Le poids diminuait significativement avec l'âge de 0,4 kg/an chez les hommes ( $p < 0,005$ ) et de 0,7 kg/an chez les femmes ( $p < 0,0001$ ). Il n'y avait pas de corrélation significative entre la créatininémie et l'âge chez l'homme comme chez la femme. La clairance de la créatinine estimée diminuait significativement avec l'âge dans les deux sexes. Elle était en moyenne de  $44,6 \pm 12,2$  ml/min, variant de 52 ml/min à 75 ans à 27 ml/min à 95 ans, soit un déclin moyen estimé de la clairance de 1,2 ml/min par tranche d'âge de 1 an et de 1 ml/min/an/1,73m<sup>2</sup> normalisé à la surface corporelle. La clairance de la créatinine des femmes était en moyenne significativement ( $p < 0,01$ ) inférieure à celle des hommes de 8 ml/min.

Sokoll (69) a mesuré la clairance urinaire de la créatinine chez 279 femmes âgées de 40 à 95 ans, indemnes de maladie. Cette étude a été réalisée dans une unité de recherche métabolique. Les femmes suivaient un régime alimentaire avec exclusion

des viandes pendant les explorations et les 3 jours précédents. Les résultats sont présentés dans le *tableau 44*.

**Tableau 44.** Créatininémie et clairance de la créatinine chez 279 femmes, d'après Sokoll, 1994 (69).

Groupe d'âge	Nombre de sujets	Créatinine sérique $\mu\text{mol/l}$ moyenne (extrêmes)	Clairance de la créatinine en $\text{ml/min}$ moyenne (extrêmes)	Clairance de la créatinine corrigée en $\text{ml/min/1,73 m}^2$ moyenne (extrêmes)
40-49 ans	56	68 (52-84)	92 (59-126)	94 (65-123)
50-59 ans	79	71 (53-89)	83 (54-113)	84 (58-110)
60-69 ans	82	71 (46-96)	78 (47-108)	80 (50-111)
70-79 ans	56	67 (48-86)	73 (45-101)	76 (46-105)
80 ans et +	6	67 (44-90)	59 (45-72)	66 (48-85)

La clairance urinaire de la créatinine diminuait de  $0,63 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{an}$  de 40 à 95 ans ( $p < 0,0001$ ) alors que les taux sériques de créatinine ne variaient pas. Elle restait cependant en moyenne  $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  chez les femmes âgées de 80 ans et plus.

Ces 4 études (68,69,102,103) montraient toutes une diminution du DFG avec l'âge d'environ  $10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  par décennie, chez l'homme comme chez la femme.

#### IV.2.2. Études longitudinales

Deux études longitudinales (70,104) ont été identifiées. Elles portent toutes les deux sur des échantillons de population de la cohorte de Baltimore constituée de volontaires sains âgés de 22 à 97 ans à l'inclusion et suivis tous les 12 à 18 mois de 1958 à 1981.

Le travail de Rowe (70) comporte une analyse transversale (*tableau 45*) et une analyse longitudinale (*tableau 46*) de sujets de la cohorte de Baltimore. L'analyse transversale porte sur 548 sujets dits « normaux » de la cohorte de Baltimore. La clairance de la créatinine mesurée diminuait significativement, par tranches de 10 ans, de  $140 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  à 30 ans à  $97 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  à 80 ans. Dans l'analyse longitudinale (3 clairances de la créatinine mesurée ou plus obtenues tous les 12 à 18 mois chez 293 sujets), la clairance de la créatinine diminuait significativement avec l'avancée en âge. La vitesse du déclin augmentait significativement avec l'âge.

**Tableau 45.** Etude transversale (548 sujets), d'après Rowe, 1976 (70).

Groupe d'âge (ans)	Nombre de patients	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Créatininémie sanguine (mg/100ml)	Excrétion de créatinine (mg/24h)
17-24	10	140,2 ± 3,7	0,808 ± 0,026	1790 ± 52
25-34	73	140,1 ± 2,5	0,808 ± 0,01	1862 ± 31
35-44	122	132,6 ± 1,8	0,813 ± 0,009	1746 ± 24
45-54	152	126,8 ± 1,4	0,829 ± 0,008	1689 ± 18
55-64	94	119,9 ± 1,7	0,837 ± 0,012	1580 ± 22
65-74	68	109 ± 2	0,825 ± 0,012	1409 ± 25
75-84	29	96,9 ± 2,9	0,843 ± 0,019	1259 ± 45

**Tableau 46.** Etude longitudinale (293 patients), d'après Rowe, 1976 (70).

Groupe d'âge (ans)	Nombre de patients	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Pente de variation de la clairance créatinine (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /an)
25-34	20	140,4 ± 4,6	- 1,09 ± 0,70
35-44	64	132,7 ± 2	- 0,11 ± 0,36
45-54	95	128,1 ± 1,6	- 0,73 ± 0,3
55-64	60	121,8 ± 1,9	- 1,64 ± 0,41
65-74	36	110 ± 2,6	- 1,3 ± 0,57
75-84	17	97 ± 3,4	- 1,07 ± 0,77

L'étude de Lindeman (104) porte sur les 446 sujets de l'étude de Baltimore (*Baltimore Longitudinal Study of Aging*) ayant eu au moins 5 mesures de la clairance de la créatinine (maximum 14) entre 1958 et 1981. La diminution moyenne de la clairance de la créatinine mesurée de ces 446 sujets était de  $-0,87$  ml/min/an. Un sous-groupe de 254 sujets dit normaux a été constitué. Il incluait les sujets sans antécédent uro-néphrologique, sans traitement par diurétiques et/ou antihypertenseur, les diabétiques ou sujets ayant une anomalie du métabolisme du glucose mais sans protéinurie ou autre anomalie uro-néphrologique associée. La moyenne de la clairance de la créatinine et le coefficient de régression de la créatinine en fonction du temps ont été calculés pour chaque groupe d'âge. La diminution moyenne de la clairance de la créatinine de ces 254 sujets était de  $-0,75$  ml/min/an (*tableau 47*). Le taux de déclin de la clairance de la créatinine augmentait significativement avec l'âge ( $p < 0,0001$ ). La distribution des coefficients de régression annuelle de la clairance de la créatinine était de type gaussienne. Sur les 446 patients, 290 sujets (65 %) avaient une variation négative non significative de la clairance et 156 sujets (35 %) une variation positive non significative, 80 (18 %) une variation significative (73 une diminution significative de la clairance de la créatinine, 7 une augmentation significative de la clairance de la créatinine). La variation de filtration glomérulaire avec le temps (appréciée par la clairance de la créatinine) est variable d'un sujet à l'autre. Une des limites de l'étude est l'utilisation de la clairance de la créatinine endogène comme moyen d'appréciation du DFG. Les sujets âgés de plus de 80 ans étaient faiblement représentés.



**Tableau 47.** Clairances de la créatinine et coefficients de régression de la clairance de la créatinine par groupe d'âge chez les 254 sujets « normaux », d'après Lindeman, 1985 (104).

Groupes d'âge	Nombre de patients	Clairance créatinine (ml/min)	Coefficient de régression de la clairance (ml/min/an)
30-39,9	23	156,2 ± 4,8	+ 0,67 ± 0,36
40-49,9	69	145,2 ± 2,6	- 0,32 ± 0,19
50-59,9	61	136 ± 2,2	- 0,57 ± 0,2
60-69,9	46	119,2 ± 3,1	- 1,24 ± 0,28
70-79,9	46	106,7 ± 3,3	- 1,49 ± 0,30
80-89,9	6	94,1 ± 5,9	- 3,25 ± 0,70
Tous âges	254	129,9 ± 1,7	- 0,75 ± 0,12

Dans toutes ces études (68-70,102-104) le DFG était estimé. L'étude de Baltimore était la seule étude longitudinale publiée conduite sur plus de 20 ans. Elle montre que 1/3 des sujets «normaux» n'avait pas de diminution de la clairance urinaire de la créatinine. D'après ces travaux, le «vieillessement rénal» semble variable d'un individu à l'autre et d'une population à l'autre. Chez les sujets «normaux» c'est-à-dire indemnes de pathologie et ne prenant pas de médicament, le DFG diminue d'environ 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/an à partir de 30-40 ans pour se situer aux alentours de 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vers 80 ans.

Schématiquement et à titre d'exemple (*tableau 48*), le DFG normal d'un sujet de 40 ans se situe aux environs de 120 ± 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Il diminue ensuite d'environ 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> par décennie pour se situer approximativement à 90 ± 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> à 70 ans. Une diminution anormale du DFG pourrait être définie par un DFG < DFG -2 DS pour chaque tranche d'âge (< 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> à 40 ans, < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> à 70 ans).

**Tableau 48.** Valeurs normales et anormales du DFG.

Age	DFG normal ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	DS du DFG ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Diminution anormale du DFG ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
<b>40 ans</b>	120	15	< 90
<b>70 ans</b>	90	15	< 60

### Conclusion

**Les données sur les valeurs normales du DFG dans la population générale sont peu nombreuses et essentiellement fondées sur des estimations et non des mesures du DFG. Le DFG peut être estimé pour un sujet de 40 ans aux environs de 120 ± 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La diminution du DFG avec l'âge semble variable d'un individu à l'autre et d'une population à l'autre.**

## V. DEFINITION DE L'INSUFFISANCE RENALE

### V.1. Définition de l'insuffisance rénale chronique et des maladies rénales chroniques

La définition proposée implique une stratégie de prise en charge selon le niveau de DFG et les marqueurs d'atteinte rénale associés.

Cette stratégie est proche de la définition et de la classification de la maladie rénale chronique proposées par la *National Kidney Foundation* dans un document de recommandation *Clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification and stratification* (86) et présentées dans le *tableau 49*.

**Tableau 49.** Définition de la maladie rénale chronique, d'après la NKF, 2002 (86).

1. Anomalies rénales depuis au moins 3 mois, définies par des anomalies de structure ou de fonction du rein associées ou non à une diminution du DFG et se manifestant par :
  - des anomalies histologiques ;
  - des marqueurs d'atteinte rénale incluant des anomalies sanguines ou urinaires ou des anomalies à l'imagerie.
2. DFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> depuis au moins 3 mois associé ou non à des marqueurs d'atteinte rénale.

---

Quel que soit le DFG, la persistance pendant plus de 3 mois de marqueurs biologiques d'atteinte rénale (protéinurie, leucocyturie, hématurie, microalbuminurie chez le diabétique de type 1) et/ou d'anomalies morphologiques témoigne d'une maladie rénale qui impose un diagnostic étiologique et une surveillance néphrologique.

L'insuffisance rénale chronique est définie par une diminution permanente du débit de filtration glomérulaire.

- Un DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> est une insuffisance rénale indiscutable qu'il y ait ou non des marqueurs d'atteinte rénale associés (biologiques et/ou morphologiques et/ou histologiques).
- Les patients ayant un DFG diminué entre 60 et 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (N - 2DS) :
  - avec marqueurs d'atteinte rénale persistant plus de 3 mois seront considérés comme porteurs de maladie rénale chronique ;
  - sans marqueurs d'atteinte rénale, devront avoir une surveillance de la fonction rénale et des marqueurs d'atteinte rénale car les données épidémiologiques sont insuffisantes pour porter le diagnostic d'insuffisance rénale ou de maladie rénale chronique, en particulier chez le sujet âgé. Une surveillance régulière du DFG et des marqueurs d'atteinte rénale est recommandée dans cette population.

L'insuffisance rénale est dite chronique lorsqu'elle est présente depuis au moins 3 mois.

## V.2. Estimation du DFG et indications de la mesure du DFG

Pour apprécier le débit de filtration glomérulaire en pratique, il est proposé **d'utiliser la formule de Cockcroft et Gault (au mieux normalisée)** qui offre la meilleure performance parmi les estimateurs utilisés. Elle corrige les variations de créatininémie liées à la masse musculaire, à l'âge, au poids et au sexe. La normalisation à la surface corporelle améliore la performance de prédiction de l'équation mais nécessite la connaissance de la taille.

La formule de Cockcroft et Gault est la suivante :

$$C \text{ (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}] \times K$$

Avec : K = 1,23 pour les hommes et 1,04 pour les femmes.

**Dans certaines conditions, la formule de Cockcroft et Gault est d'interprétation difficile et une mesure du DFG peut être utile (accord professionnel) :**

- Quand la production endogène de créatinine peut être modifiée :
  - dénutrition sévère et obésité, nutrition parentérale prolongée
  - augmentation ou diminution de la masse musculaire, quelle qu'en soit l'étiologie (corticothérapie, maladies musculaires squelettiques, para et tétraplégie, amputation...)
  - insuffisance hépatocellulaire sévère
- Pour confirmer le diagnostic d'une insuffisance rénale, en cas de doute
- Pour préciser le degré d'insuffisance rénale
- Dans le cadre du suivi d'administration au long cours de médicaments potentiellement néphrotoxiques.

Chez le sujet âgé (> 75 ans), la formule de Cockcroft et Gault est recommandée bien que sa performance soit peu évaluée. Il est nécessaire d'avoir des données complémentaires de mesure du DFG pour définir le seuil d'insuffisance rénale chez le sujet âgé.

## V.3. Définition des marqueurs d'atteinte rénale

Les marqueurs d'atteinte rénale sont la microalbuminurie chez le diabétique de type 1, la protéinurie, l'hématurie, la leucocyturie, les anomalies morphologiques.

### V.3.1. La microalbuminurie (ou paucialbuminurie)

#### - *Définition-conditions de recherche*

La microalbuminurie, terme quantitatif, désigne une albuminurie peu importante (pauci albuminurie) et non détectée par les méthodes traditionnelles de mesure ou de dépistage (bandelette) de la protéinurie.

Le dosage peut être effectué sur les urines de 24 heures (résultat en mg/24h) ou sur les urines de 4 heures (ou sur les urines de la nuit) (résultat en  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) ou sur un échantillon d'urine, exprimé en rapport de concentration albumine/créatinine en mg/mmol ou en mg/g (86,105).

La microalbuminurie est définie par une albuminurie comprise entre 30 et 300 mg/24h (86,105) ou entre 20 et 200  $\mu\text{g}/\text{min}$  (86,105). Lorsqu'elle est exprimée en rapport de concentration albuminurie/ créatininurie, les seuils sont différents selon le sexe : chez l'homme (17 à 250 en mg/g ; 1,9-28,2 en mg/mmol) et chez la femme (25 à 355 en mg/g ; 2,8-40,15 en mg/mmol) (106).

En raison de la variabilité individuelle de l'excrétion urinaire de la microalbuminurie (40 à 60 %, donnée rapportée par Giraudeau (107)) l'examen doit être réalisé à 3 reprises sur une période de 1 à 6 mois. Le diagnostic de microalbuminurie à caractère permanent est affirmé lorsqu'au moins deux des trois examens objectivent une microalbuminurie (105).

- *Données de la littérature sur les valeurs du rapport albuminurie/créatininurie en population générale*

Deux études (106,108) ont été identifiées.

Dans l'étude de Warram (106), 218 sujets non diabétiques âgés de 33 ans en moyenne ont été inclus. Un dosage de la créatininurie et de l'albuminurie a été réalisé sur un échantillon d'urine puis le rapport albuminurie/créatininurie calculé. Les résultats sont présentés dans le *tableau 50*.

**Tableau 50.** Distribution de l'albuminurie ( $\mu\text{g/ml}$ ), de la créatininurie ( $\text{mg/dl}$ ) et du rapport albuminurie/créatininurie ( $\mu\text{g/mg}$ ) selon le sexe (résultats pour 155 hommes et 155 femmes), d'après Warram, 1996 (106).

	75 <sup>e</sup> percentile		90 <sup>e</sup> percentile		95 <sup>e</sup> percentile	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
<b>Créatinine</b>	184	158	233	204	-	-
<b>Albumine</b>	11,1	11,7	21,4	21,5	-	-
<b>Albuminurie sur créatininurie</b>	7,1	9,0	14,2	14,9	17	25

- données non précisées dans l'article

Dans l'étude de Mattix (108), les auteurs ont étudié la distribution de l'albuminurie, de la créatininurie et du rapport albuminurie/créatininurie, déterminés sur un échantillon d'urine, à partir des données de 17 030 sujets (âge  $\geq 20$  ans) de la NHANESS III (*tableau 51*). Ont été exclus de l'étude 457 sujets (données manquantes), 288 femmes enceintes. Deux analyses ont été menées après exclusion des sujets ayant une « macroprotéinurie » définie soit par les critères de l'*American Diabetes Association* (105) : albuminurie/créatininurie  $\geq 300 \mu\text{g/mg}$  (351 sujets, analyse portant sur 15 934 sujets), soit par les critères de Warram (106) tenant compte du sexe : albuminurie/créatininurie  $\geq 250 \mu\text{g/mg}$  chez l'homme (207 sujets),  $\geq 355 \mu\text{g/mg}$  chez la femme (139 sujets), cette deuxième analyse a porté sur 15 939 sujets.

**Tableau 51.** Distribution de l'albuminurie ( $\mu\text{g/ml}$ ), de la créatininurie ( $\text{mg/dl}$ ) et du rapport albuminurie/créatininurie ( $\mu\text{g/mg}$ ) adapté de Mattix, 2002 (108).

	Moyenne		5 <sup>e</sup> percentile		95 <sup>e</sup> percentile	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
<b>Albuminurie (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	14,7 $\pm$ 0,6	14,5 $\pm$ 0,7	0,7	0,7	49,0	52,8
<b>Créatininurie (<math>\text{mg/dl}</math>)</b>	152,0 $\pm$ 2,0	108,0 $\pm$ 1,5	30,6	18,1	299,4	245,9
<b>Rapport albuminurie /créatininurie (<math>\mu\text{g/mg}</math>)</b>	10,5 $\pm$ 0,5	14,4 $\pm$ 0,5	0,8	1,2	36,8	56,7

Dans cette étude, les auteurs ont également estimé la prévalence de la microalbuminurie en utilisant d'une part, les critères de l'ADA (105) (albuminurie/créatininurie  $\geq 30$ ,  $< 300 \mu\text{g/mg}$ ) et d'autre part les critères diagnostiques tenant compte du sexe (106) (homme : albuminurie/créatininurie  $\geq 17$ ,  $< 250 \mu\text{g/mg}$ , femme : albuminurie/créatininurie  $\geq 25$ ,  $< 350 \mu\text{g/mg}$ ). Avec les critères de l'ADA, la prévalence de la microalbuminurie était significativement ( $p < 0,0001$ ) plus élevée chez la femme (9,2 %) que chez l'homme (6,0 %). Avec les critères de Warram (106), la prévalence de la microalbuminurie chez l'homme (10,4 %) ne différait pas significativement de celle observée chez la femme (11,0 %). La différence observée en utilisant les critères de l'ADA peut s'expliquer en partie par le fait que l'albuminurie ne diffère pas significativement chez l'homme et chez la femme alors que la créatininurie est significativement ( $p < 0,0001$ ) plus élevée chez l'homme (*cf tableau 51*) et donc le rapport albuminurie/créatininurie significativement ( $p < 0,0001$ ) plus élevé en moyenne chez la femme que chez l'homme.

À partir de ces 2 études, il est possible de conclure que les valeurs du rapport albuminurie/créatininurie diffèrent chez l'homme et chez la femme et donc les valeurs seuils de ce rapport pour le diagnostic de la microalbuminurie sont également différentes, plus élevée chez la femme que chez l'homme. Les données de la littérature sur la détermination de ces valeurs seuils pour le dépistage et/ou le diagnostic de la microalbuminurie sont présentées dans l'annexe 4.

### Conclusion :

Les valeurs seuils du rapport albuminurie/créatininurie pour le dépistage et/ou le diagnostic de la microalbuminurie ont été déterminées dans des études ayant inclus des diabétiques de type 1 et/ou 2. Les valeurs seuils de ce rapport sont différentes selon le sexe, plus élevées chez la femme que chez l'homme, elles semblent aussi varier selon l'âge. Des études complémentaires sont nécessaires pour établir les valeurs normales du rapport A/C en population générale, notamment en France, déterminer les valeurs seuils de ce rapport pour le dépistage et le diagnostic de la microalbuminurie et valider ces valeurs en population générale.

Les valeurs normales et pathologiques de l'albuminurie sont résumées dans le *tableau 52*.

**Tableau 52.** Albuminurie normale et microalbuminurie.

	Urine de 24 heures (mg/24h)	Urine de la nuit ou sur 4 heures (µg/min)	Échantillon d'urine albuminurie/créatininurie mg/g (mg/mmol)
<b>Albuminurie normale</b>	< 30	< 20	≤ 2 mg/mmol
<b>Microalbuminurie</b>	30-300	20-200	> 2 mg/mmol

Une microalbuminurie est un marqueur d'atteinte rénale chez le sujet diabétique de type 1.

### V.3.2. La protéinurie

#### — Définition-conditions de recherche

Chez le sujet sain, il existe une protéinurie physiologique d'environ 50 à 100 mg/24 heures. Elle est constituée d'albumine (20 à 55 %), de protéine de Tamm Horsfall (30 à 40 %, protéine synthétisée par le tubule distal), de globulines de petite masse moléculaire (alpha-1-microglobuline, orosomucoïde, chaînes légères), de transferrine et de protéines de plus haute masse moléculaire (haptoglobine, Ig entières).

Le caractère pathologique d'une protéinurie est généralement suspecté lorsque la protéinurie est > 150 mg/24 heures.

#### → Recherche et quantification d'une protéinurie

Les bandelettes réactives sont le seul moyen actuel de dépistage d'une protéinurie en dehors du laboratoire. Le principe de la bandelette est celui du virage d'un indicateur coloré (bleu de bromophénol). L'échelle des couleurs ne permet qu'une estimation semi-quantitative de la concentration en protéines. Elle ne détecte que l'albumine mais ne détecte pas les protéines anormales comme les chaînes légères d'immunoglobuline. Elles sont sujettes à des erreurs par faux positifs (PH urinaire alcalin, urines colorées par la bilirubine, ammoniums quaternaires).

En cas de positivité, la protéinurie est confirmée puis quantifiée sur les urines de 24 heures (exprimée en mg/24 heures). Elle peut cependant être estimée par le rapport protéinurie/créatininurie (exprimé en mg/mmol) sur un échantillon d'urine non minuté recueilli au hasard lorsque le recueil des urines de 24 h n'est pas possible.

#### → Valeurs normales et pathologiques

Les valeurs normales et pathologiques sont présentées dans le *tableau 53*.

**Tableau 53.** Définition de la protéinurie pathologique.

	Normal	Protéinurie anormale
<b>Protéinurie des 24 heures</b>	< 150 mg/j	> 300 mg/j
<b>Protéine/créatinine sur un échantillon d'urine</b>	< 200mg/g (< 22 mg/mmol)	> 200 mg/g (> 22 mg/mmol)

Une protéinurie supérieure à 1g/24 heures et faite majoritairement d'albumine oriente vers une pathologie glomérulaire. Une protéinurie supérieure à 3g/24 heures

ou un rapport protéine/créatinine > 1 000 mg/g (110 mg/mmol) affirme une pathologie glomérulaire.

### V.3.3. L'hématurie

La bandelette urinaire est un bon examen de dépistage.

La cytologie urinaire quantitative pratiquée sur un échantillon d'urines fraîches permet de quantifier l'hématurie. Elle est pathologique si elle est supérieure à 10 GR/mm<sup>3</sup> ou 10 000/ml.

- La présence de cylindres hématiques affirme l'origine glomérulaire.
- La présence de nombreux GR associée à une protéinurie > 1g/j oriente vers une origine glomérulaire.
- La cytologie des urines fraîches permet d'orienter vers une hématurie glomérulaire si les globules rouges sont déformés et vers une atteinte urologique si les globules rouges sont intacts. Elle est habituellement réalisée au microscope en contraste de phase.
- Le compte d'Addis ne doit plus être effectué.

### V.3.4. La leucocyturie

Elle est recherchée à la bandelette urinaire et confirmée par la cytologie urinaire quantitative. Elle est pathologique si elle est supérieure à 10 GB/mm<sup>3</sup> ou 10 000 GB/ml.

L'existence d'une leucocyturie aseptique ou *a fortiori* de cylindres leucocytaires oriente vers une atteinte interstitielle, surtout si elle est associée à une protéinurie de faible taux.

### V.3.5. Anomalies morphologiques

La découverte à l'échographie rénale d'une asymétrie de taille, de contours bosselés, de reins de petite taille ou au contraire de gros reins polykystiques, d'une néphrocalcinose, de calculs, d'une hydronéphrose témoigne d'une maladie rénale.

La taille des reins a été étudiée dans 3 études (109-111). Les résultats sont présentés dans le *tableau 54*.

**Tableau 54.** Taille des reins mesurée à l'échographie.

Auteurs années	Type de l'étude population	Critères d'évaluations	Résultats
<b>Buchholz, 2000</b> (109)	Prospective (août 1997 à mars 1998) mesures échographiques des reins, 201 patients consécutifs adressés pour échographie abdominale exclusions : grossesse, antécédent uro-néphrologique, patients adressés pour échographie, pour symptômes lombaire ou urinaire analyse sur 194 adultes pakistanais, 7 exclus pour données manquantes Âge moyen : 44,7 ± 14 ans, extrême (13-80)	L, l, e, VR Âge, sexe, poids, taille, IMC, présence ou absence d'HTA, de diabète Analyse multivariée pour déterminer les facteurs influant la taille des reins	En moyenne : L = 10,4 ± 0,8 cm l = 4,5 ± 0,6 cm e = 1,6 ± 0,2 cm VR : 76 ± 22 cm <sup>3</sup> Rein droit significativement plus petit que le rein gauche pour l,e et VR En analyse multivariée, le sexe et l'IMC sont des facteurs influant significativement la taille des reins
<b>Miletic, 1998</b> (110)	Transversale, 175 sujets, 17 à 85 ans, 104 hommes, 71 femmes, créatininémie < 120 µmol/l, absence d'antécédent d'HTA, absence de maladie aiguë ou chronique susceptible de causer une lésion rénale, absence d'antécédent personnel ou familial de maladie rénale, à l'échographie : rein d'apparence normale, épaisseur du parenchyme rénale > 1 cm, jonction cortico-médullaire visible chez les sujets < 70 ans	Longueur du rein L en valeur absolue Longueur relative LR : L/Taille du sujet (T)	Rein gauche : L = 112 ± 9 mm, significativement (p < 0,01) plus long en valeur absolue que le rein droit : L = 110 ± 8 mm, différence moyenne : 3 ± 3 mm L significativement plus grande chez l'homme que chez la femme (p < 0,01). L/T : pas de différence significative homme <i>versus</i> femme L significativement corrélée (p < 0,01) à la taille L et L/T significativement et négativement corrélées à l'âge
<b>Emamian, 1993</b> (111)	Transversale Échantillon aléatoire : 665 volontaires stratifiés sur l'âge : 30, 40, 50, 60, 70 ans et le sexe Exclusion : reins polykystiques, kyste unique > 4 cm ou multiple et bilatéral (> 4), rein unique, hydronéphrose, grossesse, obésité extrême, néphrectomie partielle, transplantation rénale, tumeur du rein, Créatininémie inconnue	L, VR <sub>C</sub> du rein, du parenchyme rénal Taille, poids, âge, IMC, surface corporelle	Médiane : Rein gauche : L = 11,2 cm* (10,1-12,3), VR <sub>C</sub> : 146 cm <sup>3</sup> Rein droit : L = 10,9 cm* (9,8-12,2), VR <sub>C</sub> : 134 cm <sup>3</sup> Diminution de la taille des reins avec l'âge Les mesures du rein sont corrélées à la taille, au poids, à la surface corporelle, à l'IMC Le volume rénal est le mieux corrélé avec la surface corporelle La longueur du rein est le mieux corrélé avec la taille du sujet

\* (10<sup>e</sup> percentile-90<sup>e</sup> percentile) ; L : longueur du rein ; l : largeur du rein ; e : épaisseur du cortex rénal ; VR : L\*l\*e = volume estimé du rein ; VR<sub>C</sub> : volume corrigé du rein = L\*l\*e\*0,5 ; IMC : indice de masse corporelle.

L'étude de Buchholz est un travail préliminaire qui a été mené pour établir une base de données de la taille des reins chez les Pakistanais. Les conclusions de cette étude ne peuvent être appliquées à la population française. Les 2 autres études ont été réalisées l'une (111) au Danemark, l'autre (110) en Croatie. Dans l'étude d'Emamian, la fonction rénale n'était pas connue mais l'échantillon a été constitué par tirage au sort à partir d'une cohorte de 1 775 volontaires habitant Copenhague.



Ces deux dernières études ont étudié l'évolution de la taille des reins avec l'âge. Les résultats sont présentés dans le *tableau 55*.

**Tableau 55.** Evolution de la longueur des reins avec l'âge, adapté de Emanian, 1993 (111) et de Miletic, 1998 (110).

Auteurs années		Age (ans)			
		n			
		30 ans	40 ans	60 ans	70 ans
		<b>121</b>	<b>144</b>	<b>162</b>	<b>70</b>
<b>Emamian, 1993 (111)</b>	L Rein gauche				
	Médiane (10 <sup>e</sup> – 90 <sup>e</sup> percentile)	11,5 (10,4-12,8)	11,3 (10,3-12,3)	11,1 (10,0-12,2)	10,5 (9,4-12,0)
	L Rein droit				
	Médiane (10 <sup>e</sup> – 90 <sup>e</sup> percentile)	11,1 (10,1-12,4)	11,2 (10,0-12,3)	10,8 (9,5-12,0)	10,4 (9,1-11,8)
		<b>30-39 ans</b>	<b>40-49 ans</b>	<b>60-69 ans</b>	<b>70-79 ans</b>
		<b>32</b>	<b>42</b>	<b>22</b>	<b>11</b>
<b>Miletic, 1998 (110)</b>	L Rein gauche				
	Moyenne (moyenne ± 2DS)	11,5 (9,9-13,1)	11,4 (9,5-13,4)	10,9 (9,2-12,5)	10,2 (9,4-11,0)
	L Rein droit				
	Moyenne (moyenne ± 2DS)	11,2 (9,7-12,9)	11,2 (9,6-12,8)	10,7 (9,3-12,1)	9,9 (9,0-10,8)

L : longueur en cm

Dans ces 2 études, la longueur des reins diminuait avec l'âge. Dans l'étude de Miletic (110), la longueur et la longueur relative (L/T) du rein étaient corrélées à l'âge respectivement L :  $r = - 0,42$  rein gauche,  $r = - 0,45$  rein droit, L/T :  $r = - 0,45$  rein gauche,  $r = - 0,49$  rein droit. La diminution de la longueur et de la longueur relative des reins était significative chez les sujets âgés de 60 à 69 ans ( $p < 0,05$ ) et chez les 70 ans et plus ( $p < 0,01$ ). Dans l'étude d'Emamain (111) la longueur des reins variait peu de 30 à 60 et diminuait nettement à partir de 70 ans, l'article ne précisait pas la signification statistique.

De ces 2 études, il est possible de conclure que le rein gauche est plus grand que le rein droit, la longueur du rein est corrélée à la taille, l'IMC, la surface corporelle. La longueur des reins est significativement plus grande chez l'homme que chez la femme, mais la longueur relative (rapport longueur du rein/taille du sujet) ne diffère pas significativement. La longueur des reins diminue avec l'âge.

Schématiquement, à partir des données de l'étude de Miletic (110) une diminution significative de la longueur du rein mesurée à l'échographie pourrait être définie par la longueur normale – 2 déviations standards pour chaque tranche d'âge (*tableau 56*).

**Tableau 56.** Longueur normale des reins et diminution significative, adapté de Miletic, 1998 (110).

Tranche d'âge (ans)	Longueur normale (L en cm)	L - 2 DS Diminution significative de la longueur des reins
30-39 ans	Rein gauche : 11,5 Rein droit : 11,2	Rein gauche L < 9,9 Rein droit L < 9,7
70-79 ans	Rein gauche : 10,2 Rein droit : 9,9	Rein gauche L < 9,4 Rein droit L < 9,0

#### V.4. Classification de la sévérité des maladies rénales et de l'insuffisance rénale chronique

La classification de la sévérité proposée est adaptée de la classification proposée par la *National Kidney Foundation* (86) (*tableau 57*) qui décrit 5 stades. Elle intègre des interventions thérapeutiques et médicales à chaque stade de sévérité d'insuffisance rénale.

Dans la classification de l'ANAES (*tableau 58*), le stade 2 «lésions rénales avec diminution du DFG entre 60 et 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>» est supprimé en raison de l'absence d'intervention spécifique à ce stade par rapport au précédent (voir chapitre diagnostic).

**Tableau 57.** Stages of chronic kidney disease, d'après la NKF, 2002 (86).

Stades	Descriptions	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Kidney damage with normal or increased GFR	≥ 90
2	Kidney damage with mild decreased GFR	60-89
3	Moderate decreased GFR	30-59
4	Severe decreased GFR	15-29
5	Kidney failure	< 15 (or dialysis)

**Tableau 58.** Classification de maladie rénale chronique et de sévérité d'insuffisance rénale chronique proposée par l'ANAES.

Stades	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Maladie rénale chronique avec DFG ≥ 60*	≥ 60
2	Insuffisance rénale modérée	30-59
3	Insuffisance rénale sévère	15-29
4	Insuffisance rénale terminale	< 15

\*anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques

Le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par une clairance de la créatinine estimée < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> indépendamment du début du traitement de suppléance (dialyse ou transplantation).

L'indication du traitement de suppléance dépend du DFG et du contexte clinique. Les recommandations de l'ANAES de 1996 (8) « indications de l'épuration extra-

rénale dans l'insuffisance rénale chronique » sont ici rappelées : « le traitement par dialyse doit être débuté lorsque apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'insuffisance rénale chronique terminale, soit, habituellement lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 10 ml/min. Dans tous les cas où la clairance de la créatinine atteint 5 ml/min, le traitement doit être débuté ».

## VI. DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE RENALE

La découverte d'une diminution du DFG implique :

- d'en confirmer la réalité ;
- d'éliminer une insuffisance rénale aiguë et d'affirmer le caractère chronique ;
- d'en rechercher l'étiologie ;
- d'organiser le suivi en fonction de la gravité de l'IRC et des pathologies associées, ce suivi a pour but de :
  - ralentir la progression de l'insuffisance rénale en prenant en charge les facteurs de progression,
  - prendre en charge les complications métaboliques de l'IRC, les facteurs de risque cardio-vasculaire et les comorbidités,
  - informer et préparer le patient au traitement de suppléance.

### VI.1. Confirmer l'insuffisance rénale

Le DFG estimé par la formule de Cockcroft et Gault utilise la détermination de la créatininémie. La découverte d'une insuffisance rénale nécessite de confirmer l'insuffisance rénale en recherchant les facteurs de variations de la créatininémie : interférences liées à d'autres substances, médicamenteuses ou non, liées à la prise de médicaments affectant la sécrétion tubulaire de créatinine (cimétidine, triméthoprime) ou liées aux circonstances du dosage. En cas de doute, une deuxième estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault est recommandée. Le dosage de la créatininémie doit être pratiqué avec la même méthode de dosage et, si possible, dans le même laboratoire.

Si le doute persiste, une mesure du DFG est recommandée.

### VI.2. Éliminer une insuffisance rénale aiguë et confirmer le caractère chronique de l'insuffisance rénale

Devant une élévation de la créatininémie et une diminution du DFG estimé, il faut rechercher, en particulier chez le sujet âgé, une insuffisance rénale fonctionnelle ou une insuffisance rénale aiguë nécessitant une prise en charge urgente, en particulier un obstacle, une cause médicamenteuse (produits de contraste iodés, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, anti-inflammatoires non stéroïdiens, aminosides...) ou une glomérulonéphrite rapidement progressive (insuffisance rénale rapidement progressive, protéinurie, hématurie, signes extrarénaux) ou une cause vasculaire. Dans ces cas, un bilan néphrologique urgent s'impose (cf *tableau 59*).

En l'absence d'arguments lors de la découverte de l'insuffisance rénale pour le caractère aigu ou chronique, un contrôle de créatininémie est effectué dans un délai d'autant plus court que la créatininémie est élevée et un bilan initial minimum est effectué comportant une recherche de protéinurie, d'hématurie, une échographie rénale.

L'absence de réversibilité de l'insuffisance rénale ou des anomalies rénales au-delà de 3 mois signe la chronicité.

Le plus souvent, il existe un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques pour affirmer le caractère chronique de l'insuffisance rénale.

L'interrogatoire recherche l'existence d'antécédents familiaux de néphropathie, des antécédents personnels de diabète, d'hypertension artérielle, d'infections urinaires hautes récidivantes, d'uropathie, de maladie athéromateuse et la prise chronique de médicaments néphrotoxiques. L'existence antérieure d'une protéinurie, d'une hématurie, d'une créatininémie élevées sont des arguments en faveur d'une néphropathie ancienne.

Certaines anomalies biologiques peuvent orienter vers le caractère chronique : anémie normochrome normocytaire arégénérative, hypocalcémie.

Les arguments paracliniques sont l'existence d'une diminution de la taille des reins à l'imagerie, en particulier sur l'échographie rénale (diamètre bipolaire < 10 cm).

Cependant la taille des reins peut ne pas être diminuée si la maladie rénale initiale est un diabète, une amylose, et peut même être augmentée en cas de polykystose rénale.

**Tableau 59.** Bilan initial à faire lors de la découverte d'une insuffisance rénale.

	<b>Interrogatoire/Clinique</b>	<b>Examens biologiques</b>	<b>Imagerie</b>
<b>Éliminer une urgence uro-néphrologique</b>	Rechercher : - un obstacle urologique (globe vésical, touchers pelviens...) - des signes extrarénaux, une HTA récente - une cause vasculaire Bandelette urinaire : hématurie, protéinurie, leucocyturie	Quantification protéinurie, cytologie urinaire quantitative	Échographie rénale et vésicale (éliminer un obstacle)  ASP
<b>Affirmer la chronicité *</b>	Antécédents de : créatininémie élevée, protéinurie et/ou hématurie, HTA, diabète ATCD familiaux de néphropathie  Bandelette urinaire : hématurie, protéinurie, leucocyturie	2 <sup>e</sup> dosage de créatinine plasmatique + estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault (à faire d'autant plus rapidement que l'IR est avancée et qu'il existe des signes d'atteinte glomérulaire)  Quantification protéinurie, cytologie urinaire quantitative	Échographie rénale et vésicale (reins de taille diminuée ou polykystiques)  ASP

\*absence de réversibilité de l'insuffisance rénale ou des anomalies rénales après 3 mois ; HTA : hypertension artérielle ; IR : insuffisance rénale ; ASP : abdomen sans préparation

### VI.3. Préciser le diagnostic étiologique

La recherche étiologique est effectuée systématiquement car dans certains cas la découverte d'une étiologie conduira à un traitement spécifique qui aura d'autant plus de chance d'être efficace qu'il sera institué précocement.

Cette recherche repose sur l'interrogatoire, un examen clinique, des examens biologiques simples (protéinurie, cytologie urinaire quantitative) et l'échographie rénale dans un premier temps.

Dans un second temps, des examens spécialisés (ponction biopsie rénale, examens à visée vasculaire...) peuvent être nécessaires.

### VI.3.1. L'interrogatoire

L'interrogatoire recherche :

- des antécédents familiaux de néphropathie (polykystose, maladie métabolique...);
- des antécédents personnels de diabète, d'hypertension artérielle, de maladie athéromateuse, d'uropathie, d'infections urinaires hautes récidivantes, de lithiase, de maladie systémique ou de maladie auto-immune, de goutte ;
- des antécédents de protéinurie, d'hématurie ;
- la prise chronique ou intermittente de médicaments potentiellement néphrotoxiques : anti-inflammatoires non stéroïdiens, antalgiques, lithium, anti-calcineurines (ciclosporine, tacrolimus), sels d'or, D-pénicillamine, certaines chimiothérapies, certains antiviraux... ;
- l'exposition à des toxiques professionnels : plomb, cadmium.

### VI.3.2. L'examen clinique

L'examen clinique recherche :

- une hypertension artérielle, un souffle vasculaire sur les axes artériels, la disparition de pouls périphériques, des œdèmes, des reins palpables, un obstacle urologique (globe vésical, touchers pelviens), des signes extrarénaux de maladie systémique ;
- à la bandelette urinaire : une hématurie, une protéinurie, une leucocyturie. La bandelette urinaire permet aussi de rechercher la présence de nitrites, en faveur d'une infection des urines à germes Gram négatif.

### VI.3.3. Les examens paracliniques

— *Examens biologiques :*

#### → Sanguins :

- Électrophorèse des protéines sériques
- Glycémie à jeûn : les valeurs définissant un diabète sont une glycémie à jeun (au moins 8 h de jeûne)  $\geq 1,26$  g/l (7 mmol/l) vérifiée sur un deuxième prélèvement (112).

#### → Urinaires :

- Protéinurie des 24 h (associée à un dosage de la créatininurie des 24 h, qui permet de valider la qualité du recueil des 24 h) ou rapport protéinurie/créatininurie sur un échantillon d'urine si le recueil des urines de 24 h n'est pas possible.

Une protéinurie supérieure à 3g/24 h ou un rapport protéine/créatinine  $> 1\ 000$  mg/g ou 110 mg/mmol oriente vers une pathologie glomérulaire, surtout si elle est associée à une hématurie et à des cylindres hématiques.

Une protéinurie de faible taux associée à une leucocyturie sans germes et des cylindres leucocytaires oriente vers une néphropathie interstitielle.

- Cytologie urinaire quantitative sur urines fraîches pour rechercher et quantifier une hématurie, une leucocyturie (numération des globules rouges et des leucocytes) et rechercher des cylindres.

La présence de cylindres hématiques ou leucocytaires oriente vers une atteinte parenchymateuse.

La présence de nombreux GR avec des cylindres hématiques oriente vers une atteinte glomérulaire (surtout si associée à une protéinurie > 3g/j ou à un rapport protéine/créatinine > 1g/g ou 110 mg/mmol).

La présence de leucocytes en association avec des cylindres leucocytaires oriente une atteinte tubulo-interstitielle (associée à une protéinurie de faible taux).

— *L'imagerie*

L'échographie rénale est le premier examen à pratiquer. Elle indique la taille des reins (diminuée en cas de chronicité), l'existence de contours bosselés, d'une asymétrie et peut révéler de gros reins polykystiques, une néphrocalcinose, des calculs, une hydronéphrose, la présence de kystes et de tumeur(s).

L'échographie vésicale est réalisée à la recherche d'une pathologie du bas appareil, d'un résidu postmictionnel.

L'abdomen sans préparation peut révéler des calculs et des calcifications artérielles.

A l'issue de cette démarche, un avis néphrologique est recommandé pour orienter le diagnostic étiologique vers une cause glomérulaire, tubulo-interstitielle ou vasculaire. La conduite du diagnostic étiologique peut nécessiter d'autres examens comme une électrophorèse des protéines urinaires, une immunofixation des protéines urinaires, un échoDoppler des artères rénales, une ponction/biopsie rénale, une cystographie, un scanner avec ou sans injection, une IRM avec ou sans gadolinium, une scintigraphie rénale, une artériographie rénale qui ne sera préconisée principalement qu'à visée thérapeutique. Les examens sans injection de produit de contraste iodé sont à privilégier. L'injection d'iode expose au risque d'aggravation de l'insuffisance rénale.

Le récapitulatif du bilan étiologique est présenté dans le *tableau 60*.

**Tableau 60.** Récapitulatif du bilan étiologique de l'IRC.

Anamnèse	Clinique	Paraclinique
<b>ATCD familiaux de</b> néphropathie <b>ATCD personnels de :</b> diabète, HTA, maladie athéromateuse, infections urinaires hautes récidivantes, uropathie, lithiase, hématurie, protéinurie, maladie systémique ou auto-immune, goutte <b>Prise chronique ou intermittente de médicaments potentiellement néphrotoxiques :</b> AINS, antalgiques, lithium, anti-calcineurines (ciclosporine, tacrolimus), sels d'or, D-pénicillamine, certaines chimiothérapies, certains antiviraux... <b>Exposition à des toxiques professionnels :</b> plomb, cadmium	- HTA, souffle vasculaire sur les axes artériels, disparition de pouls périphériques  - œdèmes, reins palpables, obstacles urologiques (globe vésical, toucher pelvien)  - signes extrarénaux de maladie systémique  <b>- bandelette urinaire lors de la consultation :</b> - hématurie, protéinurie, leucocyturie, nitrites en faveur d'une infection des urines à germes à Gram négatif.	<b>Sanguins :</b> - glycémie à jeun - électrophorèse des protéines sériques  <b>Urinaires :</b> - cytologie urinaire quantitative - protéinurie des 24 h (avec créatininurie des 24 heures) ou rapport protéinurie/créatininurie sur un échantillon d'urine lorsque le recueil des urines sur 24 heures n'est pas possible  <b>Imageries :</b> échographie rénale et vésicale abdomen sans préparation

ATCD : antécédents ; HTA : hypertension artérielle

En France, les principales causes d'insuffisance rénale chronique terminale sont (cf. *tableau 6*) :

- les néphropathies vasculaires : 22,5 % ;
- les néphropathies diabétiques : 20,6 % dont 14,8 % diabète de type 2 ;
- les glomérulonéphrites chroniques primitives : 20,3 % ;

- les néphropathies interstitielles chroniques : 11,8 % ;
  - la polykystose rénale : 7,7 %.
- A l'issue de cette démarche, les orientations diagnostiques peuvent être schématiquement résumées comme suit (*tableau 61*).

**Tableau 61.** Orientation diagnostique devant une insuffisance rénale chronique.

	Arguments cliniques	Arguments paracliniques
<b>Néphropathie glomérulaire</b>	HTA Oedèmes ATCD de protéinurie, d'hématurie	Protéinurie > 3g/24h ou > 1g/g créatinine (> 110 mg/mmol de créatinine) Protéinurie associée à une hématurie et/ou cylindres hématiques Reins symétriques, contours réguliers Atrophie harmonieuse à un stade évolué
<b>Néphropathie tubulo-interstitielle</b>	HTA absente ou modérée et tardive ATCD d'infections urinaires récidivantes, uropathie, goutte, maladie métabolique	Protéinurie de faible débit (souvent < 1g/24h) Leucocyturie sans germes Cylindres leucocytaires Atrophie rénale asymétrique, contours bosselés
<b>Atteinte vasculaire parenchymateuse</b>	HTA ancienne Facteurs de risque cardio-vasculaire	Protéinurie faible Reins de taille symétrique
<b>Atteinte réno-vasculaire</b>	HTA sévère résistant à une bithérapie synégirque Souffle vasculaire Facteurs de risque cardio-vasculaire	Protéinurie faible Reins de taille asymétrique (petit rein du côté de la sténose)

HTA : hypertension artérielle ; ATCD : antécédent.

#### **VI.4. Organiser le suivi en fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale**

Un avis néphrologique est recommandé pour le patient ayant une maladie rénale chronique, dans le but de rechercher et de corriger des facteurs éventuellement réversibles, d'optimiser la stratégie d'intervention et pour organiser le suivi du patient.

La rythmicité et l'organisation du suivi (entre néphrologue et médecin correspondant) dépendent de la gravité de l'insuffisance rénale et des pathologies associées (112,113).

Le suivi a pour objectif :

- de surveiller le traitement spécifique de la néphropathie ;
- de supprimer les médicaments néphrotoxiques et d'adapter la posologie des médicaments à élimination rénale ;
- de ralentir la progression de l'insuffisance rénale ;
- de prendre en charge les complications de l'IRC, les facteurs de risque cardio-vasculaires, en particulier l'HTA et les comorbidités ;
- de préparer le patient à un éventuel traitement de suppléance.

L'information du patient sur sa maladie et les modalités thérapeutiques est à débiter précocement. Le contenu de l'information est à adapter à chaque patient et à chaque stade de l'insuffisance rénale.

Par ailleurs, il est important de préserver le capital veineux de tout insuffisant rénal chronique.

Le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par un DFG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> indépendamment du début du traitement de suppléance.

La classification de l' ANAES (*tableau 63*) décrit 4 stades de sévérité au lieu de 5 dans la classification de la *National Kidney Foundation* (*tableau 62*), car elle regroupe les 2 premiers stades en un seul, les interventions étant identiques pour ces 2 premiers stades.

**Tableau 62.** Stades de maladies rénales chroniques et interventions selon la NKF, 2002 (86).

Stages	Descriptions	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Intervention
1	<i>Kidney damage with normal or increased GFR</i>	≥ 90	<i>Diagnosis and treatment Treatment of comorbid conditions Slowing progression CVD risk reduction</i>
2	<i>Kidney damage with mild decreased GFR</i>	60-89	<i>Estimating progression</i>
3	<i>Moderate decreased GFR</i>	30-59	<i>Evaluating and treating complications</i>
4	<i>Severe decreased GFR</i>	15-29	<i>Preparation for kidney replacement therapy</i>
5	<i>Kidney failure</i>	< 15 (or dialysis)	<i>Replacement (if uremia present)</i>

CVD : cardiovascular disease



**Tableau 63.** Stades de maladie rénale chronique et d'insuffisance rénale chronique et interventions selon l'ANAES.

Stades	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Intervention
1	Maladie rénale chronique*	≥ 60	Diagnostic étiologique et traitement Ralentir la progression Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire et des comorbidités Évictions des produits néphrotoxiques
2	Insuffisance rénale modérée	30-59	Diagnostic, prévention et traitement des complications, des comorbidités, des pathologies associées physiques ou cognitives Préserver le capital veineux pour les futurs abords vasculaires Vaccination contre le virus de l'hépatite B
3	Insuffisance rénale sévère	15-29	Information et préparation au traitement de suppléance
4	Insuffisance rénale terminale	< 15 (ou <sup>†</sup> dialyse ou transplantation)	Prise en charge palliative ou <sup>†</sup> Traitement de suppléance (dialyse et /ou transplantation) <b>L'indication du traitement de suppléance dépend du DFG et du contexte clinique</b>

\*anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques ; DFG ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ; <sup>†</sup>Les recommandations antérieures de l'ANAES de 1996 : « indications de l'épuration extrarénale dans l'insuffisance rénale chronique » sont ici rappelées : « le traitement par dialyse doit être débuté lorsque apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'insuffisance rénale chronique terminale, soit, habituellement lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 10 ml/min. Dans tous les cas où la clairance de la créatinine atteint 5 ml/min, le traitement doit être débuté »

Chaque stade inclut les interventions du ou des stades précédents.

— *Stade 1*

Il précise le diagnostic étiologique de la maladie rénale chronique et le traitement. La prise en charge des facteurs de progression (hypertension artérielle, protéinurie) ne sera pas abordée et fera l'objet d'une recommandation ultérieure.

Les décès de cause cardio-vasculaire constituent la première cause de mortalité des patients dialysés. Quel que soit le degré de l'insuffisance rénale, il est donc recommandé de dépister et de prendre en charge les facteurs de risque cardio-vasculaire : diabète sucré, hypertension artérielle, tabagisme, dyslipidémie.

- L'hypertension artérielle

Elle peut être cause ou conséquence de l'insuffisance rénale, elle doit donc être systématiquement recherchée quel que soit le degré de l'insuffisance rénale.

Lors de la découverte d'une hypertension artérielle (PAS habituellement = 140 mmHg et /ou PAD habituellement = 90 mmHg) il est recommandé de (113) :

- dépister et prendre en charge les facteurs de risque vasculaire éventuellement associés : diabète, dyslipidémie, tabagisme ;
  - d'apprécier le retentissement cardiaque de l'hypertension artérielle ;
  - de mettre en œuvre un traitement et son suivi ;
  - de mettre en œuvre les mesures hygiéno-diététiques d'accompagnement : réduction pondérale en cas de surcharge, limiter les apports sodés, inciter à l'exercice physique en l'absence de contre indication.
- Diabète sucré  
Le diabète sucré est affirmé en présence d'une glycémie à jeun  $\geq 1,26$  g/l vérifiée à 2 reprises. Sa découverte nécessite une prise en charge spécifique (recherche des complications propres au diabète, contrôle glycémique et suivi) (112).
  - Dyslipidémie  
Un dosage du cholestérol total, du HDL cholestérol, un calcul du LDL cholestérol ou une mesure si les triglycérides sont  $> 4$ g/l sont recommandés (114).  
La découverte d'une dyslipidémie nécessite une prise en charge spécifique
  - Tabagisme  
Un tabagisme est systématiquement recherché et l'arrêt de celui-ci recommandé.

— *Stade 2*

Le diagnostic et la prise en charge des complications de l'insuffisance rénale chronique ne sont pas l'objet de ces recommandations, il est cependant apparu utile au groupe de travail de les mentionner en reprenant les conclusions de la *National Kidney Foundation* (86) dans l'attente d'éventuelles recommandations ultérieures.

Les complications de l'insuffisance rénale apparaissent lorsque le DFG est  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Il est recommandé de rechercher à ce stade une anémie, une hypertension artérielle, une malnutrition protéino-énergétique, des anomalies du métabolisme phosphocalcique et des atteintes osseuses (ostéite fibreuse, ostéomalacie, ostéopathie adynamique), une acidose métabolique et une hyperkaliémie.

Outre la recherche et la prise en charge des complications, il est recommandé pendant cette période du suivi de préserver le capital veineux du patient pour les futurs abords vasculaires (éviter les ponctions des veines du bras non dominant, préférer la veine jugulaire à la veine sous-clavière pour placer les cathéters centraux) (115) et de réaliser la vaccination contre le virus de l'hépatite B, à entreprendre le plus tôt possible dans l'histoire de la néphropathie.

— *Stade 3 : information du patient et préparation aux traitements de suppléance*

L'information concernant les avantages et inconvénients des différentes modalités de traitement de suppléance doit permettre le choix éclairé du patient en fonction de son autonomie, de son mode de vie et d'éventuelles contre indications médicales.

— *Stade 4 : insuffisance rénale terminale*

Le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par une clairance de la créatinine estimée  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> indépendamment du début du traitement de suppléance.

Le *tableau 64* résume les interventions en fonction du stade de la maladie rénale chronique et de l'insuffisance rénale chronique. **Chaque stade inclut les interventions du ou des stades précédents.**

**Tableau 64.** Interventions selon le stade de la maladie rénale chronique et de l'insuffisance rénale chronique.

Stades	Définitions	Intervention*
1	Maladie rénale chronique <sup>†</sup> DFG ≥ 60	Diagnostic étiologique et traitement Ralentir la progression Prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire et des comorbidités : hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, diabète Éviction des produits néphrotoxiques
2	Insuffisance rénale modérée 30 ≤ DFG ≤ 59	Diagnostic, prévention et traitement des complications, des comorbidités, des pathologies associées physiques ou cognitives : <ul style="list-style-type: none"> <li>– hypertension artérielle,</li> <li>– déséquilibre nutritionnel protéino-énergétique,</li> <li>– anémie,</li> <li>– anomalie du métabolisme phosphocalcique et atteintes osseuses (ostéite fibreuse, ostéomalacie, ostéopathie adynamique),</li> <li>– acidose métabolique et hyperkaliémie</li> </ul> Préserver le capital veineux pour les futurs abords vasculaires Vaccination contre le virus de l'hépatite B
3	Insuffisance rénale sévère 15 ≤ DFG ≤ 29	Information et préparation au traitement de suppléance
4	Insuffisance rénale terminale DFG < 15 ou <sup>†</sup> traitement de suppléance (dialyse ou transplantation)	Prise en charge palliative ou traitement de suppléance (dialyse et/ou transplantation) <b>L'indication du traitement de suppléance dépend du DFG et du contexte clinique</b>

\* chaque stade inclut les interventions du ou des stades précédents, DFG : ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; <sup>†</sup>Les recommandations antérieures de l'ANAES de 1996 : « indications de l'épuration extrarénale dans l'insuffisance rénale chronique » sont ici rappelées : « le traitement par dialyse doit être débuté lorsque apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'insuffisance rénale chronique terminale, soit, habituellement lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 10 ml/min. Dans tous les cas où la clairance de la créatinine atteint 5 ml/min, le traitement doit être débuté »

Un avis néphrologique est recommandé pour les patients ayant une maladie rénale chronique ou une insuffisance rénale chronique pour la conduite du bilan étiologique ainsi que pour optimiser la stratégie d'intervention et mettre en place des consultations alternées.

A titre d'exemple, la *Canadian Society of Nephrology* (116) propose une lettre de liaison avec le médecin correspondant (*tableau 65*).

**Tableau 65.** Exemple de lettre entre néphrologue et médecin correspondant, d'après la *Canadian Society of Nephrology*, 1998 (116).

---

Cher confrère,

Je vous remercie de m'adresser votre patient qui présente une créatininémie élevée, il sera vu en consultation le :...

Dans l'attente :

**Le bilan initial doit comporter :**

- NFS, plaquettes ;
- ionogramme sanguin, urée, créatininémie, calcémie, phosphorémie, glycémie, protidémie et albuminémie ;
- analyse d'urine ;
- clairance de la créatinine sur 24 h et si la bandelette urinaire est positive protéinurie des 24 heures ;
- échographie rénale (évaluer la taille et la symétrie des reins, éliminer une obstruction) ;
- Il est important de réaliser deux dosages de la créatinine plasmatique pour apprécier la stabilité ou la progression de l'insuffisance rénale.

Merci de me faire parvenir ces résultats.

**Votre patient doit m'être adressé en urgence si :**

- la créatininémie augmente rapidement (20 % d'augmentation sur quelques jours, semaines ou mois) ;
- la créatininémie est d'emblée > 300  $\mu\text{mol/l}$  lors de la découverte.

**Une consultation en urgence peut être envisagée si :**

- votre patient a des signes généraux ;
- votre patient a des signes d'hyperhydratation extracellulaire, une acidose, une hyperkaliémie.

Dans tous les cas, si vous estimez qu'une consultation en urgence est nécessaire ou si vous avez un doute, téléphonez-moi, un rendez-vous sera programmé si nécessaire. Dans le cas contraire, vous devez répéter régulièrement le dosage plasmatique de la créatinine jusqu'à ce que votre patient soit vu en consultation de façon à s'assurer qu'une consultation en urgence ne soit pas nécessaire.

En vous remerciant,

Docteur X

Téléphone :

Fax :

---

## **VII. QUAND RECHERCHER UNE INSUFFISANCE RENALE ET UNE MALADIE RENALE CHRONIQUES ?**

Une estimation du DFG par la formule de Cockcroft et Gault (au mieux normalisée) et une recherche de marqueurs d'atteinte rénale sont recommandées chez des patients à risque de maladie rénale chronique et d'insuffisance rénale chronique.

## VII.1. Une estimation du DFG est recommandée

- *Chez des patients porteurs d'anomalies rénales*
  - Découverte d'une protéinurie, d'une hématurie
  - Uropathie, lithiase, infections urinaires hautes récidivantes
  - Néphropathie connue familiale ou non (glomérulaire, tubulo-interstitielle, vasculaire)
  - Suivi d'une insuffisance rénale aiguë réversible
  
- *Chez des patients ayant un risque de maladie rénale ou d'insuffisance rénale*
  - Antécédents familiaux de néphropathie
  - Diabète
  - HTA
  - Maladie athéromateuse
  - Maladie systémique avec atteinte rénale potentielle (amylose, sclérodermie, lupus, sarcoïdose)
  - Insuffisance cardiaque
  - Insuffisance hépatique
  - Goutte
  - Dysglobulinémie monoclonale
  - Prise prolongée ou consommation régulière de médicaments néphrotoxiques (lithium, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antiviraux, ciclosporine, tacrolimus, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétiques, antalgiques)
  
- *Dans certaines circonstances*
  - Avant et pendant la prescription d'aminosides
  - Avant et après chimiothérapie néphrotoxique (cisplatine et dérivés)
  - Pour les injections de produits de contraste iodés, les précautions d'emploi mentionnées dans le VIDAL sont d'éviter toute déshydratation préalable à l'examen et de maintenir une diurèse abondante chez les sujets insuffisants rénaux, diabétiques, myélomateux, hyperuricémiques et chez les sujets athéromateux ; la vérification de la créatininémie n'est demandée que pour les produits de contraste iodés de haute osmolalité.
  
- *Devant des anomalies biologiques ou cliniques extrarénales*
  - Découverte d'une anémie normochrome, normocytaire arégénérative
  - Troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements
  - Anomalies du métabolisme phospho-calcique (hypocalcémie, hypercalcémie) ou cliniques (douleurs osseuses, fractures, tassement)
  
- *Dans certaines conditions, la formule de Cockcroft et Gault est d'interprétation difficile et une mesure du DFG peut être utile (accord professionnel) :*
  - Quand la production endogène de créatinine peut être modifiée :
    - dénutrition sévère et obésité, nutrition parentérale prolongée ;

- augmentation ou diminution de la masse musculaire, quelle qu'en soit l'étiologie (corticothérapie, maladies musculaires squelettiques, para et tétraplégie, amputation...);
- insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Pour confirmer le diagnostic d'une insuffisance rénale en cas de doute
- Pour préciser le degré d'insuffisance rénale
- Dans le cadre du suivi d'administration au long cours de médicaments potentiellement néphrotoxiques.

## **VII.2. Une recherche de marqueurs d'atteinte rénale est recommandée**

### **VII.2.1. Microalbuminurie :**

- dans le suivi d'un patient diabétique de type 1 et de type 2 (112) une fois par an si la recherche de protéinurie est négative à la bandelette urinaire.

### **VII.2.2. Protéinurie, hématurie :**

- une recherche de protéinurie à la bandelette urinaire est recommandée 1 fois par an chez les diabétiques (112) et 1 fois tous les 5 ans pour les hypertendus lorsque la première recherche est négative, et un dosage de protéinurie des 24 heures est nécessaire en cas de positivité (113);
- la recherche de protéinurie et d'hématurie est recommandée en présence d'œdèmes, lors de la suspicion d'une gammopathie monoclonale, dans le suivi des maladies inflammatoires chroniques, et lors de la découverte d'un DFG inférieur à 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

---

## **PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES**

---

Le groupe de travail propose que les études suivantes soient menées :

- détermination des valeurs normales du DFG dans la population générale et notamment chez le sujet âgé ;
- performance de prédiction du DFG par la formule de Cockcroft et Gault chez le sujet âgé et chez l'obèse ;
- prévalence de l'insuffisance rénale chez les sujets insuffisants cardiaques et hépatiques ;
- impact des recommandations sur le recours plus précoce au néphrologue ;
- prise en charge de l'insuffisance rénale chez le sujet âgé ( > 75 ans) ;
- collaboration avec la Société Française de Biologie Clinique pour l'élaboration de recommandations sur le dosage de la créatininémie.

---

## ANNEXE 3

---

### EXACTITUDE DES METHODES DE DOSAGE DE LA CREATININEMIE

Dans les annales du contrôle national de qualité (64) la justesse du dosage de la créatininémie était appréciée en pourcentage par rapport à la valeur moyenne de la créatininémie calculée à partir des résultats fournis par les 4 095 laboratoires participant au contrôle de qualité en 1996. Vingt-quatre méthodes de dosages étaient utilisées (23 Jaffé cinétique, 1 méthode enzymatique sur analyseur Vitros). Le contrôle a été effectué sur 2 sérums à des concentrations différentes : CJ (122,2  $\mu\text{mol/l}$  en moyenne) et CK (236,1  $\mu\text{mol/l}$  en moyenne). La méthode enzymatique donnait des résultats plus élevés de 16 % pour le sérum CJ et 25 % pour le sérum CK que ceux obtenus avec la réaction de Jaffé.

### LA REPRODUCTIBILITE INTERLABORATOIRES

Les données sont issues des annales du contrôle national de qualité (64). Les résultats sont présentés dans le *tableau 66*.

**Tableau 66.** Coefficient de variation interlaboratoires du dosage de la créatininémie, adapté des Annales du Contrôle National de Qualité de l'AFSSAPS, 1997 (64).

Techniques de dosage	Nombre de résultats	Créatininémie moyenne	CV %
Ensemble des résultats	4 092	CJ : 122,2 $\pm$ 9,71	7,9
	4 095	CK : 236,1 $\pm$ 16,70 $\mu\text{mol/l}$	7,1
Jaffé point final	55	CJ : 119,6 $\pm$ 8,18 $\mu\text{mol/l}$	6,8
		CK : 233,9 $\pm$ 19,21 $\mu\text{mol/l}$	8,2
Jaffé cinétique direct	3 462	CJ : 120,1 $\pm$ 7,87 $\mu\text{mol/l}$	6,6
	3 476	CK : 236,8 $\pm$ 14,10 $\mu\text{mol/l}$	6,0
Enzymatique colorimétrique	16	CJ : 116,6 $\pm$ 9,12 $\mu\text{mol/l}$	7,8
	16	CK : 215,2 $\pm$ 16,45 $\mu\text{mol/l}$	7,6
Techniques avec lecture réflectométrique	460	CJ : 138,7 $\pm$ 3,63 $\mu\text{mol/l}$	2,6
	449	CK : 296,8 $\pm$ 7,84 $\mu\text{mol/l}$	2,6

Environ 86 % des participants à ce contrôle de qualité utilisaient une technique de dosage fondée sur la réaction de Jaffé.



---

## ANNEXE 4

---

### **DONNEES DE LA LITTERATURE SUR LA DETERMINATION, PAR LA METHODE DES COURBES ROC, DES VALEURS SEUILS DU RAPPORT ALBUMINURIE SUR CREATININURIE POUR LE DEPISTAGE DE LA MICROALBUMINURIE**

Quatre études (117-120) ont été identifiées (*tableau 67*). Elles ont toutes inclus des populations de diabétiques 1 et/ou 2. L'albuminurie et la créatininurie étaient dosées sur un échantillon d'urine et le rapport albuminurie/créatininurie ensuite calculé. L'examen de référence était l'albuminurie dosée sur les urines de la nuit dans 2 études (117,120), l'albuminurie des 24 heures dans 2 études (118,119). La détermination des valeurs seuils du rapport albuminurie/créatininurie permettant de dépister une microalbuminurie a été réalisée par la méthode des courbes ROC. Dans 3 études (117-119) les auteurs ont déterminé ainsi les valeurs optimales (meilleure sensibilité et meilleure spécificité) du rapport albuminurie/créatininurie et de l'albuminurie correspondant à une microalbuminurie (défini par : albuminurie > 20 µg/min ou 30 mg/24 heures) par comparaison avec les résultats de l'examen de référence. Dans une étude (120) les seuils ont été déterminés pour détecter une albuminurie > 30 µg/min avec une sensibilité de 100 %. Seule l'étude de Bakker (117) concluait à une supériorité du rapport albuminurie/créatininurie comparé à l'albuminurie pour le dépistage de la microalbuminurie. Dans cette étude les valeurs seuils du rapport albuminurie/créatininurie correspondant à une microalbuminurie ont également été déterminées à l'aide des courbes ROC par tranche d'âge. Ces valeurs augmentaient avec l'âge chez l'homme (de 1,7 g/mol chez les hommes d'âge ≤ 50 ans à 2,4 g/mol chez les plus de 70 ans) et chez la femme (de 1,9 g/mol chez les femmes d'âge ≤ 50 ans à 3 g/mol chez les plus de 70 ans).

**Tableau 67.** Détermination des valeurs seuils, par la méthode des courbes ROC, du rapport albuminurie/créatininurie et de l'albuminurie, dosée sur un échantillon d'urine pour le dépistage d'une microalbuminurie.

Auteurs années	Population	Examen de référence critères diagnostiques de la microalbuminurie	Examen testé (sur un échantillon d'urine)	Coefficient de corrélation	Valeurs seuils	Se % (IC)	Sp % (IC)
<b>Bakker, 1999</b> (117)	Diabétiques 1 171 hommes 1 223 femmes	Albuminurie dosée sur les urines de la nuit Normoalbuminurie < 20 µg/min Microalbuminurie > 20 µg/min	Rapport Albuminurie sur créatininurie	Hommes : 0,925 Femmes : 0,935	Hommes : 1,8 g/mol Femmes : 2,5 g/mol	Hommes : 94,4 (92-97) Femmes : 93,9 (92-96)	Hommes : 93,1 (91-95) Femmes : 92,3 (91-94)
			Albuminurie	0,844	15 mg/l	Hommes : 90,2 (87-93) Femmes : 88,6 (85-92)	Hommes : 88,8 (86-91) Femmes : 90,4 (88-92)
<b>Zelmanovitz, 1997</b> (118)	Diabétiques 49 femmes 46 hommes 123 prélèvements d'urine Âge moyen : 60,6 ± 8,5 ans	Albuminurie des 24 heures Normoalbuminurie < 20 µg/min (n = 54) Microalbuminurie : 20-200 µg/min (n = 44)	Rapport Albuminurie sur créatininurie	0,92	26,8 mg/g	88,6	88,9
			Albuminurie	0,91	33,6 mg/l	88,6	88,9
<b>Ng, 2000</b> (119)	Diabétiques (70 % type 2) 36 hommes 29 femmes Âge moyen : 49,1 ± 14 ans	Albuminurie des 24 heures Microalbuminurie : 30-300 mg/24 heures	Rapport Albuminurie sur créatininurie	-	21 mg/g	92,9	94,1
			Albuminurie	-	13,3 mg/l	85,7	86,3
<b>Connell, 1994</b> (120)	Diabétiques 187 sujets (61 % d'hommes)	Albuminurie dosée sur les urines de la nuit Microalbuminurie > 30 µg/min	Rapport albuminurie sur créatininurie	-	Hommes : 2,5 mg/mmol Femmes : 4,5 mg/mmol	Hommes : 100 % Femmes : 100 %	Hommes : 89 % Femmes : 98 %

Une étude (106) a déterminé les valeurs du rapport albuminurie/créatininurie (A/C) en fonction du niveau de la fonction rénale estimée par la créatininémie. Mille six cent treize diabétiques de type 1 ont été inclus. Une créatininémie était disponible pour 910 d'entre eux. La moyenne du résultat du rapport albuminurie/créatininurie déterminé sur 3 échantillons d'urine a été calculée pour chaque patient. Dans un modèle de régression linéaire, les auteurs ont recherché la valeur seuil du rapport A/C correspondant à un déclin de la fonction rénale estimée par la créatininémie ( $1/\text{créatininémie} \times 100$ ). Ce seuil était de 63  $\mu\text{g}/\text{mg}$  chez la femme et de 58  $\mu\text{g}/\text{mg}$  chez l'homme. En dessous de ce seuil, la pente de la droite de régression était proche de zéro, au-dessus de ce seuil, la pente de la droite était significativement différente de zéro ( $p < 0,0001$ ). Les auteurs ont également défini les limites supérieures et inférieures du rapport albuminurie/créatininurie correspondant à une microalbuminurie de 30 et 300  $\mu\text{g}/\text{min}$ . Elles étaient respectivement de 25-355  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , chez la femme, 17-250  $\mu\text{g}/\text{mg}$  chez l'homme.

**DONNEES DE LA LITTERATURE SUR LA PERFORMANCE DU RAPPORT ALBUMINURIE/CREATININURIE ET DE L'ALBUMINURIE POUR LE DEPISTAGE D'UNE MICROALBUMINURIE.**

Deux études ont été identifiées (119,121). Dans ces 2 études, les populations incluses étaient des diabétiques de type 1 et/ou 2, l'examen de référence était l'albuminurie mesurée sur les urines de 24 heures. Le rapport albuminurie/créatininurie était déterminé à partir d'un échantillon d'urine du matin. Dans l'étude de Ng (119) le diagnostic de microalbuminurie était porté lorsque le rapport albuminurie/créatininurie était  $>30 \text{ mg}/\text{g}$ , dans l'étude de Houlihan (121) les seuils étaient différents chez l'homme ( $\geq 2,5 \text{ mg}/\text{mmol}$ ,  $\geq 22,1 \text{ mg}/\text{g}$ ) et chez la femme ( $\geq 3,5 \text{ mg}/\text{mmol}$ ,  $\geq 30,9 \text{ mg}/\text{g}$ ). Les résultats sont présentés dans le *tableau 68*.

**Tableau 68.** Performance du rapport albuminurie/créatininurie déterminé sur échantillon d'urine pour le dépistage d'une microalbuminurie par comparaison à l'albuminurie des 24 heures.

Auteurs années	Type de l'étude population	Examen de référence Critères diagnostiques de la microalbuminurie	Se %	Sp %
<b>Ng, 2000</b> (119)	Prospective 65 diabétiques (70 % type 2), 29 femmes, 36 hommes âge moyen : 49,1 $\pm$ 14 ans	Albuminurie des 24 heures Microalbuminurie : 30-300 mg/24 heures	71,4	98
<b>Houlihan, 2002</b> (121)	Prospective 314 diabétiques (70 % type 2), 141 femmes, 173 hommes) âge : 18 à 84 ans	Albuminurie des 24 heures Microalbuminurie : $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$	Hommes : 95,7 Femmes : 93,3	Hommes : 82,7 Femmes : 80,2

Dans l'étude de Houlihan (121), un calcul des sensibilités et spécificités du rapport albuminurie/créatininurie pour le dépistage de la microalbuminurie a également été effectué par sous-groupe d'âge ( $< 40$  ans, 40-65 ans,  $> 65$  ans) (*tableau 69*).

**Tableau 69.** Sensibilité (Se), spécificité (Sp), du rapport albuminurie/créatininurie, adapté de Houlihan, 2002 (121).

<b>Groupe d'âge (ans) n</b>	<b>Prévalence %</b>	<b>Se %</b>	<b>Sp %</b>	<b>FP %</b>	<b>VPP %</b>	<b>RV</b>
<b>Hommes</b>						
< 40 19	22,1	75	100	0	100	infini
40-65 79	44,3	97,1	84,1	15,9	82,9	6,1
> 65 75	70,7	96,2	68,2	31,8	87,9	3,0
<b>Femmes</b>						
< 40 13	7,7	100	83,3	16,7	33,3	6,0
40-65 57	33,3	89,5	89,5	10,5	81,0	8,5
> 65 71	35,2	96,0	71,7	28,3	64,9	3,4

FP : faux positifs ; VPP : valeur prédictive positive ; RV : rapport de vraisemblance.

Les auteurs constataient que le nombre de faux positifs augmentait avec l'âge, chez les hommes de 15,9 % chez les 40 à 65 ans à 31,8 % chez les plus de 65 ans et chez les femmes de 10,5 % chez les 40-65 ans à 28,3 % chez les plus de 65 ans. Dans cette étude, les auteurs montraient l'existence d'une corrélation positive et significative entre l'âge et le rapport albuminurie/créatininurie ( $r = + 0,40$ ,  $p < 0,0001$  chez l'homme ;  $r = + 0,36$ ,  $p < 0,0001$  chez la femme). Dans un modèle de régression ajusté sur l'âge, le rapport albuminurie/créatininurie estimé pour une albuminurie de 20  $\mu\text{g}/\text{min}$  augmentait avec l'âge de 40 à 80 ans chez l'homme (de 18,2 à 32,5  $\text{mg}/\text{g}$ ) et chez la femme (de 22,1 à 56,4  $\text{mg}/\text{g}$ ). A l'inverse, dans un autre modèle de régression, l'estimation de l'albuminurie des 24 heures pour un rapport albuminurie/créatininurie de 22,1  $\text{mg}/\text{g}$  chez l'homme et de 30,9  $\text{mg}/\text{g}$  chez la femme diminuait avec l'âge de 40 à 80 ans chez l'homme de 23,0 à 17,4  $\mu\text{g}/\text{min}$  et chez la femme de 23,9 à 12,9  $\mu\text{g}/\text{min}$ . Ces résultats corroborent ceux de l'étude de Bakker (117) précédemment détaillée.

L'ensemble de ces données tend à montrer que les valeurs seuils du rapport albuminurie/ créatininurie pour le diagnostic de la microalbuminurie devraient non seulement tenir compte du sexe mais aussi de l'âge.

---

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

1. Insuffisance rénale chronique et santé publique. Intervention de Bernard Kouchner, ministre délégué à la Santé. La Sorbonne, Paris, le 22 septembre 2001.  
<[http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/33\\_010922bk.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/33_010922bk.htm)> [consulté le 10/01/03]
2. Jungers P, Skhiri H, Zingraff J, Muller S, Fumeron C, Giatras I et al. Bénéfices d'une prise en charge néphrologique précoce de l'insuffisance rénale chronique. *Presse Méd* 1997;26(28):1325-9.
3. Jungers P, Zingraff J, Albouze G, Chauveau P, Page B, Hannedouche T et al. Late referral to maintenance dialysis: detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(10):1089-93.
4. Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, Choukroun G, Robino C, Fakhouri F et al. Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2357-64.
5. Ledoux F, Rasamimanantsoa D, Moulin B, Hannedouche T. Des premiers symptômes à l'insuffisance rénale terminale: nécessité du suivi néphrologique. *Rev Méd Intern* 2001;22(3):245-54.
6. Roubicek C, Brunet P, Huiart L, Thirion X, Leonetti F, Dussol B et al. Timing of nephrology referral: influence on mortality and morbidity. *Am J Kidney Dis* 2000;36(1):35-41.
7. Lameire N, van Biesen W. The pattern of referral of patients with end-stage renal disease to the nephrologist: a European survey. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 (Suppl 6):16-23.
8. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Indications de l'épuration extra-rénale dans l'insuffisance rénale chronique terminale. Recommandations pour la Pratique Clinique. Paris: ANDEM; 1996.
9. Legrain M, Jacobs C. L'insuffisance rénale chronique. Un problème permanent de santé publique. *Bull Acad Nat Méd* 1999;183(1):11-22.
10. Jungers P, Choukroun G, Robino C, Massy ZA, Taupin P, Labrunie M et al. Epidemiology of end-stage renal disease in the Île-de-France area: a prospective study in 1998. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(12):2000-6.
11. Montagnac R, Schillinger F, Lavaud S. Intérêt d'un registre des insuffisants rénaux terminaux. Expérience de la région Champagne-Ardenne. *Néphrologie* 2000;21(8):431-5.
12. Labeeuw M. Traitement de l'insuffisance rénale terminale par dialyse en Rhône-Alpes : évolution sur la période 1993-1999. *Néphrologie* 2001;22(4):161-6.
13. Jungers P, Chauveau P, Descamps-Latscha B, Labrunie M, Giraud E, Man NK et al. Age and gender-related incidence of chronic renal failure in a French urban area: a prospective epidemiologic study. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(8):1542-6.
14. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Steward JH, Bucciati G, Lowenfels AB et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand. Results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis* 2000;35:157-65.
15. Simon P, Benarbia S, Charasse C, Stanescu C, Boulahrouz R, Le Cacheux P et al. La néphroangiosclérose et la néphropathie ischémique athéromateuse sont devenues les causes les plus fréquentes d'insuffisance rénale terminale chez le sujet âgé de plus de 60 ans. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1998;91(8):1065-8.
16. Halimi S, Zmirou D, Benhamou PY, Balducci F, Zaoui P, Maghlaoua M et al. Huge progression of diabetes prevalence and incidence among dialysed patients in mainland France and overseas French territories. A second national survey six years apart (UREMIDIAB 2 study). *Diab Metab* 1999;25(6):507-12.
17. Delcourt C, Vauzelle-Kervroedan F, Papoz L, Papoz C, The CODIAB-INSERM-ZENECA Pharma Study Group. Low prevalence of long-term complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus in France. A multicenter study. *J Diabetes Complications* 1998;12:88-95.
18. Le Floch JP, Thervet F, Desriac I, Boyer JF, Simon D. Management of diabetic patients by general practitioners in France 1997: an epidemiological study. *Diab Metab* 2000;26(1):43-9.
19. Detournay B, Cros S, Charbonnel B, Grimaldi A, Liard F, Cogneau J et al. Managing type 2 diabetes in France: the ECODIA survey. *Diab Metab* 2000;26(5):363-9.
20. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Programme national de santé publique. Enquête nationale de l'Assurance maladie sur la prise en charge médicale de l'hypertension artérielle sévère exonérée du ticket modérateur en France en 1999. Etudes et Enquêtes CNAMTS-ENSM 2000;5:1-69.

21. Jungers P, Robino C, Choukroun G, Touam M, Fakhouri F, Grunfeld JP. Evolution de l'épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique et prévision des besoins en dialyse de suppléance en France. *Néphrologie* 2001;22(3):91-7.
22. Ellis PA, Reddy V, Bari N, Cairns HS. Late referral of end-stage renal failure. *QJM* 1998;91(11):727-32.
23. Arora P, Obrador GT, Ruthazer R, Kausz AT, Meyer KB, Jenuleson CS et al. Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(6):1281-6.
24. Schmidt RJ, Domico JR, Sorkin MI, Hobbs G. Early referral and its impact on emergent first dialyses, health care costs, and outcome. *Am J Kidney Dis* 1998;32(2):278-83.
25. Boudray C. Insuffisance rénale chronique dans le Rhône. De la théorie à la pratique [thèse]. Lyon: Université Claude Bernard; 1997.
26. Goransson LG, Bergrem H. Consequences of late referral of patients with end-stage renal disease. *J Intern Med* 2001;250(2):154-9.
27. Khan IH, Catto GR, Edward N, MacLeod AM. Chronic renal failure: factors influencing nephrology referral. *QJM* 1994;87(9):559-64.
28. Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(12):2417-20.
29. Stoves J, Bartlett CN, Newstead CG. Specialist follow up of patients before end stage renal failure and its relationship to survival on dialysis. *Postgrad Med J* 2001;77(911):586-8.
30. Innes A, Rowe PA, Burden RP, Morgan AG. Early deaths on renal replacement therapy: the need for early nephrological referral. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7(6):467-71.
31. Khan IH, Catto GR, Edward N, MacLeod AM. Death during the first 90 days of dialysis: a case control study. *Am J Kidney Dis* 1995;25(2):276-80.
32. Ifudu O, Dawood M, Homel P, Friedman EA. Excess morbidity in patients starting uremia therapy without prior care by a nephrologist. *Am J Kidney Dis* 1996;28(6):841-5.
33. Cleveland DR, Jindal KK, Hirsch DJ, Kiberd BA. Quality of prereferral care in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;40(1):30-6.
34. Ifudu O, Dawood M, Iofel Y, Valcourt JS, Friedman EA. Delayed referral of Black, Hispanic, and older patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;33(4):728-33.
35. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Gillen D, Caps M. Determinants of type and timing of initial permanent hemodialysis vascular access. *Kidney Int* 2000;57(2):639-45.
36. Astor BC, Eustace JA, Powe NR, Klag MJ, Sadler JH, Fink NE et al. Timing of nephrologist referral and arteriovenous access use: the CHOICE Study. *Am J Kidney Dis* 2001;38(3):494-501.
37. Holland DC, Lam M. Suboptimal dialysis initiation in a retrospective cohort of predialysis patients : predictors of in-hospital dialysis initiation, catheter insertion and one-year mortality. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34(6):341-7.
38. Campbell JD, Ewigman B, Hosokawa M, van Stone JC. The timing of referral of patients with end-stage renal disease. *Dial Transplant* 1989;18:660-86.
39. Mendelssohn DC, Kua BT, Singer PA. Referral for dialysis in Ontario. *Arch Intern Med* 1995;155:2473-8.
40. Pouteil-Noble C, Villar E. Epidémiologie et étiologie de l'insuffisance rénale chronique. *Rev Prat* 2001;51(4):365-71.
41. Kessler M. Insuffisance rénale chronique. Etiologie, physiopathologie, diagnostic, principes du traitement. *Rev Prat* 1998;48(13):1457-63.
42. Laville M. Pour la pratique. *Rev Prat* 2001;51(4):417-9.
43. Mallick N, El Marasi A. Chronic renal failure. *Care Crit Ill* 1999;15(3):80-4.
44. McCarthy JT. A practical approach to the management of patients with chronic renal failure. *Mayo Clin Proc* 1999;74(3):269-73.
45. 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(5):1058-61.
46. Degenaar CP, Frenken LA, von Hooff JP. Enzymatic method for determination of inulin. *Clin Chem* 1987;33(6):1070-1.
47. 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(1):30-5.
48. Klopper JF, Hauser W, Atkins HL, Eckelman WC, Richards P. Evaluation of <sup>99m</sup>Tc-DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. *J Nucl Med* 1972;13(1):107-10.
49. Hosain F. Quality control of <sup>99m</sup>Tc-DTPA by double-tracer clearance technique. *J Nucl Med* 1974;15(6):442-5.

50. Brochner-Mortensen J, Giese J, Rossing N. Renal inulin clearance versus total plasma clearance of <sup>51</sup>Cr-EDTA. *Scand J Clin Lab Invest* 1969;23:301-5.
51. Rehling M, Moller ML, Thamdrup B, Lund JO, Trap-Jensen J. Simultaneous measurement of renal clearance and plasma clearance of <sup>99m</sup>Tc-labelled diethylenetriaminepenta-acetate, <sup>51</sup>Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate and inulin in man. *Clin Sci* 1984;66(5):613-9.
52. Odland B, Hallgren R, Sohtell M, Lindstrom B. Is <sup>125</sup>I iothalamate an ideal marker for glomerular filtration? *Kidney Int* 1985;27(1):9-16.
53. Krutzen E, Back SE, Nilsson-Ehle I, Nilsson-Ehle P. Plasma clearance of a new contrast agent, iohexol: a method for the assessment of glomerular filtration rate. *J Lab Clin Med* 1984;104(6):955-61.
54. Gaspari F, Perico N, Matalone M, Signorini O, Azzollini N, Mister M et al. Precision of plasma clearance of iohexol for estimation of GFR in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(2):310-3.
55. O'Reilly PH, Brooman PJ, Martin PJ, Pollard AJ, Farah NB, Mason GC. Accuracy and reproducibility of a new contrast clearance method for the determination of glomerular filtration rate. *Br Med J* 1986;293(6541):234-6.
56. Effersoe H, Rosenkilde P, Groth S, Jensen LI, Golman K. Measurement of renal function with iohexol. A comparison of iohexol, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, and <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance. *Invest Radiol* 1990;25(7):778-82.
57. Brown SC, O'Reilly PH. Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard. *J Urol* 1991;146(3):675-9.
58. Gaspari F, Perico N, Ruggenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerini E et al. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:257-63.
59. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38(10):1933-53.
60. Labbé D, Vassault A, Cherruau B, Baltassat P, Bonète R, Carroger G et al. Technique sélectionnée pour le dosage de la créatinine dans le plasma ou le sérum. Choix des conditions optimales de mesure. *Ann Biol Clin* 1996;54(8-9):285-98.
61. Labbé D, Vassault A. Créatinine. In: Société Française de Biologie Clinique, Vassault A, éd. *Cahier de Formation Biochimie. Assurance qualité. Tome II*. Paris: SFBC; 1994. p. 119-31.
62. Labbé D, Vassault A, Cherruau B, Baltassat P, Bonète R, Costantini A et al. Validation et étude de la transférabilité de la technique sélectionnée par la SFBC pour le dosage de la créatinine dans le plasma. *Ann Biol Clin* 1996;54(8-9):299-308.
63. Hanser AM, Hym B, Michotey O, Gascht D, Marchal A, Minery M et al. Comparaison des méthodes de dosage de la créatinine sérique. *Ann Biol Clin* 2001;59(6):737-42.
64. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Annales du contrôle national de qualité*. Saint Denis: Agence du Médicament; 1997.
65. Kubasik NP, Lisuzzo CW, Same DG, Sine HE, D'Souza JP. Multilayered film analysis: evaluation of ammonia and creatinine slides. *Clin Biochem* 1984;17(1):15-8.
66. Zwang L, Blijenberg BG. Assessment of a selected method for creatinine with special emphasis on bilirubin interference. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991;29(12):795-800.
67. Vassault A, Cherruau B, Labbé D, Alabrune B, Baltassat P, Bonete R et al. Dosage de la créatinine sérique : résultats d'une étude multicentrique de 16 systèmes analytiques. *Ann Biol Clin* 1992;50(2):81-95.
68. Fastbom J, Wills P, Cornelius C, Viitanen M, Winblad B. Levels of serum creatinine and estimated creatinine clearance over the age of 75: a study of an elderly Swedish population. *Arch Gerontol Geriatr* 1996;23(2):179-88.
69. Sokoll LJ, Russell RM, Sadowski JA, Morrow FD. Establishment of creatinine clearance reference values for older women. *Clin Chem* 1994;40(12):2276-81.
70. Rowe JW, Andres R, Tobin D, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976;31(2):155-63.
71. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Ann Rev Med* 1988;39:465-90.
72. Toto RD. Conventional measurement of renal function utilizing serum creatine, creatinine clearance, inulin and para-aminohippuric acid clearance. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995;4(6):505-9.
73. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28(5):830-8.
74. 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;55:1878-84.

75. Lemann J, Bidani AK, Bain RP, Lewis EJ, Rohde RD. Use of the serum creatinine to estimate glomerular filtration rate in health and early diabetic nephropathy. Collaborative Study Group of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1990;16(3):236-43.

76. Toto RD, Kirk KA, Coresh J, Jones C, Appel L, Wright J et al. Evaluation of serum creatinine for estimating glomerular filtration rate in African Americans with hypertensive nephrosclerosis: results from the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) pilot study. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(2):279-87.

77. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.

78. 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 Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461-70.

79. Rolin HA, Hall PM, Wei R. Inaccuracy of estimated creatinine clearance for prediction of iothalamate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 1984;4(1):48-54.

80. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D et al. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4):744-53.

81. DeSanto NG, Coppola S, Anastasio P, Coscarella G, Capasso G, Bellini L et al. Predicted creatinine clearance to assess glomerular filtration rate in chronic renal disease in humans. *Am J Nephrol* 1991;11(3):181-5.

82. Waller DG, Fleming JS, Ramsey B, Gray J. The accuracy of creatinine clearance with and without urine collection as a measure of glomerular filtration rate. *Postgrad Med J* 1991;67(783):42-6.

83. Gault MH, Longerich LL, Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 1992;62(3):249-56.

84. Charleson HA, Bailey RR, Stewart A. Quick prediction of creatinine clearance without the necessity of urine collection. *N Z Med J* 1980;92(673):425-6.

85. Goerdt PJ, Heim-Duthoy KL, Macres M, Swan SK. Predictive performance of renal function

estimate equations in renal allografts. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44(3):261-5.

86. National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification and stratification. New York (NY): NKF; 2002.

87. Drusano GL, Muncie HL, Hoopes JM, Damron DJ, Warren JW. Commonly used methods of estimating creatinine clearance are inadequate for elderly debilitated nursing home patients. *J Am Geriatr Soc* 1988;36(5):437-41.

88. Gral T, Young M. Measured versus estimated creatinine clearance in the elderly as an index of renal function. *J Am Geriatr Soc* 1980;28(11):492-6.

89. Friedman JR, Norman DC, Yoshikawa TT. Correlation of estimated renal function parameters versus 24-hour creatinine clearance in ambulatory elderly. *J Am Geriatr Soc* 1989;37(8):145-9.

90. Beck CL, Pucino F, Carlson JD, Silbergleit IL, Strommen GL, Fenelon JC et al. Evaluation of creatinine clearance estimation in an elderly male population. *Pharmacotherapy* 1988;8(3):183-8.

91. Gentric A, Legendre JM, Cledes J. Validity of creatinine clearance from serum creatinine in subjects over 80 years old. *Geriatr Nephrol Urol* 1992;2:143-5.

92. Baracskey D, Jarjoura D, Cugino A, Blend D, Rutecki GW, Whittier FC. Geriatric renal function: estimating glomerular filtration in an ambulatory elderly population. *Clin Nephrol* 1997;47(4):222-8.

93. Jelliffe RW. Creatinine clearance: bedside estimate [letter]. *Ann Intern Med* 1973;79(4):604-5.

94. Walser MD. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32(1):23-31.

95. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of Low Glomerular Filtration Rate in Nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2002;13(5):1338-49.

96. Chantrel F, Agin A, Offner M, Koehl C, Moulin B, Hannedouche T. Comparison of cystatin C versus creatinine for detection of mild renal failure. *Clin Nephrol* 2000;54(5):374-81.

97. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1):79-83.

98. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;36(1):29-34.



99. Smith HW. Comparative physiology of the Kidney. In: *The Kidney: structure and function in health and disease*. New York: Oxford University Press; 1951. 520-74.
100. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950;29:496-507.
101. Hadj-Aïssa A, Pozet N. Facteurs d'adaptation fonctionnelle du rein restant après néphrectomie chez les donneurs vivants. *Pédiatrie* 1993;48 (suppl 1):102S-4.
102. NHANES. National Health and Nutrition Examination Survey. 2002.
103. Papaioannou A, Ray JG, Ferko NC, Clarke JA, Campbell G, Adachi JD. Estimation of creatinine clearance in elderly persons in long-term care facilities. *Am J Med* 2001;111(7):569-73.
104. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985;33(4):278-85.
105. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diab Care* 2002;25 (suppl 1):S33-49.
106. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(6):930-7.
107. Giraudeau V, Zerhani A. Microalbuminurie (paucialbuminurie). In: *Société Française de Biologie Clinique, Vassault A, éd. Cahier de Formation Biochimie. Assurance qualité. Tome IV*. Paris: SFBC; 1999. p. 125-31.
108. Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin-creatinine ratio to detect microalbuminuria: implication of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1034-9.
109. Buchholz NP, Abbas F, Biyabani SR, Afzal M, Javed Q, Rizvi I et al. Ultrasonographic renal size in individuals without known renal disease. *J Pak Med Assoc* 2000;50(1):12-6.
110. Miletic D, Fuckar Z, Sustic A, Mozetic V, Stimac D, Zauhar G. Sonographic measurement of absolute and relative renal length in adults. *J Clin Ultrasound* 1998;26(4):185-9.
111. Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF, Ytte L. Kidney dimensions at sonography: correlation with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers. *Am J Roentgenol* 1993;160(1):83-6.
112. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 1999.
113. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2000.
114. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Modalités de dépistage et diagnostic biologique des dyslipidémies en prévention primaire. Paris: ANAES; 2000.
115. National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines for vascular access. Update 2000. New York (NY): NKF; 2001.
116. Mendelssohn DC, Toffelmire T. A look at pre-dialysis guidelines in Canada. *Nephrol News Issues* 1998;12(11):12-6.
117. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria. *Diab Care* 1999;22(2):307-13.
118. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes care* 1997;20(4):516-9.
119. Ng WY, Lui KF, Thai AC. Evaluation of a rapid screening test for microalbuminuria with a spot measurement of urine albumin-creatinine ratio. *Ann Acad Med Singapore* 2000;29(1):62-5.
120. Connell SJ, Hollis S, Tieszen KL, McMurray JR, Dornan TL. Gender and the clinical usefulness of the albumin: creatinine ratio. *Diabet Med* 1994;11(1):32-6.
121. Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, Jerums G. Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 2002;39(6):1183-9.