

Maladie rénale chronique : décrypter ses marqueurs pour mieux la prévenir

Chronic Kidney Disease: Decoding Its Biomarkers for Better Prevention

F. Hamrouz², R. Guermaz¹, A. Tebaibia¹, B. Aissaoui², B. Kletin¹, A. Chibane²

1 : Service de médecine interne EPH Birtraria
2 : Service de médecine interne CHU Douera

RÉSUMÉ

La maladie rénale chronique (MRC) représente un enjeu majeur de santé publique par sa prévalence croissante et ses conséquences graves. Son diagnostic repose sur l'identification de marqueurs fiables, permettant de détecter précocement l'atteinte rénale et d'en ralentir la progression. Décrypter ces marqueurs biologiques, cliniques et fonctionnels constitue ainsi une étape essentielle pour une meilleure prévention, un suivi individualisé et une prise en charge optimale des patients à risque.

Cette stratégie de dépistage s'appuie principalement sur l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe), bien plus pertinente que la seule mesure de la créatininémie.

Dans la même optique, s'inscrit la mesure du ratio albuminurie/créatininurie (RAC), bio marqueur incontournable, recommandé par les sociétés savantes. Outre le DFGe et le RAC, d'autres paramètres tels que l'analyse du sédiment urinaire (SU) et l'imagerie rénale apportent des informations complémentaires précieuses sur la nature et l'étendue de l'atteinte rénale.

Mots clés : Albuminurie, DFGe, sédiment urinaire, MRC

SUMMARY

Chronic kidney disease (CKD) represents a major public health challenge due to its increasing prevalence and serious consequences. Its diagnosis relies on the identification of reliable markers that enable early detection of kidney damage and slow its progression. Deciphering these biological, clinical and functional markers is therefore an essential step towards better prevention, individualised monitoring and optimal care for patients at risk.

This screening strategy is based primarily on estimating glomerular filtration rate (GFR), which is much more relevant than simply measuring creatinine levels. In the same vein, the albuminuria/creatinuria ratio (ACR) is an essential biomarker recommended by learned societies.

In addition to eGFR and ACR, other parameters such as urinary sediment analysis (USA) and renal imaging provide valuable additional information on the nature of kidney damage.

In addition to eGFR and RAC, other parameters such as urinary sediment analysis (USA) and renal imaging provide valuable additional information on the nature and extent of renal damage.

Keywords: Albuminuria, GFR, urinary sediment, CKD

INTRODUCTION

La maladie rénale chronique (MRC) est une anomalie de la fonction et/ou de la structure rénale. Autrement dit, la MRC est définie, indépendamment de la néphropathie sous-jacente, par :

- la présence de lésions rénales exprimées par des anomalies biologiques (excrétion urinaire d'albumine : EUA pathologique, leucocyturie, hématurie) et/ou histologiques et/ou morphologiques qu'il y ait ou non baisse du DFG,
- ou la baisse du DFG inférieure à 60 ml/min/1.73 m² pendant plus de trois mois ⁽¹⁾

La prévalence ne cesse d'augmenter, par augmentation de ses principaux facteurs de risque principalement le diabète sucré et l'HTA ⁽²⁾. De part qu'elle affecte la qualité de vie des patients, la MRC est considérée comme un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité cardiovasculaire

La préoccupation majeure dans la MRC est son caractère insidieux ; les anglo-saxons la taxent même de « silent killer » ⁽³⁾. De ce fait, son dépistage pré-

coce est primordial, il s'appuie sur l'identification des personnes à risque de développer la MRC, en faisant recours aux outils recommandés par les sociétés savantes.

Dans ce présent article, nous, nous sommes intéressés à traiter les différents moyens ou outils utilisés dans le dépistage et le diagnostic de la MRC en se référant aux recommandations de KDIGO.

MARQUEURS DE LA MRC

Depuis la publication de la classification **KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)** en 2012 ^(1,4), l'évaluation de la fonction rénale a connu une transformation majeure, marquant une étape décisive vers une approche plus standardisée, objective et prédictive de la maladie rénale chronique (MRC).

Traditionnellement, la fonction rénale était appréciée à travers la **concentration sérique de la créatinine**, un marqueur simple mais influencé par plusieurs facteurs extra-rénaux tels que la masse musculaire, l'âge, le sexe ou l'état nutritionnel. Cette mesure, bien que pratique, ne permettait pas toujours de détecter précocement une altération de la fonction rénale.

La classification KDIGO a introduit une approche plus fine en recommandant **l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFGe)** à partir d'équations validées (CKD-EPI, MDRD, etc.). Le DFGe est désormais considéré comme l'indicateur de référence de la fonction rénale, offrant une meilleure corrélation avec la clairance réelle de la créatinine et une stratification plus précise du risque de progression de la MRC.

Dans le même cadre, le **rapport albumine/créatinine urinaire (RAC)** s'est imposé comme un **biomarqueur essentiel de l'atteinte rénale**, complémentaire au DFGe. L'albuminurie, même modérée, est reconnue non seulement comme un témoin précoce de l'atteinte glomérulaire mais également comme un facteur pronostique indépendant de progression de la MRC et de risque cardiovasculaire. C'est pourquoi les sociétés savantes internationales recommandent la mesure du RAC dans toute évaluation initiale et le suivi longitudinal des patients à risque ^(4,5).

Outre ces deux marqueurs majeurs, **d'autres paramètres contribuent à une évaluation intégrée de la MRC**. L'**analyse microscopique du sédiment urinaire** permet la détection de cylindres, d'hématies ou de leucocytes, fournissant des indices précieux sur la nature et la localisation de l'atteinte rénale (glomérulaire, tubulo-interstitielle ou vasculaire). Par ailleurs, **l'échographie rénale** constitue un outil d'imagerie incontournable pour apprécier la morphologie, la taille et la structure des reins, orientant vers des anomalies chroniques (reins de petite taille, perte de différenciation cortico-médullaire, kystes, etc.).

Ainsi, la combinaison du **DFGe**, du **RAC**, du **sédiment urinaire** et de **l'imagerie rénale** offre une approche multidimensionnelle et intégrée de la MRC. Elle permet non seulement une meilleure caractérisation du stade de la maladie, mais aussi une évaluation du risque de progression et de complications, ouvrant la voie à une **médecine rénale plus prédictive, personnalisée et préventive**.

A. Estimation du débit de filtration glomérulaire

Bien que, la méthode de référence pour évaluer l'atteinte rénale demeure la mesure du DFG qui consiste à calculer la clairance urinaire de substances exogènes librement filtrées et non sécrétées ou réabsorbées par le tubule rénal, cette approche, en raison de sa complexité et des coûts élevés, reste restreinte aux centres spécialisés et dans des situations cliniques particulières telles que la dénutrition sévère et l'insuffisance hépatocellulaire. Ainsi, en pratique

clinique, on procède plutôt à l'estimation du DFG qu'à sa mesure. Cette estimation repose sur la mesure sérique de la créatinine.

La mesure de la concentration plasmatique ou urinaire de la créatinine peut faire appel aux différentes techniques telles que la chromatographie en phase liquide (HPLC), la méthode enzymatique ou la méthode colorimétrique (Méthode de Jaffée)

L'avantage des méthodes enzymatiques est qu'elles sont directement liées aux méthodes de référence Isotope Dilution Mass Spectrometry (IDMS) [6].

Cependant, en raison de leur coût élevé, leur pratique reste très réduite et cela malgré les recommandations des sociétés savantes qui préconisent fortement l'usage du dosage enzymatique de la créatinine [7,8].

Afin d'éviter l'influence de certains paramètres (âge, genre, poids et l'ethnie), les auteurs ont décidé d'intégrer les valeurs de la créatinine dans des équations d'estimation du DFG [7,9].

B. Albuminurie

L'EUA pathologique est définie par l'élimination dans les urines d'une quantité de protéines supérieure à 30mg/g de créatinine urinaire (Tableau 1). Elle survient suite à une anomalie de la barrière de filtration glomérulaire (BFG) ou de la réabsorption tubulaire [10]. Il s'agit d'un symptôme au carrefour de la plupart des maladies rénales. En sa présence, un interrogatoire minutieux et une démarche codifiée s'imposent.

B.1. Ratio albuminurie sur créatininurie

La recherche qualitative de l'albuminurie est un préalable à la mesure du ratio albuminurie sur créatininurie (RAC).

Un RAC (+) exprime une augmentation supra physiologique de l'EUA. Il s'agit de micro quantité d'albumine et non pas d'une albumine particulière. Les valeurs définissant cette albuminurie sont issues de populations diabétiques de type 1 et extrapolées aux autres populations sur la base d'un accord professionnel (Tableau 1).

Elle est pathologique lorsqu'elle reste positive et permanente sur deux prélèvements [10]. Un RAC (+) est un indicateur diagnostique, de suivi thérapeutique et pronostique. Sa recherche doit obéir impérativement à des techniques de dosage fiables et à des modalités rigoureuses de prélèvement des urines et de leur stockage. Il existe différentes techniques du dosage validé, selon le consensus analytique de la quasi-totalité des constructeurs d'automates, la technique fait appel essentiellement à l'immunonéphélométrie, l'immunoturbidimétrie [10, 11]. Pour une meilleure fiabilité, il est recommandé de respecter les conditions de recueil des urines et de tenir compte de certaines précautions.

Parmi ces précautions, l'urine ne doit contenir ni de conservateur ni d'acide, son pH ne doit pas être inférieur à 4 ou supérieur à 8 afin de ne pas avoir respectivement un résultat trop haut ou trop bas, l'échantillon urinaire doit être stérile, ne montrant ni croissance bactérienne, ni présence de sang [11]. Le dosage de l'albumine dans les urines des 24 heures (24h) a longtemps été considéré comme le gold standard. Actuellement, les sociétés savantes [4, 12] recommandent de mesurer l'EUA sur un échantillon urinaire de préférence du matin et d'exprimer le résultat par le RAC, permettant ainsi de réduire les variabilités.

Catégories	EUA (mg/24h)	RAC (équivalents)		Interprétation
		(mg/ mmol)	mg/g	
A1	<30	<3	<30	normale à légèrement élevée
A2	30-300	3-30	30-300	modérément élevée
A3	>300	>30	>300	sévèrement élevée

EUA excretion urinaire d'albumine. RAC: ratio albuminurie sur créatininurie

Tableau 1. Classification du RAC (+) au cours de la maladie rénale chronique [1].

B.2. Protéinurie ou ratio protéinurie/créatininurie

Bien que la corrélation entre le rapport protéinurie/créatininurie (RPC) et la récolte urinaire sur 24 heures ait été bien démontrée dans deux études citées par le NICE [12,13], cette institution ainsi que d'autres sociétés savantes s'accord-

ent pour une quantification faisant appel aux premières urines du matin, voire un échantillon recueilli au hasard [1, 14, 15]. En effet, la mesure de la protéinurie des 24h est considérée comme un examen imparfait à l'origine de faux positifs ou négatifs liés à des collectes imprécises. La mise en évidence d'une protéinurie impose la recherche de sa cause, étape primordiale permettant de déterminer le pronostic de l'atteinte rénale pour mieux préciser les modalités de traitement et de surveillance [16].

C. Sédiment urinaire

Le sédiment urinaire (SU) est une analyse microscopique de l'urine, nécessaire pour le diagnostic et la surveillance de patients atteints de maladies rénales ou des voies urinaires. Véritable « biopsie » urinaire, cet examen microscopique visuel, standardisé est la méthode de référence pour analyser les éléments figurés dans l'urine [17].

Lorsqu'il est utilisé correctement, son résultat alerte le personnel soignant sur la présence de la maladie rénale, en donnant des informations à visée diagnostique et en identifiant le plus souvent le compartiment de lésion rénale. Un SU anormal oriente la décision thérapeutique et pronostique.

L'examen se fait sur un échantillon d'urine centrifugée ; l'analyse des urines doit s'effectuer dans les deux heures qui suivent la collecte. Dans le cas contraire, le prélèvement doit être conservé au réfrigérateur afin de l'examiner dans les huit prochaines heures. Le but du SU est d'analyser les éléments cellulaires suivants : globules rouges, globules blancs, corps gras ovalaires et cellules tubulaires. Il permet aussi d'identifier la présence de cylindres hyalins, cellulaires, graisseux, cireux, de même que la présence de gouttelettes de graisse, de corps biréfringents et de cristaux. Le seuil pathologique est défini par la présence de plus de 5 hématies ou leucocytes par champ [18-20]. La présence de cylindres au SU, dont la matrice est composée d'orosomucoïde (glycoprotéine de Tamm-Horsfall sécrétée par l'épithélium tubulaire au niveau de l'anse de Henle) a une grande valeur diagnostique (Tableau2).

L'analyse microscopique des urines renseigne également sur la présence ou non de cristaux, dont seuls les cristaux de cystine ont une valeur diagnostique qui est la cystinurie [18].

Différents cylindres	Valeur diagnostique
Cylindres hyalins	Toutes les pathologies rénales
Cylindre de globules rouges	Glomérulonéphrite proliférative, vasculite, l'hypertension artérielle maligne
Cylindres de leucocytes	Pyélonéphrite
Cylindres de cellules tubaires dégénérées	Nécrose tubulaire aigue, intoxications aux métaux lourds
Cylindres granuleux	protéinurie
Cylindres graisseux	lipidurie
Cylindres cireux	Maladie rénale chronique
Cylindres larges	Oligurie (néphropathies oliguriques, déshydratation, insuffisance cardiaque, états de chocs)

Tableau 2 : Valeurs diagnostiques des différents cylindres.

D. L'échographie rénale

L'échographie rénale est une technique d'imagerie qui permet d'avoir des renseignements anatomiques et fonctionnels du rein. Il s'agit d'une méthode fiable, non agressive, opérateur- dépendant mais également patient- dépendant (obésité) [21].

L'échographie en mode B donne des informations sur la morphologie, la taille du rein, l'épaisseur du cortex, la présence d'une masse, une déstructuration cortico médullaire, un envahissement intra et/ou péri rénal.

A l'état normal, le cortex apparaît discrètement hypo-échogène (comparativement au parenchyme hépatique), homogène. La médullaire est un peu plus hypo-échogène que le cortex. Il existe donc, une différenciation cortico-médullaire.

Les pyramides se présentent comme des triangles hypo-échogènes à base externe et à sommet interne. À l'état normal, les cavités pyélocalicielles intra rénales ne sont pas visibles.

L'échographie doppler donne des informations sur la vascularisation et l'hémodynamique intra rénale et pédicaire.

L'échographie rénale trouve ses indications dans le diagnostic d'une masse solide ou kystique atypique du rein pour laquelle on compléterait par un scanner.

Elle permet également de visualiser un obstacle au niveau des voies urinaires tels une lithiase urinaire ou un éventuel syndrome obstructif de l'arbre urinaire. L'exploration pourrait être complétée par un uroscanner.

Cet outil d'exploration a ses limites, mais grâce à l'avènement des techniques

Marqueurs d'atteinte rénale (un ou plusieurs)	Albuminurie (EUA $\geq$ 30mg/24 ; RAC $\geq$ 30mg/g ($\geq$ 3mg/mmol)) Anomalies du sédiment urinaire Troubles électrolytiques ou autres secondaires à des troubles tubulaires Anomalies détectées à l'histologie Anomalies structurales détectées à l'imagerie ATCD de transplantation rénale
Diminution du DFG	DFG < 60ml/mn//1.73m ² (catégories de DFG : G3a- G5)

EUA : excrétion urinaire d'albumine - **RAC** : ratio albuminurie sur créatininurie
DFG : débit de filtration glomérulaire - **G3a** : grade 3a - **G5** : grade 5.

modernes et des produits de contraste ultrasonores, la fréquence des échecs techniques de l'échographie est réduite et la performance du travail est meilleure.

L'encadré 5 résume l'ensemble des marqueurs de l'atteinte rénale.

Encadré 5 : Les marqueurs d'atteinte rénale ⁽²²⁾.

CONCLUSION

La connaissance approfondie des marqueurs biologiques et fonctionnels de la maladie rénale chronique ouvre la voie à une médecine rénale plus prédictive, personnalisée et préventive. L'identification précoce et la compréhension intégrée de ces marqueurs constituent les piliers d'une stratégie de prévention

efficace, permettant d'affiner le diagnostic, d'anticiper l'évolution de la maladie et d'adapter la prise en charge à chaque patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international*. 2013;3(1):5-14
2. Stengel B. L'insuffisance rénale chronique: une épidémie? *La Presse Médicale*. 2011;40(11):1020-7.
3. Ronco P. Maladies rénales: les nouveaux enjeux. *La Presse Médicale*. 2012;41(3):240-6
4. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*. 2005;67(6):2089-100.
5. de Santé HA. Maladie rénale chronique de l'adulte. Guide du parcours de soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012
6. Delatour V, Lalere B, Dumont G, Hattchouel JM, Froissart M, De Graeve J, et al. Développement d'une méthode de référence pour le dosage de la créatinine pour améliorer le diagnostic et le suivi de l'insuffisance rénale. *Revue française de néphrologie*. 2011;26.
7. Delanaye P, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski J-M, Mariat C, Cristol J-P, et al., editors. La créatinine: d'hier à aujourd'hui. *Annales de biologie clinique*; 2010: John Libbey Eurotext
8. Néphrologie GdtI/Sd. Évaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. *Néphrologie & thérapeutique*. 2009;5(4):302-5
9. Delanaye P, Mariat C, Maillard N, Krzesinski J-M, Cavalier E. Are the creatinine-based equations accurate to estimate glomerular filtration rate in African American populations? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011; 6(4): 906-12.
10. Isaza C, de Seigneux S, Martin P-Y. Protéinurie : rappel physiologique et applications pratiques. *Revue médicale suisse*. 2012;8(330):466-72
11. Guieu R. MC. Microalbuminurie : méthodes de dosage et interprétation. EMC (Elsevier/Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos. 2009;1-1383,
12. de Santé HA. Évaluation du rapport albuminurie/créatininurie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. *Bio tribune magazine*. 2011;41(1):10-2
13. Conditions NCCFC, editor Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care 2008: Royal College of Physicians
14. Carville S, Wonderling D, Stevens P. Early identification and management of chronic kidney disease in adults: summary of updated NICE guidance. *Bmj*. 2014;349:g4507.
15. Stevens ALaP. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney international*. 2014;85:49-61.
16. Fauvel J-P, Laville M. Protéinurie. *Néphrologie & thérapeutique*. 2006;2(1):32-40
17. Zaman Z, Fogazzi GB, Garigali G, Croci MD, Bayer G, Kránicz T. Urine sediment analysis: analytical and diagnostic performance of sediMAX®—a new automated microscopy image-based urine sediment analyser. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(3-4):147-54.
18. Beaudry C, Friberg J. L'examen de l'urine. *Canadian Family Physician*. 1978;24:767.
19. Cavanaugh C, Perazella MA. Urine sediment examination in the diagnosis and management of kidney disease: core curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018.
20. E. P. Sémiologie urinaire : protéinurie et anomalies du sédiment urinaire. EMC (Elsevier Masson. SAS, Paris), Néphrologie. 2010. C-40, :18-026-
21. Renard-Penna R, Marcy P-Y, Lacout A, Thariat J. Imagerie rénale: anatomie radiologique et méthodes d'exploration. *Bulletin du cancer*. 2012;99(3):251-62.
22. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney international*. 2014 ; 85(1):49-61