

VIGNETTE DIAGNOSTIQUE DE L'ÉTUDIANT

APPROCHE DIAGNOSTIQUE DE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE

DELANAYE P (1, 2), DUBOIS B (1), CAVALIER E (3), JOURET F (1, 4)

RÉSUMÉ : La maladie rénale chronique (MRC) touche ~7 % de la population générale et est grevée d'une morbi-mortalité, notamment cardiovasculaire, significative. À son stade terminal, la MRC nécessite des traitements lourds et coûteux pour le patient et pour la société, tels que la dialyse ou la transplantation rénale. La symptomatologie de la MRC est frustrante et aspécifique, ce qui complique l'identification et la prise en charge précoce des patients insuffisants rénaux chroniques. Les critères diagnostiques de la MRC incluent (1) une anomalie morphologique rénale, et/ou (2) une protéinurie > 150 mg/g créatininurie, et/ou (3) un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/min/1,73 m². La persistance de ces anomalies pendant plus de 3 mois signe la chronicité de l'atteinte rénale. Au départ d'une vignette clinique paradigmatique, nous détaillons les étapes diagnostiques face à une suspicion de MRC.

MOTS-CLÉS : *Maladie rénale chronique - Insuffisance rénale chronique - Néphrologie - Diagnostic - Protéinurie - Débit de filtration glomérulaire*

DIAGNOSTIC APPROACH TO CHRONIC KIDNEY DISEASE

SUMMARY : Chronic kidney disease (CKD) affects ~7 % of the general population and is burdened with significant morbidity and mortality, especially cardiovascular disease. At the terminal stage, CKD requires demanding and costly treatments for the patient and the society, such as dialysis or kidney transplantation. The symptomatology of CKD is poor and unspecific, which complicates the identification and early management of patients with CKD. Diagnostic criteria for CKD include (1) renal morphological abnormality; and/or (2) proteinuria >150 mg/g creatinine; and/or (3) glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min/ 1.73 m². The persistence of these abnormalities for more than 3 months indicates the chronicity of the renal damage. Starting from an exemplary clinical case, we detail the diagnostic steps when faced with a suspicion of CKD.

KEYWORDS : *Chronic kidney disease - Nephrology - Diagnosis - Proteinuria - Glomerular filtration rate*

INTRODUCTION

La maladie rénale chronique (MRC) est un enjeu de santé publique majeur. Sa prévalence, dans la population générale, se situe entre 5 et 10 %, selon les critères diagnostiques qui sont utilisés (1). Le terme MRC reste assez peu spécifique. Le diagnostic de MRC requiert une confirmation 3 mois après la première identification d'une anomalie rénale, qu'elle soit morphologique ou fonctionnelle. Les causes les plus fréquentes de MRC sont le diabète et l'hypertension artérielle et, dans ce contexte, la MRC n'est, le plus souvent, pas isolée mais associée à d'autres pathologies, notamment cardiovasculaires. Il existe, bien entendu, des atteintes plus spécifiques du rein. Sans être exhaustifs, citons les glomérulonéphrites et les atteintes génétiques comme la polykystose hépatorénale ou le syndrome d'Alport (2-4). La MRC est une

maladie le plus souvent évolutive. À son stade terminal (MRCT), elle nécessite une prise en charge lourde pour le patient et pour la société. La greffe rénale, et plus encore la dialyse, sont, en effet, des traitements qui impactent fortement le quotidien des patients et qui sont très coûteux. La prévention et une prise en charge précoce restent donc les meilleures armes pour lutter contre la MRCT. Une telle stratégie impose des outils diagnostiques performants, car la MRC est, le plus souvent, une affection paucisymptomatique (5).

HISTOIRE CLINIQUE

Monsieur XY est âgé de 67 ans. Il consulte les urgences dans un contexte de céphalées sur les conseils de son médecin traitant (qu'il ne voit pas souvent) qui lui a découvert une hypertension artérielle sévère (200/120 mmHg). Le patient se connaît une hypertension de longue date qu'il a tendance à négliger : il est traité par bisoprolol (2,5 mg/j) et amlodipine (5 mg/j), qu'il prend de façon aléatoire. Il est très actif professionnellement avec des voyages réguliers en Afrique. Il n'a pas d'autres antécédents ou facteurs de risque connus. Dans les antécédents familiaux, on note un accident vasculaire cérébral et une hypertension artérielle chez le père. À l'anamnèse, hormis les céphalées, quelques nausées et une fatigue jugée anormale, le

(1) Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Néphrologie, Dialyse, Aphérèse, Hôpital Universitaire Carémeau, Nîmes, France.

(3) Service de Chimie Médicale, ULiège, Belgique.

(4) Laboratoire de Recherche Translationnelle en Néphrologie (LTRN), GIGA Sciences Cardiovasculaires, ULiège, Belgique.

patient a peu de plaintes. Il mesure 1,80 m et pèse 130 kg. L'examen clinique confirme l'hypertension et de discrets œdèmes sont retrouvés au niveau des membres inférieurs. La prise de sang réalisée aux urgences met en évidence une insuffisance rénale majeure avec une créatinine sérique à 11,53 mg/dL (valeurs de référence (VR) : 0,72-1,18 mg/dL). Son débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé est calculé à 5 mL/min/1,73m². La concentration plasmatique de l'urée est à 1,63 g/L (VR : 0,17-0,55 g/L). On note également une anémie normochrome, normocytaire avec une hémoglobine à 9,6 g/dL (VR : 13,3-17,2 g/dL), une kaliémie à 5,5 mmol/L (VR : 3,5-5,1 mmol/L), des bicarbonates à 20,0 mmol/L (VR : 23,0-33,0 mmol/L), une calcémie à 2,11 mmol/L (VR : 2,15-2,60 mmol/L) et une phosphorémie à 1,68 mmol/L (VR : 0,74-1,52 mmol/L). Sa glycémie est normale malgré son obésité. L'analyse d'urine sur échantillon montre une protéinurie de l'ordre de 650 mg/g de créatinine. Le sédiment urinaire n'est pas contributif. L'échographie rénale met en évidence deux reins symétriques de petite taille (95 mm de grand axe à droite et 86 mm à gauche), sans argument pour une sténose des artères rénales. L'ensemble du tableau clinique et biologique plaide en faveur d'une insuffisance rénale chronique sur probable néphroangiosclérose secondaire à une hypertension artérielle trop longtemps mal contrôlée chez un patient obèse (indice de masse corporelle : 40,1 kg/m²). La ponction-biopsie rénale n'a pas été réalisée compte tenu du stade terminal et irréversible de la maladie. Le patient sera pris en charge en dialyse et le bilan exhaustif en vue d'une éventuelle greffe rénale sera entrepris.

QUESTIONS POSÉES

- 1) Quels sont les éléments clés à relever à l'anamnèse et à l'examen clinique ?
- 2) Quels sont les examens biologiques et les examens d'imagerie médicale qui vous paraissent pertinents chez ce patient. Justifiez brièvement ce que vous en attendez.

RÉPONSES PROPOSÉES

1) QUELS SONT LES ÉLÉMENTS CLÉS À RELEVER À L'ANAMNÈSE ET À L'EXAMEN CLINIQUE ?

La découverte d'une insuffisance rénale chronique impose une anamnèse particulièrement méticuleuse. L'interrogatoire aura pour but de

préciser l'origine de la MRC et, si possible, son degré d'évolutivité. Bien entendu, les antécédents médico-chirurgicaux et les facteurs de risque cardiovasculaires doivent être répertoriés avec soin. Le poids de naissance du patient doit être noté car un petit poids de naissance est associé à une réduction du nombre de néphrons et un risque accru de MRC. Chez la femme, les antécédents obstétricaux peuvent se révéler particulièrement intéressants (telle une éclampsie éventuelle), tout comme les antécédents urologiques. Une attention toute particulière devra être portée aux antécédents familiaux de manière générale, en dessinant un arbre généalogique afin de préciser le mode d'hérédité d'une éventuelle néphropathie familiale. La recherche de néphrotoxiques potentiels (dont la prise chronique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens), présents ou passés, ne doit pas être oubliée.

Comme notre exemple clinique l'illustre, l'anamnèse symptomatique peut être très pauvre, le patient pouvant rester asymptomatique jusqu'à un stade très avancé de la MRC. Ceci sera particulièrement observé en cas de néphropathie diabétique ou hypertensive. Les symptômes, qui sont ceux de la rétention hydrosodée, ne seront, le plus souvent, observés qu'à un stade très avancé de la MRC : œdèmes des membres inférieurs, prise de poids, dyspnée. Les œdèmes généralisés (mains, chevilles, paupières) seront classiquement retrouvés dans le syndrome néphrotique associé à différents types de glomérulonéphrites. Cependant, de nombreuses glomérulonéphrites ne sont pas «néphrotiques» et, donc, souvent paucisymptomatiques. Des pathologies rénales plus spécifiques (comme la néphrite lupique ou les vascularites) sont des maladies systémiques, avec une possible symptomatologie pulmonaire ou articulaire qu'il faut pouvoir préciser. Les douleurs de la loge rénale et l'hématurie macroscopique sont rarement retrouvées chez le patient avec une MRC. Par contre, la nycturie, signe de déficit du pouvoir de concentration des urines, est un signe précoce, bien que peu spécifique, de la MRC.

Encore une fois, l'examen clinique d'un patient avec une MRC peut se révéler peu parlant. Les signes de surcharge cliniques seront recherchés (œdèmes des membres inférieurs avec signe du godet, râles crépitants à l'auscultation des bases pulmonaires). En cas de polykystose sévère, les reins (et le foie) peuvent être palpés. L'hypertension, en tant que cause, conséquence et facteur pronostique de la MRC, doit être systématiquement recherchée et prise en charge (5).

2) QUELS SONT LES EXAMENS BIOLOGIQUES ET LES EXAMENS D'IMAGERIE MÉDICALE QUI VOUS PARAISSENT PERTINENTS CHEZ CE PATIENT ? JUSTIFIEZ BRIÈVEMENT CE QUE VOUS EN ATTENDEZ

Les résultats de biologie clinique sont fondamentaux dans la mise au point et le suivi de la MRC. Le marqueur biologique qui reste le plus utilisé de nos jours pour évaluer la fonction rénale est la mesure de la concentration plasmatique de la créatinine (6) qui est classiquement utilisée dans différentes formules pour estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG). Ces formules ont été décrites par ailleurs. La formule CKD-EPI (pour «Chronic Kidney Disease Epidemiology») reste recommandée au niveau international. Aux Etats-Unis, une évolution récente de cette formule, sans la variable «race», est maintenant préférée (7). Les formules MDRD (pour «Modification of Diet in Renal Disease») et de Cockcroft et Gault restent utilisées (8). À l'avenir, la formule européenne EKFC (pour «European Kidney Function Consortium»), basée sur un rapport entre la créatinine observée et la valeur «normale» de créatinine en population (valeur Q), pourrait se révéler très intéressante (9) (Tableau I). Toutes ces formules sont cependant des estimations (2, 8, 10). Dans certaines conditions, une mesure du DFG par une technique de référence, comme la clairance plasmatique de l'iohexol, s'impose (11).

Si elles sont disponibles (ce qui n'est pas toujours le cas, comme dans notre exemple), les valeurs antérieures de créatinine doivent être colligées pour estimer la vitesse de dégradation de la fonction rénale. La pente de décroissance du DFG estimé peut ainsi être calculée. Cette pente de décroissance a, bien entendu, un rôle pronostique important. Elle peut aussi orienter le diagnostic : par exemple, dans les vascularites, la dégradation peut être rapide et, à l'opposé, la dégradation est classiquement très lente dans les MRCs liées aux uropathies.

Les analyses urinaires sont trop souvent oubliées, alors qu'elles apportent une information capitale dans le diagnostic et le pronostic de la MRC. La réalisation d'une tigette (ou bandelette) urinaire permet d'évaluer, de façon qualitative et semi-quantitative, la présence d'albumine, de nitrites, de glucose, de corps cétoniques, d'érythrocytes ou de leucocytes, par exemple. Le sédiment et la culture urinaires complètent habituellement ces «réactions urinaires», constituant ainsi les composantes du célèbre acronyme «RUSUCU». La tigette urinaire présente, néanmoins, de nombreuses limitations (12) et la mesure quantitative des protéines urinaires (albumine et/ou protéines

Tableau I. Les formules basées sur la créatininémie les plus utilisées

Formule CKD-EPI (mL/min/1,73 m ²) (version 2009, avec la variable «race»)*	
Femmes	SCr ≤ 0,7 mg/dL $DFG (mL/min/1,73m^2) = 144 \times (SCr/0,7)^{-0,329} \times 0,9929^{age}$ SCr > 0,7 mg/dL $DFG (mL/min/1,73m^2) = 144 \times (SCr/0,7)^{-1,209} \times 0,9929^{age}$
Hommes	SCr ≤ 0,9 mg/dL $DFG (mL/min/1,73m^2) = 141 \times (SCr/0,9)^{-0,411} \times 0,9929^{age}$ SCr > 0,9 mg/dL $DFG (mL/min/1,73m^2) = 141 \times (SCr/0,9)^{-1,209} \times 0,9929^{age}$
Tous les résultats sont multipliés par 1,159 chez les Noirs Américains	
Formule MDRD (mL/min/1,73 m ²)	
$DFG (mL/min/1,73m^2) = 175 \times SCr (mg/dL)^{-1,154} \times Age^{-0,203} \times 0,742$ (pour les femmes)	
Formule de Cockcroft-Gault (mL/min)	
Clairance de créatinine (mL/min) = $[(140-age)/(72 \times SCr)] \times poids \times (0,85 \text{ pour les femmes})$	
Formule EKFC (mL/min/1,73m ²)	
Entre 2 et 40 ans et SCr/Q < 1 $DFG (mL/min/1,73m^2) = 107,3/(SCr/Q)^{-0,322}$ Entre 2 et 40 ans et SCr/Q ≥ 1 $DFG (mL/min/1,73m^2) = 107,3/(SCr/Q)^{-1,132}$ ≥ 40 ans et SCr/Q < 1 $DFG (mL/min/1,73m^2) = 107,3/(SCr/Q)^{-0,322} \times 0,990^{(age-40)}$ ≥ 40 ans et SCr/Q ≥ 1 $DFG (mL/min/1,73m^2) = 107,3/(SCr/Q)^{-1,132} \times 0,990^{(age-40)}$ Hommes Caucasiens: Q=0,90 mg/dL Femmes Caucasiennes: Q=0,70 mg/dL	

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology. DFG : Débit de Filtration Glomérulaire. EKFC: European Kidney Function Consortium. MDRD: Modified Diet in Renal Diseases. Q = valeur médiane de créatinine en population normale. SCr = créatinine sérique.
 *Le CKD-EPI sans race n'est pas encore validé en Europe.

totales, concentrations rapportées à la créatinine urinaire), avec une éventuelle caractérisation par électrophorèse, est indispensable et orientera la démarche diagnostique tout comme la thérapeutique. Le rôle pronostique de l'albuminurie a été largement démontré, plus elle est élevée, plus le risque de mortalité et le risque d'évoluer vers une MRCT sont importants (12, 13).

Le rôle du laboratoire reste, par ailleurs, prépondérant pour compléter la démarche diagnostique (incluant un bilan auto-immun, la recherche de myélome, par exemple), et pour rechercher les complications de la MRC (telles qu'anémie, perturbations du bilan phosphocalcique, hyperkaliémie et acidose métabolique) (5, 14).

Tableau II. Classification de la maladie rénale chronique (anomalies > 3 mois)

DFG (ml/min/1,73 m ²)		Albuminurie (A) (ARC, mg/g)	
G1	≥ 90	A1	< 30 Tigette -
G2	60-89		
G3a	45-59	A2	30-299 Tigette souvent - ou ±
G3b	30-44		
G4	15-29	A3	≥ 300 Tigette +
GR	< 15		

DFG : débit de filtration glomérulaire. G : stades.
ACR : rapport albumine/créatinine urinaires

Le diagnostic de MRC requiert une confirmation 3 mois après la première mesure. Les stades 1 et 2 ne seront considérés comme pathologiques qu'en présence d'une atteinte rénale supplémentaire, à savoir, le plus souvent une protéinurie ou une atteinte morphologique. Pour certains auteurs, le seuil diagnostique de DFG pour la MRC doit varier avec l'âge (1).

Au moment du diagnostic de la MRC, une imagerie rénale, que ce soit par échographie ou uroscanner, permettra d'exclure une cause post-rénale et/ou d'identifier une anomalie morphologique. L'imagerie permet aussi d'affiner le pronostic rénal du patient. Des petits reins à l'échographie, comme dans notre exemple, laissent peu de place au doute quant au sombre devenir néphrologique du patient. En fonction du bilan biologique et du degré de protéinurie, le patient peut être classé en stade de gravité (voir **Tableau II**). Le recours à une éventuelle biopsie rénale à visée diagnostique et pronostique sera discuté avec le néphrologue (2, 5).

La collaboration entre le médecin généraliste et le néphrologue reste primordiale pour une prise en charge optimale du patient, ce qui, en Belgique, est formalisé, notamment, par l'existence du «trajet de soins insuffisance rénale chronique».

CONCLUSION

Le diagnostic de la MRC reste difficile car les symptômes n'apparaissent, dans la grande majorité des cas, qu'à un stade très tardif de la maladie. L'anamnèse doit être la plus complète possible. À tout moment de la prise en charge de la MRC, les résultats des examens sanguins et urinaires sont fondamentaux.

BIBLIOGRAPHIE

- Delanaye P, Jager KJ, Bökenkamp A et al. CKD: a call for an age-adapted definition. *J Am Soc Nephrol* 2019;**30**:1785-805.
- Bovy C, Delanaye P, Jouret F, Krzesinski JM. Nouveautés thérapeutiques en Néphrologie: 10 ans d'avancées. *Rev Med Liege* 2020;**75**:336-43.
- Ghuysen C, Neuville M, Krzesinski JM, Jouret F. Diagnostic différentiel des kystes rénaux: importance de l'approche génétique. *Rev Med Liege* 2019;**74**:580-5.
- Weekers L, Krzesinski JM. La néphropathie diabétique. *Rev Med Liege* 2005;**60**:479-86.
- Mendes S, Delanaye P, Mariat C. Exploration d'une insuffisance rénale. *Rev Prat* 2017;**67**:e31-e41.
- Delanaye P, Cavalier E, Maillard N et al. La créatinine: d'hier à aujourd'hui. *Ann Biol Clin (Paris)* 2010;**68**:531-43.
- Inker LA, Eneanya ND, Coresh J et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med* 2021;**385**:1737-49.
- Delanaye P, Bouquegneau A, Moranne O, Cavalier E. Comment estimer la filtration glomérulaire dans le contexte de l'adaptation posologique de médicaments? *Rev Med Suisse* 2020;**16**:1489-93.
- Pottel H, Bjork J, Courbebaisse M, et al. Development and validation of a modified full age spectrum creatinine-based equation to estimate glomerular filtration rate. A cross-sectional analysis of pooled data. *Ann Intern Med* 2021;**174**:183-91.
- Delanaye P, Krzesinski JM. Estimation du débit de filtration glomérulaire en 2014. *Rev Med Liege* 2014;**69**:47-52.
- Agarwal R, Delanaye P. Glomerular filtration rate: when to measure and in which patients? *Nephrol Dial Transplant* 2019;**34**:2001-7.
- Delanaye P, Résimont G, Bigot-Corbel E, Cavalier E. Protéinuries et bandelettes urinaires: une technique simple d'interprétation compliquée. *Ann Biol Clin (Paris)* 2018;**76**:617-26.
- Résimont G, Gadisseur R, Lutteri L, et al. Comment j'explore... une protéinurie. *Rev Med Liege* 2019;**73**:519-25.
- Georges B, Huart J, Krzesinski JM, Jouret F. Intérêt du dépistage et du traitement de l'acidose métabolique chez l'insuffisant rénal chronique. *Rev Med Suisse* 2018;**14**:1455-8.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Delanaye P, Service de Néphrologie, CHU Liège, Belgique.
Email : pdelanaye@chuliege.be