

Maladie rénale chronique (MRC)



Apport du dépistage fréquent d'albuminurie chez les patients à risque de maladie rénale chronique

Introduction

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une complication grave de diverses pathologies, telles que le diabète, l'hypertension et l'obésité. L'IRC est un facteur de mortalité prématurée et de diminution de la qualité de vie des personnes touchées, elle nécessite une prise en charge lourde et conséquente en termes de dépenses de santé. En effet, au fur et à mesure que l'IRC progresse vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant de recourir à des thérapies de substitution rénale, le coût des traitements augmente également.

La détection précoce des lésions rénales par un dépistage fréquent des patients à risque pourrait aider à lutter contre l'IRC. Des données économiques démontrent le bénéfice des analyses urinaires de routine dans l'amélioration du dépistage, du diagnostic et de la surveillance des troubles rénaux.

Maladie rénale chronique

L'IRC est un trouble systémique résultant de diverses maladies. Elle est caractérisée par des anomalies persistantes de la structure et/ou de la fonction rénale, présentes depuis plus de trois mois. La classification de l'IRC est déterminée par le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et par l'albuminurie [1].

Facteurs de risque de l'insuffisance rénale chronique

Les facteurs de risque de l'IRC peuvent être différenciés en facteurs initiaux qui provoquent le déclenchement de l'IRC et en facteurs évolutifs qui favorisent la progression de l'IRC vers l'insuffisance rénale terminale. [2].

Les principaux facteurs d'apparition de l'IRC sont le diabète et l'hypertension, qui sont à l'origine d'environ deux tiers de tous les cas d'insuffisance rénale chronique [2]. Outre ces facteurs, l'obésité, les obstructions persistantes des voies urinaires, les infections chroniques basses de l'appareil urinaire, la néphrite interstitielle, la glomérulonéphrite, la polykystose rénale, certaines tumeurs, mais aussi l'âge, l'origine ethnique et les antécédents familiaux d'IRC peuvent être des facteurs de risque initiaux [3].

La protéinurie, l'hypertension, l'origine ethnique afro-américaine, un apport élevé en protéines, l'obésité, l'anémie, la dyslipidémie, le tabagisme, les néphrotoxiques et les maladies cardiovasculaires peuvent être quant à eux des facteurs classiques de progression.

En outre, des études récentes ont révélé des facteurs et des marqueurs de progression supplémentaires, tels que l'adiponectine, l'adrénomoduline, la lipocaline associée à la gélatinase des neutrophiles (NGAL), certains polymorphismes génétiques, etc. [2].

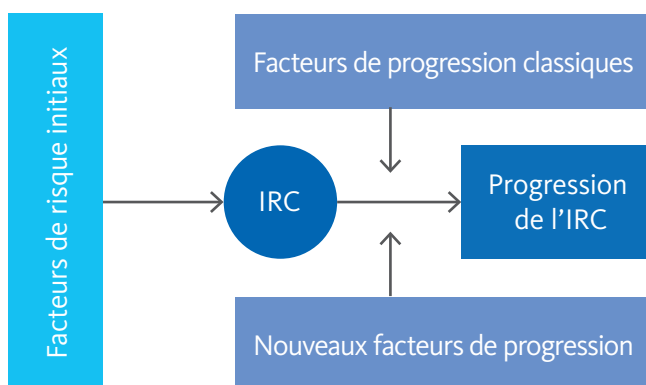


Fig. 1 Facteurs de risque et de progression de la maladie rénale chronique [2].

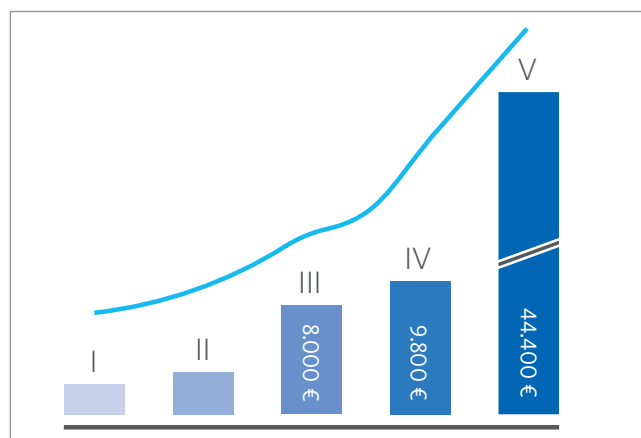


Fig. 2 Coût annuel du traitement par patient atteint d'IRC et stade de progression de l'IRC – Cas de l'Allemagne [d'après 6].

Prévalence de l'IRC

L'IRC fait peser un lourd fardeau sur la santé mondiale par ses effets directs sur la mortalité et la morbidité, ainsi que par ses effets indirects en augmentant le risque de maladies cardiovasculaires.

En 2017, 697,5 millions de cas de maladie rénale chronique tous stades confondus ont été signalés, ce qui reflète une prévalence mondiale de 9,1 % et 1,2 million de décès ont été directement attribués aux MRC. Par rapport à 1990, la prévalence mondiale tous âges confondus a augmenté de 29,3 % et le taux de mortalité tous âges confondus a augmenté de 41,5 %.

Il est intéressant de noter qu'une forte proportion des cas d'IRC est corrélée à des indices sociodémographiques (ISD) faibles et moyens, ce qui entraîne des complications supplémentaires, car ces régions sont souvent limitées en ressources pour le diagnostic et le traitement de l'IRC.

De plus, l'IRC a un fort impact sur la qualité de vie. En 2017, elle a causé 35,8 millions d'années de vie ajustées sur l'incapacité (AVAI), la néphropathie diabétique représentant près d'un tiers des AVAI. [4].

Dépenses de l'assurance maladie et coûts sociaux de l'IRC

En plus de la diminution de la qualité de vie des patients atteints, la progression de l'IRC a des effets considérables sur les coûts des traitements médicaux, sur les dépenses de santé et sur plus généralement la société (Evans and Taal 2011).

Cette situation est favorisée par l'augmentation du nombre d'admissions à l'hôpital, le traitement des symptômes liés à l'IRC, les maladies connexes et la nécessité de recourir à des traitements de substitution rénale (TSR) à vie, tels que l'hémodialyse et/ou la transplantation rénale, en raison de la progression continue de l'IRC.

Le coût des soins individuels augmente de façon exponentielle avec le stade de progression de l'IRC [5]. En Allemagne, les

dépenses annuelles individuelles de santé attribuables à l'IRC étaient de 8 030 € au stade 3, de 9 760 € au stade 4 et de 44 374 € au stade 5 sous dialyse [6]. En 2017, en France, selon un rapport de la cour des comptes, les dépenses d'assurance maladie pour les patients atteints d'IRC terminale étaient de 4,18 Md€ (prévisions de 5Md€ à l'horizon 2020).

Projection

L'augmentation de la prévalence de l'IRC au cours des dernières décennies est également liée à l'évolution de la prévalence de l'hypertension et du diabète, principaux facteurs de risque de l'IRC. Depuis 1990, les cas d'hypertension (pression artérielle systolique de 140 mm Hg ou plus) ont augmenté de 18,5 % en 2015 [7] et ceux de diabète de 41 % [8].

Diverses études prévoient une augmentation de la prévalence de l'IRC [9, 10], ce qui souligne la nécessité d'un dépistage fréquent des patients à risque.

Biologie urinaire et diagnostic des IRC

L'urine est un échantillon de prédilection pour la recherche des troubles liés à l'IRC, notamment la présence de protéines, d'albumine et de créatinine, permettant ainsi la détermination des ratios normalisés albumine-créatinine (A/C) et protéine-créatinine (P/C).

Tableau 1 Valeurs de référence dans les échantillons urinaires

Paramètres	Valeurs de référence
PRO Protéine	< 30 mg/dL
CRE Créatinine	1,0 – 1,5 mg/24 h
PCR Ratio Protéine/Créatinine	<150 mg/g Cre
ACR Ratio Albumine/Créatinine	< 30 mg/g Cre

Protéinurie

Une concentration anormalement élevée de protéines dans les urines est d'origine pathologique si elle est persistante. Selon la cause et les structures néphrologiques touchées, la protéinurie pathologique peut être différenciée en protéinurie pré-rénale, rénale ou post-rénale [11].

Albumine

C'est l'une des protéines les plus abondantes et elle est cruciale pour l'homéostasie. Avec un poids moléculaire 66 kDa, l'albumine a la possibilité de traverser modérément la barrière sang-urine, avant la réabsorption du filtrat glomérulaire par les cellules épithéliales des tubes rénaux proximaux [12]. Lorsque les glomérules sont endommagés, par exemple à cause de l'IRC, l'albuminurie augmente.

Une albuminurie, même faible, peut donc être un signe précoce de lésions glomérulaires et de maladie rénale chronique. En effet, plus de 50 % des cas de maladie rénale chronique ne sont pas détectés si l'albuminurie n'est pas prise en compte [13]. En outre, l'albuminurie persistante est le principal marqueur des lésions rénales et est essentielle pour surveiller les fluctuations de la protéinurie.

L'urine présentant une grande variabilité physiologique, tant au niveau de sa composition biochimique que de sa quantité, les taux de protéines et d'albumine doivent être normalisés afin d'éviter des résultats faussement bas ou faussement élevés. On peut y remédier en analysant les urines collectées sur 24 heures ou en établissant une corrélation avec la créatinine urinaire.

Créatinine

C'est un catabolite du métabolisme protéique qui est sécrété par le rein avec un taux constant de 1,0 à 1,5 mg par 24 heures, selon l'âge et la masse musculaire, mais indépendant du volume total d'urine. Ainsi, les ratios albumine-créatinine (ACR) et protéine-créatinine (PCR) permettent une estimation plus fiable de l'augmentation de l'excrétion protéique.

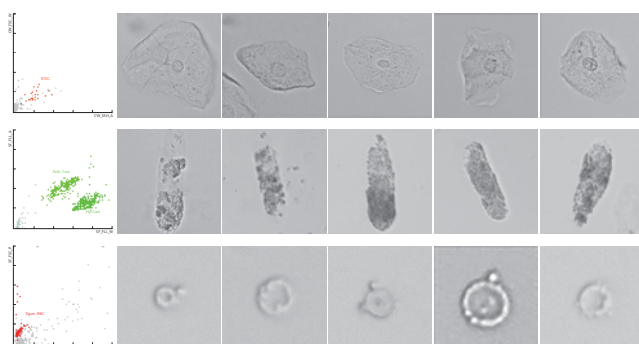


Fig. 3 Observation de particules urinaires liées à une maladie rénale chronique, notamment des cellules épithéliales des tubules rénaux (RTEC, première ligne), des cylindres hyalins et pathologiques (deuxième ligne) et des globules rouges dysmorphiques (troisième ligne). Scattergrammes obtenus par analyse sur UF-5000 ; images cellulaires obtenues par analyse sur UD-10.

Etude des cellules urinaires

En plus de la détection des composants moléculaires de l'urine, les particules cellulaires et acellulaires du sédiment urinaire peuvent être détectées par fluorocytométrie en flux afin de soutenir le diagnostic des atteintes rénales.

Cellules tubulaires rénales (RTEC)

Elles recouvrent les tubules rénaux, du tubule proximal au tubule distal en passant par l'anse de Henlé. Ces cellules épithéliales jouent un rôle essentiel dans la régénération rénale, mais libèrent également des molécules pro-inflammatoires qui favorisent l'évolution de la maladie rénale chronique [14].

Bien que quelques RTEC puissent être présentes dans l'urine d'individus sains en raison d'une exfoliation normale, la présence de ce type de cellules est très souvent symptomatique d'une maladie rénale active ou d'une lésion tubulaire [15].

Cylindres urinaires

Ils sont le résultat de la précipitation et de l'agrégation d'une glycoprotéine, l'uromoduline, également connue sous le nom de protéine Tamm-Horsfall [16]. Cette protéine est exclusivement synthétisée par les cellules de la branche ascendante de l'anse de Henlé [17]. Les cylindres pathologiques révèlent des lésions rénales, notamment les cylindres érythrocytaires dans les cas de glomérulonéphrite proliférative, les cylindres leucocytaires dans les cas de pyélonéphrite ou de néphrite interstitielle, les cylindres graisseux dans les maladies avec protéinurie, les cylindres granuleux et les cellules tubulaires rénales dans de nombreuses néphropathies [1].

Hématies dysmorphiques

Elles sont observées lors des hématuries. Contrairement aux GR isomorphes dont la morphologie est uniforme et qui résultent d'hémorragies du bassinet, de l'uretère ou de la vessie, les GR dysmorphiques présentent des déformations provenant des altérations glomérulaires [18]. Les systèmes UF-4000/UF-5000 détectent avec précision les GR et met en évidence la présence de GR isomorphes et dysmorphiques [19], ce qui permet de déterminer si l'hématurie est d'origine glomérulaire ou non glomérulaire.

Permettre un dépistage fréquent de l'IRC grâce aux analyses urinaires de routine

Diverses technologies et systèmes analytiques sont disponibles pour évaluer à la fois la protéinurie et l'albuminurie. Alors que la bandelette urinaire est généralement considérée comme peu sensible et peu spécifique, les tests immunologiques sont couramment utilisés pour quantifier l'albuminurie.

Les dosages radio-immunologiques, l'immunonéphélométrie et l'immunoturbidimétrie peuvent détecter l'albumine urinaire à partir de 16 µg/L, 2 mg/L ou 6 mg/L, respectivement. La chromatographie liquide à haute performance (HPLC), avec une limite de détection de 2 mg/L, présente des avantages, car contrairement aux autres tests, elle détecte différentes variétés d'albumine, notamment l'albumine intacte, les fragments d'albumine, les agrégats d'albumine et d'autres formes immunoréactives [20].

Nouvelles technologies et bandelettes urinaires

La bandelette urinaire, bien que souvent utilisée à des fins de dépistage, a démontré de faibles sensibilités et spécificités pour de nombreuses pathologies urinaires. Dans le contexte de l'albuminurie, des limites de détection médiocres > 30 mg/L ont été signalées [21], ce qui remet en question la capacité des tests sur bandelettes à différencier avec précision l'albuminurie physiologique et pathologique.

Le remplacement des caméras LED classiques par des capteurs dotés de la technologie CMOS (complementary metal oxide semiconductor) a permis d'améliorer considérablement la mesure réflectométrique de l'albumine à l'aide de bandelettes urinaires. Les capteurs CMOS sont bien connus dans les applications d'imagerie industrielle, et sont aujourd'hui largement utilisés dans les instruments de diagnostic moléculaire [22]. Le semi-conducteur convertit les photons absorbés, réfléchis par la bande de test en signaux électriques grâce aux électrons libérés, reconnaissant ainsi trois longueurs d'onde différentes selon le code couleur RVB.

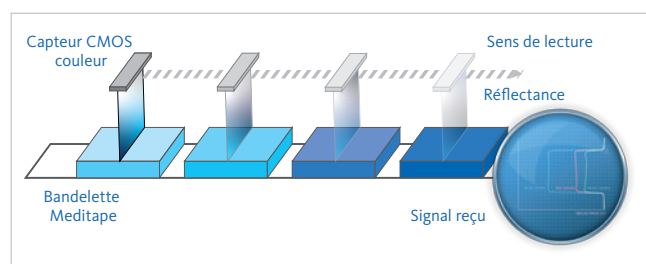


Fig. 4 Technologie des capteurs CMOS pour une meilleure lecture par réflectométrie des bandelettes urinaires

Une technologie semi-quantitative avec des performances équivalentes au quantitatif

L'utilisation des bandelettes Meditape 11A sur l'UC-3500 et la technologie de son capteur CMOS ont démontré la possibilité de détecter et de quantifier de manière très sensible l'albuminurie grâce à un test simple. En utilisant les données brutes de réflectance, les concentrations d'albumine ne sont pas uniquement classées, mais quantifiées avec une limite de détection (LdD) très basse (5,5 mg/L) [23].

Une corrélation parfaite entre les concentrations d'albumine obtenues par immunonéphélométrie et par bandelette urinaire confirme la fiabilité des valeurs obtenues avec les bandelettes Meditape (Fig. 5). Le calcul automatique de l'ACR (Fig. 6) permet de réduire davantage les valeurs d'albumine faussement élevées. Ainsi, pour la première fois, une bandelette utilisant un réactif coloré permet d'effectuer des tests quantitatifs dans la zone de valeurs correspondant à une albuminurie légèrement augmentée et en dessous, avec une limite de détection (LD) comparable à celle des tests d'albuminurie basés sur l'HPLC et l'immunologie [24].

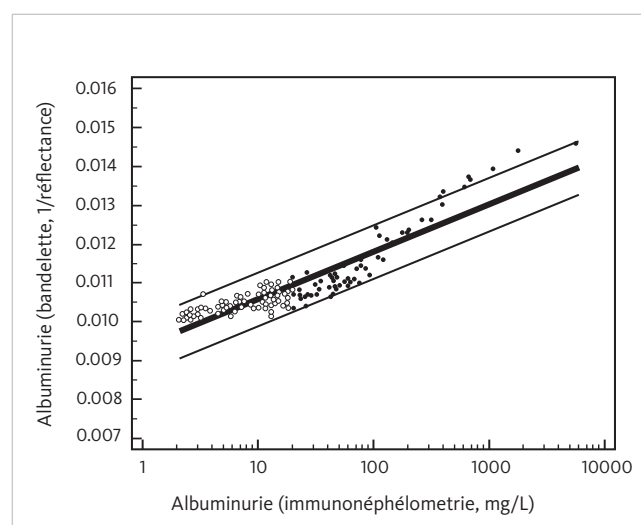


Fig. 5 Analyse de régression de l'albuminurie déterminée à l'aide de bandelettes Meditape 11A et de l'immunonéphélométrie. Les points blancs représentent les échantillons présentant des valeurs normales, les points noirs représentent les échantillons dépassant les valeurs normales [23].

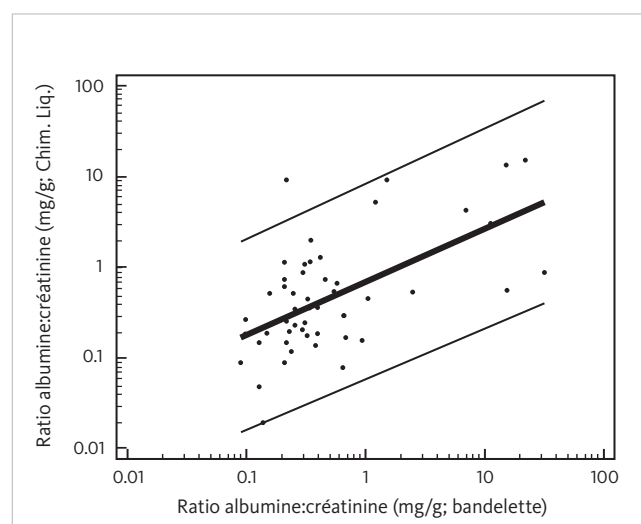


Fig. 6 Analyse de régression du ratio albumine/créatinine urinaire à l'aide des bandelettes réactives Meditape 11A et de la chimie liquide [23].

Le dosage de l'albuminurie par bandelette en passe de remplacer les technologies quantitatives ?

Une étude a été récemment menée afin d'évaluer s'il était possible d'utiliser un outil semi-quantitatif comme une bandelette urinaire, utilisant une réaction chimique colorée, pour décider ou non de la nécessité d'avoir recours à un dosage quantitatif de l'albuminurie et du ratio A/C.

L'ACR obtenu à partir d'une détection semi-quantitative s'est avéré être un test fiable pour identifier les patients sans valeurs d'albuminurie pathologiques, permettant d'éviter une analyse quantitative. Dans le cadre du laboratoire ayant mené cette étude, l'utilisation de bandelettes réactives Mediatepe 11A en combinaison avec le système automatisé UC-3500 [Fig. 8] a permis de réduire les mesures quantitatives de l'albumine d'environ 40 %. En effet, la bandelette est utilisée en systématique pour chaque patient nécessitant une analyse urinaire. [25].

La mise en œuvre du dépistage de l'albuminurie sur bandelettes urinaires a donc non seulement un impact positif sur le flux de travail du laboratoire, mais permet également de réaliser des économies importantes qui sont réinvesties dans le dépistage fréquent de l'albuminurie chez les patients présentant un risque de développer une IRC [25, 26].

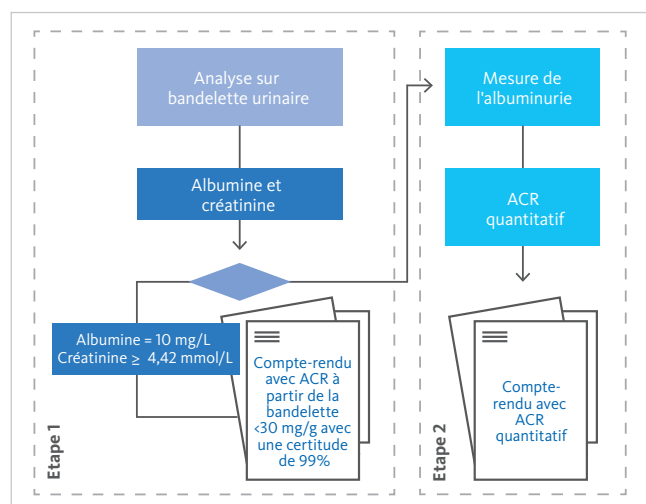


Fig. 7 Amélioration du flux de travail relatif au dépistage de l'albuminurie grâce au remplacement partiel des technologies de mesure quantitative [25].

Détection précoce dans le cadre d'un examen de santé primaire de routine

Dans le contexte des soins de santé primaires, la détection précoce de l'IRC a été évaluée récemment, en comparant les performances de l'examen de la protéinurie par bandelette et du ratio A/C. Les deux paramètres ont été évalués en combinant la bandelette urinaire

Mediatepe 11A et l'analyseur UC-3500. Conformément à la directive KDIGO [1], l'albuminurie a été définie lorsque le ratio A/C sur bandelette était ≥ 30 mg/g et la protéinurie sur bandelette lorsque « $\geq$ traces » ou ratio P/C ≥ 150 mg/g.

L'évaluation du risque d'IRC, en utilisant la protéinurie ou le ratio P/C, en comparaison avec un test de dépistage basé sur le ratio A/C, a révélé une concordance modérée ($\kappa = 0,567$) et substantielle ($\kappa = 0,683$), respectivement. Plus de 30 % des cas étudiés présentaient un risque modérément accru d'IRC lors du dépistage par le ratio A/C, mais étaient négatifs d'après la protéinurie et le ratio P/C. La sous-estimation du risque d'IRC causée par la détermination exclusive de la protéinurie et du ratio P/C exige donc que l'on envisage la prise en compte du ratio A/C déterminé à partir des bandelettes urinaires. Cela permettrait de dépister l'IRC à des stades précoces et asymptomatiques dans le cadre des soins primaires [27].

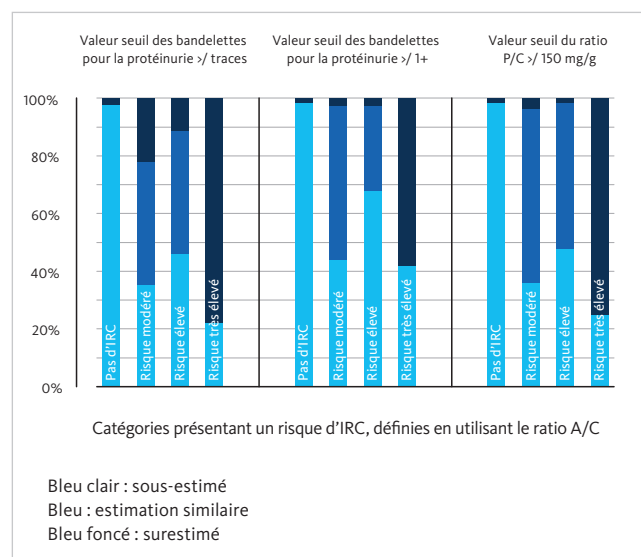


Fig. 8 Évaluation des performances de classification par groupe à risque d'IRC en utilisant la protéinurie, en comparaison d'une classification en utilisant le ratio A/C [27].

Utiliser le ratio A/C fourni par des bandelettes urinaires comme moyen de dépistage dans les centres de santé

L'IRC étant un fardeau de plus en plus lourd à porter dans les pays en développement dont l'indice de développement social est faible [4], il est de la plus haute importance de trouver des solutions de dépistage rentables. Avec les Mediatepe 12S et le lecteur de bandelettes semi-automatisé UC-1000, la technologie CMOS est également disponible en tant que solution de biologie délocalisée.

Une évaluation récente des performances diagnostiques de l'UC-1000 a démontré une grande précision du ratio A/C dans le cadre du dépistage précoce de l'IRC et en comparaison avec les tests immunoturbidimétriques. Une sensibilité de 0,79, une spé-

cificité de 0,84, une valeur prédictive positive de 0,39 et une valeur prédictive négative de 0,97 permettent d'exclure de manière fiable l'albuminurie, tandis que les cas suspects d'albuminurie doivent être confirmés par des tests immunologiques. La sensibilité s'est améliorée jusqu'à 0,89, dans les échantillons provenant de personnes souffrant de diabète, d'hypertension, d'infections par le VIH ou d'un âge supérieur à 65 ans [28].

Les très bonnes performances diagnostiques de cette solution de biologie délocalisée permettent non seulement d'exclure l'albuminurie, mais aussi de réduire le nombre de dépistages inutiles de l'albuminurie et de mettre en place un dépistage fréquent de l'IRC dans les centres de santé.

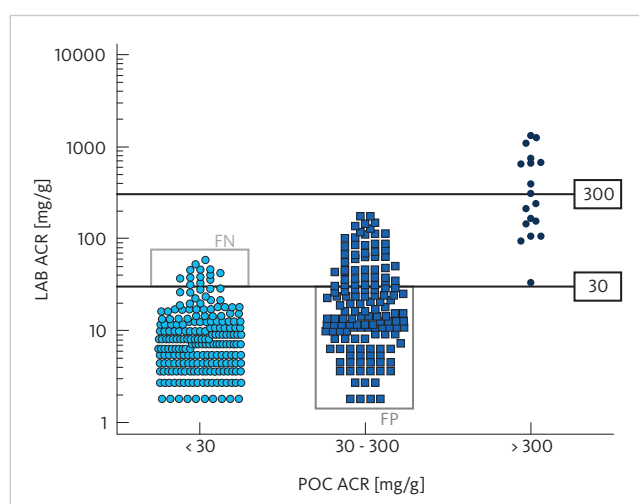


Fig. 9 Concordance entre la mesure de l'ACR sur UC-1000, comparée aux méthodes immunochimiques. LAB ACR : ACR déterminé par un test quantitatif immunochimique. POC ACR : ACR obtenu à partir du système UC-1000. FN : Faux-négatif. FP : Faux-positif. [28].

Références

- [1] **KDIGO (2012):** Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
- [2] **Kronenberg F (2009):** Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression. *Nat Rev Nephrol* 5(12): 677–89.
- [3] **Taal M and Brenner BM (2006):** Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: developing renal risk scores. *Kidney Int* 70: 1694–1705.
- [4] **GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (2020):** Global, regional, and national burden of chronic kidney disease 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 395: 709–33.
- [5] **Golestaneh L et al. (2017):** All-Cause Costs Increase Exponentially with Increased Chronic Kidney Disease Stage. *Am J Manag Care* 23(10): AM J Manag Care 23(10): 163–172
- [6] **Gandjour A et al. (2020):** Costs of patients with chronic kidney disease in Germany. *PLoS One* 15(4): e0231375.
- [7] **Forouzanfar MH et al. (2017):** Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115mmHg, 1990–2015. *JAMA* 317(2): 165–182
- [8] **Khan MAB et al. (2020):** Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *Journal of Epidemiology and Global Health* 10(1): 107–111
- [9] **Kainz A, Hronsky M, Stel VS, Jager KJ, Geroldinger A, Dunkler D, Heinze G, Tripepi G and Oberbauer R (2015):** Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. *Nephrol Dial Transplant* 30: iv113–iv118.
- [10] **Hoerger TJ et al. (2015):** The future burden of CKD in the United States: a simulation model for the CDC CKD Initiative. *Am J Kidney Dis* 65(3): 403–11.
- [11] **Cassia MA et al. (2016):** Proteinuria and albuminuria at point of care. *Point of Care* 2(1): e8–e16
- [12] **Russo et al. (2007):** The normal kidney filters nephrotic levels of albumin that is retrieved by the proximal tubule cell: Retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int* 71: 504–513.
- [13] **Park JI et al. (2017):** Comparison of urine dipstick and albumin:creatinine ratio for chronic kidney disease screening: a population-based study. *PLoS One* 12: e0171106.
- [14] **Schnaper HW (2017):** The Tubulointerstitial Pathophysiology of Progressive Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 24(2): 107–116.
- [15] **Schumann GB and Colón VF (1980):** Urine cytology. Part II: renal cytology. *Am Fam Physician* 21(4): 102–6.
- [16] **Bachmann S et al. (1985):** Ultrastructural localization of Tamm-Horsfall glycoprotein (THP) in rat kidney as revealed by protein A-gold immunocytochemistry. *Histochemistry* 83(6): 531–538
- [17] **Fairley JK et al. (1983):** Protein composition of urinary casts from healthy subjects and patients with glomerulonephritis. *Br Med J* 287(6408): 1838–1840
- [18] **Fairley KF and Birch DF (1982):** Haematuria: a simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Int* 21: 105–108.
- [19] **Yu Chu-Su et al. (2017):** Enhancing the Detection of Dysmorphic Red Blood Cells and Renal Tubular Epithelial Cells with a Modified Urinalysis Protocol. *Sci Rep* 7: 40521.
- [20] **Busby DE and Bakris GL (2004):** Comparison of commonly used assays for the detection of microalbuminuria. *J Clin Hypertens* 6 (11 Suppl 3): 8–12
- [21] **Decavele AS et al. (2012):** A sensitive test strip based albuminuria screening assay. *Clin Chem Lab Med* 50(4): 673–678
- [22] **Devadhasan JP and Kim S (2015):** Label free quantitative immunoassay for Hepatitis B. *Nanosci Nanotechnol* 15(1): 85–92.
- [23] **Delanghe JR et al. (2017):** Sensitive albuminuria analysis using dye-binding based test strip. *Clin Chim Acta* 471: 107–112
- [24] **Oyaert M and Delanghe JR (2019):** Semiquantitative, Fully Automated Urine Test Strip Analysis. *J Clin Lab Anal* 33(5): e22870
- [25] **Salinas M et al. (2019):** Urinary albumin strip assay as a screening test to replace quantitative technology in certain conditions. *Clin Chem Lab Med* 57(2): 204–209
- [26] **Herráz Carrera Ó and Jarabon Bueno MDM (2020):** Cost analysis of the automated examination of urine with the Sysmex UN-Series™ in a Spanish population. *Pharmacoecon Open* 4: 605–613.
- [27] **Nah EH et al. (2021):** Screening of Chronic Kidney Disease in Primary Health: Comparison of the Urine Dipstick Albumin-to-Creatinine Ratio and Dipstick Proteinuria. *Ann Public Health Reports* 5(1): 152–159
- [28] **Curran S et al. (2021):** Diagnostic accuracy of semiquantitative point of care urine albumin to creatinine ratio and urine dipstick analysis in a primary care resource limited setting in South Africa. *BMC Nephrology* 22: 103